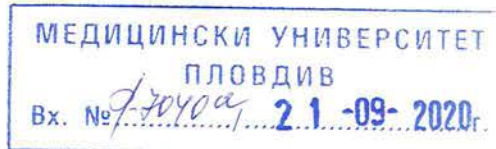


Рецензия



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

относно дисертационния труд на

д-р Красимира Ивайлова Чалова - Златинова

докторант към Катедра по „Акушерство и гинекология“ – МУ – Пловдив

на тема **„Предиктивна стойност на плацентарни фактори и Доплер на маточни артерии за развитието на прееклампсия“**,

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“, Катедра Акушерство и гинекология, МУ — Пловдив.

Научен ръководител: **Проф. Д-р Благовест Пехливанов, д.м.н.**

1. Значимост на темата. Проучването на докторантката е насочено към важен проблем в акушерството прееклампсия и дали е възможно да се предскаже бъдещото ѝ развитие още в първата половина на бременността. Подобна възможност би позволила въвеждане на алгоритъм за ранно откриване на рискови пациентки и провеждането на ранна профилактика на това тежко усложнение на бременността свързано с майчина заболяемост и смъртност. Така може да се намали и ПДС. Честотата на ПЕ засяга между 2-8 % от всички бременности.

2. Медико-социална значимост на заболяването. Развитието на ПЕ с възможните нейните усложнения на бременността определят и значението ѝ като тежък и важен проблем в АГ и проблем на съвременното обществено здравеопазване. При бременни с ПЕ могат да се развият тежки усложнения като екламптичен гърч, преждевременно отлепяне на плацентата, допълнително развитие на ДИК синдром, остра бъбречна недостатъчност, белодробен оток и евентуална смърт на майката. Има риск в хода на бременност усложнена с ПЕ от развитие на ИУРП и необходимост от ранно родорешение (като единствено възможно лечение на ПЕ). ПЕ усложнена с еклампсия са причина за 25% от всички мъртвораждания и ранна неонатална смърт. ПЕ е причина също и за 15% от случаите с ИУРП и преждевременно раждане с последващи късни усложнения за оцеляващите бебета, като неонатална смърт, мозъчен кръвоизлив, гърчове, дихателни проблеми, иктер, ретинопатия и продължителна хоспитализация. Дългосрочните проблеми за децата, изложени на ПЕ преди раждането включват церебрална парализа и повишен риск за сърдечно-съдови заболявания и диабет в късна възраст. Тези рискове са особено високи в случаи с ранна тежка ПЕ.

3. Познание на проблема Литературният обзор показва, че авторката

задълбочено е проучила проблема от литературни източници, повечето публикувани в последните години. Това ѝ дава възможност за правилно анализиране на данните и творческо прилагане в собственото ѝ проучване.

4. Методика на изследването. 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 Красимира Чалова е изложен на 130 стандартни машинописни страници. Структуриран е съобразно изискванията. Съдържа: въведение, литературен обзор, материал и методи, цел и задачи, резултати от собствено проучване, обсъждане, изводи, приноси, публикации свързани с темата на дисертационния труд, приложение и книгопис. В дисертацията са включени 14 таблици, 18 фигури, 1 схема, 5 приложения с 4 графики. В библиографията са отбелязани общо 134 заглавия, като от тях на кирилица са 6 и 128 са на латиница.

Литературен обзор. Обзорът дава представа за сериозността на проблема. Прави впечатление осезателната липса на цитирани повече български автори, работили в последните години по темата на Преекламписия, ИУРП и Доплерова велосиметрия при нормална и усложнена с тази патология бременност. Тяхното присъствие в дисертационния труд не само няма да намали стойността му, а напротив ще затвърди мястото на българското научно дирене в тази област.

Цел и задачи. Целта на дисертационната работа е да се изследва възможността за предсказване на развитието на ПЕ, чрез комбинация от патологични отклонения в някои плацентарни фактори (серумни концентрации на някои плацентарни фактори — *Corin*, *s-Flt-1*, *sEndoglin* и *PP-13*) и Доплерова велосиметрия на маточни артерии (PI-UA). Задачите на дисертационния труд са 5 на брой. Те отразяват детайлите на проучването и са логично свързани с посочената цел.

Материал и методи. В това проспективно наблюдателно проучване са включени 58 бременни жени. Проучването е проведено в периода 2012 - 2015 г., в Катедрата по акушерство и гинекология УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД. На всяка пациентка в рамките на двукратния скрининг (ехографска фетална морфология в първи и втори триместър и БХС) се определя с Доплер PI, RI, S/D на двете маточни артерии и се взема усреднената стойност. Разпределението на жените в Контролни групи (КГр) или Експериментална (ЕГр) група става според Доплер PI на UA (нормален) за двете КГр или абнормен Доплер PI на UA над 2 за третата ЕГр група. Мисля, че е по подходящо границата да е ≥ 2 . Двукратно на пациентките се взема и кръв, като замразените серумни проби се изследват заедно за следните плацентарни фактори – *Corin*, *s-Flt-1* (разтворима тирозин киназа), *PP-13* (Плацентарен протеин-13) и *sEndoglin* (разтворим ендоглина).

Статистическа обработка на данните

Статистическата обработка на резултатите е осъществена чрез стандартни и модерни статистически методи (дискрептивен анализ, параметричен и непараметричен анализи), използвани според нуждите на получените резултати.

