

Становище

от проф. д-р Мария Любенова Малинова, д.м.
Катедра „Акушерски грижи”, ФОЗ, МУ – Пловдив,

относно дисертационния труд на

д-р Симона Анжел Георгиева

докторант към Катедра по „Акушерство и гинекология” – МУ – Варна

на тема „**Овариален отговор, качество на ембрионите и
извънматочна бременност**”,

за придобиване на научна и образователна степен „доктор”, в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, по научната специалност „Акушерство и гинекология” (03.10.45), Катедра Акушерство и гинекология, МУ — Варна.

Научен ръководител: **Проф. д-р Емил Ковачев, д.м.н.**

Значимост на темата. Проучването на докторантката е насочено към важен проблем в акушерството и гинекологията. В България няма официална статистика за броя на двойките с репродуктивни проблеми, както и за заболяемостта и смъртността във връзка с извънматочна бременност. Според проучване от 1982 г., 7,2% от двойките у нас са с данни за стерилитет. През 2005 г., честотата двойките с фертилни проблеми нараства на 15%. Данните от последните данни показват, че броят на двойките с репродуктивни проблеми у нас е около 200 000. **Медико-социална значимост на репродуктивните проблеми.** Асистираните репродуктивни технологии (АРТ) са независим рисков фактор за възникване на ектопична бременност (ЕБ), дори при строго спазване на протоколите за работа и при трансфериране на ембрионите директно в кухината на матката. Извънматочната бременност е потенциално живото-застрашаващо състояние с честота около 2% в общата популация и до 8% според някои източници след IVF/ICSI. Затова е важно да се проучват факторите, свързани с АРТ, които повишават вероятността за ектопична имплантация. **Познаване на проблема** Литературният обзор показва, че авторката задълбочено е проучила проблема от литературни източници. Това ѝ дава възможност за правилно анализиране на данните и творческо прилагане в собственото ѝ проучване. **Методиката на изследването** дава възможност за реализиране на поставената цел.

Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите. Структура на дисертационния труд. Научният труд на д-р Симона Анжел Георгиева е изложен на 131 стандартни машинописни страници. Структуриран е съобразно изискванията. Съдържа: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати, обсъждане, заключение, изводи, приноси, публикации свързани с темата на

дисертационния труд, приложения и книгопис. В дисертацията са включени 11 фигури, 7 таблици, 14 графики и 4 приложения. Библиографията обхваща 289 литературни източника, от които 16 на кирилица и 273 на латиница. Публикациите на дисертантката, свързани с дисертационния труд, са 6.

Литературен обзор. Обзорът дава информация за сериозността на проблема. Асистираните репродуктивни технологии (АРТ) са независим рисков фактор за възникване на ектопична бременност (ЕБ), дори при строго спазване на протоколите за работа и при трансфериране на ембрионите директно в кухината на матката.

Цел и задачи. Целта на дисертационния труд е да се изследва влиянието на овариалния отговор, качеството на ембриона и резултата от АРТ, вътрематочна или извънматочна бременност.

Задачите на дисертационния труд са 8 на брой. Те отразяват детайлите на проучването и са логично свързани с посочената цел.

Материал и методи За изпълнение на задачите по настоящия дисертационен труд са анализирани данни от Медицински център по асистирана репродукция „Варна“ ООД за периода 2008 – 2018 г. За целта е извършен ретроспективен и проспективен анализ на 1077 бременности след 2602 не-донорски IVF/ICSI, свежи и размразени цикли с трансфер на 2-ри до 6-ти ден. Бременностите, завършили с раждане, аборт, моларна бременност, биохимична бременност и бременност в ход, са обединени в обща променлива – вътрематочна бременност – 976 случая (91%). Тубарна и хетеротопична бременност са обединени в променлива – извънматочна бременност – 101 случая (9%).

Клинични методи за оценка на стерилитета включват анамнеза, физикален и гинекологичен преглед, лабораторни изследвания, трансвагинална ехография, оценка на яйчниковия резерв, оценка на състоянието на маточните тръби с извършвана хистеросалпингография с контрастно вещество или диагностична лапароскопия с хромотубация, спермограма на партньора и при нужда диагностична и/или оперативна хистероскопия. Спрямо фактора диагноза на стерилитета случаите са обединени в две основни групи – група 1 – тубарен фактор, и група 2 – друг фактор, обединяваща всички останали форми на стерилитет.

