

Recenzja pracy doktorskiej

lek. Piotra Toustego

pt.: „Ocena kontroli ciśnienia tętniczego i wskaźników biochemicznych łożyskowej angiogenezy w ciążach zagrożonych wystąpieniem stanu przedrzucawkowego”.

Ciąża powikłana nadciśnieniem występuje u 2%-8% ciężarnych i jest drugą najczęstszą przyczyną zgonów matek na świecie. Wystąpienie jednej z postaci nadciśnienia tętniczego w okresie ciąży jest związane z istotnym ryzykiem pojawienia się powikłań zarówno u matki, jak i płodu lub noworodka.

W związku z wieloczynnikową etiologią stanu przedrzucawkowego (PE) ocena ryzyka jego wystąpienia wyłącznie na podstawie występowania czynników ryzyka jest niewystarczająca. Dlatego od wielu lat poszukuje się wskaźników biochemicznych i biofizycznych, które umożliwiłyby wczesną identyfikację pacjentek zagrożonych tym powikłaniem i połączenie ich z danymi z wywiadu, co pozwoliłoby oszacować indywidualne ryzyko wystąpienia PE.

The Fetal Medicine Foundation opracowało model prognozowania stanu przedrzucawkowego w pierwszym trymestrze ciąży, którego wynikiem jest wartość liczbowa określająca indywidualne ryzyko dla konkretnej pacjentki. Algorytm ten jest w stanie wykryć około 75% przypadków przedwczesnej PE (przed 37 tygodniem ciąży). U pacjentki z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia PE możliwe jest wdrożenie profilaktyki jej wystąpienia poprzez wdrożenie niskodawkowej terapii kwasem acetylosalicylowym (ASA).

Ze względu na częstość występowania stanu przedrzucawkowego i ryzyko wystąpienia powikłań zarówno dla matki, jak i dla płodu oraz noworodka podjęcie tego tematu przez Doktoranta jest właściwe oraz celowe i świadczy o dużej znajomości problemów współczesnej medycyny perinatalnej.

Rozprawa doktorska lek. Piotra Toustego ma formę spójnego tematycznie cyklu trzech publikacji, obejmujących dwie prace oryginalne i jedną pracę pogładową. Sumaryczna punktacja IF cyklu publikacji wynosi 8,657 oraz 310 punktów MNiSW. We wszystkich pracach Doktorant jest pierwszym autorem, a Jego udział w powstaniu tych prac, według dołączonych oświadczeń innych autorów, wynosi 50% dla każdej z tych prac.

Na cykl publikacji składają się prace:

1. Tousty P, Czuba B, Borowski D, Fraszczyk-Tousty M, Dzidek S, Kwiatkowska E, Cymbaluk-Płoska A, Torbé A, Kwiatkowski S. Effectiveness of Different Algorithms and Cut-off Value in Preeclampsia First Trimester Screening. J Pregnancy. 2022 Apr 8;2022:6414857. doi: 10.1155/2022/6414857.

2. Tousty P, Fraszczyk-Tousty M, Dzidek S, Jasiak-Jóźwik H, Michalczyk K, Kwiatkowska E, Cymbaluk-Płoska A, Torbé A, Kwiatkowski S. Low-Dose Aspirin after ASPRE-More Questions Than Answers? Current International Approach after PE Screening in the First Trimester. *Biomedicines*. 2023 May 23;11(6):1495. doi: 10.3390/biomedicines11061495.
3. Tousty P, Fraszczyk-Tousty M, Golar A, Zahorowska A, Sławiński M, Dzidek S, Jasiak-Jóźwik H, Nawceniak-Balczerska M, Kordek A, Kwiatkowska E, Cymbaluk-Płoska A, Torbé A, Kwiatkowski S. Screening for Preeclampsia and Fetal Growth Restriction in the First Trimester in Women without Chronic Hypertension. *J Clin Med*. 2023 Aug 27;12(17):5582. doi: 10.3390/jcm12175582.

Rozprawa doktorska liczy 73 strony i ma układ klasyczny dla prac doktorskich w formie cyklu publikacji – zawiera wykaz stosowanych skrótów, wykaz publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, streszczenia w języku polskim i angielskim, wstęp, cele pracy, materiał i metodykę, omówienie wyników przedstawionych w publikacjach, podsumowanie, implikacje kliniczne i wnioski, a także bibliografię.

W kolejnej części dołączone są kopie prac składających się na cykl publikacji oraz informacje o charakterze udziału współautorów w publikacjach wraz z szacunkowym określeniem procentowego wkładu każdego z nich.

Rozprawa pod względem redakcyjnym nie budzi zastrzeżeń, a proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami są odpowiednio zachowane.

