

Akceptacja
[Signature]



POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
W SZCZECINIE
KLINIKA GINEKOLOGII, ENDOKRYNOLOGII
I ONKOLOGII GINEKOLOGICZNEJ
71-252 Szczecin, ul. Unii Lubelskiej 1
tel./fax +48 91 425 05 41

Recenzja

Rozprawy doktorskiej lekarz Katarzyny Miłanowskiej z II Katedry i Kliniki Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pt. „Skuteczność leczenia niewydolności cieśniowo-szyjkowej za pomocą pessarium”

Poród przedwczesny jest dużym problemem medycznym, psychologicznym i socjoekonomicznym. W różnych krajach odsetek porodów przedwczesnych wahał się od 4 do 16% dzieci urodzonych w 2020 roku. Pomimo stwierdzonego spadku odsetka porodów przedwczesnych ich powikłania nadal są główną przyczyną zgonów dzieci poniżej piątego roku życia, a także niepełnosprawności, tak ruchowej jak i psychicznej, która wymaga kosztownej i długotrwałej rehabilitacji często do końca życia. Koszty leczenia dzieci bardzo i skrajnie przedwcześnie urodzonych są znacznie wyższe, a efekty tego leczenia znacznie gorsze, dlatego leczenie porodu przedwczesnego prowadzące do przedłużenia czasu trwania ciąży na ogromne znaczenie. Z czynników ryzyka porodu przedwczesnego należy wymienić: demograficzne, położnicze i ginekologiczne oraz związane z obecną ciążą. Wśród położniczo-ginekologicznych najważniejsze to przebiecie porodu przedwczesnego w wywiadzie, stan po mechanicznym rozszerzeniu kanału szyjki z powodu operacyjnej terminacji ciąży, stan po konizacji szyjki macicy, oraz patologie związane ze zmianami anatomicznymi i histologicznymi, często genetycznie uwarunkowane, prowadzące do niewydolności cieśniowo-szyjkowej.

Leczenie niewydolności cieśniowo-szyjkowej to metody chirurgiczne- zakładanie różnego rodzaju szwów na szyjkę macicy, leczenie farmakologiczne i metody mechaniczne czyli zakładanie pesarium kołnierzewego. Ta ostatnia

wprowadzona została do leczenia w latach pięćdziesiątych ubiegłego wieku a w Polsce w latach dziewięćdziesiątych. Przez kilkanaście następnych lat była stosunkowo popularna, lecz ostatnio wydaje się jest rzadziej stosowana głównie ze względu na sprzeczne doniesienia co do jej skuteczności w piśmiennictwie naukowym. Z drugiej strony jest to metoda minimalnie inwazyjna, prosta i dająca mniej powikłań w porównaniu z metodami operacyjnymi. Dlatego temat pracy doktorskiej lekarz Katarzyny Milanowskiej uważam za bardzo interesujący a wybór tego tematu za trafny i aktualny.

Rozprawa doktorska liczy 94 stron druku komputerowego, w tym 10 rycin oraz 16 tabel. Układ pracy jest typowy. Składa się ona ze spisu treści, spisu rycin i tabel, wykazu użytych skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, wstępu, założeń i celu pracy, materiału i metodyki badań, wyników badań, omówienia wyników i dyskusji, wniosków i piśmiennictwa, oraz załącznika zawierającego zgodę Komisji Bioetycznej.

Streszczenie w języku polskim i angielskim napisane jest poprawnie i ujmuje najważniejsze informacje z poszczególnych części rozprawy.

