

UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO

Dziecięcy Szpital Kliniczny
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie

ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII,
GINEKOLOGII I ROZRODCZOŚCI



Warszawa, 29.07.2024

dr hab. n. med. Przemysław Kosiński
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Klinika Położnictwa, Perinatologii i Ginekologii
Ul. Żwirki i Wigury 63A
02-091 Warszawa

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Przemysława Szadoka:

„Zastosowanie amniotomii ciągłej w przypadkach ciąż powikłanych przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego”

Jednym z największych paradoksów współczesnej medycyny jest fakt, że niejednokrotnie możliwe jest leczenie chorób o bardzo złożonym patomechanizmie i etiologii, przy jednoczesnym braku nie tylko leczenia, ale często ustalonego postępowania w patologiach będących wynikiem prostego mechanizmu. Przykładem takiej patologii jest przedwczesne odpływanie płynu owodniowego w pierwszym i drugim trymestrze ciąży (pPROM). Sam mechanizm i przyczyna patologii są rzeczywiście skrajnie proste – przerwanie ciągłości błony owodni, co powoduje wyciekanie płynu owodniowego z dróg rodnych. Z drugiej strony – etiologia i patomechanizm samoistnego przerwania ciągłości błon płodowych nie są jednoznacznie ustalone. Należy także podkreślić, że mimo, że sam mechanizm patologii jest prosty, to już jego biologiczne przyczyny oraz przede wszystkim konsekwencje przedwczesnego odpływania płynu owodniowego we wczesnej ciąży są wyjątkowo złożone i poważne.

Chociaż pPROM przed 24 tygodniem ciąży jest stosunkowo rzadki, to jego wystąpienie stwarza poważne ryzyko zarówno dla matki, jak i płodu: w tym przede wszystkim infekcje wewnątrzmaciczne potencjalnie mogące prowadzić do sepsy u matki i powikłań infekcyjnych u płodu oraz poród przedwczesny ze wszelkimi jego konsekwencjami dla noworodka.

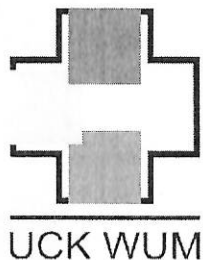


Postępowanie w przypadku wczesnego PROM zwykle ukierunkowane jest na maksymalne i bezpieczne przedłużenie czasu trwania ciąży. Najczęściej jest to jednak bardzo trudne, ponieważ im dłużej odpływa płyn owodniowy, tym ryzyko powikłań wzrasta. Istnieje kilka strategii, które stosowane są w przypadku pPROM, w tym postępowanie zachowawcze oraz stosowanie różnych schematów antybiotykoterapii lub uzupełnianie płynu owodniowego, co ma na celu zmniejszenie ryzyka powikłań związanych z uciskiem na płód i wynikających z tego deformacji anatomicznych, zmniejszenie liczby infekcji oraz przedłużenie ciąży, co zmniejsza liczbę powikłań noworodkowych związanych ze skrajnym wcześniactwem. Temat przedwczesnego odpływania płynu owodniowego stał się obiektem zainteresowań wielu naukowców. Niemniej jednak ze względu na wiele trudności w uzyskaniu homogennych grup badawczych oraz rzadkie występowanie tego powikłania i nieliczne grupy badane – wyniki są niejednoznaczne lub trudne do jednoznacznej interpretacji.

W kilku badaniach oceniano skuteczność ciągłej amniotomii w przypadkach pPROM. Podczas gdy niektóre dowody sugerują, że może to zmniejszyć częstość występowania infekcji i niektórych powikłań, inne doniesienia podkreślają potrzebę dalszych badań. Istnieją obawy dotyczące potencjalnych powikłań, takich jak nadmierne rozciągnięcie macicy oraz ryzyko porodu przedwczesnego lub poronienia oraz ryzyko infekcji wewnątrzmacicznej przy jednoczesnych niejednoznacznych i kontrowersyjnych korzyściach dla ciąży. W dzisiejszej medycynie, największe znaczenie mają nie własne doświadczenia klinicystów, czy nawet pojedynczych ośrodków, a wyniki badań wieloośrodkowych przeprowadzonych zgodnie z zasadami EBM (Evidence Based Medicine). Stąd też każda praca badawcza, która rzeczowo podejmuje temat przedwczesnego odpływania płynu owodniowego jest z punktu widzenia naukowego i klinicznego wyjątkowo cenna.

