

Рецензия

от проф. Асен Николов, д.м.

Началник „Родилна клиника“

СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД

Ръководител катедра „Акушерство и гинекология“

Медински университет, София

относно дисертационен труд представен за придобиване на образователна и научна
степен

„Доктор“ в областта на висше образование 7. Здравеопазване и спорт,

професионално направление 7.1 Медицина

Специалност „Акушерство и гинекология“

Тема на дисертационен труд: „Невропрофилактика с магнезиев сулфат при
бременност с ретардация на плода в следствие на хипертензивни заболявания“

Автор на дисертационен труд: д-р Велислава Рангелова Георгиева

Представеният за официална защита дисертационен труд на д-р Велислава Георгиева е написан на литературен български език и е изложен на 143 компютърни страници, като е онагледен с 15 фигури, 40 таблици и едно приложение.

Дисертационният труд е оформен правилно и отговаря на изискванията за структура на научна разработка.

I. Актуалност на проблема

Интраутеринната ретардация на плода заема второ място след преждевременните раждания като основна причина за раждането на деца с ниско за гестационната си възраст тегло. Смята се, че една част от заболяванията, както в по-ранна така и в зряла възраст, като сърдечно-съдови заболявания, инсулино-зависим диабет, чернодробни заболявания имат отношение и могат да се свържат с ИУРП. Недоносеността и незрелостта са причина за увеличена заболеваемост на новороденото и затова достигането на 34 гестационна седмица (г.с.) е от есенциално значение. Диагнозата е най-често калейдокоп от клиника, параклиника, ултразвукова и доплерова диагностика. Точната и навременна диагностика е необходима за да се избегнат от една страна дългосрочни щети, както за майката, така и на плода, а от друга страна да се избегне ненужното ятрогенно преждевременно раждане.

Известен е фактът, че за намаляване на перинаталната детска смъртност, както при хипотрофичните, така и при недоносените деца, е необходимо прилагането на диагностично-лечебните и профилактичните възможности. В акушерската практика регулярно навлизат съвременни и иновативни методи и средства, с които се поставя навремената и точна диагноза, също така патологията, което спомага за правилната

прогноза и еволюция във времето, за да може много точно и мотивирано да се определи поведението на действащия екип и благополучни резултати.

II. Литературния преглед

Темата на дисертационния труд е разгъната на 143 компютърни страници. При оформянето на обзора са цитирани 197 автора, 8 на кирилица и 189 на латиница. Много професионално и точно д-р Георгиева представя в литературния преглед изводи по дадения проблем, които са както от световната наука и практика, така и от европейското акушерство.

III. Цел и задачи на дисертационния труд

Целта на дисертацията е да потвърди действието на MgSO₄ като профилактична мярка на перивентрикуларните хеморагии при бременности с ретардация на плода, вследствие на прееклампсия, да проследи действието на MgSO₄ назначен по пълната 24 часова схема и по кратката схема непосредствено преди раждането и да сравни ефективността на двете схеми на администриране, както и да се проследи ефекта му в ранния неонатален период с оглед оптимизация на раждането при ИУРП.

Задачи:

1. Да се проведе селекция на пациентки с ИУРП и ПЕ, въз основа на рутинната лабораторна диагностика, ангиогенните фактори и кардиотокографията.
2. Да се проведат серийни ултразвукови фетометри и доплерови измервания на A.umbilicalis и A.cerebri media с цел диагностициране на интраутеринна ретардация на плода.
3. Да се предначертае приблизителния момент на родоразрешението и аплицирането на MgSO₄.
4. Да се сравни аплицирането на магнезиевия сулфат по кратката и 24-часова схема на приложение.
5. Да се направи оценка на ефективността на инфузиите с магнезий чрез провеждане на ултразвук на новородените 24ч след раждането.
6. Да се направи сравнителна оценка на преждевременно родените преди и след въвеждането на невропрофилактика с магнезиев сулфат.

IV. Клиничен материал и методи на изследване

Клиничният контингент, обект на настоящето проучване са общо 138 пациентки, бременни жени, между 28 г.с.+0 и 31г.с.+6, хоспитализирани в акушеро- гинекологичното отделение на университетска болница Tulln (Тулн -Австрия, провинция Долна Австрия) през периода от 01.01.2013 до 31.12.2016 г., на които е направен ретроспективен сравнителен анализ. Отделението има малко повече от 1000 раждания годишно и приема бременни след 28+ 0 г.с. В болницата има неонатологично отделение за недоносени от 28+0 г.с. От 01.06.2015 болницата е база на университет обучаващ медицински сестри и акушерки и база на частния медицински университет в Кремс.