We wstępie Autor w logiczny i uporządkowany sposób przedstawia informacje dotyczące kryteriów rozpoznania stanu przedrzucawkowego i związanych z nim powikłań matczyńo-płodowych. W kolejnych częściach tego rozdziału Autor przedstawia metody predykcji PE w I trymestrze ciąży, zwracając przede wszystkim uwagę na algorytm wprowadzony przez Fetal Medicine Foundation (FMF), co stanowi główny temat jego badań. W dalszej części wstępu Doktorant opisuje możliwości predykcji wystąpienia PE z wykorzystaniem kwasu acetylosalicylowego, zwracając także uwagę i opisując potencjalne mechanizmy jego działania, które wpływają na zmniejszenie ryzyka wystąpienia PE. Doktorant podkreśla tu rolę badania ASPRE, opublikowanego w 2017 roku, które w istotny sposób prawie na całym świecie zmieniło podejście do predykcji stanu przedrzucawkowego oraz wykorzystania aspiryny w prewencji jego wystąpienia.

W kolejnej części rozprawy Doktorant przedstawił cele badania, które obejmowały:

1. Ocenę wyboru optymalnej metody predykcji PE w I trymestrze ciąży i doboru punktu odcięcia dla grupy ryzyka do zastosowania ASA.
2. Ocenę wykrywalności PE lub ograniczenia wzrastania płodu (FGR) w polskiej populacji z zastosowaniem algorytmu FMF.
3. Ocenę wyników perinatalnych w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia PE i/lub FGR, w których zastosowano ASA oraz w grupie kontrolnej.

4. Ocenę aktualnych wytycznych i rekomendacji międzynarodowych towarzystw dotyczących zastosowania ASA w prewencji PE ze szczególnym uwzględnieniem zmian, które nastąpiły po publikacji badania ASPRE.

W dalszej części rozprawy Doktorant opisał wyczerpująco i szczegółowo materiał i metodykę badań, które przedstawił w pracach oryginalnych, gdzie zostały one także uzupełnione o opisy i tabele.

Na kolejną część rozprawy składa się omówienie wyników badań przedstawionych w publikacjach.

Pierwsza praca dotyczy badań własnych dotyczących efektywności algorytmów stosowanych w predykcji wystąpienia stanu przedrzucawkowego. Autorzy analizują także punkty odcięcia dla populacji wysokiego ryzyka wystąpienia PE (>1:70, > 1:100, > 1:150). Głównym wnioskiem z pracy jest to, że niepotrzebne podnoszenie punktu odcięcia z jednoczesnym stosowaniem algorytmu bez zastosowania łóżyskowego czynnika wzrostu (PLGF) w predykcji PE wpływa na niepotrzebne zwiększenie odsetka kobiet przyjmujących ASA przy jednoczesnym niezakwalifikowaniu do działań profilaktycznych prawdziwie zagrożonych pacjentek.

Kolejna praca jest pracą przeglądową, szczegółowo opisującą aktualny stan wiedzy na temat prewencji preeklampsji z zastosowaniem kwasu acetylosalicylowego. W pracy przedstawiono także standardy obowiązujące w wielu krajach dotyczące predykcji PE i zastosowania ASA, ze szczególnym uwzględnieniem zmian jakie nastąpiły po publikacji wyników badania ASPRE.

Trzecia praca składająca się na cykl publikacji jest pracą oryginalną dotyczącą wyników perinatalnych wśród pacjentek bez nadciśnienia tętniczego przewlekłego, poddanych badaniom screeningowym z wykorzystaniem algorytmu FMF. Zwraca uwagę duża liczebność grupy badanej – 874 pacjentki. Autorzy zaobserwowali, że w grupie pacjentek z wysokim ryzykiem wystąpienia PE a także u pacjentek z wysokim ryzykiem wystąpienia FGR, istotnie częściej obserwuje się występowanie licznych powikłań ciąży, częstsze ukończenie ciąży cięciem cesarskim, a także istotnie niższą masą urodzeniową noworodków.

W kolejnej części rozprawy „Podsumowanie, implikacje kliniczne, wnioski” Doktorant sformułował adekwatne wnioski wynikające z badań własnych:

1. Niezwykle istotnym jest stosowanie metody screeningu rekomendowanej przez FMF (w oparciu o czynniki ryzyka + MAP + UtPI + PLGF). Stosowanie metod bez PLGF naraża pacjentki z grupy niskiego ryzyka na działania niepożądane ASA, a prawdziwie zagrożone pacjentki nie otrzymują wymaganej terapii.

