

II Katedra i Klinika Ginekologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik Kliniki: *Prof. dr hab. n. med. Tomasz Rechberger*
20-954 Lublin, ul. Jaczewskiego 8; Tel. +48/81 7244 686, Fax. +48/81 7244 849

Lublin 15/05/2019

Ocena dysertacji doktorskiej lekarza Macieja Żukowskiego p.t. „Ocena przydatności badania elastograficznego szyjki macicy ciężarnej do prognozowania czasu wystąpienia porodu przedwczesnego”

wykonanej pod kierunkiem naukowym

Prof. dr hab. n. med. Macieja Józwicka

oraz promotora pomocniczego

dr n. med. Marcina Mieszkowskiego

Perinatologia jest integralną i niezmiernie ważną częścią działalności ginekologów i położników. Ocena przebiegu ciąży, dobrostanu wewnątrzmacicznego płodu oraz zakończenie ciąży w odpowiednim bezpiecznym dla płodu czasie jest bardzo ważnym i odpowiedzialnym zadaniem dla osób sprawujących opiekę nad kobietą ciężarną. Ciąża zakończona zbyt wcześnie jak i zbyt późno oraz przedłużający się poród może mieć poważne konsekwencje dla matki i noworodka. Nieterminowe zakończenie ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowalności i umieralności noworodków, posiada zarówno wielki wymiar jednostkowy jak i społeczny na różnych płaszczyznach. Niesie za sobą także krótko i długofalowe implikacje medyczne i ekonomiczne.

Szyjka macicy spełnia bardzo ważną rolę w czasie ciąży. W okresie przedporodowym oraz w czasie porodu zachodzi szereg zmian w szyjce macicy dotyczących jej położenia, długości, struktury i związanej z tym konsystencji. W związku z tym ocena szyjki macicy w czasie ciąży i porodu ma duże znaczenie.

W przedstawionej mi do oceny dysertacji doktorskiej lekarz Maciej Żukowski podjął się niezmiernie ważnej i interesującej tematyki mającej odpowiedzieć na pytanie, czy badanie elastograficzne szyjki macicy może mieć wartości predykcyjne w kontekście wystąpienia porodu przedwczesnego oraz przewidywaniu przebiegu porodu fizjologicznego. Zarówno tematykę jak i przeprowadzone badania można uznać za pionierskie w tej dziedzinie. Literatura odnosząca się do podjętej przez doktoranta problematyki jest skąpa. Dotychczas nie została opisana uniwersalna metoda oceny szyjki macicy za pomocą elastografii.

Przedstawiony do recenzji manuskrypt w twardych oprawkach, składa się ze 102 stron, w tym 98 estetycznie i starannie przygotowanego wydruku komputerowego z szeregiem wykresów, tabel, histogramów, kolorowych rycin oraz 4 stron załączników. Manuskrypt ma typowy układ i składa się ze : spisu treści, wstępu, przeglądu piśmiennictwa, celu pracy, materiału i metodyki, wyników, dyskusji, wniosków, streszczenia w języku polskim i angielskim, spisu rycin i tabel oraz piśmiennictwa. W recenzowanej pracy cennym uzupełnieniem byłby wykaz skrótów używanych w pracy oraz wykaz załączników.

W skróconej formie, pozwolę sobie poniżej poddać analizie treść recenzowanej dysertacji doktorskiej.

We wstępie dysertacji, zawartym na dwóch stronach, doktorant przedstawił dane epidemiologiczne dotyczące ciąż zakończonych przedwcześnie i ciąż zakończonych zbyt późno, gdzie wzrasta ryzyko wystąpienia szeregu powikłań. W tym kontekście podkreślona została rola szyjki macicy i jej nieprawidłowego remodelingu. Skrótowo opisana została metoda elastografii oraz jej potencjalne zastosowanie do oceny tego procesu.

Na kolejnych 22 stronach znajduje się przegląd aktualnego stanu wiedzy dotyczącego badanej problematyki. Dokładnie została opisana anatomia, histologia oraz funkcja szyjki macicy. Doktorant przedstawił dane literaturowe dotyczącą diagnostyki szyjki macicy wraz z ciekawym rysem historycznym oraz dołączoną ryciną na podstawie szkiców Soranusa z Efezu. Na kolejnych stronach znajduje się szczegółowy opis ultrasonograficznej oceny szyjki macicy, opisane są także inne metody diagnostyki szyjki macicy. Przegląd piśmiennictwa kończy dokładny i wyczerpujący opis nowej techniki badania ultrasonograficznego a mianowicie elastografii. Podkreślić należy bardzo dobry wybór cytowanych prac. Autor nie ustrzegł się drobnych błędów: w niektórych akapitach używa określenia zarezerwowanego głównie dla substancji płynnych a mianowicie – poziom. W odniesieniu do zawartości hormonów rozpuszczonych we krwi używamy określenia - stężenie. W akapicie 30 na stronie 13 autor pisze o napływie do szyjki macicy monocytów tkankowych. Mniemam, że chodziło o monocyty z krwi.

