

Uniwersytet Medyczny w Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	06-06-2021
L. dz. RN-BM/	1098/2021

Klinika Ginekologii, Rozrodczości i Terapii Płodu
oraz Klinika Diagnostyki i Leczenia Niepłodności
Instytutu "Centrum Zdrowia Matki Polki" w Łodzi
93-338 Łódź ul. Rzgowska 281/289
sekr. 271 11 81, tel/fax 042 271 11 82

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Szaflik

VIDI
Uniwersytet Medyczny w Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodnicząca
prof. dr hab. Agnieszka Halon

Ocena

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lekarz Aleksandry Zimmer - Stelmach pod tytułem:

„ Analiza przebiegu ciąży i porodu oraz stanu poporodowego matki
i noworodka w ciążach powikłanych łożyskiem przodującym ”

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarz Aleksandry Zimmer - Stelmach przynosi recenzentowi od lat związanemu z perinatologią i diagnostyką ultrasonograficzną prawdziwą radość – oto Klinicysta - Diagnosta opiera swoje badania o zastosowanie bliskiej mi techniki dla rozwiązania poważnego zadania związanego z codzienną Swoją pracą dla dobra płodu i przyszłej matki.

I rozwiązuje to zadanie w sposób wzorowy !

Mimo ogromnego postępu w medycynie perinatalnej, stosowaniu coraz bardziej zaawansowanych metod diagnostyki obrazowej - postępowanie kliniczne w łożysku przodującym oraz całej patologii łożyska stanowi ciągłe wyzwanie dla współczesnej medycyny.

Łožysko jest niezwykłym narządem. Słusznie stwierdził już w latach dziewięćdziesiątych Becker, że „ ...łożysko jest organem jak każdy inny, a przecież czymś więcej i czymś zupełnie wyjątkowym... “. Podczas stosunkowo krótkiego okresu życia przechodzi gwałtowny wzrost, różnicowanie i dojrzewanie. W tym czasie wykonuje różne czynności, m.in. transport gazów, metabolitów, ochronę immunologiczną oraz wytwarzanie steroidowych i białkowych hormonów. Jako łącznik między matką i płodem odgrywa zasadniczą rolę w bezpiecznym przebiegu ciąży.

Rozwój diagnostyki ultrasonograficznej oraz coraz lepsze zrozumienie patofizjologii łożyska przodującego nie umożliwiły do tej pory wprowadzenia

skutecznych metod profilaktyki i leczenia tego groźnego powikłania. Nadal brakuje ujednoczonego, powszechnie uznanego schematu dla wykrycia podstawowego zagrożenia jakim jest nieprawidłowy rozwój łożyska, łożyska przodującego i wrastającego oraz całej patologii łożyska, która doprowadza do groźnych krwawień II i III trymestru ciąży, krwotoków łożniczych i krwotoków poporodowych.

Dotychczasowe projekty są ciągle niezadowolające i nie doczekały się do chwili obecnej kompleksowego, jednoznacznego opracowania.

Mogłoby się wydawać, że nie jest łatwym zadaniem, poddać sumiennym badaniom wartość predykcyjną najnowszych ultrasonograficznych metod diagnostyki łożyska przodującego i wrastającego lekarzowi klinicyście mającemu zwykle kontakt z wynikami badań innych diagnostów. Jednak, raz jeszcze, okazało się, że wykonywanie badania przez specjalistę w danej dziedzinie klinicznej, podnosi znacznie wartość dokonanych spostrzeżeń – z korzyścią zarówno dla badającego jak i dokładności wyniku.

Lekarz Aleksandra Zimmer – Stelmach podkreśla w swojej pracy, że krwotoki łożnicze to jedna z najczęstszych przyczyn zgonów okołoporodowych kobiet na świecie oraz zwraca uwagę, że ich główną przyczyną jest patologiczna implantacja łożyska, pod postacią łożyska przodującego i/lub łożyska przodującego wrastającego. Uważa również, że częstość powyższych patologii rośnie wraz ze wzrostem liczby cięć cesarskich, co obecnie stanowi jeden z największych i najbardziej aktualnych problemów łożniczych.

