

UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
Dziecięcy Szpital Kliniczny
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie
ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII I
GINEKOLOGII



Warszawa, 24.11.2023

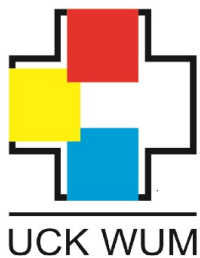
dr hab. n. med. Przemysław Kosiński
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Klinika Położnictwa, Perinatologii i Ginekologii
Ul. Żwirki i Wigury 63A
02-091 Warszawa

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Piotra Tousty:

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

Biorąc pod uwagę coraz bardziej zaawansowany wiek kobiet, które po raz pierwszy są w ciąży oraz rosnącą z wiekiem liczbę czynników ryzyka dla stanu przedrzucawkowego, należy spodziewać się wzrostu liczby kobiet z rozpoznanym stanem przedrzucawkowym (preeklampsją, PE). Według danych CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), rocznie aż siedemdziesiąt tysięcy kobiet na świecie umiera z powodu preeklampsji oraz powikłań z nią związanych.

Bardzo ważnym aspektem opieki zdrowotnej jest także finansowanie procedur związanych z hospitalizacją matek, u których doszło do rozwoju stanu przedrzucawkowego oraz ich dzieci. Każdego roku w USA około 200 000 kobiet zachoruje na preeklampsję, co spowoduje konieczność wydania 10 bilionów dolarów ze środków publicznych przeznaczonych na opiekę zdrowotną. Ponad 80% tych kosztów pochłonie preeklampsja wczesna, rozwijająca się przed 34. tygodniem ciąży. Koszty te związane są z opieką medyczną nad kobietą ciężarną oraz przedwcześnie urodzonym noworodkiem. Preeklampsja jest odpowiedzialna za około 7-9% śmiertelność i zachorowalność noworodków, a konieczność nagłego i przedwczesnego zakończenia ciąży skutkuje wysokim odsetkiem cięć cesarskich w tej grupie kobiet. Porody operacyjne wykonywane w trybie nagłym wiążą się także z większym odsetkiem powikłań oraz dłuższym okresem hospitalizacji i tym samym większymi kosztami.



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

ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII I
GINEKOLOGII

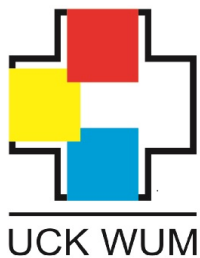


Wykazano także że kobiety, które zachorowały na preeklampsję, posiadają wyższe ryzyko rozwinięcia nadciśnienia tętniczego, udarów oraz choroby wieńcowej w przyszłości. Pacjentki, które zachorowały na preeklampsję, której skutkiem był poród przedwczesny, posiadają ośmiokrotnie wyższe ryzyko zgonu z powodów sercowo–naczyniowych w porównaniu do pacjentek, u których nie doszło do preeklampsji i urodziły w terminie. To kolejne poważne problemy zdrowotne dotyczące kobiet, które wiążą się nie tylko z wieloma dramatami rodzin z powodu licznych powikłań sercowo naczyniowych i większego ryzyka udaru i zgonu, ale także z olbrzymimi kosztami dla systemu opieki zdrowia na całym świecie.

Bez wątpienia zapobieganie preeklampsji oraz jej niekorzystnym skutkom dla kobiet oraz ich potomstwa stanowi jeden z głównych celów współczesnej medycyny perinatalnej. Ostatnie dekady przyniosły wiele nowych danych naukowych oraz szereg rozwiązań, które pozwalają na lepsze zrozumienie tej groźnej choroby oraz umożliwiają w pewnym stopniu na przewidywanie, a co najważniejsze na zapobieganie stanowi przedrzucawkowemu.

Połączenie nowoczesnej ultrasonografii oraz wyników badań biochemicznych pozwala na skuteczne przeprowadzenie badań przesiewowych już na bardzo wczesnym etapie ciąży. Dzięki temu, populację kobiet ciężarnych można podzielić na grupę niskiego oraz wysokiego ryzyka dla poszczególnych patologii płodu oraz matki. Ma to ogromne znaczenie z punktu widzenia klinicznego – umożliwia wdrożenie stosownych działań profilaktycznych lub wzmożonego nadzoru, celem poprawy rokowania zarówno dla matki, jak i jej potomstwa.