Właśnie z tym trudnym tematem zmierzył się lek. Przemysław Szadok w swojej rozprawie doktorskiej. Wobec aktualnej i istotnej z klinicznego punktu widzenia tematyki, jaką w szerokim pojęciu stanowią powikłania i próby leczenia przedwczesnego odpływania płynu owodniowego, badania przeprowadzone przez Doktoranta ciekawie wpisują się w dotychczasowe opracowania w tej dziedzinie oraz posiadają ciekawą wartość poznawczą.

Lek. Przemysław Szadok jasno wyodrębnił cel swojej Dysertacji i określił go jako porównanie wybranych parametrów dotyczących przebiegu ciąży oraz noworodków w przypadkach przedwczesnego



**UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO**

Dziecięcy Szpital Kliniczny
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie

ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII,
GINEKOLOGII I ROZRODCZOŚCI



odpływania płynu owodniowego w dwóch grupach: poddanej leczeniu wewnątrzmacicznemu oraz w grupie kontrolnej. Autor Dysertacji sformułował cele badawcze swojej pracy w postaci siedmiu pytań o jasnym przekazie :

1. Czy średni wiek ciążowy w momencie odpłynięcia płynu owodniowego różnił się statystycznie w obu grupach?
2. Czy średni wiek ciążowy w momencie porodu różnił się statystycznie w obu grupach?
3. Czy średni czas trwania ciąży (okres latencji) po odpłynięciu płynu owodniowego różnił się statystycznie w obu grupach?
4. Czy średnia wartość pH gazometrii krwi pępowinowej różniła się statystycznie w obu grupach?
5. Czy średnia wartość poporodowej oceny noworodków w skali Apgar różniła się statystycznie w obu grupach?
6. Czy istnieją różnice w częstości występowania najczęstszych powikłań noworodkowych w obu grupach?
7. Czy istnieje zróżnicowanie w częstości występowania zgonu okołoporodowego w obu grupach?

Rozprawa doktorska lek. Przemysław Szadoka ma typowy układ dla opracowań w postaci monografii. Składa się ze 102 stron tekstu, 17 tabel, 5 wykresów i 5 zdjęć. Rozprawa napisana jest jasno, a pod względem redakcyjnym nie budzi większych zastrzeżeń.

We „Wstępie” Autor przedstawia w sposób zrozumiały i szczegółowy zagadnienia związane z problematyką przedwczesnego odpływania płynu owodniowego. Dużą część „Wstępu” lek. Przemysław Szadok poświęcił zagadnieniom związanym z definicją, rozpoznaniem, etiologią także poszczególnym metodom diagnostycznym stosowanym w rozpoznawaniu pPROM. Dokładne omówienie tych elementów pozwala na zrozumienie podstaw teoretycznych diagnostyki w tym zakresie oraz stanowi doskonały wstęp teoretyczny dla dalszych rozważań i analiz.

Kolejny rozdział to „Cele i założenia”, w którym Doktorant postawił sobie wyżej wymienione cele, których wymowa jest jasna i konkretna. W dalszych częściach pracy doktorskiej lek. Przemysław Szadok przedstawia uzyskane przez siebie dane.



Materiał pracy obejmuje grupę 95 pacjentek (45 pacjentek w grupie badanej i 50 pacjentek w grupie kontrolnej). Badanie zostało przeprowadzone na podstawie retrospektywnej analizy danych medycznych zebranych w latach 2018 – 2022 we współpracy dwóch ośrodków: Kliniki Ginekologii, Rozrodczości i Terapii Płodu oraz Diagnostyki Leczenia Niepłodności Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi – gdzie zebrano dane do grupy badanej oraz Specjalistyczny Szpital Ginekologiczno-Położniczy im. E. Biernackiego w Wałbrzychu, gdzie zebrano dane do grupy kontrolnej.

