

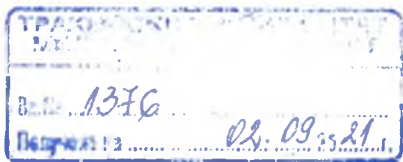
МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ВАРНА
"Проф. д-р Параскев Стоянов"

Ул. "Марин Дринов" 55, Варна 9002, България
Тел.: 052/65 00 57, Факс: 052/65 00 19
e-mail: uni@mu-varna.bg, www.mu-varna.bg



MEDICAL UNIVERSITY - VARNA
"Prof. Dr. Paraskev Stoianov"

55, Marin Drinov Str., 9002 Varna, Bulgaria
Tel.: + 359 52/ 65 00 57, Fax: + 359 52/ 65 00 19
e-mail: uni@mu-varna.bg, www.mu-varna.bg



РЕЦЕНЗИЯ

От Проф. д-р Емил Георгиев Ковачев, д.м.н.

Управител СБАГАЛ - Варна

Ръководител Катедра Акушерство и гинекология при МУ - Варна

Относно дисертационен труд за присъждане на научно-образователна степен „Доктор“ , научна специалност Акушерство и гинекология (03.01.45), Катедра Акушерство и гинекология, Медицински факултет към Тракийски университет – Стара Загора.

Тема на дисертационния труд: „Изход на бременността при ниски серумни стойности на свързани с бременността плазмен протеин – А“

Автор на дисертационния труд – Д-р Иван Тодоров Тодоров

Научен ръководител: Доц. д-р Валентина Мазнейкова, д.м.

Представеният за защита дисертационен труд съдържа общо 114 стандартни страници и е онагледен с 23 таблици, 20 фигури и 1 приложение.

Библиографската справка съдържа 187 литературни източници, от които 19 на кирилица и 168 на латиница.

Актуалност на проблема

В своята разработка д-р Тодоров засяга съвременен проблем с важно медико-социално значение. През последните години редица проучвания, оценяващи серумното ниво на PAPPA и β -hCG, проведени по време на скрининга през първия триместър показват, че те служат не само като маркери за хромозомни аномалии, но и за диагностика на някои усложнения по време на бременността.



Редица автори са открили връзка между ниско серумно ниво на PAPP-A и интраутерината загуба на плода, раждане на деца малки за гестационната си възраст (SGA), преждевременно раждане или прееклампсия.

Прегледът на литературния обзор ясно показва, че дисертантът е проучил задълбочено разнообразни съвременни литературни източници. Обзорът притежава добра познавателна стойност, като са описани влиянието на плазменият протеин А върху изхода на бременността.

Целта на проучването е да се определи значението на ниските серумни нива на PAPP-A при неблагоприятен изход на бременността.

Задачите на дисертационния труд са ясно формулирани и са 6 на брой, като интерес представляват 1, 2, 3, 4 и 5 задача, а именно:

1. Да се установи силата и връзката на съответното ниво на PAPP-A в МоМ, при които може да се очакват различни усложнения на бременността.
2. Да се установят потенциалните усложнения и техният процент.
3. Да се установи силата и връзката на съответното ниво на PAPP-A, като рисков фактор за развитие на НДР (РЕ и РИН).
4. Да се установи силата и връзката на съответното ниво на PAPP-A, като рисков фактор за раждане на новородени с ниско тегло (SGA).
5. Да се установи силата и връзката на съответните нива на PAPP-A, изследвани в първия триместър на бременността като фактор за преждевременно раждане.



Материал и методи

Проведено е проспективно и ретроспективно проучване на 698 бременни пациентки в Медицински център "Live", "Европейска здравна грижа", ДКЦ II, кабинет Gravida, както и родилните отделения в следните болници:

- УМБАЛ „Проф. Д-р Стоян Киркович” АД
- МБАЛ „Тракия”
- МБАЛ „Ниамед“

Данните са събирани с анкетна карта по време на рутинните посещения в женската консултация при провеждане на биохимичен скрининг и ултразвуково изследване. За изпълнение на поставените задачи д-р Тодоров е използвал следните методи:

- Ултразвуково изследване
- Лабораторни показатели
- Анамнестичен протокол
- Приложени са разнородни статистически методи.