Обект на изследването са 138 пациентки с едноплодна бременност и доказана чрез ангиогенния индекс (АИ) прееклампсия. Контролната група за сравнение е по-малка и обхваща 100 пациентки преди въвеждане на невропрофилактиката.

Дисертантът разделя изследваната група на подгрупи както следва:

I - Група: 138 пациентки (между 28+ 0 г.с. до вкл.31+ 6 г.с.)

I-1.-47 пациентки (от 28+0 до29+6 г.с)

1a- 16 пациентки - пълна схема магнезий

I-1б- 31 пациентки- кратка схема магнезий

I-2- 91 пациентки (между 30+0г.с. и 31+6 г.с.)

I-2a- 29 пациентки- пълна схема на магнезий

I-2б- 62 пациентки- кратка схема на магнезий

II -Група- 100 пациентки (между 28+0 до вкл. 31+ 6 г.с.) преди въвеждането на невропрофилактиката с магнезий и преди въвеждането на АИ като диагностичен критерий.

II-1- 42 пациентки (28+ 0 до 29+6 г.с.)

II-2 – 58 пациентки (30+0 до 31+6 г.с.)

МЕТОДИ

Д-р Георгиева прилага в своята научна дисертация 7 метода на изследване:

1. Анамнеза и придружаващи заболявания, както и пълен физикален анализ включващ общо състояние, артериално налягане, определяне на белтък в урината, наличието на отоци, тегло.

2. Лабораторни параметри включващи хемоглобин, хематокрит, тромбоцити, хаптоглобин, пикочна киселина, С-реактивен протеин, D- димер, чернодробни проби: ASAT, ALAT, алкална фосфатаза.

3. Определяне на ангиогенните параметри sFlt-1 и PlGF както и тяхното отношение (АИ), който до 34 г.с. до 85 е в нормата.

4. Ултразвуков мониторинг по време на бременността: биометрия на плода по формулата на Hadlock, определяне на количеството на околоплодните води като единично депо (SDP = single deepest pocket), на доплера на A. umbilicalis- Resistance Index (NARI), АСМ и евентуално на Ductus venosus.

5. Кардиотокография.

6. Краниален ултразвук на новороденото след раждането на 24ч. за установяване наличието на перивентрикуларни кръвоизливи проведени в неонатологията на детското отделение.

Д-р Георгиева използва разнообразие от съвременни и модерни статистически методи за обработка на резултатите и доказателствата. Статистическият подход на докторанта е модерен и логичен, като много точно и правилно д-р Георгиева е направила своята обработка на доказателствата.

V. Собствени резултати и обсъждане

Д-р Велислава Георгиева в четвърта глава представя 8 групи собствени резултати:

1. Диагностични критерии на ИУРП
2. Диагностика на прееклампсията
3. Честота на перивентрикуларните хеморагии
4. Решение за родоразрешение
5. Невропрофилактика с магнезиев сулфат
6. Невропротекция 28+0 – 29+6 г.с.
7. Невропротекция 30+0 – 31+6 г.с.
8. Перивентрикуларни хеморагии

1. Диагностика на ИУРП:

1. Фетометрия
2. Доплер на A. Umbilicalis и A. cerebri media
3. Ангиогенния индекс (АИ)
4. Кардиотокографията

Изводи:

1. При ИУРП-плодове, се наблюдава постепенно нарушаване и намаляване на кръвоснабдяването, което означава увеличаваща се опасност за плода в смисъл увеличена заболяемост и смъртност.
2. Този постепенно напредващ процес може да се диагностицира с доплера на A.umbilicalis и A. cerebri media, които показват както влошеното кръвоснабдяване, така и адаптационните способности на фетуса към субоптималните интраутеринни условия.
3. Доплеровата велосиметрия на умбиликалната артерия е патологична в над 40%, а на АСМ между 12 – 32%. Комбинацията от тези два параметра дава възможност да се

прецени реалното състояние на кръвоснабдяването на плода, но поотделно всеки от тези фактори не е единствен сигурен диагностичен параметър.

4. Доплеровата велосиметрия дава възможност за диагностичен баланс от една страна на недоносеността на плода, а от друга на патологичното интраутеринно кръвоснабдяване и адаптационните възможности на фетуса.

