

ДО ПРЕДСЕДАТЕЛЯ И  
ЧЛЕНОВЕТЕ НА НАУЧНОТО ЖУРИ  
определено със Заповед № 3003/22.12.2020 г.  
на Ректора на Медицинския университет–Плевен

## РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Виктор Борисов Златков, дм

Катедра по Акушерство и гинекология  
Медицински факултет, Медицински университет-София

### Относно:

дисертационния труд на д-р Елица Христова Гъокова, редовен докторант и асистент към Катедрата по акушерство и гинекология, МФ-МУ – Плевен, на тема: "Методи за прогнозиране на преждевременно раждане", представен за присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР“ в област висше образование – 7., „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.1. „Медицина“, по научна специалност Акушерство и гинекология (03.01.45).

### Биографични данни

Д-р Елица Христова Гъокова завършила висшето си образование, магистратура по хуманитарна медицина през 2016 г. в МУ – Плевен. От същата година е специализант по Акушерство и гинекология към УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – ЕАД, гр. Плевен. След конкурси през 2017 г., д-р Гъокова е зачислена последователно за асистент и редовен докторант към Катедра „Акушерство и гинекология“ при МУ-Плевен. През 2020 г. придобива магистратура по Обществено здраве и здравен мениджмънт.

За периода 2012 – 2014 г. е председател на Асоциацията на студентите по медицина в Плевен, а от 2015 г. и зам.-председател на Асоциацията студентите по медицина в България. Член е на организационния комитет на различни локални научни прояви.

До момента д-р Гъокова има общо 12 публикации в медицинската периодика (от тях 2 в чужбина), като научната ѝ активност се допълва с 26 публикации от участия в научни форуми (от тях 6 в чужбина). Има участия в 6 научно-изследователски проекти, на 3 от които е водещ изследовател. Член е на БЛС, Българско научно дружество по акушерство и гинекология, Българска асоциация по минимално-инвазивна гинекологична хирургия, International Society of Ultrasound in

*Obstetrics and Gynecology, Fetal Medicine Foundation, European Network of Trainees in Obstetrics and Gynecology.* Изграждането ѝ като специалист се осъществява чрез участие в значителен брой (18 бр.) курсове и специализации. Притежава компетенции и умения свързани с компютърните програми – MS Office (Word, Excel, PowerPoint, etc.), Adobe Acrobat, Adobe Photoshop и др. с аудио-визуална техника. Владеее английски и немски език.

### **Значимост и актуалност на разработвания проблем**

Преждевременното раждане на жизнеспособен плод без достатъчна зрелост на неговите органи и системи се среща с честота от 5 до 15% от бременностите. За България, този процент е средно между 8 и 10%. Разнообразните причини за това усложнение са обект на множество проучвания у нас и в чужбина като въпреки това в над 50% от случаите те остават неясни. Това е причината интересът към темата през годините да не отслабва, като различни аспекти са дискутирани в разработките на проф. Ив. Пенев (1977, 2011), Доц. Ел. Тюфекчиева (1984), проф. Ат. Кацулов (1989), както и на по-новото поколение И. Лазаров (2010), А. Мъсева (2012), М. Малинова (2013) В. Карамишева (2016), И. Иванов (2018) и др.

В тази връзка, предложения за рецензия дисертационен труд разглежда един значим медико-социален проблем. Неговата актуалност се определя и от факта, че авторът оценява ролята на различни класически и нови диагностични средства като възможен алгоритъм за селектиране на високо рискови пациентки. Тяхното идентифициране би позволило осигуряване на ефективни грижи за майката и плода, което е предпоставка да бъде намалена детската заболеваемост и смъртност.

### **Техническо описание на дисертационния труд**

Представената дисертация е изготвена в обем от 140 стр. Тя е структурирана съгласно изискванията за тази научно-образователна степен, като основните глави са в обем: въведение (2 стр.), литературен обзор (37 стр.), цел и задачи (1 стр.), материал и методи (20 стр.), собствени резултати и обсъждане (42 стр.), заключение (2 стр.), изводи (2 стр.), приноси (1 стр.), публикации свързани с дисертационния труд (2 стр.), книгопис (26 стр.) и приложения.

