



СТАНОВИЩЕ

От Доц. д-р Кремен Цветанов Цветков, д.м.

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 свързания 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

Дисертантът в своята разработка разглежда и анализира съвременен проблем с важно медико-социално значение.

През последните години редица проучвания показват, че ниските нива на PAPР-А в майчиния серум водят до намаляване на активните нива на IGF (инсулин растежен фактор). По този начин, неадекватните нива на свободен IGF, които влияят върху развитието на ембриона, могат да

доведат до други усложнения на бременността, като мъртво раждане, риск от раждане на деца малки за гестационната възраст, прееклампсия и преждевременно раждане. Нарушение в освобождаването на IGF може да бъде причина за неподходяща перфузия на плацентата, което би повлияло растежа на плода. Използването на стойностите на PAPPA в ранните гестационни срокове, по време на биохимичния скрининг (11-14 г.с.), би дало възможност за селектиране на рисковите бременни и за тяхното системно наблюдение, ранна профилактика и навременно лечение.

Преглед на литературния обзор

Д-р Тодоров се спира, систематизира и обсъжда актуалните дискуссионни мнения за влиянието на плазменият протеин А върху изхода на бременността. Д-р Тодоров подчертава ясно актуалността на визираните проблеми и желанието си за тяхното проучване, от където произтичат и поставените последващи цели и задачи. Обзорът притежава добра познавателна стойност.

Целта на проучването е да се определи значението на ниските серумни нива на PAPPA 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 PAPPA 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 HDP (PE и PIH).
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 центрове, 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 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
- 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. Попълнен е и техния анамнестичен протокол. След прегледа на всички са взети кръвни проби за измерване на биохимичните маркери (PAPP-A и β -hCG)

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 подчертаят приносите с оригинален характер и практично приложение, а именно:

1. „Идиопатичните” преждевременни раждания зачестяват при стойности на PAPP-A под 0.525 MoM.
2. Процентът на „идиопатичните” преждевременни раждания е 4.5%, което е половината от всички преждеременно настъпили раждания.

3. В изследваната популация не се наблюдава развитие на полихидрамнион или мъртав плод, свързани с ниски серумни стойности на PAPP – А.

4. Възрастта над 35 г., в съчетание с ниво на PAPP – А под 0.525 МоМ не подсилва тенденцията за неблагоприятен изход на бременността.

Принос с практически приложение

Изработен е анамнестичен протокол, който служи за наблюдение и оценка на рисковите фактори, водещи до развитие на преждевременно раждане, хипертонични усложнения на бременността и малки за гестационната възраст деца с тегло под 2500 гр.

Критични бележки и съвети

Д-р Тодоров се е съобразил с всички предварително направени критични бележки.

Учебно – преподавателска дейност

Д-р Тодоров е роден през 1956 г. в гр. Пловдив. Завършва “ Медицина” през 1980 г. в Медицински университет – Пловдив, а през 1985 г. придобива специалност по “Акушерство и гинекология”. От 1981 г. до 1985 г. работи като ординатор в Окръжна болница “ Проф. д-р Ст. Киркович” гр. Стара Загора. От 1985г. – 1989 г. 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 1989 г. до 2014г. От 2014 г. 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.

Заклучение

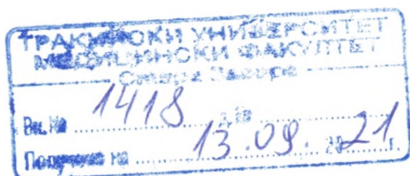
Представеният дисертационен труд на д-р Тодоров „Изход на бременността при ниски серумни стойности на свързания с бременността плазмен протеин – А“ е актуален, съвременен и напълно отговаря на общоприетите критерии. Това проучване има значимо теоретично и практическо значение за наблюдение и оценка на рисковите фактори водещи до развитие на преждевременно раждане, хипертонични усложнения на бременността и раждането на малки за гестационната възраст деца, с тегло под 2500 гр., при ниски серумни стойности на свързания с бременността плазмен протеин – А

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: 25.08.2021г.

Доц. д-р К. Цветков, д.м.





REPORT

By Assoc. Prof. Dr Kemen Tsvetanov Tsvetkov, PhD (M.D.)

Referring to the dissertation work for awarding the scientific-educational degree "Doctor", scientific specialty Obstetrics and Gynecology (03.01.45), Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine at Trakia University - Stara Zagora.

Topic of the dissertation: **"Pregnancy outcome at low serum levels of pregnancy - related plasma protein – A"**

Author of the Dissertation work – **Dr Ivan Todorov Todorov**

Scientific Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Valentina Mazneykova, Ph.D. (M.D.)

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

The bibliography contains 187 literary sources, of which 19 in Cyrillic and 168 in Latin.

Relevance of the problem

In his work, the author of the dissertation studies and analyzes a contemporary problem of important medical and social significance.

In the recent years, a number of studies have shown that low levels of PAPP-A in the maternal serum lead to a decrease in the active levels of IGF (the insulin growth factor). Thus, inadequate levels of free IGF which affect the development of the embryo can lead to other complications of the pregnancy, such as stillbirth, risk of giving birth to children too small for their gestational age, preeclampsia and premature birth. Impaired IGF release may cause inappropriate placental perfusion could would affect the fetal growth. The use of PAPP-A values in the early gestational period, during the biochemical

screening (11-14 weeks), would allow for the selection of at-risk pregnant women, their systematic monitoring, early prevention and timely treatment.