We wstępie, który liczy aż 32 strony autorka opisuje kolejno anatomie szyki macicy wraz z jej budowa histologiczną. Po opisie histologii ponownie wraca do anatomii opisując unaczynienie krwionośne i limfatyczne, więzadła i unerwienie narządu. Następnie szczegółowo zajmuje się fizjologiczną rolą szyki macicy ze szczególnym uwzględnieniem jej roli w czasie ciąży i porodu. Zwraca uwagę na znaczenie macierzy pozakomórkowej i jej składu: kolagenu, wody, proteoglikanów, hialuronianu i elastyny. Szczegółowo opisuje każdy z tych składników osobno. Kolejnym podrozdziałem wstępu jest poród przedwczesny, którego jedną z przyczyn jest niewydolność cieśniowo-szyjkowa. Zwraca uwagę na aspekty socjoekonomiczne porodów przedwczesnych na Świecie, czynniki

ryzyka, w tym czynniki infekcyjne, które opisuje bardzo drobiazgowo co zdaniem recenzenta odbiega od tematu pracy. Następnie skupia się na leczeniu porodu przedwczesnego.

Kolejnym rozdziałem wstępu jest ściśle związana z tematem pracy niewydolność cieśniowo-szyjkowa. Doktorantka podaje definicje i epidemiologie tego schorzenia, jej patofizjologie, czynniki ryzyka takie jak chirurgiczny uraz szyjki macicy, wrodzony niedobór kolagenu i elastyny, zespół Ehlersa Danlosa i wady rozwojowe macicy. Proponuje metody profilaktyki wystąpienia niewydolności cieśniowo-szykowej. Podaje jej objawy i proponuje diagnostykę ze szczególnym uwzględnieniem badania USG, które to badanie było także podstawą rozpoznania w pracy doktorskiej lek. Katarzyny Milanowskiej. Nadmienia o wykorzystaniu nowej metody badania ultrasonograficznego – elastografi. Cała ta część wstępu świadczy o wszechstronnej i aktualnej wiedzy doktorantki.

Następnym rozdziałem wstępu jest leczenie niewydolności cieśniowo-szykowej. Opisuje metody chirurgiczne w tym szew okrężny i wskazania do zakładania tego szwu oraz szew przezbrzusny. Drugą z metod szeroko opisaną przez doktorantkę jest pessarium kołnierzowe. Przeanalizowała Ona między innymi dane z piśmiennictwa dochodząc do wniosku, że wnioski z nich są różnicowane. Jedne wskazują na korzyści z zakładania pesarium, w innych korzyści są wątpliwe, a w jeszcze innych nie wykazano jakichkolwiek korzyści. Analizując poszczególne badania doktorantka zwraca uwagę, że populacja objęta badaniami jest heterogenna, wskaźnik usuwania pessariów inny, różne jest postępowanie wśród osób włączanych do badania np. stosowanie progesteronu, tokolizy czy glikokortykoidów, różny tydzień ciąży objęcia badaniem i założenia pessarium. Zwraca uwagę, że na wynik końcowy założenia

pessarium wpływ może mieć odpowiednie przeszkolenie i doświadczenie personelu medycznego. Na koniec omawia leczenie farmakologiczne, głównie progesteronem, a także leczenie farmakologiczne w skojarzeniu z założonym pesarium. Tutaj również w piśmiennictwie różne były kryteria włączenia, różne punkty końcowe, różne sposoby i różne dawki podawanych leków. Reasumując doktorantka stwierdziła, że do tej pory nie przeprowadzono randomizowanych badań porównujących szew szyjkowy, pessarium i progesteron i zapobieganie porodom przedwczesnym w mechanizmie niewydolności cieśniowo-szyjkowej jest złożonym i nadal aktualnym zagadnieniem. Wydaje się, że jest to wystarczający powód podjęcia przez doktorantkę badań w tym zakresie.

Celami pracy było:

1. Określenie, w jaki sposób charakterystyki pacjentek rozkładają się w zależności od czasu trwania ciąży w przypadkach zastosowania pessarium.
2. Identyfikacja sytuacji i czynników, w których założenie pessarium przyniosło spodziewane efekty – donoszenie ciąży.