Z uwagi na trudności diagnostyczne patologii łożyska oraz skomplikowane możliwości lecznicze, szczególnego znaczenia nabiera wczesne rozpoznanie łożyska przodującego oraz prognozowanie dalszego rozwoju ciąży. Z tych wszystkich względów, powyższą pracę uważam za bardzo ciekawą i oczekiwane doniesienie naukowe.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa została zredagowana w sposób tradycyjny. Obejmuje 173 strony tekstu, została podzielona na 11 rozdziałów.

Wykaz piśmiennictwa zawiera 196 pozycji, z czego ponad połowa - 104 po 2010 roku a 75 bardzo trafnych pozycji po 2014 roku, co świadczy o dokonaniu aktualnej analizy poruszanych problemów.

Obszerna ta praca przygotowana jest doskonale zarówno pod względem prezentacji uzyskanych wyników jak i konstrukcji zadania naukowego.

We wstępie swojej pracy autorka umiejętnie i kompetentnie wprowadza czytelnika w problematykę przedmiotu badań i uzasadnia motywację ich podjęcia. Jasno i wyczerpująco przedstawia czytelnikowi zarówno podstawowe dane na temat rozwoju, budowy i funkcji łożyska, mechanizmy działania łożyska podkreślając rolę metaboliczną, hormonalną i immunologiczną oraz patogenezę powikłań i krwawień łożyska przodującego, przedwcześnie oddzielonego, zatoki brzeżnej i naczyń przodujących. Podkreśla bardzo wyraźnie, że krwawienia w II i III trymestrze ciąży

stanowią zagrożenie dla matki i płodu, są zatem wskazaniem do diagnostyki i różnicowania krwotoków położniczych oraz wnikliwej obserwacji i hospitalizacji.

Szeroko ujęte są dane pochodzące z literatury światowej przedstawiające krążenie łożyskowe i płodowe oraz sekwencję zmian przepływu krwi w patologii łożyska u płodu wraz z rozwojem niewydolności łożyska oraz krwawieniami o różnym nasileniu. Autorka podkreśla słusznie, że to właśnie nieprawidłowy rozwój łożyska i jego implantacji zapoczątkowuje ciąg procesów patofizjologicznych prowadzących finalnie do wystąpienia krwotoku, położniczego, który jest nadal jednym z najczęstszych ostrych stanów zagrożenia życia i przyczyną ok. 20 % zgonów matek. Ciężkie poporodowe krwawienia / PPH – postpartum hemorrhage / są stanami bezpośredniego zagrożenia życia, wymagającymi natychmiastowej terapii. Przebiegają w obrazie wstrząsu i ciężkiej koagulopatii. Często nie są do przewidzenia a ich przebieg jest niejednokrotnie dramatyczny.

W końcowej części wstępu lekarz Aleksandra Zimmer – Stelmach przedstawiła w oparciu o dobrze dobrane i współczesne piśmiennictwo, iż patologiczna implantacja łożyska to jedna z głównych przyczyn okołoporodowej umieralności ciężarnych pacjentek na świecie. Potwierdziła, że patologia dotyczyć może lokalizacji łożyska w odniesieniu do ujścia wewnętrznego szyjki macicy w obrębie jamy macicy jak również głębokości inwazji kosmków wrastających zbyt głęboko w mięsień macicy. Pierwsza z opisanych patologii dotyczy łożysk przodujących w tym niskoschodzących, kiedy płyta łożyska znajduje się mniej niż 2 cm od ujścia wewnętrznego szyjki macicy lub pokrywa je całkowicie. Druga patologia to, wg aktualnej nomenklatury, spektrum łożysk wrastających (*PAS – placenta accreta spectrum*), do których kiedyś zaliczało się łożyska przyrastające, wrastające i przerastające (*placenta accreta, increta, percreta*).