2. Konieczne jest dobranie odpowiedniego punktu odcięcia w badanej populacji dla grupy wysokiego ryzyka wystąpienia PE tak, aby z jednej strony jak najmniej pacjentek przyjmowało ASA przy jednocześnie dużej efektywności wdrożonej terapii.
3. Ważna jest współpraca z pacjentkami wysokiego ryzyka w celu zapewnienia spójnego i regularnego przyjmowania ASA. Choć ASA nie zawsze może być skuteczny, jest to obecnie jedyna możliwość zapobiegania wystąpieniu PE i części przypadków FGR. Konsekwentne przyjmowanie ASA jest kluczem do sukcesu.
4. Powinniśmy ściśle monitorować ciążę wysokiego ryzyka wystąpienia FGR i/lub PE. Jak wykazaliśmy, częstość występowania innych powikłań ciąży jest znacznie wyższa w tej grupie. Odpowiednia i szybka diagnoza może pomóc poprawić wyniki okołoporodowe poprzez zmniejszenie zachorowalności i umieralności płodu.
5. Wdrożenie profilaktyki ASA w ciążach bez przewlekłego nadciśnienia tętniczego może mieć szczególne znaczenie w zmniejszaniu częstości występowania wczesnej preeklampsji (early-onset PE), co sugeruje brak występowania tego powikłania w naszej populacji wysokiego ryzyka. Należy jednak zauważyć, że badania obejmujące większą liczbę pacjentek byłyby konieczne do potwierdzenia tego odkrycia w polskiej populacji.

Piśmiennictwo zawarte w rozprawie doktorskiej to 49 pozycji anglojęzycznych, dobrze dobranych do tematu rozprawy i opublikowanych w większości w ostatnich kilku latach.

Z obowiązku recenzenta przekazuję kilka uwag:

1. Wnioski powinny być sformułowane w sposób nieco bardziej syntetyczny, ułatwiający odbiór przez czytelnika.
2. Ponieważ Doktorant przytacza kryteria rozpoznania PE wg ISSHP, to należy zwrócić uwagę na to, że wg tego towarzystwa preeklampsji nie klasyfikuje się jako wczesnej i późnej. Podział ten jest zaproponowany przez FIGO (Międzynarodowe Towarzystwo Ginekologów i Położników) i wczesna preeklampsja (early-onset PE) to PE z porodem < 34 tygodnia ciąży. Według FMF w badaniach screeningowych predykcja early-onset PE dotyczy jej wystąpienia z porodem <32 tygodnia ciąży i w metodyce powinno być to doprecyzowane.
3. W metodyce badania niezbyt precyzyjne jest sformułowanie: „Każda pacjentka przeszła badanie ultrasonograficzne I trymestru ciąży w celu wykrycia aneuploidii i wad płodu”. Aneuploidię można rozpoznać dopiero poprzez wykonanie badań inwazyjnych.
4. Kryteria wyłączenia powinny być doprecyzowane, ponieważ jak przedstawiają sami Autorzy w pracy nr 3, do badań zakwalifikowano 908 pacjentek, a następnie wyłączono z badań pacjentki z nadciśnieniem przewlekłym i ostatecznie analizowano 874.

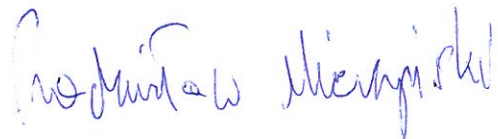
5. Obecnie zaleca się raczej używanie określenia „ograniczenie wzrastania płodu” a nie „zahamowanie wzrastania płodu”.

Podsumowując, badania podjęte przez lek. Piotra Toustego są w pełni uzasadnione, zostały zaplanowane i przeprowadzone w sposób prawidłowy metodologicznie, a uzyskane wyniki stanowią znaczący wkład do dotychczasowej wiedzy na temat możliwości predykcji tak ciężkiego powikłania ciąży, jakim jest stan przedrzucawkowy. Doktorant wykazał się szeroką znajomością literatury z zakresu zagadnień dotyczących tematu pracy, zrealizował wszystkie cele badawcze oraz posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Nieliczne uwagi zostały dokonane z obowiązku recenzowania i nie mają istotnego wpływu na całościową ocenę rozprawy.

Przedstawiona mi do recenzji Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r., poz. 85 ze zmianami) i spełnia wszystkie wymagania stawiane pracom promocyjnym na stopień doktora.

W związku z tym, zwracam się z wnioskiem do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie lek. Piotra Toustego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na częstość występowania stanu przedrzucawkowego i ryzyko wystąpienia powikłań zarówno dla matki, jak i dla płodu oraz noworodka, kliniczną i praktyczną wagę badań przeprowadzonych przez Doktoranta na tak dużych grupach pacjentek oraz publikację w czasopiśmie z wysokim IF wnoszę także o wyróżnienie pracy doktorskiej.



Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
20-090 Lublin, ul. Dr K. Jaczewskiego 8
tel.: (81) 724-47-69; tel.: (81) 724-48-40

Dr hab. n. med. Radziław Mierzyński, prof. UM
Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