Медикаментозно лечение: контролирана овариална хиперстимулация (КОХ), индукция на овулацията.

Материали и методи, използвани за осъществяване на биологично - лабораторни процедури за целите на АРТ - Обработка на семенната течност, Фоликуларна пункция, Оценка на оплождането, Култивиране на ембриони, Селекция на ембриони и ембриотрансфер, Брой на трансферирани ембриони и ден на ембриотрансфер, Криоконсервация на ембрионите, Ранна диагноза на бременността.

Статистическата обработка на резултатите е осъществена чрез стандартни и модерни статистически методи. Анализите са извършени със софтуера IBM SPSS (Статистически пакет за социални науки), версия 26. Като за граница на значимост е взета стойност от $P < 0,05$.

Резултати и обсъждане Анализира се вероятността за извънматочна бременност спрямо изследваните фактори: фактор на инфертилитета, брой върнати ембриони, възраст на пациентката, ден на ембриотрансфер, свеж срещу размразен ембриотрансфер, качество на ембрионите, като се разделят случаите в две основни групи според изхода от АРТ – Група 1 – Вътрематочна бременност и Група 2 – Извънматочна бременност.

С увеличаване на броя на трансферираните ембриони нараства и вероятността за извънматочна бременност. По-голям брой раждания е постигнат при трансфер на висококачествен ембрион, а по-голям брой извънматочни бременности е постигнат при трансфер на ембрион с лоша морфология. Ембрионите с лошо качество водят до

по-ниско ниво на имплантация и живо раждане. Изчислена е и вероятността за настъпване на извънматочна бременност спрямо възрастта на жената. Според получените резултати овариалният отговор не влияе върху вероятността за извънматочна бременност след АРТ.

Със самостоятелна статистическа значимост в настоящото проучване са 4 фактора: тубарен фактор, възраст, брой върнати ембриони и качество на ембрионите. Общият процент на извънматочна бременност е 9%. Няма връзка между деня на трансфера и вероятността за ЕБ при сравнение на трансфер на дялящи се ембриони (ден 2–3) срещу бластоцисти (ден 5–6).

Заклучение При пациентки с риск от усложнения, каквито безспорно са жените с тубарен инфертилитет е уместно предлагането на протоколи за оптимизиране на всеки етап от АРТ за намаляване на вероятността за ЕБ, каквито са редуциране броя на трансферираните ембриони, а в най-добрия случай – трансфер на един ембрион с най-добра морфология.

Изводи. Резултатите са обобщени в 9 извода, които са и естествен завършек на проведеното изследване.

Приноси на дисертацията. Изведени са 7 приноса. Те се разделят на такива с оригинален характер (3) и с потвърдителен характер (4). За първи път у нас е извършен анализ на факторите, свързани с АРТ и влиянието им върху изхода от лечението; за пръв път у нас се прави опит за прогнозиране на вероятността за извънматочна бременност след АРТ, отчетени са факторите предразполагащи към усложнението и са предложени стратегии за управление; доказва се ефекта на висококачествената морфология за успеваемостта от АРТ и за редуциране на риска за ЕБ.

Дисертантката има 6 публикувани труда, като в 4 от тях е първи автор.

Книгопис. Библиографията обхваща 289 литературни източника, от които 16 на кирилица и 273 на латиница. **Критични бележки** нямам.

Автореферат Представеният ми автореферат (60 стр.) е изготвен според изискванията и отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.

В заключение: Смятам, че представеният дисертационен труд на тема: „Овариален отговор, качество на ембрионите и извънматочна бременност”, на д-р Симона Анжел Георгиева е актуален и оригинален и отговаря на всички критерии за присъждане на образователната и научна степен „доктор”. 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 **Симона Анжел Георгиева**, според Правилника за развитие на академичния състав в Медицински Университет — Варна.

20.12.2020 г.

Подпис:.....