Wczesne wyłonienie grupy kobiet wysokiego ryzyka stanu przedrzucawkowego ma ogromny sens z punktu widzenia klinicznego – od kilku lat dysponujemy bowiem wynikami bardzo dużego, randomizowanego badania (*ASPREE*) potwierdzającego skuteczność profilaktyki stanu przedrzucawkowego z wykorzystaniem kwasu acetylosalicylowego. Dostępne współcześnie modele badań przesiewowych ustalone przez Fetal Medicine Foundation opierają się na wielu parametrach: zarówno danych demograficznych oraz markerach ultrasonograficznych i biochemicznych.



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

ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII I
GINEKOLOGII



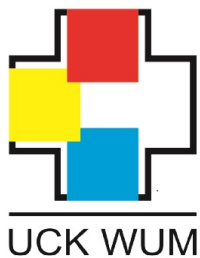
Przeprowadzany obecnie screening opiera się na tak zwanym teście złożonym, w którego skład wchodzi następujące elementy: wiek ciężarnej, ultrasonograficzne markery aberracji chromosomowych (przezierność karku, kość nosowa, przepływ przez przewód żylny oraz przepływ przez zastawkę trójdzielną), stężenie wolnej podjednostki β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (*free β subunit of human chorionic gonadotropin – β -hCG*) oraz osoczowego białka ciążowego (*pregnancy associated plasma protein A – PAPP-A*) w surowicy krwi ciężarnej. Wiele publikacji wskazuje także na wyższość łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) nad osoczowym białkiem ciążowym (PAPP-A) w badaniach przesiewowych w kierunku stanu przedrzucawkowego. Do kalkulacji ryzyka PE wykorzystuje się dodatkowo średni wskaźnik pulsacji przepływu krwi w prawej i lewej tętnicy macicznej.

Stosowany współcześnie model testu przesiewowego opiera się na wielu elementach składowych, a w zależności od ich rodzaju i liczby uzyskuje się różną skuteczność testu i różny odsetek wyników fałszywie dodatnich. Należy także wziąć pod uwagę, że skuteczność testu może być różna w zależności od badanej populacji oraz chorób współistniejących u badanych. Ma to ogromne znaczenie w kontekście rzeczywistego wyłonienia kobiet, u których dojdzie do stanu przedrzucawkowego oraz zapobieganiu podawania farmakologicznej profilaktyki kobietom, które tego w rzeczywistości nie wymagają, a znalazły się w grupie wysokiego ryzyka, wśród wyników fałszywie dodatnich.

Między innymi z takimi wątpliwościami zmierzył się lek. Piotr Tousty w swojej rozprawie doktorskiej. Wobec aktualnej i istotnej z klinicznego punktu widzenia tematyki, jaką w szerokim pojęciu stanowią badania przesiewowe w pierwszym trymestrze ciąży, badania przeprowadzone przez Doktoranta ciekawie wpisują się w dotychczasowe opracowania w tej dziedzinie oraz posiadają ciekawą wartość poznawczą.

Lek. Piotr Tousty jasno wyodrębnił cel swojej Dysertacji i określił go jako cztery poprawnie sformułowane cele badawcze:

1. Ocena wyboru optymalnej metody predykcji PE w I trymestrze ciąży i doboru punktu odcięcia dla grupy wysokiego ryzyka do zastosowania ASA.
2. Ocena wykrywalności PE lub FGR w polskiej populacji z zastosowaniem algorytmu FMF.



UNIwersyteckie Centrum Kliniczne
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Dziecięcy Szpital Kliniczny
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie

ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII I
GINEKOLOGII



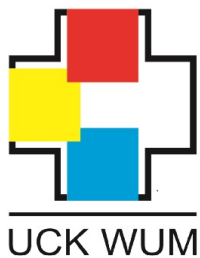
3. Ocena wyników perinatalnych w grupie wysokiego ryzyka PE i/lub FGR, w których zastosowano ASA oraz w grupie kontrolnej.
4. Ocena aktualnych wytycznych i rekomendacji międzynarodowych towarzystw dotyczących zastosowania ASA w prewencji PE ze szczególnym uwzględnieniem zmian, które nastąpiły po publikacji badania *ASPREE*.

Rozprawa doktorska lek. Piotra Tousty liczy 73 strony i ma układ klasyczny dla prac doktorskich w formie cyklu publikacji. Składa się ze: spisu treści, wykazu publikacji składających się na Dysertację, omówienia publikacji wchodzących w skład rozprawy, publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, oświadczeń współautorów, streszczeń w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwa.