Собствени резултати и обсъждане

Проучването обхваща 698 едноплодни бременности при жени подложени на скрининг в първия триместър за период от 3 години (2017 - 2020 г.). От тях 62 пациентки са отпаднали от проучването - 35 жени поради непълна документация и 19 поради спонтанен аборт до 11 г.с.. При 4 пациентки по повод висок риск от биохимичния скрининг (под 1:250) е направен неизвазивен пренатален тест (NIPT). В съответните бременности е установена тризомия 21, и те са



прекъснати. При 4 от останалите пациентки бременността завършва със спонтанен аборт между 11 и 20 г.с. При 636 жени, бременността е проследена през всички периоди до самото раждането. В тази група е проведено ултразвуково изследване в периодите между 11-14, 20 и 32 г.с. на бременността за диагностициране на вродени аномалии и оценка на темпа на растеж на плода.

Оценка на изводи и приноси

В своята разработка д-р Тодоров, формулира 6 извода и 8 приноса, като разделя приносите си в три категории: приноси с оригинален характер, приноси с потвърдителен характер и принос с практично приложение. Особено важно е да се акцентуират приносите с оригинален характер и практично приложение, а именно:

1. „Идиопатичните” преждевременни раждания зачестяват при стойности на PAPР-А под 0.525 MOM.
2. Процентът на „идиопатичните” преждевременни раждания е 4.5%, което е половината от всички преждевременно настъпили раждания.
3. В изследваната популация не се наблюдава развитие на полихидрамион или мъртъв плод, свързани с ниски серумни стойности на PAPР-А.
4. Възрастта над 25г., в съчетание с ниво на PAPР-А под 0.525 МоМ не подсилва тенденцията за неблагоприятен изход от бременността.

Принос с практично приложение.

1. Изработеният анамнестичен протокол служи за наблюдение и оценка на факторите водещи до развитие на ПР, МГВ и НДР

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ВАРНА
"Проф. д-р Параскев Стоянов"

Ул. "Марин Дринов" 55, Варна 9002, България
Тел. : 052/65 00 57, Факс: 052/65 00 19
e-mail: uni@mu-varna.bg, www.mu-varna.bg



MEDICAL UNIVERSITY - VARNA
"Prof. Dr. Paraskev Stolianov"

55, Marin Drinov Str., 9002 Varna, Bulgaria
Tel. : + 359 52/ 65 00 57, Fax: + 359 52/ 65 00 19
e-mail: uni@mu-varna.bg, www.mu-varna.bg

Критични бележки и съвети

Д-р Тодоров се е съобразил с всички предварително направени критични бележки и коректно е отбелязал в библиографския списък и някои български разработки в тази насока.

Учебно-преподавателска дейност

Д-р Тодоров е роден през 1956г. в гр. Стара Загора. Завършва „Медицина“ през 1980г. в Медицински университет – Пловдив, а през 1985г. придобива специалност по „Акушерство и гинекология“. От 1981г. до 1985г. работи като ординатор в Окръжна болница „Проф. Ст. Киряков“ гр. Стара Загора. От 1985г. – 1989г. е завеждащ кабинет по клинична генетика към Клиника по акушерство и гинекология, Окръжна болница – Стара Загора. Заема последователно длъжностите асистент, старши асистент и главен асистент в Клиника по акушерство и гинекология за периода от 1989г. до 2014г., като от 2014г. до момента е асистент в Катедра „Акушерство и гинекология“ към медицински факултет на Тракийски Университет – Стара Загора. Има проведени множество курсове в областта на пренаталната диагностика и ендоскопската гинекологична хирургия.

