Akceptuję

Bydgoszcz 10.08.2023

Prof. dr hab. n. med.
Marek Grabiec
Collegium Medicum, UMK Toruń

Rada Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr.

Marta Struga

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. med. Katarzyny Milanowskiej na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne pt.: „Skuteczność leczenia niewydolności cieśniowo-szyjkowej za pomocą pessarium".
Promotor: prof. dr hab. n. med. Piotr J. Roszkowski

WSTĘP

Według obecnych definicji Światowej Organizacji Zdrowia porodem przedwczesnym jest urodzenie żywego dziecka przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży.
Poród przedwczesny jest problemem ogólnoświatowym i dotyczy około 6 – 14% porodów w różnych krajach w zależności od warunków socjo – ekonomicznych i edukacji społeczeństwa. Największy problem wiąże się jednak z bardzo wysoką umieralnością tych wcześniaków sięgającą 80 – 90% wszystkich zgonów w okresie okołoporodowym.

Z uwagi na fakt, że niewydolność cieśniowo-szyjkowa w ciąży jest istotnym czynnikiem zwiększającym częstość występowania porodów przedwczesnych uważam że zajęcie się przez Doktorantkę tym problemem jest celowe i niezmiernie potrzebne.

Układ pracy jest typowy i ogólnie przyjęty dla tego typu opracowań. Dołączono streszczenia w języku polskim i angielskim oraz spis rycin (10) i tabl. (16).
Dla czytającego pracę istotnym uzupełnieniem jest przedstawienie stosowanych skrótów ułatwiające przygotowanie recenzji. Całość pracy przedstawiona jest na 93 stronach wydruku

komputerowego łącznie z piśmiennictwem i dołączoną również zgodą Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym z dnia 20.08.2013r.

We wstępie autorka przedstawiła aktualne poglądy dotyczące budowy anatomicznej i składu tkanek macierzy pozakomórkowej jak również funkcję szyjki macicy i zachodzące w niej zmiany podczas trwania ciąży.

Omawiając badania właściwości mechanicznych szyjki w ciąży stwierdziła, że tkanki szyjki są 5 – 10 krotnie bardziej podatne na rozciąganie niż poza ciążą i stopniowo zmniejsza się ich sztywność.

Na podstawie danych z piśmiennictwa Doktorantka podaje, że zarówno siła potrzebna do rozszerzenia kanału szyjki jak i długość kanału szyjki macicy zostały wykorzystane do określenia wskaźnika rozciągliwości szyjki macicy (CDI – Cervical distesnibility index). Wzrost tego wskaźnika w ciąży często poprzedzał wystąpienie porodu przedwczesnego, poronień i klinicznych objawów niewydolności cieśniowo-szyjkowej (NCS).

Autorka sugeruje, że ocena tego parametru może być predyktorem czasu trwania kolejnej ciąży i użytecznym uzupełnieniem wywiadu klinicznego w diagnostyce niewydolności cieśniowo-szyjkowej.

W dalszej części omawia prawdopodobne czynniki ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego (czynniki demograficzne, masa ciała, palenie papierosów, czynniki psychiczne, wykształcenie, status socjo – ekonomiczny).

Czynniki położniczo – ginekologiczne wynikające z wywiadu takie jak: (wcześniejsze straty ciąż, odstęp między kolejnymi ciążami, stan po wyłyżeczkowaniu jamy macicy w wywiadzie, operacje szyjki macicy, długość szyjki macicy, wady macicy) oraz związane z obecną ciążą (krwawienia, ciąża mnoga, zakażenia matki, infekcje płciowe, subkliniczne zapalenie błon owodniowych) oraz zalecane postępowanie farmakologiczne w porodzie przedwczesnym.

Na kilkunastu stronach wydruku komputerowego przedstawiono informacje nt.: niewydolności cieśniowo-szyjkowej będącej przyczyną około 8% poronień i porodów przedwczesnych w II i III trymestrze ciąży.