Цялостното онагледяване на дисертацията е на добро ниво. Тя съдържа 38 таблици, 18 фигури, 2 приложения и 1 схема на предлагания алгоритъм за поведение. Езикът е стегнат в известна степен лаконичен.

### **Анализ на дисертационни труд**

**Въведението** посочва актуалността на проблема. В него аргументирано е посочена ролята на отделните этиологични фактори, както и използваните методи за оценка риска от настъпване на предтерминно раждане, с оглед необходимостта от създаване на модел за пренатални грижи в акушерската практика.

**Литературният обзор** обхваща различни аспекти на проблема, като в него са разгледани, както дефиниране на понятието - "предтерминно (недоносено, преждевременно) раждане", така и идентифицирането на потенциалните рискови състояния. Обсъдени са ролята на социално-икономически, здравно-епидемиологични и акушеро-гинекологични причини от страна на майката, плода и придатъците на плода. Специално внимание докторантът отделя на литературните данни свързани с акушеро-гинекологичните фактори от анамнезата: наличието на предшестващо преждевременно раждане, цервикална недостатъчност, предходни манипулатии на маточната шийка, аномалиите на маточното тяло, значението на ехографското изследване, доплеровата велосиметрия, еластография, образи от второ поколение

хармоници, както и различните биомаркери в телесните течности като - плацентарен алфа микроглобулин-1, С-реактивен протеин, фетален фибронектин, интерлевкини, инсулиноподобен растежен фактор, свързващ протеин-1, естрадиол (в слюнка). Разгледани са възможностите и на различните имунни и молекуларни тестове с растежен фактор, като молекуларни инструменти за прогнозиране на предтерминните раждания. Дискутира се ролята на инфекциозните агенти, както при системни заболявания (напр. пиелонефрит, пневмония, малярия), така и при асимптомни локални състояния (бактериалната вагиноза, инфекциите на никочните пътища, хориоамниотит), а в някои случаи и при далечни локализации като пародонтозата. Обръща се внимание на съществуващите заболявания и усложнения на бременността. Логично обзорът завършва с обсъждане на съществуващите системи за оценка на риска за предотвратяване на преждевременно раждане.

**Целта** на представения дисертационен труд е да се идентифицират рисковите групи бременни жени, които да бъдат системно проследявани, с цел намаляване на риска от предтерминно раждане и намаляване на дългосрочните последици за недоносени деца.

**Задачите**, които си е поставила докторантката са 10 на брой и те са свързани с детайлзиране на поставената цел за изпълнението на поставените задачи

**В дизайна на проучването** е посочено, че се касае за проспективно, клинично проучване, което обхваща 1426 случайно подбрани пациентки, родили в УМБАЛ "Д-р Г. Странски" - ЕАД, Плевен през периода 01.2019 до 05.2020 г., поредни по съгласие, при които са използвани ясни критерии за включване и изключване.

При всички пациентки информацията е събирана, чрез документален метод за набиране данни за здравословното им състояние и протичането на бременността. По този начин докторанта е обособил два потока: пациентки с анамнеза за високо и ниско рискови фактори или наличие на оплаквания през бременността съпоставени с пациентки с нормално физиологично протичаща бременност. Допълнително, за да бъде оценен риска от преждевременно раждане, е извършено изследване за наличие на фетален фибронектин на 50 пациентки и/ или фосфорилиран инсулин растежен фактор свързващ протеин 1 на други 32 пациентки от общата група бременни жени, последвано от ултразвуково измерване дължината на маточната шийка и на предния уtero-цервикален ъгъл. Всяка пациентка е получила лечение по схема, утвърдена в Отделението по рискова бременност към УМБАЛ "Д-р Г. Странски" - ЕАД, Плевен като резултатите от тестовете не са били причина за отказ от лечение. На база на резултатите за наличие на fFN и/ или pIGFBP-1 е добавена единствено кортикостероидна профилактика за белодробна зрялост на плода.