W rozdziale materiał i metodyka doktorantka scharakteryzowała badaną grupę chorych. Badanie zaplanowano jako badanie prospektywne obejmujące wstępnie grupę około 300 pacjentek. Spośród 421 wszystkich zebranych w bazie danych ciężarnych włączono do badania 237 kobiet w ciąży pojedynczej, u których uzyskano pełną obserwację. Po przeprowadzeniu badania podmiotowego i przedmiotowego wykonano obrazowaną szyjki macicy w badaniu ultrasonograficznym przezpochwowym, sprawdzono wynik cytologii i posiew z kanału szyjki macicy, a po ocenie warunków anatomicznych w badaniu ginekologicznym dobierany był odpowiedni rozmiar pessarium kołnierzewego.

Kryteriami włączenia do badania było: ciąża pojedyncza, stwierdzenie w badaniu ultrasonograficznym przezpochwowym długości szyjki macicy ≤ 25 mm, aktualny (ważny 28 dni) jałowy wynik posiewu z kanału szyjki macicy badany w kierunku bakterii tlenowych, beztlenowych oraz grzybów, prawidłowy wynik badania cytologicznego, brak aktywnej czynności skurczowej w chwili przyjęcia do szpitala, brak aktywnego krwawienia z dróg rodnych, zachowana ciągłość błon płodowych. Kryteriami wyłączenia z badania było: ciąża mnoga, stwierdzenie nie jałowego wyniku posiewu z kanału szyjki macicy badanego w kierunku bakterii tlenowych, beztlenowych oraz grzybów, aktywna czynność skurczowa macicy, przedwczesne odpływanie płynu owodniowego, aktywne krwawienie z dróg rodnych, całkowite zgładzenie szyjki macicy, stan po operacjach szyjki macicy. Według recenzenta kryteria włączenia i wyłączenia z badania zostały dobrane bardzo trafnie. Trudno było natomiast wyłączyć z badania pacjentki, u których zastosowano farmakoterapie ze względu na przyczyny etyczne, to jest nie stosowanie leków u kobiet, u których były takie wskazania. Badanie polegało na obserwacji prospektywnej od momentu stwierdzenia niewydolności cieśniowo-szyjkowej do porodu. Pierwotnym punktem końcowym był tydzień ukończenia ciąży, wtórnym punktem końcowym była identyfikacja sytuacji i czynników, w których założenie pessarium przyniosło spodziewane efekty - donoszenie ciąży. W momencie włączenia do badania zebrano wywiad ginekologiczno-położniczy, który obejmował: wiek pacjentki, liczbę przebytych ciąż, liczbę przebytych porodów, liczbę przebytych poronień, przebyte porody przedwczesne, występowanie niewydolności cieśniowo-szyjkowej w poprzednich ciążach, tydzień ciąży w momencie rozpoznania i stosowanie leków. Przeanalizowano zawarte w historii choroby następujące parametry: długość szyjki macicy w momencie rozpoznania, stan ujścia wewnętrznego szyjki macicy, tydzień

trwania ciąży w momencie założenia pessarium, otrzymanie kursu sterydoterapii celem przyspieszenia dojrzałości płuc płodu, Przeanalizowano stosowanie leków w różnych kombinacjach: stosowanie samego fenoterolu, fenoterolu i jednego z innych niżej wymienionych leków, fenoterolu i kilku niżej wymienionych leków, stosowanie samego progesteronu czy leków spazmolitycznych, połączenia leków spazmolitycznych z progesteronem, zastosowania połączenia leków spazmolitycznych i kursu sterydoterapii, połączenia progesteronu z kursem sterydoterapii oraz przyjmowania leków spazmolitycznych, progesteronu i kursu sterydoterapii. Do opracowania wyników wykorzystano nowoczesne i zaawansowane metody statystyczne Posłużono się procedurą LIFETEST Systemu SAS, estymatorem Kaplana-Meiera, logistyczną analizą regresji i analizą Cox'a. Spośród wszystkich czynników charakteryzujących kobietę w chwili założenia pessarium (*index time*) wybrano, te które w niezależny względem siebie oraz niezależnie od pozostałych czynników związane były w sposób istotny w sensie statystycznym z ryzykiem skrócenia czasu trwania ciąży (opcja *forward selection* procedury PHREG). Utworzono w ten sposób modele wieloczynnikowe przy pomocy wieloczynnikowej analiza Cox'a (procedura PHREG). Ryzyko skrócenia czasu trwania ciąży wyrażano przy pomocy ilorazu zagrożeń HR (ang. *hazard ratio*) wraz z 95% przedziałem ufności.