Omówiono czynniki ryzyka niewydolności cieśniowo-szyjkowej (mechaniczny uraz po rozszerzeniu kanału, operacje, elektrokonizacje, porody przedwczesne, urazy okołoporodowe, wady rozwojowe, niedobór kolagenu i elastyny, zespół Ehlersa – Danlosa, polimorfizm w genach związanych z tkanką łączną) oraz diagnostykę niewydolności cieśniowo – szyjkowej.

Podkreślono, że najlepszymi metodami są badania ultrasonograficzne przezpochwowe lub też elastografia.

Badanie USG – TV powinno być oceniane w wg ujednoliconego protokołu podanego przez Fetal Medicine Fundation (w tej części podano dokładną procedurę badania), natomiast przy pomocy ultrasonograficznej elastografii mierzy się stopień ugięcia tkanek występujący podczas ich oscylacyjnego uciskania i na tej podstawie ocenia się zwiększone ryzyko wystąpienia późniejszego porodu przedwczesnego. Zaleca się również dla oceny ryzyka wykonywać szybkie testy biochemiczne.

Omówiono również dostępne metody postępowania po rozpoznaniu niewydolności cieśniowo - szyjkowej: operacyjne, mechaniczne i farmakologiczne.

Jedną z metod stosowanych w tym powikłaniu jest zakładanie na część pochwową silikonowych krążków zapobiegających w ciąży dalszemu skracaniu i rozszerzaniu szyjki macicy. Jest to metoda ogólnie stosowana, chociaż dyskusyjna, mająca swoich zwolenników jak i przeciwników. Nie do końca poznany jest mechanizm działania pessarów jednak badania jak i praktyka kliniczna wskazują na ich przydatność gdyż występuje znacząco mniej porodów przedwczesnych i przedłużenie czasu trwania ciąży.

Podkreśla się również takie korzystne fakty obserwowane u pacjentek z pessarami jak: wydłużanie szyjki macicy i utrzymywanie czopu śluzowego, rzadsze stosowanie tokolizy, mniejszą częstość hospitalizacji, nawrotów zagrażającego porodu przedwczesnego i PPROM czy też konieczności zastosowania steroidoterapii.

Dlatego też jestem przekonany, że podjęcie tej tematyki w rozprawie doktorskiej jest ważne, odpowiada obecnym zapotrzebowaniom i może przyczynić się do poprawy opieki okołoporodowej, obniżyć liczbę porodów przedwczesnych i w konsekwencji zmniejszyć problemy pojawiające się wraz z tym powikłaniem ciąży.

Wstęp jest dobrze napisany z uwzględnieniem różnych aspektów analizowanego zagadnienia i oparciu o bogate piśmiennictwo ogólnoświatowe prawidłowo cytowane (141 pozycji). Jednak pozycje 64 i 65 nie odpowiadają treści tekstu. W takich przypadkach należy dodać „cytuję za".

Uważam jednak, że jest on za długi, zwłaszcza podrozdział dotyczący porodu przedwczesnego – gdyż nie jest to zasadniczy temat pracy.

Celem pracy było:

- określenie w jaki sposób charakterystyki pacjentek rozkładają się w zależności od czasu trwania ciąży w przypadkach zastosowania pessarium

- identyfikacja sytuacji i czynników w których założenie pessarium przyniosło spodziewane efekty – donoszenie ciąży

Cel przedstawiono zbyt krótko i niezbyt precyzyjnie, gdyż recenzent musi się domyślać co Doktorantka miała na myśli, zwłaszcza w punkcie pierwszym (jakie charakterystyki, jakie czynniki?)

W ostatecznej wersji do druku należy te dane uzupełnić, ponieważ ułatwi to czytelnikom analizę pracy.