Evaluation of the literature review

Dr. Todorov analyzes, systematizes and discusses current debatable issues about the influence of the plasma protein A on the outcome of pregnancy. Dr. Todorov clearly emphasizes the relevance of the targeted problems to the present day and his desire to explore them in detail, whence the set subsequent goals and objectives. The review has quite a good cognitive value.

The aim of the study is to determine the significance of low serum PAPP-A levels in adverse pregnancy outcomes.

The tasks of the dissertation work are clearly formulated and are 6 in number, the most interesting ones being tasks 1, 2, 3, 4 and 5, namely:

1. To establish the strength and the relationship of the respective level of PAPP-A in MoM, at which various complications of pregnancy can be expected.
2. To determine the potential complications and their percentage.
3. To establish the strength and relationship at the appropriate level of PAPP-A as a risk factor for the development of HDP (PE and PIH).
4. To establish the strength and relationship at the appropriate level of PAPP-A as a risk factor for low birth weight (SGA) births.
5. To establish the strength and relationship of the corresponding levels of PAPP-A, studied in the first trimester of pregnancy as a factor for premature birth.

Material and methods

A prospective and retrospective study of 698 pregnant patients in Medical Centers, as well as maternity wards in the following hospitals was conducted:

- University Hospital "Prof. Dr. Stoyan Kirkovich" AD
- "Trakia" Hospital
- "NiaMed" Hospital

The data were collected with a questionnaire card during visits to the women's clinic, during biochemical screening and ultrasound examination. In order to perform the set tasks Dr. Todorov used the following methods:

- Ultrasound examination
- Laboratory indicators
- Anamnestic protocol
- Statistical methods

Received results and discussion

The study covered 698 singleton pregnancies in women undergoing screening in the first trimester for a period of 3 years (2017 - 2020). Of these, 62 patients dropped out of the study - 35 women due to incomplete documentation and 19 due to miscarriage up to the 11th gestation week. In 4 patients due to a high risk of biochemical screening (less than 1: 250) a non-challenging prenatal test (NIPT) was performed. Trisomy 21 was found in the respective pregnancies, and they were terminated. In 4 of the other patients, the pregnancy ended in miscarriage between the 11th and 20th gestation weeks. In 636 women, the pregnancy was monitored throughout the period until delivery. In this group, an ultrasound examination was performed in the periods between 11-14, 20 and 32 g.w. of pregnancy to diagnose congenital anomalies and assess the growth rate of the fetus. Their anamnestic protocol has also been completed. After

examination, blood samples were taken to measure biochemical markers (PAPP-A and β -hCG).

Evaluation of conclusions and contributions

In his work, Dr. Todorov formulates 6 conclusions and 8 contributions, dividing his contributions into three categories: contributions of an original nature, contributions of a confirmatory nature and contributions with practical application. It is especially important to emphasize the contributions of original character and practical application, namely:

1. "Idiopathic" premature births become more frequent at PAPP-A values below 0.525 MoM.
2. The percentage of "idiopathic" premature births is 4.5%, which is half of all premature births.
3. No development of polyhydramnios or dead fetus associated with low serum PAPP-A values was observed in the studied population.
4. The age over 35, in combination with a PAPP-A level below 0.525 MoM does not reinforce the tendency for adverse pregnancy outcomes.

Contribution with practical application.

An anamnestic protocol has been developed, which serves to monitor and assess the risk factors leading to the development of premature birth, hypertensive complications of pregnancy and young children of gestational age, weighing less than 2500 g.

Critical notes and advice

Dr. Todorov has complied with all previously made critical remarks.

Teaching activity

Dr. Todorov was born in 1956. in the town of Stara Zagora. He graduated in Medicine in 1980. at the Medical University - Plovdiv, and in 1985 he acquired a specialty in "Obstetrics and Gynecology". Between 1981 and 1985 he worked as an intern at the District Hospital "Prof. St. Kiryakov" in Stara Zagora. In the period 1985 -1989 he was the head of the office of clinical genetics at the Clinic of Obstetrics and Gynecology, Regional Hospital - Stara Zagora. He has held the positions of Assistant, Senior Assistant and Chief Assistant at the Clinic of Obstetrics and Gynecology for the period from 1989. until 2014. Since 2014 until now he has been an assistant in the Department of Obstetrics and Gynecology at the Medical Faculty of Trakia University - Stara Zagora. He has also lead numerous courses in the field of prenatal diagnosis and endoscopic gynecological surgery.

Conclusion

The presented dissertation of Dr. Todorov "**Pregnancy outcome at low serum values of pregnancy-related plasma protein - A**" is an up-to-date, modern piece of work and fully meets the generally accepted criteria. This study is of significant theoretical and practical importance for monitoring and evaluation of risk factors leading to the development of premature birth, hypertensive complications of pregnancy and the birth of young children of gestational age, weighing less than 2500 g, with low serum values associated with pregnancy plasma protein - A

I would like to recommend to the respected members of the Scientific Jury to vote positively for awarding the scientific and educational degree "Doctor" in the scientific specialty "Obstetrics and Gynecology" to Dr. Ivan Todorov,

to the Regulations for the development of the academic staff at the Medical Faculty of Trakia University – Stara Zagora.

Date: 25.08.2021

Prof. Dr K. Tsvetkov, PhD (M.D.)