W charakterystyce grupy podano, że średnia wieku wynosiła $30,4 \pm 4,5$ lat. Najmłodsza badana miała 17 lat, najstarsza 43 lata. 39,8% stanowiły pierwiastki, większość z badanej grupy stanowiły wieloródki (łącznie 60,2%). W wywiadzie wśród wieloródek 26,4% przebyło jedno poronienie, 9,8% dwa poronienia lub więcej. U 17,5% wieloródek stwierdzana była w poprzednich ciążach niewydolność cieśniowo-szyjkowa, 43,2% nie miało takiego wywiadu. 51,3% wieloródek nie miało w wywiadzie porodu przedwczesnego, u 8,6% był dodatni wywiad w

kierunku wystąpienia jednego lub więcej czynników ryzyka porodu przedwczesnego.

Wyniki przedstawiono w postaci tabel i rycin, które skomentowano w tekście. W momencie rozpoznania niewydolności cieśniowo-szyjkowej długość szyjki macicy mieściła się w granicach od 10 do 25mm. Rozpoznanie konieczności założenia pessarium było między 11 a 33 tygodniem trwania ciąży – po tygodniu od rozpoznania NCS zakładane było pessarium. Wyniki analizy statystycznej serii jednoczynnikowych analiz, wykazały, że wszystkie dane pochodzące z wywiadu okazały się istotnie (bądź na granicy istotności, powiązane były z ryzykiem skrócenia czasu trwania ciąży. Kobiety, które: były w co najmniej czwartej ciąży, przeżyły poronienie, z dodatnim wywiadem niewydolności cieśniowo-szyjkowej, bądź porodem przedwczesnym miały (w porównaniu z pozostałymi) miały prawie dwukrotnie zwiększone ryzyko skrócenia czasu trwania ciąży. Odsetek porodów przedwczesnych wzrastał wraz z coraz większą liczbą ciąż i wynosił 36% w grupie tych kobiet, które były w co najmniej czwartej ciąży. Odsetki porodów przedwczesnych u kobiet z niewydolnością cieśniowo-szykową w wywiadzie i u tych, które rodziły przedwcześnie wynosiły odpowiednio: 37 i 50% podczas, gdy u kobiet bez tych obciążeń odsetek porodów przedwczesnych wynosił 17%. Do czynników, które nie były istotnie powiązane z ryzykiem skrócenia czasu trwania ciąży należały: wiek oraz kształt, szerokość i długość ujścia wewnętrznego szyjki macicy. Natomiast zarówno długość szyjki macicy, oraz moment rozpoznania konieczności założenia pessarium były czynnikami istotnie wpływającymi na ryzyko skrócenia czasu trwania ciąży. Dłuższa szyjka macicy, późniejsze rozpoznanie konieczności założenia pessarium i samo późniejsze założenie pessarium były czynnikami zmniejszającymi ryzyko skrócenia czasu trwania ciąży. Ryzyka skrócenia czasu trwania ciąży u kobiet z długością szyjki