We „Wstępie” Autor przedstawia w sposób zrozumiały i szczegółowy zagadnienia związane z rozpoznaniem oraz patofizjologią stanu przedrzucawkowego. Opisuje także metody predykcji stanu przedrzucawkowego oraz dostępną profilaktykę. Ważnym podsumowaniem tej części Dysertacji jest zestawienie skuteczności poszczególnych modeli testu przesiewowego oraz prezentacja ich części składowych wraz ze skutecznością wykrywania kobiet, u których rzeczywiście dojdzie do rozwoju stanu przedrzucawkowego. Omówienie tych elementów pozwala na zrozumienie podstaw testu przesiewowego w kierunku preeklampsji i stanowi wstęp teoretyczny dla dalszych rozważań i analiz.

Kolejny rozdział to „Cel pracy”, w którym Doktorant postawił sobie przytoczone wyżej cele, których wymowa jest jasna i konkretna. W dalszych częściach pracy doktorskiej lek. Piort Tousty przedstawia kolejno publikacje, które stanowią podstawę Dysertacji. Sumaryczna punktacja trzech publikacji to IF 8,657 oraz 310 punktów MEiN, co bez wątplenia należy podkreślić jako duży walor cyklu. Ogromnym atutem pracy jest także liczna grupa badana – do badania włączono bowiem aż 908 kobiet ciężarnych.

Pierwsza z prac: „**Effectiveness of Different Algorithms and Cut-off Value in Preeclampsia First Trimester Screening**” jest pracą oryginalną i ocenia ją jako część z pacjentek poddanych ocenie



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

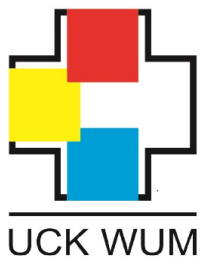
ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII I
GINEKOLOGII



ryzyka PE w pierwszym trymestrze zostanie zakwalifikowana do grupy wysokiego ryzyka i otrzyma ASA w zależności od wybranej metody predykcji i punktu odcięcia. Autorzy pracy porównują metodę skriningu w oparciu o czynniki ryzyka, MAP, UtPI oraz PLGF z innymi modelami, nie uwzględniającymi stężenia PLGF. Uzyskują wyniki sugerujące, że niezastosowanie w skriningu stanu przedzucawkowego stężenia PIGF powoduje, że 30% kobiet u których dojdzie do stanu przedzucawkowego nie znajduje się w grupie wysokiego ryzyka testu przesiewowego. Dodatkowo 34% kobiet może fałszywie znaleźć się w grupie wysokiego ryzyka, efektem czego jest nieuzasadnione stosowanie profilaktyki z wykorzystaniem kwasu acetylosalicylowego.

Druga z prac: „**Low-Dose Aspirin after ASPRE—More Questions Than Answers? Current International approach after PE Screening in the First Trimester**” jest pracą poglądową i stanowi wyczerpującą podstawę teoretyczną do podjętego przez Doktoranta tematu. W publikacji opisano aktualny stan wiedzy na temat prewencji stanu przedzucawkowego z zastosowaniem kwasu acetylosalicylowego. Przedyskutowano także potencjalne ryzyko powikłań związanych ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego, rekomendowane przez różne towarzystwa naukowe dawki oraz zalecany czas stosowania leku. Te dane, ale także inne informacje, zostały zaprezentowane w postaci wygodnych do analizy tabel.

Trzecia praca z cyklu to: „**Screening for preeclampsia and fetal growth restriction in the first trimester in women without chronic hypertension**” – także będąca pracą oryginalną, w której przeanalizowano wyniki perinatalne w grupie kobiet bez wywiadu przewlekłego nadciśnienia tętniczego, u których wykonano test przesiewowy w kierunku preeklampsji oraz zaburzeń wzrastania płodu. Autorzy stwierdzili w badanej grupie pacjentek, że wysokie ryzyko PE wiązało się z częstszym występowaniem nadciśnienia tętniczego w ciąży (PIH), stanu przedzucawkowego oraz zaburzeń wzrastania płodu. Natomiast pacjentki z wysokim ryzykiem FGR istotnie statystycznie częściej rozwijały GDMG1, PIH, PE oraz FGR lub SGA. Ponadto ciążę te częściej kończyły się cięciem cesarskim, a masa urodzeniowa noworodka częściej odpowiadała wartościom poniżej 10. percentyla.



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

ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII I
GINEKOLOGII



Należy podkreślić, że uzyskane wyniki przedstawione i przedyskutowane w pracach oryginalnych dostarczyły odpowiedzi na postawione przez Doktoranta cele szczegółowe. Dodatkowo wnioski zostały zaprezentowane w rozdziale: „Podsumowanie, implikacje kliniczne, wnioski”.