Резултати и обсъждане. Дисертантката представя собствените резултати в няколко раздела, които са добре онагледени. В раздела „Обсъждане” тя анализира:

- Собствените резултати съобразно последователността на уточнените 5 задачи;
- Прави сравнителна оценка с литературните данни, като показва много добри познания за изследвания контингент патологични групи;
- Обобщава в заключение всяка отделна част от проведения сравнителен анализ; и което е най-важно
- Проявява критичност към получените собствени резултати, като определя необходимостта от по-голям брой изследвани пациентки за по-коректни изводи и допълнително проследяване за потвърждаването им.

В този раздел са анализирани и обобщени резултатите от Доплеровата велосиметрия на маточните артерии и на серумните плацентарни маркери. Скринингът за ПЕ основан на Доплеровата велосиметрия на UA е на практика много по-ефективен за откриване на жените, развиваща тежка ранна ПЕ в сравнение с тези развиващи късна ПЕ.

Жалко, че липсва статистическия подход за търсенето на чувствителност, специфичност, точност (акуратност) на количествена променлива с помощта на ROC (receiver operator characteristics) анализ, ППС и НПС на стойностите от изследваните показатели. За определяне на положителната предсказваща стойност (ППС) на даден тест използвахме формулата: $ППС = \frac{\text{чувствителност} * \text{честота на срещане}}{\{\text{чувствителност} * \text{честота на срещане} + (1 - \text{специфичност}) * (1 - \text{честота на срещане})\}}$. За определяне на негативната (отрицателната) предсказваща стойност (НПС) на даден тест използвахме формулата: $НПС = \frac{\{\text{специфичност} * (1 - \text{честота на срещане})\}}{\{\text{специфичност} * (1 - \text{честота на срещане}) + (1 - \text{чувствителност}) * \text{честота}\}}$.

Изводи. Направени са 6 извода. За най-съществен намирам извод 6. „Комбинацията от Доплерова велосиметрия на маточните артерии и концентрациите на няколко серумни маркера (s-Flt-1, Corin, PP-13, sEndoglin) изследвани в 11-13 +6 и 20-22 г.с. са със слаба предилекторна стойност за късно развиваща се ПЕ (след 32 г.с.)”.

Приноси на дисертацията. Дадени са 4 приноса. Те се разделят на такива с научно-теоритичен и с научно-приложен характер. Приносите от дисертацията могат да се определят като оригинални и такива с потвърдителен характер. Оригинален принос е, че за първи път у нас се определят концентрациите на серумния корин в популация от бременни жени в 11-13+6 г.с. и 20-22г.с. С оглед малкото проследени пациентки, приносите са оптимални на брой и отразяват постигнатото от дисертантката в теоретичен и приложен аспект.

Книгопис. Прави впечатление, че авторката се е съобразила със забележките на вътрешната защита и включените автори са подредени по възприетата схема на цитиране по азбучен ред. Прието е обаче да се започва с публикациите на кирилица, следвани от тези на латиница и на последно място интернет адреси.

Публикации. Приложените са 4 публикации във връзка с дисертационния труд. Прави добро впечатление, че дисертантката е първи автор във всяка от публикациите.

Критични бележки

Общият брой проследени пациентки е сравнително малка. За такъв основен проблем в акушерството, какъвто е преекламписията, този малък брой проследени случаи не позволява създаването на алгоритъм за превенция и поведение. Препокриват се четвърти извод с първи принос от научно приложен характер. В книгописа се описват първо авторите на кирилица по азбучен ред, а след това останалите публикации на латиница. Не са включени български автори, работили и прилагали Доплерова велосиметрия на маточни артерии. Има автори, защитили дисертации и публикували материали по същата тема, като част от изследваните показатели се припокриват. (Например д-р Николай Иванов Тодоров – Тракийски Университет, Стара Загора, с „Доплерова велосиметрия на маточните артерии в първия триместър, в съчетание с някои анамнестични, клинични и биохимични фактори, предвиждащи развитие на хипертензивни състояния на бременността” (2020). Пропусната е възможността за един сравнителен анализ между двете български проучвания, която би направила дисертационния труд още по-интересен за нашата българска популация. Направените критични бележки не намаляват научно-практичната стойност на дисертационния труд.

Учебно-преподавателска дейност Д-р Чалова е завършила медицина през 2011 в МУ — Пловдив. След това специализира акушерство и гинекология в УМБАЛ „Св. Георги” — Пловдив, а през 2017 г. придобива специалност по Акушерство и гинекология, От 2012 г. е асистент към катедрата по Акушерство и гинекология на МУ — Пловдив, а от 2014 г. е зачислена в докторска програма. Има проведени курсове и специализирани обучения в областта на ултразвуковата и Доплеровата диагностика, както и в областта на гинекологичната ендоскопия. Научните ѝ публикации във връзка с дисертационния труд са четири. Владее английски и немски език.

В заключение: Смятам, че представеният дисертационен труд на тема: „Предиктивна стойност на плацентарни фактори и Доплер на маточни артерии за развитието на преекламписия”, на д-р Красимира Ивайлова Чалова е актуален, защитава престижа на пловдивската школа на акушер-гинеколозите изследователи 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 Красимира Чалова, според Правилника за развитие на академичния състав в Медицински Университет — Пловдив.

20.09.2020 г.

Подпис:.....

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