Използвани са следните методи за оценяване риска от настъпване на преждевременно раждане: анамнестични и антропометрични данни; клинични данни за бременността, състоянието на плода и раждането; дължина на маточната шийка между 24 и 30 г.с.; преден уtero-цервикален ъгъл между 24 и 30 г.с.; изследване за наличие на fFN в цервико-вагиналната течност между 24 и 34 г.с. и изследване за наличие на pIGFBP-1 в цервико-вагиналния секрет между 24 и 34 г.с.

Цялата информация е събирана на база входен документ (изработен от докторанта), като е използван подходящ статистически анализ чрез програмите SPSS Statistics i MedCalc. ver. 14.8.1., при ниво на значимост  $p \leq 0.05$ . Използвани са методи на дескриптивната статистика (вариационен, честотен и графичния анализ), сравнение на относителни дялове; тест  $\chi^2$  на Фишер; методите за проверка на хипотези (непараметричният тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк, Т-теста на Стюдънт, непараметричните тестове на Крускал-Уолис и Ман Уитни), корелационен анализ, бинарен логистичен регресионен анализ; ROC curve; Критерий за валидизация на

скрининг тестове и диагностичен коефициент за определяне информативността на симптоматиката, както и формулите за определяне диагностичната сигурност на използвани диagnostични методи (чувствителност, специфичност, положителна предсказваща стойност, отрицателна предсказваща стойност, прецизност).

**Собствените резултати и обсъждане.** В проучването са участвали 1426 бременни на възраст 14-52 год. (средно 26.18 +/- 6.50 год.), с най-висок дял 52.2% на жените в групата от 20-29 год. Според срока на бременността те са раждали в диапазона от 26 – 42 г.с. (средно 38.35+/- 2.24 г.с.), с най-голям отн. дял на жените родили след 36 г.с. – общо 1111 или 88.5%. Преждевременните раждания са 164 или 11.5% от изследвания контингент.

Обобщеният анализ на получените резултати показва, че:

- от проследените демографски показатели с най-голяма статистическа стойност в изследваната популация са образование, поредността на бременността, методът на зачеване, интервалът между бременностите и съпътстващи заболявания.
- Пациентките с нормално раждане имат статистически достоверно по-висок процент на посещаемост на женска консултация и липса на предшестващи преждевременни раждания;

Една значителна част от участничките в проучването (92,9%) не са имали предшестващи преждевременни раждания, 6,5% - само едно, а с две и три са съответно 0,4% и 0,3%. Проведеният вариационен анализ на изследваните количествени показатели показва, че с най-голям коефициент на вариация (299%) са жени с предшестващо прекъсване на бременността, следвани от предшестващи спонтанни аборт до момента (281,7%), а с най-малък - ръст на бременната (4,2%) Спонтанното зачеване доминира значително над IVF с 97,1% срещу 2,9%; Посещавалите женска консултация са около 5 пъти повече от непосещаващите (83,3%);

- Двете разглеждани групи не се различават статистически по етнос, образование, населено място, семеен и работен статус

С най-висок процент (53,9) са родилките от българския етнос, следвани от тези от ромски с 39,1% и на последно място от друг – 0,7%; Според образователния ценз с най-висок относителен дял (33,9%) са средните, следвани от висшиите с 23,1%, а на последно място са имащите средно специално образование (1,3%); Процентът на участничките в проучването посочили като населено място град е 53,4% спрямо посочилите село – 46,6%; По отношение на семейния статус доминират неомъжениите със 72,5%, следвани от омъжениите с 26,4%, а на последно място са разведените (1,1%); Работещите надвишават неработещите само с 5%;

- Други значими фактори са свързани със състоянието на маточната шийка.

Приложеният ROC curve анализ определи, че прагова стойност на дължина на маточната шийка е  $\leq 25,6$  mm. Тази стойност се свързва с около 30 пъти по-висок риск за преждевременно раждане при добри стойности на критериите за валидация – чувствителност 82% и прецизност от 86%. Съчетаването на този показател с рискова анамнеза и наличие на клиника, не подобрява статистическата значимост на този показател.

По-високата средна стойност на предния уtero-цервикален ъгъл има сигнификатно по-висока предиктивна стойност за настъпване на преждевременно раждане. Предният уtero-цервикален ъгъл корелира изразено и обратнопропорционално с дължината на маточната шийка и теглото на новороденото, т.е. по-високите стойности на този ъгъл са свързани с по-малка дължина на маточната шийка и по-ниско тегло на новороденото.