Cel pracy przedstawiony jest krótko i jasno w trzech następujących punktach co ułatwia interpretację skomplikowanego układu badawczego. Celem pracy były:

- weryfikacja możliwości zastosowania zobiektywizowanej oceny konsystencji szyjki macicy w ciąży za pomocą elastografii
- ocena korelacji parametrów elastograficznych szyjki macicy z długością szyjki macicy i z wiekiem ciążowym w chwili badania oraz z czasem jaki upłynął od dnia badania do wystąpienia porodu
- ocena przydatności elastografii do przewidywania długości trwania porodu.

W rozdziale materiał i metody umieszczone zostały akapity dotyczące zgody Komisji Bioetycznej wraz odniesieniem do załącznika numer 1. Przedstawiono kryteria włączenia do oraz kryteria dyskwalifikujące z udziału w badaniu. Następnie szczegółowo przedstawiono sposób wykonania badania z użyciem elastografii dodatkowo zamieszczając 4 barwne ryciny przedstawiające metodykę przeprowadzenia badania wraz z opisem. Analizę statystyczną przeprowadzono po wykonaniu 384 badań u 262 włączonych do badania pacjentek, które odbyły badania położnicze i ultrasonograficzne

w Poradni Patologii Ciąży Miejskiego Szpitala Zespołowego w Olsztynie. Metodyka badania była adekwatna do realizacji celu.

Do wykonania obliczeń wykorzystany został pakiet statystyczny Statistica 13.1 firmy Statsoft oraz Stata/1C firmy StataCorp LP. Analiza statystyczna uzyskanych wyników została przeprowadzona prawidłowo, po zastosowaniu ogólnie przyjętych testów. W badaniu użyto metody statystyczne, najodpowiedniejsze z uwagi na charakter i rozkład badanych zmiennych: test Shapiro-Wilka w celu oceny normalności rozkładów, test korelacji r Pearsona Hipotezy w celu oceny korelacji pomiędzy zmiennymi. Wyliczony został współczynnik korelacji wewnątrzklasowej (dla modelu dwuczynnikowego efektów mieszanych) do analizy rzetelności pomiarów oraz do analizy zgodności pomiarów (wykonanych przez dwóch lekarzy).

Wyniki w czytelnej i ciekawej formie, zaprezentowane na 26 stronach wydruku komputerowego, pozwalają na szczegółowe zapoznanie się z badanymi cechami. Zawierają 4 tabele oraz 24 ryciny. Zamieszczone na rycinach barwne histogramy w przedstawiają analizowane parametry. Na niektórych histogramach zwraca uwagę bardzo mała wielkość czcionki przez co ogranicza ich czytelność. Rekompensatą za to są czytelne opisy histogramów. Różnice istotne statystycznie wśród analizowanych cech oraz współczynniki korelacji przedstawione są pogrubiałą czcionką co znacznie ułatwia analizowanie tej części pracy. Wśród przedstawionych wyników chciałbym wyróżnić analizę modelowania statystycznego za pomocą regresji liniowej oraz przedstawienie w formie tabeli porównania siły diagnostycznej parametrów oceniających szyjkę macicy jako narzędzia do przewidywania liczby dni które upłynęły od badania do czasu wystąpienia porodu. W tym celu skonstruowano i przedstawiono trzy modele opisujące powyższą zależność. Przedstawione i zaprezentowane wyniki są interesujące zarówno z punktu widzenia naukowego jak i praktycznego dla lekarza klinicysty. Zostało to zawarte we wniosku drugim.

W obszernej dyskusji, na 14 stronach dysertacji doktorant omówił dokładnie uzyskane wyniki badań podkreślając znaczenie i rolę oceny szyjki macicy zarówno czasie

porodu oraz w okresie przedporodowym. Nie ustrzegł się pewnych błędów twierdząc, że wszystkie decyzje położnicze w czasie porodu podejmowane są w oparciu o ocenę szyjki macicy. Przedstawił i podkreślił znaczenie dynamiki remodelingu szyjki macicy w czasie porodu. Wskazał na brak obiektywnej tym samym właściwej i wiarygodnej metody diagnostycznej do oceny konsystencji szyjki macicy odnosząc się do prób podjętych w przedstawionej pracy w celu obiektywizacji tej oceny.

Ciekawym wydaje się zestawienie elastogramów z wiekiem ciążowym, odniesienie pomiarów konsystencji szyjki macicy do czasu, jaki upływa od momentu badania do porodu oraz zestawienie wyników elastograficznych z długością szyjki zmierzoną przezpochwowo za pomocą ultrasonografii. Na podstawie przeprowadzonej analizy na podkreślenie zasługuje obserwacja, że zarówno rzetelność w zakresie pomiarów wykonanych przez jednego badacza jak i zgodność pomiędzy badaczami wykazują obszary ujścia wewnętrznego i zewnętrznego wykazują się najwyższymi współczynnikami korelacji wewnątrzklasowej (ICC). Na uwagę zasługuje interpretacja uzyskanych wyników, autor podszedł bardzo ostrożnie i krytycznie do swoich wyników, zaznaczając, że dla żadnego z badanych regionów zainteresowania (ROI) nie uzyskano najbardziej oczekiwanego współczynnika korelacji wewnątrzklasowej ($>0,9$), który oznaczałby znakomitą zgodność wyników. Autor bardzo wnikliwie i krytycznie odnosi się do tej problematyki co wskazuje na głęboką wiedzę w tym zakresie. Na tej bazie do uzyskania elastogramów stworzony został przez doktoranta arbitralny wskaźnik jakości będący odpowiednikiem wskaźnika siły ucisku oraz sinusoidalną krzywą stosunku odkształcenia w czasie. Niemniej jednak autor dojrzałe podkreśla, że próby standaryzacji ucisku wydają się dalekie od oczekiwań.

