

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

СТАНОВИЩЕ

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

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, МУ – Варна.

Тема на дисертационния труд: „Усложнения на бременността след асистиран репродуктивни техники“

Автор на дисертационния труд – Д-р Мариета Тодорова Искилиева

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

научен консултант: Проф. д-р Атанас Щерев, д.м.

Представеният за защита дисертационен труд съдържа общо 225 страници с включени в него: 63 таблици, 40 фигури и 4 приложения. В библиографския списък са отбелязани общо 297 заглавия.

Актуалност на проблема

В своя дисертационен труд д-р Искилиева е разработила проблем, отличаващ се с особена актуалност за България.

Дисертантът разглежда и анализира в своята разработка съвременен проблем с важно медико-социално значение, особено като се има в предвид неблагоприятните демографски показатели у нас. За нашата страна първото мащабно проучване на безплодието е проведено 1980/1982 и е установен 7,55% стерилитет. През 2005г. от доклада за изследване на честотата на причините за безплодието в страната е установено, че 15% от жените във фертилна възраст имат затруднения, свързани с реализиране на желанието за дете .

Възрастта на жената е главен фактор, влияещ на успеха от една АРТ процедура. Напредналата майчина възраст се свързва с намален шанс за успешна имплантация и последваща бременност.

Между 2009 и 2018 година в много систематични обзори и метаанализи се проучва изхода от бременности след АРТ. Доказано е, че АРТ процедурите се асоциират с по-висок процент усложнения по време на бременността, повишен процент спонтанни аборти, извънматочни бременности и по-лош перинатален изход. Една част от тези неблагоприятни изходи се дължат



лечение. Въпреки това има проучвания, които доказват еднакъв изход от бременността при естествено зачатие и при тези след АРТ.

Прегледът на литературния обзор ясно показва, че дисертантът е проучила задълбочено голям брой литературни източници. Обзорът притежава добра познавателна стойност, като са описани съвременните методи за диагноза и лечение на усложнения през бременността, като акцента е основно върху бременности след АРТ.

Целта на проучването е да се уточни честотата на определени усложнения при едноплодна бременност след физиологично забременяване и след асистиран репродуктивни технологии и да се предложи алгоритъм за проследяването им.

Основните задачи са 7 на брой, като интерес представляват първа, втора, четвърта, пета, шеста и седма задача, а именно:

1. Определяне на методите за ранно откриване на високорискови бременни в различните срокове от бременността, предвиждане на евентуални усложнения при бременни след АРТ и изготвяне на алгоритъм за проследяване на бременностите след АРТ.
2. Да се изчисли честотата на бременностите, при които се е развила ПЕ, да се определят факторите, които имат връзка с това усложнение. Да се сравни честотата на ПЕ след АРТ, с тази при спонтанно забременелите жени.
3. Да се изчисли честотата на бременностите с IUGR. Да се определят вероятните рискови фактори при бременностите след АРТ и спонтанно забременяване.
4. Да се сравнят стойностите на биохимичните показатели през първи триместър от бременността-РАРР-А и f-bhCG при бременни след АРТ, с тези след спонтанно забременяване. Да се потърси връзка между биохимичните показатели, изследвани в първи триместър от бременността, с развитието на ПЕ, ГД, IUGR.
5. Да се сравнят вида и честотата на УЗ находки от първи и втори триместър от бременността, установени по време на специализираните УЗ прегледи-фетална морфология на плода при спонтанно забременелите жени и при тези след АРТ.
6. Да се анализират бременните с неуспешно завършила бременност и извънматочна бременност след АРТ и след спонтанно забременяване и да се определят възможните рискови фактори и възможности за профилактика.

Материал и методи

Проведеното проучване е с ретроспективен характер, анализирани са данните на 1310 пациентки, като за решаване на задачите и постигане на целта на проучването, д-р Искилиева е разделила пациентите в различни групи, в зависимост от различни показатели.