W rozdziale pt. „Wyniki” Doktorant szczegółowo opisuje zastosowane metody statystyczne oraz analizowane parametry w poszczególnych, oddzielnych podrozdziałach, co znacznie ułatwia zrozumienie i interpretowanie danych. Analizowane parametry zostały opisane i zilustrowane w postaci tabel, dzięki czemu udało się Doktorantowi w sposób przejrzysty uporządkować uzyskane wyniki. Warto podkreślić, że zarówno opisowa, jak i graficzna forma przedstawienia wyników nie budzą wątpliwości recenzenta i w pełni korespondują z postawionymi uprzednio celami pracy

W rozdziale pt. „Dyskusja” Autor komentuje oraz analitycznie i krytycznie odnosi się do uzyskanych przez siebie wyników. Bardzo ważnym elementem tego rozdziału jest także bardzo szczegółowe i krytyczne zaprezentowanie prac innych badaczy, których projekty naukowe obejmowały analogiczną tematykę.

Na podstawie przeprowadzonych samodzielnie badań i analiz statystycznych, lek. Przemysław Szadok sformułował osiem wniosków końcowych wynikających z przeprowadzonych przez siebie analiz:

- „średni wiek ciążowy w momencie odpłynięcia płynu owodniowego nie różnił się między obiema ocenianymi grupami wynosząc średnio 20 oraz 19 tygodni ciąży,
- średni wiek ciążowy w momencie porodu różnił się statystycznie w obu grupach. Dla grupy badanej było to 25, a dla grupy kontrolnej 23 tygodnie ciąży,
- średni czas trwania ciąży (okres latencji) po odpłynięciu płynu owodniowego różnił się statystycznie w obu grupach. . Dla grupy badanej było to 7, a dla grupy kontrolnej 3 tygodnie,
- średnia wartość pH gazometrii krwi pępowinowej nie różniła się w obu grupach,



- średnia wartość poporodowej oceny noworodków w skali Apgar nie różniła się w obu grupach,
- Istnieją różnice w częstości występowania najczęstszych powikłań noworodkowych w obu grupach,
- Istnieje zróżnicowanie w częstości występowania zgonu okołoporodowego w obu grupach,
- zauważono istotną korelację pomiędzy wiekiem ciążowym w momencie porodu a występującymi powikłaniami noworodkowymi. Należy założyć, że im dłuższy czas trwania ciąży, tym lepsze wyniki noworodkowe.”

Sformułowane wnioski są jasne i wynikają z przeprowadzonych przez Doktoranta badań i analiz. Piśmiennictwo, cytowane w ocenianej rozprawie, zostało starannie i właściwie dobrane; jest reprezentatywne, pomimo ograniczonej liczby dostępnych publikacji na ten temat i obejmuje 53 pozycje.

Rozprawa Doktorska lek. Przemysława Szadoka została napisana i przygotowana rzetelnie i poprawnie z punktu widzenia językowego. Temat pracy jest niezwykle ciekawy i potrzebny z punktu widzenia klinicznego, a uzyskane przez Autora wyniki na wskroś interesujące i przydatne nie tylko z naukowego, ale potencjalnie także z klinicznego punktu widzenia.

Szczególnie chciałbym zwrócić uwagę na sumienność, solidność oraz czas poświęcony na dokładną analizę i opis metod statystycznych. Z punktu widzenia recenzenta zasługuje to na ogromną pochwałę i uznanie. Przyznam, że tego typu prezentacja wyników, gdzie Autor sam zadaje sobie pytanie, a następnie szczegółowo na nie odpowiada z wykorzystaniem uzyskanych przez siebie danych jest rzadko spotykaną formą opisu swoich obserwacji. To wielka szkoda, ponieważ zastosowany przez Doktoranta sposób prezentacji swoich wyników znacznie uatrakcyjnia Dysertację, a przede wszystkim w bardzo przystępny, logiczny i łatwy do zrozumienia sposób prezentuje dane.