5. Комбинацията между кардиотокограмата и доплеровата велосиметрия на съдовете дава възможност за по-точна диагностика на ИУРП и прецизиране на момента на родоразрешение, като се избягнат последиците от метаболитната ацидоза и хипоксия на плода.

2. Диагностика на прееклампсия:

Д-р Георгиева използва няколко диагностични критерии, с които цели да се обработят вложените данни: ангиогенния индекс (АИ), трансминазите АСАТ и АЛАТ с допустими стойности дадени от болничната лаборатория. ROC-анализът на ангиогенния индекс припокрива данните от фирмата производител Roche Diagnostics. Направеният РОК анализ за променливата АИ не показва статистически значима връзка между АИ и рискът от очакваните хеморагии – всички P-стойности са по-големи от 0,05. С тези данни са проведени тестовете на Mann-Whitney U и WilcoxonW, които не водят до необходимите резултати.

Много точно и професионално докторанта доказва, че използваните диагностични параметри за прееклампсията са най-честите и са идентични със съобщаваните в литературата, както и че ангиогенния индекс е сигурен, надлежен и достатъчен параметър за диагностика на гестозата. Всички останали параметри, като трансминазите отразяват състоянието на организма на бременната.

3. ЧЕСТОТА на ПЕРИВЕНТРИКУЛАРНИТЕ ХЕМОРАГИИ

Перивентрикуларните хеморагии са сравнително рядко явление и зависят от гестационната седмица. Най-голяма честота се наблюдава между 24 и 28-30 г.с. без значение от придружаващи заболявания. Мястото на хеморагиите зависи от гестационната възраст, кръвоснабдяването и степента на зрелост на централната нервна система на на плода.

Развитието на перивентрикуларните хеморагии на първо място е в зависимост от г.с. В малките гестационни седмици се наблюдават по-често и зависят от фрагилността на съдовете и състоянието на авторегулацията на интракраниалното кръвоснабдяване. След 32 г.с. също могат да се наблюдават, но по-скоро се свързват в родов травматизъм.

4. РЕШЕНИЕ за РОДОРАЗРЕШЕНИЕ

Д-р Георгиева, както и някои други автори, доказва и интерпретира, че при ранната форма на ИУРП е от есенциално значение проследяването на доплера на умбиликалната артерия. Няколко проспективни, рандомизирани проучвания доказват, че редовната доплеровата велосиметрия на A. umbilicalis намалява, както перинаталната заболеваемост и смъртност, така и излишното индуциране на преждевременна родова дейност.

Най-често решението за родоразрешение се взема като съвкупност от няколко фактора, рядко само по един показател, който има критична стойност. Въпросът за момента на родоразрешение е комплексен и с много голяма отговорност.

За оптимизирането на поведението и взимане на решение за родоразрешение на плодове с ИУРП е необходимо ежедневно да се следят кръвотока на A. umbilicalis, A. cerebri media и евентуално на Ductus venosus, където отрицателна а-вълна е сигурен критерий за кардиална декомпенсация и фетална ацидоза. Допълнителна информация дава запис на детските сърдечни тонове. Оптималния момент за родоразрешение при ИУРП не е уточнен и при всеки случай трябва да се подхожда индивидуално.

Докторантът доказва, че в отделните групи може да се направи заключението, че всеки от тези параметри може да бъде показателен за вземане на решение за родоразрешение поотделно.

5. НЕВРОПРОФИЛАКТИКА с МАГНЕЗИЕВ СУЛФАТ

При множество научни проучвания, както в България така в чужбина, при преждевременно новородените се наблюдават по-често перивентрикуларни мозъчни кръвоизливи и перивентрикуларна левкомалация. Засягат се пирамидните пътища и това води до спастична пареза на долните крайници. ИЦП представлява най-голямата група неврологични заболявания, които засягат както моториката, така и умственото развитие, като групата на недоносените представлява 50%. Риска е обратно пропорционален на гестационната седмица. С развитието на интензивната медицина се увеличава преживяемостта на плодове с IV-степен недоносеност (very low birth-weight infants), при които превалентността е 1,5-3,6 случая на 1000 живородени. Назначаването на магнезий във високи дози преди раждането води до достоверно намаляване на тази патология. Перивентрикуларните хеморагии са обратно пропорционални гестационната седмица и респективно зависят от зрелостта на плода. Посочената извадка е вярна, но за по-добра репрезентативност е необходимо проучване върху по-голяма фактологична база.