Lekarz Aleksandra Zimmer – Stelmach wyraźnie podkreśla, że z uwagi na podobne czynniki ryzyka, w skrajnych przypadkach obie patologie współistnieją w tej samej ciąży, stanowiąc o największym okołoporodowym ryzyku powikłań dla matki i płodu i tym samym autorka przekonała, że posiada dobrą znajomość polskiego i obcojęzycznego piśmiennictwa, obejmującego sferę interesujących ją zagadnień.

Cele pracy zostały trafnie zakreślone, jasno i precyzyjnie sformułowane. Celem głównym powyższej pracy było ustalenie optymalnego sposobu postępowania klinicznego na podstawie analizy przebiegu ciąży, stanu matki po porodzie i stanu noworodka po porodzie oraz ustalenie punktów kardynalnych algorytmu postępowania w przypadkach ciąży powikłanych łożyskiem przodującym z lub bez cech wrastania.

Autorka postawiła cztery bardzo trudne lecz ambitne cele pracy i postanowiła dokonać:

- oceny porównawczej przebiegu ciąży powikłanej łożyskiem przodującym z lub bez cech wrastania w porównaniu z ciążą o prawidłowej lokalizacji łożyska.
- oceny porównawczej stanu matki po cięciu cesarskim w ciąży powikłanej

łożyskiem przodującym z lub bez cech wrastania w porównaniu ze stanem matki po elektywnym cięciu cesarskim wykonanym z innych niż łożyskowe wskazania (w tym także z wykluczeniem ciąż powikłanych niewydolnością łożyska).

- oceny porównawczej noworodka pod kątem obecności bądź braku cech hipotrofii płodu, bezpośrednio po porodzie z ciąż powikłanych łożyskiem przodującym z lub bez cech wrastania w porównaniu z ciążami bez patologii łożyska (zarówno odnośnie jego funkcji, lokalizacji i głębokości penetracji).
- ustalenia punktów kardynalnych algorytmu postępowania w przypadkach ciąż powikłanych łożyskiem przodującym z lub bez cech wrastania.

Odpowiedź na postawione problemy przeprowadzona została na drodze prawidłowo zestawionego materiału badawczego. Badanie miało charakter analizy retrospektywnej. Analizie poddano dane 62 ciężarnych hospitalizowanych w II Katedrze i Klinice Ginekologii i Położnictwa UM we Wrocławiu w latach 2015-2018. Spośród 62 ciężarnych ze stwierdzonym łożyskiem przodującym wyodrębniono 24 przypadki ciąż powikłanych jednocześnie z przodowaniem i wrastaniem łożyska.

Badania, które przeprowadzono oparte były na algorytmach ustalonych na podstawie doświadczenia Ośrodka, powstałych na bazie opublikowanych światowych danych: algorytm postępowania w łożysku przodującym i algorytm postępowania z łożyskiem przerosniętym autorstwa prof. Mariusza Zimmera i doc. Michała Pomorskiego. Rozpoznanie patologicznej implantacji łożyska postawione było na podstawie badań ultrasonograficznych oraz potwierdzone śródoperacyjnie. W grupie badanej rozpoznanie łożyska przodującego stanowiło bezwzględne wskazanie do rozwiązania ciąży drogą cięcia cesarskiego. Grupę porównawczą stanowiło 60 ciężarnych o potwierdzonej prawidłowej lokalizacji i implantacji łożyska, u których występowały wskazania do elektywnego cięcia cesarskiego.

Autorka, aby w pełni zrealizować określone i wytyczone cele, w każdym z nich, szczegółowo i precyzyjnie przedstawia parametry poddawane analizie. Dokładnie przedstawia w jaki sposób kwalifikowała pacjentki do poszczególnych grup badanych, określa kryteria włączenia do badań oraz szczegółowo omawia metodykę badania ultrasonograficznego.

Przygotowanie materiału klinicznego i bardzo staranne opracowanie statystyczne uzyskanych wyników, świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu merytorycznym do tej pracy oraz o świetnej Wrocławskiej Szkole Klinicznej i Diagnostycznej promotora pracy dr hab. n. med. Tomasza Fuchsa, który jest prekursorem wielu sposobów postępowania w perinatologii oraz możliwości diagnostyki ultrasonograficznej w ginekologii i położnictwie.