Niemniej jednak, przed ostatecznym ogłoszeniem pracy drukiem chciałbym wskazać kilka szczegółów, które zwróciły uwagę recenzenta:

1. Pośród piśmiennictwa zdecydowanie zabrakło Rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników z 2023 roku „Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczące rozpoznawania i postępowania w ciążach powikłanych przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego”. Dokument ten podejmuje także temat amniotomii. Wprawdzie nie jest to zabieg rekomendowany rutynowo, ale autorzy Rekomendacji jednoznacznie wskazują, że niezbędne jest prowadzenie dalszych badań nad bezpieczeństwem i skutecznością tego typu zabiegów.
2. Pierwszy cel pracy, który założył Autor: „Czy średni wiek ciążowy w momencie odpłynięcia płynu owodniowego różnił się statystycznie w obu grupach?” nie jest, według recenzenta, celem poznawczym pracy, a powinien raczej stanowić kryterium dopasowania grupy kontrolnej do grupy badawczej pod względem tygodnia ciąży, w którym dochodzi do odpłynięcia płynu owodniowego. Grupa kontrolna powinna być dobrana w taki sposób, aby średnie zaawansowanie ciąży w momencie pPROM było podobne. Rozumiem jednak motywację Doktoranta do przeprowadzenia takiej analizy statystycznej. Z mojego punktu widzenia – wniosek, że obydwie grupy nie różnią się zaawansowaniem ciąży w momencie odpłynięcia płynu owodniowego powinien stanowić pożądaną cechę w opisie charakterystyki grup badanych, a nie wniosek wynikający z celów badawczych.
3. Autor wykorzystał w swoich badaniach schemat antybiotykoterapii z wykorzystaniem ampicyliny i erytromycyny, oceniając go jako „optymalny dla przypadków powikłanych przedwczesnym odpłynięciem płynu owodniowego”. Takie sformułowanie zdecydowanie wymaga uzasadnienia oraz cytacji.
4. Doktorant wskazuje, że antybiotykoterapia była modyfikowana na podstawie wyników badań mikrobiologicznych wymazów z wód płodowych lub kanału szyjki macicy – warto wspomnieć, kiedy, jak często i w jakich okolicznościach pacjentki miały wykonywane takie badania i jaki odsetek pacjentek wymagał modyfikacji standardowego leczenia antybiotykami.
5. Objętość podawanego płynu obliczona była na podstawie zaproponowanego przez Doktoranta wzoru (wiek ciążowy w tygodniach x 10 ml). W tym miejscu zabrakło mi referencji, na podstawie których Autor zdecydował się na taki sposób wyliczenia objętości płynu do



- amnioinfuzji. Jeśli jest to autorski sposób na określenie optymalnej objętości do przetoczenia – taki fakt powinien znaleźć się w Dysertacji.
6. Zdanie „Chociaż poziom p jest intuicyjny najczęściej przyjmuje się w badaniach wartość 5%” uznaję za niefortunne z punktu widzenia językowego. Należałoby raczej stwierdzić, że wybór wartości (a nie „poziomu”) „ p ” rzeczywiście do pewnego stopnia jest arbitralnie określony, ale raczej nie „intuicyjny”. To badacz decyduje jaka wartość „ p ” go satysfakcjonuje. Wartość $p=5\%$ oznacza, że istnieje 5% szans, że różnica, którą obserwujemy jest czystym przypadkiem i nie wynika z konkretnych zależności. Taka wartość jest akceptowana przez większość badaczy. Dlatego też zwykle tego typu zdania formułuje się następująco: za istotne statystycznie uznano wartość $p<0,05$.
 7. Zaprezentowane w Dysertacji tabele mają duże znaczenie dla przejrzystej prezentacji danych. Są one skonstruowane poprawnie merytorycznie, niemniej jednak bez wątplenia walor estetyczny pracy podniosłyby tabele stworzone samodzielnie przez Autora, a nie w postaci rycin bezpośrednio wklejonych z programu do wyliczeń statystycznych.
 8. Moją uwagę zwrócił także Wykres 2: „Rozkład wieku ciążowego w momencie porodu”. Bez wątplenia na komentarz Autora zasługuje fakt, że w grupie „terapia 1” jedna z kolumn znajduje się pomiędzy 5, a 10 tygodniem ciąży. Przy tej okazji sugerowałbym także przy opisie statystycznym dodać wartości minimalne i maksymalne wybranych parametrów.
 9. Poprawienia wymagają także nieliczne niezręczności językowe, jak na przykład „ilość punktów” (powinna być „liczba punktów”), zrezygnowałbym także ze słowa „znaleziska” w tytule podrozdziału w Dyskusji (to określenie nie pasuje do Dysertacji naukowej), „ropiaste upławy” zmieniłbym także na „ropne upławy” lub „wydzielina o charakterze ropnym/zapalnym”. Poprawienia wymaga także „zakażenie wirusem opryszczki ludzkiej” na „zakażenie wirusem opryszczki zwykłej lub zakażenie wirusem Herpes Simplex”.
 10. W Dyskusji Autor prezentuje wyniki bardzo wielu prac, co stanowi ogromny atut ocenianej pracy doktorskiej. Biorąc pod uwagę ograniczoną liczbę prac na ten temat sugerowałbym poza nazwiskiem autora podać także rok publikacji, co bez wątplenia ułatwi czytelnikowi ustosunkowanie się do interpretowanych danych.