macicy 21 – 25 mm i 16 – 20 mm w porównaniu z tymi z najkrótszą szyjką macicy (10 – 15 mm) były mniejsze odpowiednio: 2.1 i 2.4 krotnie. Natomiast u kobiet, u których rozpoznano niewydolność cieśniowo-szyjkowa między: 18 – 22, 23 – 28 i 29 – 33 tygodniem ciąży ryzyko skrócenia czasu trwania ciąży było odpowiednio: 4.4, 3.7 i 2.9 krotnie mniejsze w porównaniu z tymi, u których NCS rozpoznano najwcześniej (między 11 a 17 tygodniem ciąży). Analiza związku podanego leku z ryzykiem skrócenia czasu trwania ciąży wykazała, że ciężarne, u których zdecydowano się na podanie fenoterolu (w porównaniu z pozostałymi ciężarnymi) miały ponad 3-krotnie większe ryzyko skrócenia czasu trwania ciąży. Nie stwierdzono analogicznej zależności dla pozostałych leków: spazmolitycznych, (progesteronu dopochwowo i glikokortykosteroidów). Ponad to stwierdzono, że grupy kobiet przyjmujące fenoterol z lekami spazmolitycznymi, progesteronem pv i glikokortykosteroidami miały zwiększone ryzyko skrócenia czasu trwania ciąży ponad 4-krotnie w porównaniu z tymi kobietami, które nie przyjmowały żadnych leków. Następnym wynikiem wartym wyróżnienia było to, że u wieloródek z porodem przedwczesnym w wywiadzie wskaźnik HR w ilościowej ocenie porodów przedwczesnych znalazł odzwierciedlenie w prawie 30% różnicy pod względem występowania porodów przedwczesnych w stosunku do grupy referencyjnej, oraz to że ryzyko skrócenia czasu trwania ciąży było istotnie wyższe wśród kobiet z najkrótszą szyjką macicy.

Najciekawszy z wyników dotyczy kobiet, u których założono pesarium i stosowano fenoterol. Okazuje się, że stosowanie fenoterolu (z jednym z pozostałych leków) w stosunku do kobiet nie przyjmujących tego leku wiązało się z wystąpieniem 50% porodów przedwczesnych (u pozostałych kobiet odsetek ten wynosił 18%). Natomiast w grupie ciężarnych przyjmujących fenoterol ze wszystkimi pozostałymi lekami wystąpiło aż 60% porodów przedwczesnych.

Analizując zmienne w momencie rozpoznania niewydolności cieśniowo-szyjkowej jako predyktory skrócenia czasu trwania ciąży doktorantka stwierdziła, że ryzyko skrócenia czasu trwania ciąży było w sposób nieistotny powiązane z wiekiem ciężarnych. Ryzyko to malało wraz z wiekiem. W całej grupie stwierdzono coraz mniejsze ryzyko skrócenia czasu trwania ciąży wraz z późniejszym rozpoznaniem. Także długość szyjki macicy w analizie na całej grupie ciężarnych wykazała istotne zmniejszanie się ryzyka skrócenia czasu trwania ciąży wraz z jej długością. W całej grupie kobiet nie znaleziono natomiast związku pomiędzy wymienionymi parametrami a ryzykiem skrócenia czasu trwania ciąży, jedynie w grupie pierwiastek, w której najszersze ujście wewnętrzne szyjki macicy (>9 mm) wiązało się z istotnie podwyższonym ryzykiem skrócenia czasu trwania ciąży. Podobne spostrzeżenie dotyczy długości rozwartego ujścia wewnętrznego szyjki macicy (ryzyko skrócenia czasu trwania ciąży było 3.74 i 2.07 krotnie większe w grupach kobiet z długością rozwartego ujścia wewnętrznego w granicach 0 – 11 mm i >11 mm).

W analizie wieloczynnikowej ryzyka skrócenia czasu trwania ciąży doktorantka stwierdziła, że wśród kobiet nie leczonych fenoterolem ryzyko skrócenia czasu trwania ciąży zwiększało się: prawie 4 krotnie u kobiet z szyjką macicy o długości 10 – 15 mm, prawie 4 krotnie, gdy niewydolność cieśniowo-szyjkowa rozpoznano pomiędzy 11 – 17 tygodniem ciąży, i prawie 3 krotnie u wieloródek z porodem przedwczesnym w wywiadzie. W całej grupie kobiet, w której leczenie fenoterolem potraktowano jako jedną z badanych zmiennych stwierdzono, wzrost ryzyka skrócenia czasu trwania ciąży: u kobiet z krótszymi szyjkami (prawie 3 krotny wzrost ryzyka na 10 mm), u kobiet z wczesnym rozpoznaniem niewydolności cieśniowo-szyjkowej (ponad 5 krotny wzrost przed 17 tygodniem ciąży), u kobiet, które rodziły przynajmniej 4 krotnie (ponad 2 krotny wzrost ryzyka)

Po wynikach następnym rozdziałem pracy doktorskiej jest dyskusja.