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ВАРНА
"Проф. д-р Параскев Стоянов"

Ул. "Марин Дринов" 55, Варна 9002, България
Тел. : 052/65 00 57, Факс: 052/65 00 19
e-mail: uni@mu-varna.bg, www.mu-varna.bg



MEDICAL UNIVERSITY - VARNA
"Prof. Dr. Paraskev Stoianov"

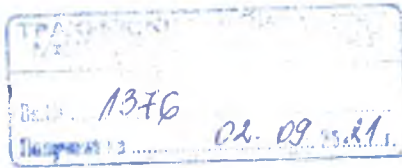
55, Marin Drinov Str., 9002 Varna, Bulgaria
Tel. : + 359 52/ 65 00 57, Fax: + 359 52/ 65 00 19
e-mail: uni@mu-varna.bg, www.mu-varna.bg

Заклучение

Представеният дисертационен труд на д-р Тодоров „Изход на бременността при ниски серумни стойности на свързани с бременността плазмен протеин – А“ е актуален и отговаря на общоприетите критерии. Позволявам си да препоръчам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват положително за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“ по научна специалност „Акушерство и гинекология“ на д-р Иван Тодоров, според Правилника за развитие на академичния състав в Медицински факултет към Тракийски университет – Стара Загора.

Дата: 03.08.2021г.

Проф. д-р Е. Ковачев, д.м.н.



MEDICAL UNIVERSITY – VARNA “Prof. Dr. Parskev Stoianov”

55 Marin Drinov Street, 9002 Varna, Bulgaria, tel.: + 359 52/ 65 00 57, fax: + 359 52/ 65 00 19,
email: uni@mu-varna.bg, www.mu-varna.bg

REVIEW

By Prof. Dr. Emil Georgiev Kovachev, DMedSc

Manager of the Specialized Hospital for Obstetrics and Gynecology Active Treatment – Varna

Head of the Department of Obstetrics and Gynecology at the Medical University - Varna

Regarding: Dissertation for conferral of the scientific and educational degree of Doctor, scientific specialty “Obstetrics and Gynecology” (03.01.45), Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, Trakia University – Stara Zagora.

Topic of the dissertation: *Birth outcome at low serum levels of pregnancy-related plasmic protein – A.*

Author of the dissertation: Dr. Ivan Todorov Todorov

Academic advisor: Assoc. Prof. Dr. Valentinova Mazneikova, MD

The dissertation submitted for defense contains a total of 114 standard pages and is illustrated with 23 tables, 20 figures and 1 appendix.

The references comprise 187 sources, 19 of whom are in Cyrillic, and 168 in Latin characters.

Pertinence of the problem

In his thesis Dr. Todorov approaches a current problem of major medical and social importance. In recent years a number of studies evaluating the serum level of PAPP-A and f β -hCG, taken during screening in the first trimester have shown that they serve not only as markers for chromosomal abnormalities, but also to diagnose some complications during pregnancy.

Numerous authors have found a link between the low serum level of PAPP-A and intrauterine fetal demise, delivery of small for their gestational age babies (SGA), preterm birth or preeclampsia.

The literature review clearly shows that the candidate has thoroughly studied various current literary sources, the review has a good informative value, and the impact of protein A on the outcome of pregnancy has been described.

The aim of the study is to determine the importance of low serum levels of PAPP-A in case of unfavorable birth outcome.

The tasks of the thesis have been clearly formulated and are 6 in number, of which those under 1, 2, 3, 4, and 5 are of particular interest, namely:

1. To establish the strength and relation at respective level of PAPP-A in MoM, when various pregnancy complications may be expected.
2. To establish potential complications and their percentage.
3. To establish the strength and relation at the respective level of PAPP-A as a risk factor for developing HDP (PE and PIH).
4. To establish the strength and relation at the respective level of PAPP-A as a risk factor for the birth of children with low weight (SGA).
5. To establish the strength and relation at various levels of PAPP-A studied in the first trimester of pregnancy as a factor for preterm birth.

Material and methods

A prospective and retrospective study on 698 pregnant patients was conducted at Medical Centre "Live", European Healthcare, Diagnostic Consultation Centre II, Gravida Practice, as well as the gynecological wards in the following hospitals:

- University Multi-profile Hospital for Active Treatment "Prof. Dr. Stoyan Kirkovich" AD
- Multi-profile Hospital for Active Treatment "Trakia"
- Multi-profile Hospital for Active Treatment "Niamed"

The data were collected with a questionnaire during routine visits in the women's consultation during biochemical screening and ultrasound examination. In order to tackle the set tasks Dr. Todorov has used the following methods:

- Ultrasound examination
- Laboratory indicators
- Medical History Protocol
- Various statistical methods were used.