MATERIAŁ I METODYKA

Badania przeprowadzono wśród ciężarnych hospitalizowanych w II Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pomiędzy październikiem 2010 roku a grudniem 2014 roku. Badania zaplanowano jako prospektywne. Spośród 421 zebranych w bazie danych ciężarnych do analizy włączono 237 kobiet w ciąży pojedynczej, u których uzyskano pełna obserwację. Z badania wyłączono pacjentki w ciążach mnogich, po przebytych operacjach szyjki macicy, z długością szyjki > 25 mm oraz 27 pacjentek z dodatnim posiewem bakteriologicznym z kanału szyjki utrzymującym się mimo wielokrotnego stosowania leczenia celowanego.

Do badania włączono pacjentki w ciąży pojedynczej na podstawie następujących kryteriów: stwierdzenie w badaniu ultrasonograficznym przezpochwowym długośćć szyjki macicy <25 mm, aktualny wynik posiewu z kanału szyjki macicy, prawidłowy wynik badania cytologicznego, brak czynności skurczowej i brak krwawienia przy zachowanych błonach płodowych.

Obserwacja miała charakter prospektywny obejmujący okres od rozpoznania niewydolności cieśniowo-szyjkowej aż do porodu. Podano dokładny schemat badania.

Średnia wieku badanej grupy wynosiła 30,4 ± 4,5 lat z czego 39,8% to pierwiastki a 60,2% stanowiły wieloródki. Wśród wszystkich pacjentek 23,8% wieloródek nie podawała poronień, 26,4% podawało 1 poronienie a 9,8% dwa i więcej poronień. NCS stwierdzono u 39,3% pierwiastek, 43,2% wieloródek bez NCS w wywiadzie i 17,5% z NCS w wywiadzie. 51,3% wieloródek nie podawało przebytych porodów przedwczesnych a 8,6% zgłaszało to powikłanie.

Charakterystyki badanych pacjentek przedstawiono w Tabeli 1.

Doktorantka stosowała pessaria produkcji firmy Michael Herbich z Zielonej Góry dostępne w 3 wymiarach 17, 21 i 25 mm w zależności od warunków miejscowych.

Uważam, że są to najlepsze dostępne silikonowe pessary, dobrze tolerowane przez pacjentki i praktycznie nie dające powikłań.

Prosiłbym o podanie okresu ciąży w którym dokonywano pomiaru długości szyjki, w jaki sposób i przez ilu badaczy był on wykonywany. Czy można powiedzieć, że technika badań była porównywalna?

Czy były zakładane pessary przy istniejącym rozwarciu ujścia zewnętrznego lub wpuklającym się pęcherzu płodowym?

METODY STATYSTYCZNE

W analizie statystycznej wykorzystano procedurę LIFETEST Systemu SAS (SAS Institute, version 9.4) do oceny czasu porodu przedwczesnego. Z uwagi na przyjęty punkt końcowy „czas do porodu" przedstawiono odsetek kobiet, u których wystąpił poród, a nie odsetek kobiet będących w ciąży.

Spośród czynników charakteryzujących kobietę w chwili założenia pessarium wybrano te, które niezależnie od pozostałych czynników związane były w sposób istotny statystycznie z ryzykiem skrócenia ciąży. W ten sposób utworzono modele wieloczynnikowej analizy Cox'a (procedura PHREG). Ryzyko skrócenia ciąży wyrażano przy pomocy ilorazu zagrożeń (HR) wraz z 95% przedziałem ufności.

Testy zostały zastosowane prawidłowo.

WYNIKI

Wyniki przedstawiono w 15 tabelach oraz na 10 rycinach. Najczęściej rozpoznawano NCS pomiędzy 18 a 33 tygodniem ciąży (94,9%) przy długości szyjki macicy od 10 do 25 mm i zamkniętym ujściem wewnętrznym (67,9%). Pessaria najczęściej zakładano pomiędzy 23-28 tygodniem ciąży (37,1%) oraz 29-34 (45,6%) [Tab. 2 Ryc. 1-3]

16,5% pacjentek nie otrzymywało żadnych leków, część dostawała leki spazmolityczne, progesteron dopochwowo, Fenoterol, glikosteroidy lub kombinacje tych leków w zależności od wskazań.