Nie mam żadnych zastrzeżeń do metodyki prowadzonych badań. Wręcz przeciwnie, podziwiam tak rzadką u klinicysty dokładność, okazane doświadczenie i zaangażowanie w ich wykonywaniu.

Wyniki badań przedstawione zostały niezwykle starannie w formie opisowej, tabelarycznej i w doskonale przygotowanych ilustracjach graficznych. Przedstawiane ultrasonogramy i ilustracje powinny stać się podstawą do przygotowania atlasu bądź monografii poświęconej patologii łożyska.

Grupa kontrolna i grupa badana nie różniły się co do wieku, ilości przebytych ciąż oraz porodów. Dopiero uwzględnienie podziału grupy badanej na dwie podgrupy pacjentek z przodowaniem łożyska bez cech wrastania i podgrupy pacjentek z przodowaniem łożyska i cechami wrastania ujawniło istotne statystycznie różnice w zakresie liczby przebytych porodów. Wyniki te potwierdzają dotychczas identyfikowane czynniki ryzyka łożyska przodującego jakimi jest większa liczba ciąż i porodów w wywiadzie.

Analizując wybrane parametry z wywiadu położniczego mogące wpływać na wystąpienie patologii łożyska nie zanotowano różnic w ilości zabiegów na macicy w przeszłości w grupie kontrolnej i badanej.

Interesującym jest spostrzeżenie, w którym wykazano znamienne większą częstość zabiegów na macicy w wywiadzie w grupie pacjentek z łożyskiem przodującym z potwierdzonym wrastaniem w porównaniu do pacjentek z łożyskiem przodującym niewrastającym. Podobną zależność ujawniono analizując poprzednie cięcia cesarskie i łyżeczkowania. Oba zabiegi znamienne częściej występowały w grupie pacjentek z łożyskiem przodującym z cechami wrastania niż w grupie łożysk przodujących bez cech wrastania. Jak widać, wyniki te potwierdzają dotychczas identyfikowany czynnik ryzyka łożyska wrastającego - jakim jest większa liczba zabiegów w obrębie endometrium i mięśnia macicy.

Autorka w rzetelny sposób dokonała analizy porównawczej krwawień w ciąży, ich braku lub występowanie, tydzień ciąży, w którym wystąpił pierwszy incydent i całkowitą liczbę zgłoszoną przez pacjentkę w trakcie ciąży. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w wystąpieniu plamienia oraz całkowitej ilości krwawień w ciąży porównując grupę kontrolną z badaną. Krwawienie wystąpiło w ponad 64% przypadków pacjentek z łożyskiem przodującym, a jedynie w 8,3% przypadków pacjentek z prawidłową lokalizacją łożyska. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w plamieniu w ciąży między pacjentkami z łożyskami przodującymi wrastającymi i niewrastającymi.

Szczególną analizowaną grupą cięć cesarskich były cięcia cesarskie z docelowym jednoczasowym usunięciem macicy. Wskazaniem do tego zabiegu w zdecydowanej większości było łożysko przodujące z potwierdzonym wrastaniem. Interesującym jest spostrzeżenie, że zabieg balonowania tętnic biodrowych przeprowadzono u 14 pacjentek z 24, co stanowi 58,3% grupy. Zbadano również

korelację między trybem wykonania cięcia a balonowaniem tętnic biodrowych, różnicę stężeń hemoglobiny oraz punktacją Apgar noworodków.

Prezentacja wyników pracy nie budzi istotnych zastrzeżeń a szerokie ich omówienie świadczy o dużej znajomości przedmiotu i dużym praktycznym doświadczeniu doktorantki w przedstawianym problemie. Analizę statystyczną przeprowadzono z zastosowaniem pakietu Statistica 10.0 (Statsoft; 2011).