Na podkreślenie zasługuje także kolejny nowatorski element badania przedstawiony w dysertacji, polegający na standaryzacji wielkości badanych regionów zainteresowania (ROI) oraz ich usytuowania na szyjce macicy. Nowatorską obserwacją uzyskaną przez doktoranta, dotychczas nie publikowaną w literaturze były wyniki uzyskane przez autora odnoszące się do oceny ujścia wewnętrznego w relacji do wystąpienia porodu, zaawansowania ciąży oraz długości pierwszego okresu porodu. Jako

pierwszy wykazał, że istnieje silniejsza korelacja parametrów elastograficznych z wiekiem ciążowym, niż z długością kanału szyjki macicy.

Ponadto na podstawie modelowania statystycznego porównano siłę statystyczną metody ultrasonograficznej oraz elastograficznej w prognozowaniu czasu wystąpienia porodu. Najwyższy czynnik determinacji opisujący wartość diagnostyczną metod osiągnięto po połączeniu obydwu metod. W celu zwiększenia mocy diagnostycznej autor proponuje połączenie elastografii strain z aktualnie dostępnymi metodami ewaluacji szyjki macicy i danymi z wywiadu. Takie zestawienie danych może przyczynić się do zmniejszenia niepotrzebnych hospitalizacji, ograniczenia stresu pacjentek co może przekładać się na lepsze wyniki ekonomiczne ze względu na zmniejszenie wydatków na leczenie noworodków przedwcześnie urodzonych.

Na uwagę zasługują także propozycje innowacyjnych rozwiązań technologicznych w celu udoskonalenia metody badania. Autor proponuje innowacyjne udoskonalenie głowicy ultrasonograficznej lub istniejącej już nasadki na głowicę w celu redukcji lub eliminacji błędów metodycznych. Można mieć nadzieję, że zaprezentowane wyniki, głęboka analiza niedoskonałości metody badania, proponowane rozwiązania oraz dokonujący się postęp technologiczny w dziedzinie elektroniki przyczynią się do wprowadzenia elastografii strain do kanonu badań szyjki macicy u kobiet ciężarnych.

Praca zakończona jest 4 wnioskami. Wnioski sformułowane są prawidłowo i zgodne są z celem badania oraz uzyskanymi wynikami.

Starannie przygotowana bibliografia (strony 88-98) obejmuje 117 pozycji ułożona jest według kolejności alfabetycznej. W większości są to prace oryginalne opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat. Dobór cytowanych prac jest staranny i dobry. Bardzo dobrze świadczy o dobrej znajomości tematyki i krytycznym podejściu Autora do publikowanych wyników.

Podsumowując, dysertacja lekarza Macieja Żukowskiego p.t. „Ocena przydatności badania elastograficznego szyjki macicy ciężarnej do prognozowania czasu wystąpienia

M. Ż.

porodu przedwczesnego” jest starannie przygotowanym i zredagowanym opracowaniem oceniającym przydatność elastografii w ocenie remodelingu szyjki macicy u kobiet ciężarnych. Autor dojrzałe podsumowuje uzyskane wyniki i wskazuje, że obecnie badanie elastograficzne szyjki macicy może być wykorzystywane jako badanie pomocnicze wobec aktualnie dostępnych i obowiązujących badań diagnostycznych ogywających rolę w przewidywaniu czasu wystąpienia porodu. Należy podkreślić wysiłki włożone przez autora w poszukiwaniu nowatorskich, opierających się o nowoczesną i zaawansowaną technologię metod diagnostycznych. Doprecyzowanie metody, stworzenie „map” szyjki macicy oraz uczynienie z niej ogólnodostępnego i powtarzalnego narzędzia może przyczynić się do poprawy opieki nad ciężarną i tym samym wyników perinatalnych. Stąd można przypuszczać, że obrany przez doktoranta kierunek badań jest słuszny.

Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki ich prezentację oraz nowatorski charakter uzyskanych danych wnoszę do Rady Wydziału Lekarskiego, Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego o dopuszczenie lekarza Maciej Hieronima Żukowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Recenzent ma także nadzieję na publikację przedstawionych w dysertacji wyników badań w czasopismach naukowych, dalsze rozwijanie tego kierunku jak i w efekcie wykorzystania wyników w celu poprawy opieki nad ciężarną kobietą i wyników perinatalnych.

Ze względu na sposób przeprowadzenia badań, wartość uzyskanych wyników, zarówno poznawczych jak i użytkarnych, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

dr hab. n. med. Marek Gogac
specjalista ginekologii i położnictw

1067024

