



Warszawa, 17.11.2023

dr hab. n. med. Anna Scholz, prof CMKP
I Klinika Położnictwa i Ginekologii
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Piotra Toustego
pt. „Ocena kontroli ciśnienia tętniczego i wskaźników biochemicznych łożyskowej
angiogenezy w ciążach zagrożonych wystąpieniem stanu przedrzucawkowego”**

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lekarza Piotra Toustego to opracowanie zagadnienia predykcji i prewencji stanu przedrzucawkowego i zaburzeń wzrastania płodu. Stan przedrzucawkowy jest wieloczynnikowym zaburzeniem występującym w 2-8% ciąż i stanowi jedną z wiodących przyczyn zachorowalności i umieralności matek i dzieci. Patologia ta niejednokrotnie współistnieje z płodowym ograniczeniem wzrastania. W jednej i drugiej obserwuje się zaburzone procesy wykształcenia powierzchni wymiany między matką a płodem, wynikającą z nieprawidłowego przekształcenia tętnic spiralnych. Proces ten nazywa się placentacją. Wykorzystanie markerów biochemicznych placentacji takich jak PLGF pozwala na predykcję w I trymestrze wystąpienia tej patologii ciąży i wdrożenie profilaktyki kwasem acetylosalicylowym.

Rozprawę doktorską stanowi zbiór powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych zgodnie z Art. 13.2 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, Dz. U. z dnia 27 września 2017 r. Poz. 1789.

We wstępie do przedstawionego cyklu publikacji doktorant podsumowuje najważniejsze informacje dotyczące epidemiologii, patofizjologii, metod predykcji i profilaktyki stanu przedrzucawkowego. W podsumowaniu wstępu zwraca uwagę na najważniejsze wyzwania predykcji i prewencji stanu przedrzucawkowego czyli walidacja wyników badania ASPRE w lokalnych populacjach, prowadzenie powszechnego przesiewu



oraz nieskuteczności kwasu acetylosalicylowego u pacjentek nie przyjmujących go regularnie.

W Publikacji 1 (Effectiveness of Different Algorithms and Cut-off Value in Preeclampsia First Trimester Screening) doktorant porównuje skuteczność algorytmów predykcyjnych stanu przedrzucawkowego w I trymestrze ciąży. Rekomendowana metoda w oparciu o czynniki ryzyka, pomiary ciśnienia tętniczego, wartości przepływów w tętnicach macicznych i markera PLGF jest porównana z algorytmami bez PLGF. Istotnym elementem tej pracy jest jej prospektywny charakter. Badaniami przesiewowymi objęto 801 Polskich kobiet w I trymestrze ciąży. Celem pracy było zdefiniowanie optymalnego punktu odcięcia dla zastosowania profilaktycznej aspiryny. Optymalny punkt to taki przy którym profilaktyką objęta jest największa grupa kobiet prawdziwego wysokiego ryzyka. Dodatkowo doktorant wykazał, że w metodach niezawierających PLGF 30% kobiet z grupy prawdziwego wysokiego ryzyka nie otrzyma profilaktyki aspirynowej, a między 21-34% otrzyma profilaktykę niepotrzebnie. Ostatecznie doktorant wykazuje, że optymalnym punktem odcięcia dla polskiej populacji przy przesiewie z użyciem PLGF jest 1:70 co jest prawie dwa razy niższym punktem niż stosowany dotychczas 1:150, który został ustalony dla populacji kaukaskiej przez FMF, a wdrożony w Polsce przy bardzo różnorodnie stosowanych algorytmach w praktyce. Jest to jedna z ważniejszych prac w dyskusji na temat planowania powszechnego przesiewu stanu przedrzucawkowego w polskiej populacji.

W Publikacji 2 (Low-Dose Aspirin after ASPRE – More Questions Than Answers? Current International Approach after PE Screening in the First Trimester) doktorant dokonuje szczegółowego przeglądu literatury na temat prewencji stanu przedrzucawkowego z zastosowaniem kwasu acetylosalicylowego. Przegląd ten obejmuje porównanie rekomendacji światowych towarzystw naukowych oraz zmian, które nastąpiły po badaniu ASPRE. Obejmują one włączenie algorytmu FMF do standardu postępowania, zwiększenie dawki aspiryny o co najmniej 100 mg na dobę oraz rozpoczęcie profilaktyki przed 16 tygodniem ciąży. Piśmiennictwo tego artykułu obejmuje 113 pozycji współczesnej literatury oraz bardzo szczegółowe tabele przedstawiające graficznie i porównujące światowe rekomendacje dotyczące badań przesiewowych i profilaktyki stanu przedrzucawkowego.