Doktorantka podnosi w niej po raz kolejny problem, że nadal pozostaje sprawą otwartą to, czy jedna z metod leczenia niewydolności cieśniowo-szykowej (założenie pessarium) jest właściwym sposobem zapobiegania porodowi przedwczesnemu. Zróżnicowany charakter wniosków z opracowań badających problem skuteczności pessarium w niewydolności cieśniowo-szykowej ma swoje źródło w zróżnicowanej metodologii badań - bardzo często wynikającej z ograniczeń natury etycznej. Przyczyn różnych wniosków w publikowanych pracach jest wiele. Jedną z nich jest stosowanie różnych kryteriów rozpoznania niewydolności cieśniowo-szykowej co obejmuje również moment ciąży, w którym dokonywane jest rozpoznanie, to że rozpoznanie tego schorzenia dokonywane jest w badaniach rutynowych pomiędzy 18, a 22 tygodniem ciąży, a innym razem do rozpoznania dochodzi na przygodnej wizycie pacjentki po stwierdzeniu objawów świadczących na jego występowanie. Dlatego doktorantka omawia wyniki swojej pracy pod kontem zastosowanej metodologii.

W Polsce są wytyczne co do leczenia niewydolności cieśniowo-szykowej za pomocą szwu szyjkowego i progesteronu dopochwowego. Jednakże pessarium jest nadal stosowaną metodą leczenia. Badania w tym zakresie są trudne gdyż praktycznie nie można przeprowadzić randomizowanych badań nie oferując żadnego leczenia ani placebo kobietom z ciążą pojedynczą, które zostały zidentyfikowane jako zagrożone porodem przedwczesnym

W następnej części dyskusji lek. Katarzyna Milanowska trafnie uzasadnia zastosowane w pracy kryteria włączenia i wyłączenia do badania celem znalezienia predyktorów dla ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego w jednorodnej grupie kobiet z niewydolnością cieśniowo-szykową. W pracy

doktorantka skupiła się na bardzo ściśle zdefiniowanej grupie kobiet i dlatego możliwe były do postawienia cele pracy. Porównuje swoje wyniki z wynikami otrzymanymi przez innych autorów wskazując po raz kolejny na różnice metodologiczne. Z porównania tego wyniku, że najciekawszym parametrem mogącym wpływać na ryzyko skrócenia czasu trwania ciąży powinna być długość szyjki macicy - chociażby z tego powodu, że wszystkie badane kobiety miały wg obecnej wiedzy krótką szyjkę macicy – o długości co najwyżej 25 mm, a więc były obciążone dużym ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego. Mimo, to okazało się, że wśród tych kobiet z krótkimi szyjkami macicy są takie, dla których ryzyko skrócenia czasu trwania ciąży jest niskie (około 20%) i takie, dla których ryzyko jest istotnie większe – prawie 3-krotnie. Z każdymi 10 mm długości szyjki macicy ryzyko skrócenia ciąży było 2-krotnie mniejsze. Dla szyjek macicy w przedziale 17-25 mm spodziewany odsetek porodów przedwczesnych został oszacowany na około 20% , natomiast w przedziale poniżej 17 mm owo ryzyko jest coraz większe. Wyraźnie została zaznaczona jest graniczna wartość długości szyjki – około 17 mm. Zastosowany model w którym rozważano związek przyjmowania fenoterolu z ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego na równi z innymi czynnikami ujawnił jeszcze jeden czynnik niezależnie od wymienionych związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PP. Tym czynnikiem okazała się duża szerokość rozwartego ujścia wewnętrznego co wydaje się niezwykle istotne.