6. НЕВРОПРОТЕКЦИЯ 28+0 – 29+6 г.с.

Д-р Георгиева много прегледно и професионално представя в своя научен труд 2 отделни групи по гестационна възраст за приложението на невропротекция.

От резултатите на д-р Георгиева следва извода, че в извадката на магнезий по 24- часовата схема има достоверно по-малко хеморагии в сравнение с контролната група, т.е. магнезиевите инфузии при преждевременни раждания в 28+0 – 29+6 г.с. по 24- часовата схема имат доказано действие.

Изводи:

1. Магнезиевият сулфат, аплициран антенатално има невропротективно действие.

2. Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между групата и хеморагиите – $P=1,000$ в популацията, от която е направена извадката, т.е. между 111 и 112 група, като се налага извода, че и двете схеми на приложение, кратката и пълната 24- часова схема са еднакво ефективни.

7. НЕВРОПРОТЕКЦИЯ 30+0 – 31+6 г.с.

Интересното и показателното в следващата група с по-голяма гестационна възраст, че при анализ на постпарталните хеморагии, не се установява същата зависимост, както в групата с по-малка гестационна седмица. Дисертантът анализира в таблица 32, че пациентките, които получават магнезий като невропрофилактиката са малко повече от два пъти в сравнение с бременните 28+0-29+6 г.с. и процентно разредено представляват по пълната схема 31% и по кратката схема 69 %. В групата на пълната схема участват 29 пациентки и постпартално е диагностицирана една хеморагия.

Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между двете променливи в популацията, от която е направена извадката- $P= 0, 645$. Следователно за г.с. 30+0- 31+6 не може да се докаже статистически действието на магнезия като невропротекция.

Изводи:

1.В посочената извадка се потвърждава невропротективното действие на магнезиевия сулфат..

2. За гестационната седмица 30+0 – 31+ 6 не може да се потвърди, че кратката и пълната схема на прилагане на магнезий са идентични.

8. ПЕРИВЕНТРИКУЛАРНИ ХЕМОРАГИИ

За определянето на действието на магнезиевия сулфат като невропротекция по отношение на случилите се хеморагии, доказани с постпартален краниален ултразвук, проведен приблизително 24-часа след цезаровото сечение се използват методите на аналитичната статистика, с които се прави статистически извод. След проведените тестове

на Колмогоров-Смирнов, Shapiro-Wilk, Mann-Whitney, Crosstabulation и точният критерий на Фишер д-р Георгиева доказва, че двете групи 111 и 112, както и 121 и 122 не се различават по диагностичните параметри, както и че по отношение на ефекта са неразличими и са съответно обединени в групи 11 и 12.. Съществена разлика се открива и доказва при сравняване на групите 11 с 21 и съответно 12 с 22 където се сравняват стойности преди и след провеждането на невропрофилактика по кратката и по 24-часовата схема. В таблица 37. са показани честотните разпределения на перивентрикуларните хеморагии диагностицирани 24-часа постпартално в отделението по неонатология.

Изводът е, че се открива разликата в тестваната и контролна група, което се дължи на проведената невропрофилактика.

В двете групи 28+0 – 29+6 г.с. и 31 и 32 г.с. д-р Георгиева прави следните логично и научно изведени изводи:

1. Магнезиевият сулфат, аплициран антенатално има невропротективно действие.

2. Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между групата и хеморагиите – $P=1,000$ в популацията, от която е направена извадката, т.е. между 111 и 112 група, като се налага извода, че и двете схеми на приложение, кратката и пълната 24- часова схема са еднакво ефективни.

3. Проучваната извадка се доказва, че магнезиевият сулфат има невропротективно действие, но не се доказва, че двата начина, по кратката и 24-часовата схема са еднакво ефективни. Причините за това са, че в 31 и 32 г.с. перивентрикуларните хеморагии са много редки и посочения брой хеморагии не са репрезентативни за цялата популация, но въпреки всичко могат да се случат, тъй като кръвоносната система около латералния вентрикул и форамена на Монро още не е инволуирал.

4. Перивентрикуларните хеморагии в 30+ 0 – 31+6 г.с., се наблюдават по-малко след провеждане на невропрофилактиката по една от двете схеми.