Работна група- след АРТ, за които има точни данни за протичането и изхода от бременността.
Контролна група-спонтанно забременели жени, за които има точни данни за протичането и изхода от бременността.

Спрямо изследваните показатели и поставените задачи в научната работа, жените са разделени в следните 3 групи:

Първа група-общо 825 жени, като 418 бременни и родили след АРТ и 407 бременни и родили след спонтанно забременяване.

Втора група – 402 пациентки, при които бременността не е завършила успешно /192 жени след АРТ и 210 след спонтанно забременяване/.

Трета група 83 пациентки, при които има диагностицирана извънматочна бременност /41 жени след АРТ и 42 жени след спонтанно забременяване/.

Проучването е извършено в СяГБАЛ „Д-р Щерев“ – София, МЦ „Репродуктивно здраве“ – София и Клинична лаборатория „ЦИБАЛАБ“ – София. Използвани са клинични, УЗ методи, методи за оценка на риска от хромозомни аномалии на плода, инвазивни и неинвазивни методи за пренатална диагностика, лабораторни методи и разнообразни статистически методи за обработка на резултатите.

Собствени резултати и обсъждане

В тази глава дисертанта е систематизирал резултатите от направеното проучване в 3 отделни раздела:

- I. Анализ на резултатите от работната и контролна група, родили жени след АРТ и след спонтанно забременяване.
- II. Анализ на резултатите на неуспешно завършилите бременности при жени след АРТ и след спонтанно забременяване.
- III. Анализ на резултатите от извънматочните бременности при жени след АРТ и след спонтанно забременяване.

В двете групи, които е съставила д-р Искилиева (работна и контролна) са включени общо 825 жени-418 бременни и родили след АРТ-т.нар. работна група и 407 бременни и родили след спонтанно забременяване-т.нар. контролна група. В групата жени, родили след АРТ са включени и тези, забременели след донорство на яйцеклетки, за които има пълни и сигурни данни за изхода от бременността.

От всички 418 жени родили след АРТ, при 26 са използвани донорски яйцеклетки. От всички 418 жени след АРТ, при 77 е направен размразен ET-FrET. При останалите 341 жени е направен свеж ET.

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

Възрастта е основен рисков фактор за редица усложнения по време на бременността, като гестационен диабет, прееклампсия, преждевременно раждане, интраутеринна ретардация на плода и др.

Анализирана е средната възраст на жените в двете групи. При всички 825 жени е установено, че средната възраст е под 35 години (34,6 год. в групата след АРТ и 29,9 год. в групата спонтанно забременели жени).

В двете групи с установяват следните зависимости на процентното възрастово разпределение. Пациентките над 35 год. в групата след АРТ (47,8%) са повече от тези над 35 год. след спонтанно забременяване (7,6%). Разликата между групите има статистическа значимост $p < 0,001$. При контролната група жени-92,4% са тези под 35 год. и едва 7,6% са над 35 год.

По-високата възраст на жените след АРТ, предполага повече усложнения в хода на бременността, както е визуализирано в проучването.

Жените с наднормено и поднормено тегло също имат риск за усложнения по време на бременността. Повишеният ВМІ увеличава риска за прееклампсия, гестационна хипертония, макрозомия на плода, преждевременно раждане и повишава честотата на раждане чрез Цезарово сечение. Изчислява, че средната стойност на ВМІ в двете групи-работна и контролна, които са в рамките на установените норми (22,6 при жените след АРТ и 22,2 при спонтанно забременелите жени).

При спонтанно забременелите жени по-често е имало предишна бременност (23,6%), в сравнение с тези след АРТ (12%). Разликата има статистическа значимост $p < 0,001$. Инфертилитетът и репродуктивните неблагоприятия могат да се свързват с аномалии на ендокринната или имунната система.

При пациентките след АРТ е диагностицирана по-често патология на щитовидната жлеза (13,6%), в сравнение със спонтанно забременелите жени (8,6%), като установената разлика е статистически значима $p < 0,022$.