Original Results and Discussion

The study comprises 698 monofetal pregnancies of women undergoing screening in their first trimester over a period of 3 years (2017 – 2020). Of the total number, 62 patients were removed from the study – 35 women due to incomplete documentation, and 19 due to miscarriage up to the 11th gestation week. Four patients underwent non-invasive prenatal test (NIPT) due to the high risk during biochemical screening (under 1:250). In the respective pregnancies trisomy 21 was found, and they were aborted. In 4 of the remaining patients the pregnancy resulted in miscarriage between the 11th and 20th gestation week. In 636 women the pregnancy was monitored throughout all periods until delivery. In this group an ultrasound examination was

conducted in the periods between 11-14, 20 and 32th gestation week to diagnose congenital abnormalities and assessment of the fetal growth rate.

Evaluation of the conclusions and contributions

In his work Dr. Todorov has formulated 6 conclusions and 8 contributions, as he has separated his contributions into three categories: contributions of original character, contributions of confirming character and contribution with practical application. It is especially important to emphasize the contributions of original character and practical application, namely:

1. Idiopathic preterm births become more frequent at PAPP-A levels under 0.525 MoM.
2. The percentage of idiopathic preterm births is 4.5% which is half of all prematurely occurring births.
3. In the studied population there is no development of polyhydramnios or fetal death related to low serum values of PAPP-A.
4. The age above 25 years combined with PAPP-A level under 0.525 MoM does not enhance the trend for unfavorable birth outcome.

Contribution with practical application

1. The created medical history protocol serves to observe and evaluate the factors leading to developing PTB, SGA and HDP

Critical notes and advice

Dr. Todorov has addressed all preliminary critical suggestions and has correctly included in his references some Bulgarian studies in this direction.

Lecturing activity

Dr. Todorov was born in 1956 in the town of Stara Zagora. He graduated Medicine in 1980 at Medical University – Plovdiv, and in 1985 acquired the specialty of Obstetrics and Gynecology. From 1981 to 1985 he worked as an intern at the District Hospital “Prof. St. Kirkovich” – Stara Zagora. From 1985 to 1989 he headed the Clinical Genetics Office at the Clinic of Obstetrics and Gynecology at the District Hospital – Stara Zagora. He consecutively took the positions of assistant, senior assistant and chief assistant at the Clinic of Obstetrics and Gynecology from 1989 to 2014, as since 2014 to date he has been an assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty of Trakia University – Stara Zagora. He has led numerous courses in the area of prenatal diagnostics and endoscopic gynecology surgery.

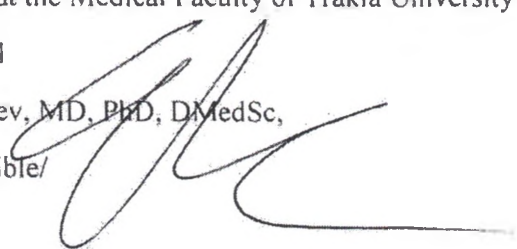
Conclusion

The presented dissertation work of Dr. Todorov, *Birth outcome at low serum levels of pregnancy-related plasmin protein A*, is actual and meets the commonly adopted criteria. I allow myself to urge the respectable members of the Scientific Jury to vote in favor of conferral of the scientific and educational degree of Doctor in the scientific specialty "Obstetrics and Gynecology" to Dr. Ivan Todorov with respect to the Rules for the Development of the Academic Staff at the Medical Faculty of Trakia University – Stara Zagora.

Date: 03.08.2021

Prof. E. Kovachev, MD, PhD, DMedSc,

Signature: /illegible/

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'E. Kovachev', written over the text 'Signature: /illegible/'. The signature is stylized with a large initial 'E' and a long horizontal stroke at the end.