VI. Личен принос на докторанта

Д-р Велислава Георгиева има три научни публикации, които са издадени в специализирани АГ списания и няколко участия в конференция и конгреси.

VII. Изводи и приноси

Д-р Велислава Георгиева много успешно е направила научен и професионален обзор, анализ и доказателства, относно постигнатото главно в Австрия, което отговаря на световните постижения в областта на съвременното акушерство.

Дисертантът представя общо **8 на брой изводи и 8 броя приноси.**

Изводи:

1. Плацентарната исхемия, вследствие на инсуфициентната трофобластна инвазия води до прееклампсия и интраутеринна ретардация на плода.

2. Съвременната диагностика на прееклампсията се основава на ангиогенния индекс. Трансаминазите, протеинурията, кръвната картина и хаптоглобина са показатели за дерайлиране на промените в организма на бременната.

3. Съвременната диагностика на ИУРП е въз основа на фетометрията и доплеровата велосиметрия на *A. umbilicalis*, *A. cerebri media*, *Ductus venosus*, церебро-плацентарния индекс и измерването на околоплодните води. Кардиотокографията показва моментното състояние на плода.

4. Моента на родоразрешение балансира между недоносеността и хипотрофията от една страна, а то друга техните последствия в неонаталния период.

5. Чрез съвременната диагностика на феталната хипотрофия се позволява да се намали риска от настъпване на *fetus mortus* в случай на плод с интраутеринна ретардация.

6. С антенаталната инфузия с магнезиев сулфат достоверно се намалява риска от развитие на перивентрикуларни мозъчни хеморагии и респективно на детската церебрална пареза.

7. Невропрофилактиката с Mg SO₄ на хипотрофични фетуси вследствие на гестоза, проведена по 24 часовата и по кратката схема са равностойни за 29 и 30 г.с. и могат да се използват с еднакъв ефект в такива случаи.

8. Невропрофилактиката се прилага до 32 г.с. въз основа на теоретичните познания за анатомичните особености на плода, макар че в този дисертационен труд не се доказва, поради ограничения обем на проучените случаи и поради факта, че честотата на перипарталните хеморагии намалява с напредване на гестационната седмица.

Приноси:

- Научно- теоретични приноси:

1. В дисертационния труд се прави анализ на феталната интраутеринна ретардация, в следствие на тежките форми на хипертензивните заболявания.

2. Доказва се взаимовръзката между гестозата и ИУРП, като съдово усложнение и вследствие на плацентарната исхемия.

- Потвърдителни приноси:

3. Диагностиката на това тежко акушерско усложнение се осъществява със съвременни методи: ангиогенни фактори, серийна ултразвукова фетометрия, доплер на A.umbilicalis, АСМ и евентуално на Ductus venosus.

4. Провеждането на невропрофилактиката до 32 г.с.е превърнат в рутинен метод с доказан профилактичен ефект на ДЦП.

5. Доказва се положителния ефект quo ad vitam на антенаталната апликация на магнезиевия сулфат, в смисъл на намаляване на честотата на перипарталните хеморагии при новородени с интраутеринна ретардация на вътреутробния растеж в 29 и 30 г.с.

- Научно-практични:

6. Доказва се, че в 29 и 30 г.с. кратката схема на невропрофилактика при прееклампсия е еднакво ефективна както 24-часовата схема.

7. Перивентрикуларните хеморагии, макар и редки в 31 и 32 г.с., се наблюдават по-малко след провеждане на невропрофилактиката с магнезиев сулфат. В настоящия труд не се потвърждава еквивалентното действие на кратката схема с 24-часовата за тези гестационни седмици.

8. **Разработен е алгоритъм (Приложение № 1) за ефективна диагностика и мениджмънт на феталната хипотрофия, както и своевременното провеждане на невропрофилактиката с магнезиев сулфат.**

VIII. Заключение

Представеният дисертационен труд на д-р Велислава Георгиева „Невропрофилактика с магнезиев сулфат при бременност с ретардация на плода в следствие на хипертензивни заболявания“ е актуален, с правилна постройка и добре изпълнени задачи и възпроизведими резултати.

Уважаеми колеги от научното жури, смятам определено, след щателно запознаване и разглеждане на научния труд на д-р Велислава Георгиева, заявявам, че той отговаря на изискванията за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ и препоръчвам на уважаемото жури да гласува положително.

Дата:

30.05.2018 г.

Изготвил :

Проф. Асен Николов, д.м.