Publikacje wchodzące w skład cyklu bez wątplenia posiadają nie tylko walory naukowe, ale także poruszają ważne aspekty kliniczne. Moje ogólne wrażenie po przeczytaniu pracy jest bardzo dobre. Temat jest niezwykle ciekawy i przede wszystkim bardzo aktualny. Niemniej jednak, przed ostatecznym ogłoszeniem pracy drukiem sugerowałbym dokonanie korekty językowej, celem wyeliminowania niektórych niezbyt fortunnych sformułowań.

W pracy znajdują się dosyć liczne błędy interpunkcyjne, zwłaszcza w zakresie stosowania przerw między wyrazami i zdaniami znajdującymi się w nawiasach. W „Spisie treści” znalazł się także błąd dotyczący numeracji stron: „Streszczenie w języku polskim” znajduje się na stronie 6, a „Streszczenie w języku angielskim” na stronie 9. Pragnę zwrócić także uwagę Doktoranta na pojawiającą się w Dysertacji nazwę „aspiryna”, co w Polsce wciąż uznawane jest za nazwę handlową leku. Rzeczywiście w literaturze zagranicznej taka nazwa stosowana jest zamiennie, niemniej jednak w polskich publikacjach naukowych powinno używać się wyłącznie nazwy „kwas acetylosalicylowy”. Proponuję także zamienić sformułowanie „zahamowanie wzrastania u płodu” na „zahamowanie wzrastania płodu”.

Swoje wyniki należy także raczej „prezentować”, „analizować” i „dyskutować” niż „pokazywać”. Z uwagi na charakter i powagę dokumentu zamieniłbym także sformułowania „ASA jest brana regularnie” na „ASA jest przyjmowana (lub stosowana) regularnie” oraz „*spojrzano* na aktualne międzynarodowe zalecenia” na „przeanalizowano (lub zaprezentowano) aktualne międzynarodowe zalecenia”. Także zdanie: „30% kobiet z grupy prawdziwie wysokiego ryzyka jest gubionych w trakcie screeningu” należy poprawić, na przykład na: „30% kobiet z grupy prawdziwie wysokiego ryzyka jest nieuwzględnionych w trakcie screeningu”.

Niefortunne jest także tłumaczenie w „Streszczeniu w języku angielskim”: „[...] the only way to treat the patient is to terminate the pregnancy”, co stanowi kalkowe tłumaczenie z języka polskiego („zakończyć ciążę”), ale w języku angielskim takie tłumaczenie może powodować nieporozumienia. Sformułowanie „pregnancy termination” odnosi się raczej do procedur nie zakończonych żywym



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

ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII I
GINEKOLOGII



urodzeniem. Poprawnie należałoby przetłumaczyć ten fragment na przykład w następujący sposób: „[...] the only way to treat the patient is to plan elective premature delivery”. W tym fragmencie Dysertacji znalazło się także sformułowanie „premature PE”, które powinno być przetłumaczone zapewne jako „early onset PE”. W „Conclusions” należy usunąć także niepotrzebne i nieprawidłowe słowo „efficiand”.

Z mojego punktu widzenia w Dysertacji zabrakło także przedyskutowania tytułowej „oceny kontroli ciśnienia tętniczego”. Takie sformułowanie sugeruje czytelnikom, że w pracy znajdzie się dyskusja na temat wpływu leków (np. kwasu acetylosalicylowego, leków hipotensyjnych) na wartości ciśnienia tętniczego w grupie obserwowanych pacjentek. Chciałbym także zasugerować, że w metodyce badania do oceny wyników położniczych i dobrostanu noworodka poza punktami w skali Apgar w 5. minucie życia, bardzo przydatna jest ocena pH krwi pobranej z pępowiny po porodzie, przede wszystkim ze względu na jego całkowicie obiektywny charakter (w przeciwieństwie do skali Apgar). Być może parametr ten mógłby zostać uwzględniony w przyszłych badaniach planowanych przez Doktoranta.

Chciałbym jednak dobitnie zaznaczyć, że są to jedynie drobne i konstruktywne uwagi, poczynione przeze mnie z obowiązku wnikliwego recenzenta.

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 2021 poz. 478). Dlatego też, biorąc pod uwagę wysoką wartość merytoryczną rozprawy doktorskiej lek. Piotra Tousty wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny Nauk Medycznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie lek. Piotra Tousty do dalszych etapów przewodu doktorskiego.