/ проф. д-р Мария Любенова Малинова, д.м./

Становище

от проф. д-р Мария Любенова Малинова, д.м.
Катедра „Акушерски грижи”, ФОЗ, МУ – Пловдив,

относно дисертационния труд на

д-р Симона Анжел Георгиева

докторант към Катедра по „Акушерство и гинекология” – МУ – Варна

на тема „**Овариален отговор, качество на ембрионите и
извънматочна бременност**”,

за придобиване на научна и образователна степен „доктор”, в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, по научната специалност „Акушерство и гинекология” (03.10.45), Катедра Акушерство и гинекология, МУ — Варна.

Научен ръководител: **Проф. д-р Емил Ковачев, д.м.н.**

Значимост на темата. Проучването на докторантката е насочено към важен проблем в акушерството и гинекологията. В България няма официална статистика за броя на двойките с репродуктивни проблеми, както и за заболяемостта и смъртността във връзка с извънматочна бременност. Според проучване от 1982 г., 7,2% от двойките у нас са с данни за стерилитет. През 2005 г., честотата двойките с фертилни проблеми нараства на 15%. Данните от последните данни показват, че броят на двойките с репродуктивни проблеми у нас е около 200 000. **Медико-социална значимост на репродуктивните проблеми.** Асистираните репродуктивни технологии (АРТ) са независим рисков фактор за възникване на ектопична бременност (ЕБ), дори при строго спазване на протоколите за работа и при трансфериране на ембрионите директно в кухината на матката. Извънматочната бременност е потенциално живото-застрашаващо състояние с честота около 2% в общата популация и до 8% според някои източници след IVF/ICSI. Затова е важно да се проучват факторите, свързани с АРТ, които повишават вероятността за ектопична имплантация. **Познаване на проблема** Литературният обзор показва, че авторката задълбочено е проучила проблема от литературни източници. Това ѝ дава възможност за правилно анализиране на данните и творческо прилагане в собственото ѝ проучване. **Методиката на изследването** дава възможност за реализиране на поставената цел.

Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите. Структура на дисертационния труд. Научният труд на д-р Симона Анжел Георгиева е изложен на 131 стандартни машинописни страници. Структуриран е съобразно изискванията. Съдържа: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати, обсъждане, заключение, изводи, приноси, публикации свързани с темата на

дисертационния труд, приложения и книгопис. В дисертацията са включени 11 фигури, 7 таблици, 14 графики и 4 приложения. Библиографията обхваща 289 литературни източника, от които 16 на кирилица и 273 на латиница. Публикациите на дисертантката, свързани с дисертационния труд, са 6.

Литературен обзор. Обзорът дава информация за сериозността на проблема. Асистираните репродуктивни технологии (АРТ) са независим рисков фактор за възникване на ектопична бременност (ЕБ), дори при строго спазване на протоколите за работа и при трансфериране на ембрионите директно в кухината на матката.

Цел и задачи. Целта на дисертационния труд е да се изследва влиянието на овариалния отговор, качеството на ембриона и резултата от АРТ, втрёматочна или извънматочна бременност.

Задачите на дисертационния труд са 8 на брой. Те отразяват детайлите на проучването и са логично свързани с посочената цел.

Материал и методи За изпълнение на задачите по настоящия дисертационен труд са анализирани данни от Медицински център по асистирана репродукция „Варна“ ООД за периода 2008 – 2018 г. За целта е извършен ретроспективен и проспективен анализ на 1077 бременности след 2602 не-донорски IVF/ICSI, свежи и размразени цикли с трансфер на 2-ри до 6-ти ден. Бременностите, завършили с раждане, аборт, моларна бременност, биохимична бременност и бременност в ход, са обединени в обща променлива – втрёматочна бременност – 976 случая (91%). Тубарна и хетеротопична бременност са обединени в променлива – извънматочна бременност – 101 случая (9%).

Клинични методи за оценка на стерилитета включват анамнеза, физикален и гинекологичен преглед, лабораторни изследвания, трансвагинална ехография, оценка на яйчниковия резерв, оценка на състоянието на маточните тръби с извършвана хистеросалпингография с контрастно вещество или диагностична лапароскопия с хромотубация, спермограма на партньора и при нужда диагностична и/или оперативна хистероскопия. Спрямо фактора диагноза на стерилитета случаите са обединени в две основни групи – група 1 – тубарен фактор, и група 2 – друг фактор, обединяваща всички останали форми на стерилитет.