W analizowanej grupie stwierdzono 1,3% porodów przedwczesnych w 24 tygodniu ciąży, 5,5% w 32 oraz 22,8% w 37 tygodniu ciąży.

Istotnymi informacjami z wywiadu okazały się (P<0,56): pacjentki w 3-4 ciąży, z przebytymi poronieniami, z NCS w poprzednich ciążach lub z porodem przedwczesnym.Pacjentki te miały prawie dwukrotnie zwiększone ryzyko skrócenia czasu trwania ciąży (Tab 5).

Odsetki porodów przedwczesnych u kobiet z NCS w wywiadzie i u tych, które rodziły przedwcześnie wynosił odpowiednio 37 i 50% w porównaniu z kobietami bez obciążonego wywiadu.

Są to ważne dane, które należy uwzględnić przy planowaniu prowadzenia każdej ciąży i ewentualnej pessaroterapii. Istotnymi czynnikami związanymi z ciążą wpływającymi na ryzyko skrócenia czasu ciąży były: długość szyjki macicy, czas rozpoznania i założenia pessara (Tabela 6).

Rozpoznanie niewydolności ciśnieniowo-szyjkowej w 11-17 tygodniu ciąży skutkowało wystąpieniem 58% porodów przedwczesnych, natomiast w 29-33 tygodniu 18%

U kobiet z najkrótszymi szyjkami (10-15mm) odsetek porodów przedwczesnych wyniósł 39% podczas gdy długość była między 16-20 i 21-25 mm odpowiednio 21 i 20%.

Zatem ryzyko skrócenia czasu trwania ciąży wśród kobiet z najkrótszą szyjką macicy (10-15mm) było istotne wyższe w porównaniu z pozostałymi grupami(Tabela 9).

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka stwierdziła istotność statystyczna ryzyka skrócenia czasu ciąży dla liczby ciąż i porodów, poronień oraz w przypadku niewydolności cieśniowo-szyjkowej w poprzednich ciążach.

Wiek nie był istotnym czynnikiem skrócenia czasu trwania ciąży.

Istotnym predyktorem skrócenia czasu trwania ciąży u kobiet była długość szyjki macicy zwłaszcza <18mm. Również szerokość ujścia wewnętrznego u pierwiastek wiązała się z podwyższonym ryzykiem przyspieszonego porodu. Zaskakującym i niespodziewanym spostrzeżeniem było ponad trzkrotne skrócenie czasu trwania ciąży($p<0.001$) po zastosowaniu Fenoterolu (nie stwierdzono takiej zależności dla leków spazmolitycznych i progesteronu stosowanego dopochwowo i glikokortykosteroidów).Łączne stosowanie tych leków z Fenoterolem zwiększało ryzyko skrócenia ciąży ponad czterokrotnie w porównaniu z kobietami nie stosującymi żadnych leków (Tabela 7).W grupie kobiet przyjmujących Fenoterol wykazano większe ryzyko powikłania w porównaniu z grupą nieleczoną Fenoterolem zwłaszcza u kobiet z długością szyjki < 20 mm ($p<0.05$),przy rozpoznaniu NCS pomiędzy 11-17 tygodniem ciąży ($p<0.37$) oraz u wieloródek,które urodziły co najmniej 4 dzieci

W analizie wieloczynnikowej wzrost ryzyka skrócenia czasu ciąży stwierdzono w przypadkach leczenia Fenoterolem u :

- kobiet z krótszymi szyjkami
- z wczesnym rozpoznaniem NCS
- rodzących przynajmniej 4 krotnie
- u kobiet z szerokością ujścia wewnętrznego >9 mm.

