

## **Становище**

**от проф. Стоимен Георгиев Иванов, дм,дмн**

**началник клиника „Майчин риск”**

**при СБАЛАГ „Майчин дом” ЕАД**

**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 е световен проблем и предизвикателство в клиничен и социален аспект. Тя е водеща причина за неонатална смъртност и втора по честота за смъртност след предтерминните раждания. Всяка година според СЗО се раждат около 15

млн. Хипотрофични и недоносени, като над 1 млн. умират в първата година в резултат на усложнения. Много от оцелелите след това развиват говорни, зрителни и слухови проблеми.

Обикновено недоносените и хипотрофичните бременности са свързани с по-тежко протичане, наличието на множество специфични усложнения, с раждане на деца в ранен гестационен срок, по-висока перинатална детска смъртност и не на последно място – трудности в отглеждането на деца с ниско тегло. Трябва да се отбележи също така както социалните фактори, така и финансовите разходи по отглеждане на децата, които евентуално могат да затруднят повечето семейства.

Най-важният фактор, който ще спомогне за намаляване на перинаталната детска смъртност, е нарастването на диагностично-лечебните и профилактичните възможности. В практиката навлизат нови методи и средства, с чиято помощ е възможно не само да се открива патологията, но и да се прогнозира нейната еволюция във времето, и по този начин научно и мотивирано да се определя поведението на медицинския екип и получване на добри резултати.

Във връзка със значимостта на темата, изключително интересни и актуални се явяват целите и визиите на хилядолетието, които предлагат подобряване на здравословното състояние на майките и децата, както и намаляване на перинаталната майчина и детска смъртност, заболяемост и усложнения.

## **II. Оценка на литературния преглед**

Прегледът на свързания с темата на дисертационния труд източници е разгънат на 143 компютърни страници. Очевиден е стремежът на докторанта да издири, резюмира и анализира най-съществените данни и натрупания през годините значим литературен материал. 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 MgSO<sub>4</sub> като профилактична мярка на перивентрикуларните хеморагии при бременности с ретардация на плода, вследствие на гестоза, да проследи действието на MgSO<sub>4</sub> 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 MgSO<sub>4</sub>.

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, методи на изследване и статистическа обработка**

Клиничния 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) гестоза. 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)

Ia- 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), ACM 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.

#### **Статистически анализ**

Д-р Георгиева използва обширна палитра от съвременни и модерни статистически методи за обработка на резултатите и доказателствата. Бих си позволил да заява, че методическия и статистическия подход на докторанта е модерен, правилен и логичен, което води до гарантиране на достоверността на изведените и представени резултати.

Интересно и иновативно от статистическите методи при дисертанта е направения и представен т.нар. математически ROC анализ.

#### **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. Невропотекция 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:**

За обработка на данните за прееклампсията дисертантът използва следните диагностични критерии: ангиогенния индекс (АИ), трансаминазите 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.

### **Изводи:**

1. Използваните диагностични параметри за прееклампсията са най-честите и са идентични със съобщаваните в литературата.

2. Ангиогенния индекс е сигурен, надлежен и достатъчен параметър за диагностика на гестозата.

3. Всички останали параметри, като трансаминазите 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 плода.

Извод: 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**

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 съвокупност 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 записа на детските сърдечни тонове. Оптималния момент за родоразрешение при ИУРП не е без остатък изяснен и при всеки случай трябва да се подхожда индивидуално.



От процентното разпределение 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 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.

### **Изводи:**

1. Перивентрикуларните хеморагии са обратно пропорционални гестационната седмица и респективно зависят от зрелостта на плода.
2. 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.**

Дисертантът представя 2 целеви 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.**

При анализ на постпарталните хеморагии за 30+0 –31+1г.с. не се установява същата зависимост, както в групата с по-малка гестационна седмица (табл. 32).

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 инволюирал.

4. Антенаталната терапия с магнезиев сулфат има невропротективно действие.

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

## **VI. Критични бележки**

Докторантът, д-р Велислава Георгиева, се е съобразила с направените критични бележки и предложените препоръки и съвети от катедрения съвет при вътрешната защита.

## **VII. Становище относно личния принос на докторанта**

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

## **VIII. Изводи и приноси**

Най-ценното и оригинално в представения дисертационен труд от д-р Велислава Георгиева е направения успешен научен и професионален анализ относно постиганото главно в Австрия и интерпетирано със световните постижения в областта на съвременното акушерство.

Като научен ръководител с най-голяма научна и практическа стойност и същевременно с голямо удовлетворение бих се съгласил и оценил въведения от д-р Георгиева алгоритъм за мениджмънт на ИУРП и гестоза 24-32 (34) г.с.

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 гестозата се основава на ангиогенния индекс. Трансаминазите, протеинурията, кръвната картина и хаптоглобина са показатели за дерайлиране на 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. Моментна 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  $Mg\ SO_4$  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 проради 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.

## **IX. Заключение**


Със съвременната си професионална подготовка д-р Велислава Георгиева е използвала е съвременни методи и критерии за оценка чрез приложена подробна статистическа обработка на получените данни за всички поставени задачи. Данните от резултатите дават възможност да се внесе порядък и яснота по разглежданите проблеми. Дефинирани са условията, необходими за успеха на лечението, както и възможностите за справяне с ранните и късни усложнения, които могат да настъпят при тези пациентки. Направените наблюдения и отчетени резултати имат преимуществено практическо значение за клиничната дейност на работещите в областта на акушерството и гинекологията.

С дисертационния труд, въз основа на проведените клинични, лабораторни, ултразвукови и статистически анализи е решена актуална научна задача за невропрофилактика на перивентрикуларните мозъчни хеморагии на преждевременно родените преди 32 г.с. За първи път е

проведена сравнителна оценка на невропрофилактиката по стандартната и кратка схема на антенаталната инфузия с MgSO<sub>4</sub>. Разработен е алгоритъм за оптимизиране на терапевтичната схема и timing, които позволяват своевременно предродово назначаване на MgSO<sub>4</sub>.

Уважаеми колеги от научното жури, като официален рецензент на дисертационния труд на д-р Велислава Георгиева, отговорно и убедено заявявам, че той отговаря на изискванията за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ и препоръчван на уважаемото жури да гласува в положителен аспект.

**Дата: 25.05.2018 г.**

**Изготвил становище:**   
**Проф. Стоимен Иванов, д.м.н.**