Медикаментозно лечение: контролирана овариална хиперстимулация (КОХ), индукция на овулацията.

Материали и методи, използвани за осъществяване на биологично - лабораторни процедури за целите на АРТ - Обработка на семенната течност, Фоликуларна пункция, Оценка на оплождането, Култивиране на ембриони, Селекция на ембриони и ембриотрансфер, Брой на трансферирани ембриони и ден на ембриотрансфер, Криоконсервация на ембрионите, Ранна диагноза на бременността.

Статистическата обработка на резултатите е осъществена чрез стандартни и модерни статистически методи. Анализите са извършени със софтуера IBM SPSS (Статистически пакет за социални науки), версия 26. Като за граница на значимост е взета стойност от $P < 0,05$.

Резултати и обсъждане Анализира се вероятността за извънматочна бременност спрямо изследваните фактори: фактор на инфертилитета, брой върнати ембриони, възраст на пациентката, ден на ембриотрансфер, свеж срещу размразен ембриотрансфер, качество на ембрионите, като се разделят случаите в две основни групи според изхода от АРТ – Група 1 – Втрёматочна бременност и Група 2 – Извънматочна бременност.

С увеличаване на броя на трансферираните ембриони нараства и вероятността за извънматочна бременност. По-голям брой раждания е постигнат при трансфер на висококачествен ембрион, а по-голям брой извънматочни бременности е постигнат при трансфер на ембрион с лоша морфология. Ембрионите с лошо качество водят до

по-ниско ниво на имплантация и живо раждане. Изчислена е и вероятността за настъпване на извънматочна бременност спрямо възрастта на жената. Според получените резултати овариалният отговор не влияе върху вероятността за извънматочна бременност след АРТ.

Със самостоятелна статистическа значимост в настоящото проучване са 4 фактора: тубарен фактор, възраст, брой върнати ембриони и качество на ембрионите. Общият процент на извънматочна бременност е 9%. Няма връзка между деня на трансфера и вероятността за ЕБ при сравнение на трансфер на дялящи се ембриони (ден 2–3) срещу бластоцисти (ден 5–6).

Заклучение При пациентки с риск от усложнения, каквито безспорно са жените с тубарен инфертилитет е уместно предлагането на протоколи за оптимизиране на всеки етап от АРТ за намаляване на вероятността за ЕБ, каквито са редуциране броя на трансферираните ембриони, а в най-добрия случай – трансфер на един ембрион с най-добра морфология.

Изводи. Резултатите са обобщени в 9 извода, които са и естествен завършек на проведеното изследване.

Приноси на дисертацията. Изведени са 7 приноса. Те се разделят на такива с оригинален характер (3) и с потвърдителен характер (4). За първи път у нас е извършен анализ на факторите, свързани с АРТ и влиянието им върху изхода от лечението; за пръв път у нас се прави опит за прогнозиране на вероятността за извънматочна бременност след АРТ, отчетени са факторите предразполагащи към усложнението и са предложени стратегии за управление; доказва се ефекта на висококачествената морфология за успеваемостта от АРТ и за редуциране на риска за ЕБ.

Дисертантката има 6 публикувани труда, като в 4 от тях е първи автор.

Книгопис. Библиографията обхваща 289 литературни източника, от които 16 на кирилица и 273 на латиница. **Критични бележки** нямам.

Автореферат Представеният ми автореферат (60 стр.) е изготвен според изискванията и отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.

В заключение: Смятам, че представеният дисертационен труд на тема: „Овариален отговор, качество на ембрионите и извънматочна бременност”, на д-р Симона Анжел Георгиева е актуален и оригинален и отговаря на всички критерии за присъждане на образователната и научна степен „доктор”. 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 **Симона Анжел Георгиева**, според Правилника за развитие на академичния състав в Медицински Университет — Варна.

20.12.2020 г.

Подпис:.....

/ проф. д-р Мария Любенова Малинова, д.м./