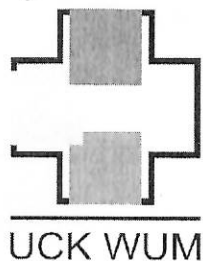
11. Bez wątpienia warto w metodologii umieścić informację na temat uzyskanej opinii Komisji Bioetycznej, zwłaszcza biorąc pod uwagę inwazyjny charakter przeprowadzanych interwencji w grupie badanej.

Chciałbym jednak dobitnie zaznaczyć, że są to jedynie drobne i konstruktywne uwagi, poczynione przeze mnie z obowiązku wnikliwego recenzenta i w żadnym razie nie umniejszają one wartości ocenianej Dysertacji.

Podsumowując, chciałbym podkreślić, że przedstawiona mi do oceny Rozprawa Doktorska lek. Przemysława Szadoka jest nie tylko bardzo ciekawa, ale także dobrze zaplanowana, a uzyskane wyniki są w sposób jasny, rzetelny i przejrzysty zaprezentowane. Należy wspomnieć także, że lek. Przemysław Szadok podjął się w swojej Dysertacji tematu bardzo trudnego i klinicznie kontrowersyjnego, co jest dowodem na posiadanie ciekawości i dociekliwości naukowca, co stanowi bardzo pożądaną cechę. Nie można także zignorować faktu, że Promotorem Dysertacji jest Pan Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Szaflik, który posiada największe doświadczenie w Polsce w zakresie terapii płodu (w tym także amniotomii), a dzięki jego wieloletniemu doświadczeniu i ekspertyzie Dysertacja nabrała ogromnej wartości merytorycznej i klinicznej. Pragnę także podkreślić, że lek. Przemysław Szadok bardzo ostrożnie formułuje wnioski ze swoich badań, wielokrotnie wspomina o ograniczeniach swoich badań (między innymi o nielicznych grupach badanych) oraz deklaruje chęć i motywację do prowadzenia dalszych badań w tym zakresie. To wszystko świadczy o dojrzałości naukowej lek. Przemysława Szadoka.

Z punktu widzenia recenzenta, ale także lekarza zajmującego się terapią płodu, chciałbym gorąco zachęcić Autora do szybkiego opublikowania swoich wyników w literaturze międzynarodowej ze względu na znaczną wartość merytoryczną i kliniczną wyników, co może wpłynąć na zmianę obowiązujących rekomendacji oraz klinicznego postępowania w jakże trudnych przypadkach przedwczesnego odpływania płynu owodniowego w ciąży niedonoszonej.

Dysertacja lek. Przemysława Szadoka bez wątpienia wyróżnia się pod wieloma względami i z mojego punktu widzenia posiada ogromną wartość poznawczą. Dlatego też wnioskuję do Wysokiej Rady o wyróżnienie rozprawy.



UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
Dziecięcy Szpital Kliniczny
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie



ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII,
GINEKOLOGII I ROZRODCZOŚCI

Rozprawa doktorska spełnia wszystkie warunki określone w art.187 ustawy z dnia 20.07.2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2023r poz. 742 z późn. zm.). Dlatego też, biorąc pod uwagę wysoką wartość merytoryczną rozprawy doktorskiej lek. Przemysława Szadoka wnoszę do Wysockiej Rady Naukowej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” o dopuszczenie lek. Przemysława Szadoka do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz o jej wyróżnienie.