W dyskusji pracy, przeprowadzonej w niezwykle nowatorski sposób porównuje stosowane schematy postępowania, rekomendacje i wytyczne w patologii implantacji łożyska, łożyska przodującego i przerastającego różnych towarzystw naukowych: amerykańskiego (ACOG), brytyjskiego (RCOG), kanadyjskiego (SOGC), Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (FIGO) oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP). Podkreśla i zwraca uwagę, że medycyna oparta na dowodach jest podstawą do tworzenia wytycznych. Autorka porównała uzyskane przez siebie wyniki z danymi dostępnej literatury oraz wytycznymi wymienionych towarzystw oraz podjęła wyważoną dyskusję z poglądami innych autorów.

Wnioski w liczbie 4 zostały wyprowadzone ostrożnie, zostały rozbudowane w sumie o 12 bardzo istotnych szczegółowych uzupełnień, które logicznie wynikają z założeń i wyników przeprowadzonych badań.

Szczególną wartość, moim zdaniem, posiada wniosek II mówiący, że stan matki po zabiegu cięcia cesarskiego w ciąży powikłanej łożyskiem przodującym z lub bez cech wrastania jest podobny do stanu matek po zabiegu elektywnego cięcia cesarskiego z innych niż łożyskowe wskazania w zakresie: braku różnicy stężeń hemoglobiny przed i po zabiegu cięcia cesarskiego oraz konieczności hospitalizacji w Oddziale Intensywnej Terapii po zabiegu cięcia cesarskiego. Stwierdzono również, że różnice dotyczą grupy pacjentek w ciążach powikłanych przerastaniem łożyska względem grupy pacjentek w ciążach o prawidłowej lokalizacji łożyska i są to:

- kwalifikacja do okołoporodowego usunięcia macicy w przypadku potwierdzenia przerastania kosmków łożyska oraz
- zwiększona utrata krwi w grupie pacjentek z przerastającym łożyskiem w porównaniu zarówno do grupy pacjentek o prawidłowej lokalizacji łożyska jak i do pacjentek z łożyskiem przodującym bez cech wrastania.

Bardzo ważnym, istotnym i praktycznym w działaniu klinicznym jest wniosek IV mówiący, iż najważniejszym punktem kardynalnym algorytmu jest wcześniejsza wiedza ośrodka o pacjentce i jej patologii łożyska, doświadczenie diagnostyczne i operacyjne ośrodka i operatorów.

Drobne edycyjne uchybienia oraz przekorne uwagi, omówiłem z obowiązku recenzenta z autorem, jednak zupełnie nie zmieniają one wysokiej wartości tej doskonałej pracy.

Rozprawa stanowi samodzielny i twórczy dorobek lekarz Aleksandry Zimmer-Stelmach i jest doskonałym przykładem tego, czego może dokonać młody, bardzo zdolny i pracowity, działający z wielką pasją i zaangażowaniem lekarz. Wykazała rozległą wiedzę teoretyczną i praktyczną w dziedzinie położnictwa, perinatologii i diagnostyki ultrasonograficznej a także „niepokój naukowy”, który zaowocował przygotowaniem niniejszej rozprawy.

Rozprawa lekarz Aleksandry Zimmer-Stelmach – „Analiza przebiegu ciąży i porodu oraz stanu poporodowego matki i noworodka w ciążach powikłanych łożyskiem przodu” - odpowiada merytorycznym i formalnym wymogom stawianym na stopień doktora nauk medycznych, oraz spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytułach naukowych oraz o stopniach i tytułach w zakresie sztuki (*Dz.U. 2003, Nr 65, poz.595, z późn. zm.*).

W związku z powyższym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wnioski o dopuszczenie lekarz Aleksandry Zimmer - Stelmach do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz **wnioskuje o wyróżnienie pracy.**

Łódź dn. 02 czerwca 2021r.

KIEROWNIK
Kliniki Ginekologii, Rozrodczości i Terapii Płodności
oraz Diagnostyki i Leczenia Niepłodności
Instytutu "Centrum Zdrowia Matki Polki"
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Szalik