Хоспитализацията по време на бременността е разгледана, като усложнение на бременността при жените от двете групи. Д-р Искилиева е проучила в коя група и колко често бременните са хоспитализирани във връзка с генитално кървене в различен срок, ПЕ, ГД, наличие на преждевременни маточни контракции. Установява се, че бременните след АРТ са хоспитализирани по-често (25,8%), в сравнение със спонтанно забременелите жени (9,4%), при статистически значима разлика $p < 0,001$.

Резултатите вероятно са свързани с по-голямата честота на усложненията, които установихме в тази група (гестационен диабет, прееклампсия, преждевременно раждане и скъсяване на ДМШ, оперативни интервенции-серкляж), както и на възрастовото разпределение на жените от тази група-преобладаваща част над 35 год.

Спонтанните аборти са най-честата причина за неуспешен изход от дадена бременност. Честотата на спонтанни аборти след спонтанна бременност е между 10 и 15% от всички клинични бременности. Някои проучвания показват по-висока честота на спонтанни аборти при жени, бременни след АРТ (18 до 30%), според различни



В научния труд са включени само едноплодни бременности, за които има точни и пълни данни за протичането и изхода от бременността (402 пациентки). В работната група-бременни след АРТ, при които бременността не е завършила успешно са включени 192 жени /от всички 402 жени /, а групата-спонтанно забременели жени, при които бременността не е завършила успешно-210 жени /от всички 402 жени/. От всички 192 жени, забременели след АРТ в работната група, бременността е настъпила след FrET при 27 от тях-т.е при 14,1%.

Наличието на извънматочна бременност (ИБ) диагностицирана чрез трансвагинална ехография и наличието на ектопичен гестационен сак извън маточната кухина, серийно проследяване на bhCG, клинични и лабораторни данни за хемоперитонеум, лапароскопия или хистологично доказана извънматочна бременност.

Общият брой жени в двете групи с ИБ е 83. В работната група (бременни след АРТ) е установено, че общият процент ИБ е 2,4%/41 от 1712 клинични бременности/. След размразен ЕТ, честотата на ИБ е 2,9%/при 10 от 341 клинични бременности/, а след свеж ЕТ е 2,3%-31 от 1371 клинични бременности. Получените резултати от д-р Искилиева съвпадат с публикуваните до момента данни за честотата на извънматочна бременност след асистиран репродуктивни методи.

Оценка на приносите

Приносите на д-р Искилиева са седем и са свързани с темата на дисертационния труд. Те са разделени на приноси с потвърдителен характер, с оригинален характер. Впечатление правят приносите с оригинален характер, които са пет на брой, като интерес представляват следните:

1. За първи път у нас е разработен комплексно проблемът за усложненията на бременността след асистиран репродуктивни технологии.
2. Оригинален принос с практически характер е изготвянето на план за проследяване на бременни жени след АРТ, включващ диагноза, профилактика, проследяване и лечение на усложнени бременности.
3. Демонстрирана е вероятната връзка на дебелината на ендометриума в деня на ЕТ при жени, които в последствие развиват IUGR. Тази връзка може да залегне в бъдещи проучвания относно кръвоснабдяването на ендометриалните и субендометриалните зони преди бременността, връзката с последващата плацентация и развитието на редица усложнения.
4. За първи път в нашата страна е проведено проучване за неуспешните бременности в първи триместър от бременността след АРТ .

Критични бележки и съвети

Д-р Искилиева се е съобразила с предварително направените критични забележки.

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 Мариета Искилиева **„Усложнения на бременността след асистиранни репродуктивни техники“** е актуален и отговаря на общоприетите критерии. Това проучване има значимо теоритично и практическо значение за правилната диагностика и лечение на тези усложнения. За първи път в България в дисертационен труд е направен опит да се опишат и акцентуират някои основни усложнения и състояния след АРТ. 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 Мариета Искилиева, според Правилника за развитие на академичния състав в Медицински Университет – Варна.

Дата: 11.08.2020г.

Проф. д-р Е. Ковачев, д.м.н.