Na koniec dyskusji lek. Katarzyna Milanowska wyraziła swój pogląd, z którym recenzent się zgadza, że wśród kobiet, u których rozpoznano niewydolność cieśniowo-szykową należy wyróżnić te, które będą wymagały szczególnej uwagi i kontroli lub zaproponować im pierwotnie inne metody leczenia ze względu na to, że występuje u nich jeszcze większe ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego.

snego niż wśród pozostałych ciężarnych z założonym pessarium. Kobiety te cechuje długość szyjki poniżej 18 mm w momencie rozpoznania, szerokie rozwieranie ujścia wewnętrznego, dodatni wywiad w kierunku porodu przedwczesnego i niewydolność cieśniowo-szykowa w poprzednich ciążach, wczesne wystąpienie niewydolności cieśniowo-szykowej i konieczność zastosowania fenoterolu nawet z dobrym rezultatem.

Pracę doktorska wieńczy rozbudowany wniosek wyciągnięty z przedstawionych wyników

Wśród ciężarnych z szyjką macicy o długości ≤ 25 mm, u których wystąpiła konieczność założenia pessarium wyróżnić można grupy ciężarnych, które będą wymagały szczególnej uwagi i kontroli ze względu na to, że występuje u nich jeszcze większe ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego niż wśród pozostałych ciężarnych z założonym pessarium.

Należą do nich:

1. Ciężarne, które w momencie rozpoznania miały długość szyjki macicy poniżej 18 mm.,
2. Ciężarne, u których wcześniej rozpoznano niewydolność cieśniowo-szykową (przed 25 tygodniem ciąży),
3. Ciężarne, które w momencie rozpoznania miały stwierdzone rozwieranie ujścia wewnętrznego szyjki macicy, którego szerokość mierzona przy podstawie wynosiła 9 mm i więcej,
4. Kobiety w kolejnej ciąży, które w wywiadzie podają wystąpienie niewydolności cieśniowo-szykowej lub porodu przedwczesnego,

5. Kobiety, u których wystąpienie innych stanów towarzyszących już rozpoznanej niewydolności cieśniowo-szyjkowej wymagających zastosowania fenotorelu, nawet z dobrym rezultatem jego stosowania, znacząco skracają czas trwania ciąży.

Według recenzenta wniosek ten można byłoby inaczej zredagować w przypadku publikacji pracy. Również z obowiązku recenzenta zwracam uwagę na to, że nie ma „błony śluzowej pochwy” Pochwa pokryta jest nabłonkiem wielowarstwowym płaskim nierogowaciejącym a nie nabłonkiem gruczołowym, wydzielającym glikozoaminoglikany (śluz).

Piśmiennictwo liczy 141 pozycji uszeregowanych zgodnie z kolejnością cytowania . Jest bardzo aktualne, starannie zredagowane i właściwie dobrane.


W ogólnej ocenie rozprawy należy podkreślić właściwy dobór tematu, który posiada duże znaczenie praktyczne. Badania były dobrze zaplanowane, przeprowadzone i szeroko statystycznie opracowane. Uzyskane wyniki są bardzo przydatne klinicznie. Niewątpliwie atutem rozprawy jest to, że doktorantka napisała ją bardzo poprawnym językiem polskim co obecnie niestety nie często się zdarza. Niewielkie potknięcia redakcyjne omówiono z autorką. Wyszczególnione z obowiązku recenzenta uchybienia w niczym nie umniejszają wartości pracy.

Uważam, że rozprawa doktorska lekarz Katarzyny Milanowskiej z II Katedry i Kliniki Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego spełnia wszelkie warunki stawiane rozprawom doktorskim określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U, Nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018r. poz. 1669 z

**późn. zm.) i dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Dyscyplin Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Jej do dalszych
etapów przewodu doktorskiego.**

prof. dr hab. n. med. Andrzej Starczewski

Kierownik Kliniki Ginekologii i Endokrynologii i
Onkologii Ginekologicznej
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego
w Szczecinie


5350473
prof. dr hab. n. med. Andrzej Starczewski
Specjalista położnictwa i ginekologii,
endokrynologii ginekologicznej
i medycyny rozrodu
72-004 Tanowo, ul. Majowa 110A