DYSKUSJA

W tym rozdziale Doktorantka przedyskutowała uzyskane wyniki własne z doniesieniami z piśmiennictwa. W związku z rozbieżnymi danymi odnośnie skuteczności stosowania pessarów Autorka zwróciła uwagę na aspekty metodologiczne gdyż uważa ,że z „uwagi na aspekty etyczne" coraz trudniej będzie o randomizowane badania u ciężarnych zagrożonych porodem przedwczesnym bez żadnego leczenia.

Dlatego też wytypowała grupę ciężarnych z NCS u których później założono pessar - poza najważniejszym parametrem długością szyjki analizie wieloczynnikowej poddała ocenie inne parametry oraz dane z wywiadu,co pozwoliło przewidzieć czas do wystąpienia porodu przedwczesnego. W nowatorski sposób wykorzystała krzywe Kaplana – Meiera do określenia ryzyka skrócenia czasu trwania ciąży do 37 tygodnia jej trwania.

Zwróciła uwagę na zgodność jej badań z wynikami Nicolaidesa i Saccome i wspólnie wskazując na wzrost ryzyka występowania kolejnego porodu przedwczesnego u kobiet z porodem przedwczesnym w wywiadzie.

Doktorantka stwierdziła, że najistotniejszym parametrem mogącym wpływać na ryzyko skrócenia czasu ciąży powinna być długość szyjki macicy. W przedziale 17-25mm. spodziewany odsetek został oszacowany na około 20%, a przy granicznej długości 17mm. ryzyko jest znacznie większe.

Swoje obserwacje skonfrontowała z innymi badaniami np. Pratcorna i wsp., Dugoff i wsp., Kumagi i wsp., którzy w zależności od kryteriów włączali pacjentki z różnymi długościami szyjki macicy, z porodami przedwczesnymi w wywiadzie lub nie oraz po operacjach na szyjce.

W podsumowaniu wyników Doktorantka stwierdza z, że nawet w grupie ciężarnych z szyjką <25mm., u których wystąpiła konieczność założenia pessara należy wyróżnić grupy kobiet, które wymagają szczególnej uwagi i kontroli oraz konieczności zastosowania Fenoterolu nawet z dobrym rezultatem"??.

Jak to się ma do danych podanych w innych miejscach np. str. 67 „dodatkowa farmakoterapia jako czynniki ryzyka skrócenia czasu trwania ciąży" .

Proszę wytłumaczyć dlaczego podawanie Fenoterolu skraca czas trwania ciąży u pacjentek z niewydolnością cieśniowo-szyjkową.? Jakie były przesłanki do zastosowania tego leku wiedząc, że prowadzi to w miarę do skrócenia czasu trwania ciąży.

WNIOSKI

Doktorantka wyciągnęła z pracy 5 wniosków wynikających z przeprowadzonych badań. O ile pierwsze cztery wydają się być w miarę logiczne wynikające z badań to uważam, że wniosek 5 w tej formie jest nie do przyjęcia.

W ostatecznym opracowaniu przed wysłaniem pracy do druku musi on być przedstawiony bardziej zrozumiale.

W konkluzji stwierdzam, że praca jest ciekawa, i może mieć znaczenie w podejmowaniu nieraz trudnych decyzji terapeutycznych u kobiet ciężarnych. Ponadto jej praktyczna przydatność bez wątpienia przełoży się na obniżenie odsetka porodów przedwczesnych, śmiertelności okołoporodowej i poprawę stanu zdrowia społeczeństwa.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (DZ.U. z 2018r. poz. 1669 z późniejszymi zmianami"

Wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM o dalsze procedowanie przewodu doktorskiego Pani Katarzyny Milanowskiej.

prof. dr hab. n. med. Marek Grabiec
specjalista ginekolog- położnik
specjalista ginekolog-onkolog
ZUS 9738639, tel. 601 67 04 0.