W Publikacji 3 (Screening for Preeclampsia and Fetal Growth Restriction in the First Trimester in Women without Chronic Hypertension) również przedstawiono wyniki prospektywnie przeprowadzonego badania na 908 pacjentkach poddanych badaniom przesiewowym I trymestru ciąży w kierunku stanu przedrzucawkowego i zaburzeniom



wzrastania płodu. W tym badaniu skupiono się na wynikach perinatalnych w tej grupie pacjentek. Ważnym wnioskiem w tej pracy jest fakt, że badania przesiewowe I trymestru wyłaniają dodatkowo grupę pacjentek podwyższonego ryzyka wystąpienia powikłań ciąży pozwalając tym samym zintensyfikować nadzór nad tymi ciążami i poprawę wyników perinatalnych.

W oparciu o przedstawiony cykl publikacji doktorant przedstawia istotne implikacje kliniczne i wnioski do dyskusji krajowej i międzynarodowej na temat powszechnych badań przesiewowych i profilaktyki zaburzeń placentacji. Autor trafnie wybrał tematykę związaną z predykcją i prewencją stanu przedrzucawkowego, co ma istotne znaczenie społeczne ze względu na występowanie tego zaburzenia w 2-8% ciąż oraz jego wpływ na zdrowie matek i dzieci. Prace oparta są na solidnej metodyce badań, w tym 2 prace oparte na dużej grupie polskich kobiet w I trymestrze ciąży. Szczegółowy przegląd literatury związanej z prewencją preeklampsji za pomocą kwasu acetylosalicylowego pozwolił na umiejscowienie własnych badań w kontekście globalnych rekomendacji i zmian w podejściu do profilaktyki. Dzieło wskazuje na praktyczne implikacje kliniczne, takie jak zastosowanie jednolitego algorytmu przesiewu, optymalizacja punktu odcięcia dla danej populacji, a co ważne lokalnie dla populacji Polskiej oraz edukacja pacjentek w zakresie regularności przyjmowania aspiryny dla zmaksymalizowania efektu jej działania.

Do doktoranta mam następujące pytania:

1. Niejednokrotnie pacjentki mają zlecaną profilaktykę aspiryną przed skierowaniem na badania przesiewowe. Czy fakt przyjmowania aspiryny może mieć wpływ na wynik przesiewu? Czy w związku z tym, jeżeli pacjentka okaże się w grupie niskiego ryzyka należy tą aspirynę odstawić?
2. W idealnym systemie badań przesiewowych w Polskiej populacji jak powinien ten przesiew wyglądać: kto ma być badany, jakim algorytmem i jakim punktem odcięcia?

Wszystkie 3 publikacje lekarza Piotra Toustego zostały opublikowane w recenzowanych czasopiśmie z IF i zostały opublikowane w 2022-2023 roku.

Piśmiennictwo wstępu do rozprawy doktorskiej lekarza Piotra Toustego obejmuje 49, a dla powyższych trzech artykułów łącznie 179 pozycji z literatury światowej, dotyczących omawianych zagadnień. Warto podkreślić, iż zdecydowana większość cytowanych publikacji



to pozycje najnowsze, powstałe w ostatnich 10 latach.

Na koniec swojej recenzji chcę stwierdzić, że Autor wykazał się samodzielną zdolnością planowania i realizacji badań naukowych, prowadzenia obserwacji klinicznych i analiz statystycznych. Autor przedstawił nowatorskie podejście do problematyki preeklampsji, oparte na solidnych badaniach naukowych.

Wobec powyższego, pozwalam sobie wystąpić do Wysockiej Rady Naukowej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o przyjęcie niniejszej rozprawy oraz dopuszczenie Lekarza Piotra Toustego do dalszych etapów przewodu doktorskiego, a w efekcie nadanie Jemu stopnia naukowego doktora nauk medycznych. Ze względu na bardzo nowatorskie pole dociekań naukowych oraz bogaty materiał występuję także o nadanie stopnia naukowego doktora z wyróżnieniem.

Dr hab. n. med. Anna Scholz

Dr hab. n. med. Anna Scholz, prof. CMKP
Specjalista Położnictwa i Ginekologii
Specjalista Perinatologii
1885549