- Положителната експресия на fFN и/или pIGFBP-1 дава високи предиктивна стойност и чувствителност за настъпване на преждевременно раждане, като всички изследвани бременни за двата биомаркера, които са получили негативен резултат, са родили не по-рано от 14 дни след проведеното изследване.

Оценката на резултатите от експресията на fFN като предиктор за настъпването на преждевременно раждане установи удовлетворителна чувствителност 73%, специфичност – 95% и отлична прецизност от 90%. Резултатите от експресията на pIGFBP-1 като предиктор за настъпването на преждевременно раждане отчита слаба чувствителност 56%, умерена специфичност – 87% и удовлетворителна прецизност 78%.

- Получените данни показват, че от общо шестте разглеждани показателя с най-висока информативност за диагнозата преждевременно раждане е дължина на маточната шийка  $\leq 25,6$  mm, следвана от положителен резултат от fFN теста и големина на предния уtero-цервикален ъгъл  $\geq 132,5$ , като тази информативност е най-ниска при бременни - рискови по анамнеза.
- С проведеното проучване Д-р Гьокова доказва, че комбинирани скринингови алгоритми са в състояние да идентифицират маргинална група от популацията на бременните жени, като предлага индивидуален превантивен подход. Тя потвърждава теорията, че при използване на многокомпонентен комбиниран скрининг метод през цялата бременност и по време на нейното проследяване, се осигурява висока честота на правилно диагностициране на предтерминно раждане.
- Комбинираното приложение на биомаркерен тест заедно с ултразвукова оценка на шийката повишава предиктивните възможности за откриване на риск за преждевременно раждане, същевременно те осъществяват протокола значително, ако биват прилагани при всяка пациентка. Поради тази причина, авторът предлага биомаркерните тестове да бъдат прилагани при селектирани високорискови бременни, с цел изграждане на своеевременно клинично поведение.
- На основание на получените резултати, докторантът предлага схема за диагностично поведение при проследяване на бременни жени в ежедневната практика.

**Изводите** са 12 на брой. Те най-общо отговарят на получените резултати, като ясно показват значението на отделните методи за изпълнение на предлагания алгоритъм за поведение.

**Приносите** на дисертационния труд са оригинални научно-теоритични и научно-практически. Дефинирана е необходимостта от въвеждане на методи за прогнозиране на преждевременно раждане, като е разработен алгоритъм за проследяване на бременността, подходящ за ежедневната практика.

**Книгопис.** Приложен е библиографски списък от 277 заглавия. Всички цитирани автори имат непосредствено отношение към проучването. От тях 21 на кирилица и 256 на латиница. Те са цитирани коректно, съобразно задачите на дисертацията.

По темата докторантът е представил **8 научни публикации (3 под печат), 6 научни презентации и 2 научни проекта** – финансиирани от МУ-Плевен. В три от публикациите д-р Гьокова е първи автор, както и в две от активности. Две от публикациите са в западна периодика, четири в университетски издания (2 МУ-Пловдив и 2 на МУ-Плевен) и 1 в общопопулярно медицинско списание. Научните

презентации са 5 на научни форуми в България и 1 на 19th World Congress of Gynecological Endocrinology, Florence, Italy, 2020.

**Авторефератът** е оформлен в 61 страници, като съдържанието на този съкратен вариант на дисертацията съответства напълно на дисертационния труд. Онагледен е с 37 таблици, 11 фигури и 1 схема на модел, с които представя вярно направените изводи и посочените приноси.

### **Критични бележки.**

Не се установяват съществени слабости на дисертационния труд. Повечето от тях са свързани с необходимостта от по-ясно дефиниране на изследвания контингент и отделните клинични групи. Другите ми забележки са по начина на представяне на литературните данни на наши и чужди автори по темата, като сравнителния акцент трябва да бъде в резултати и обсъждане, а не в литературния обзор и заключението. Налице е известна лаконичност и „латинизация“ на използвания език.

Независимо от наличието на посочените неточности, които изискват по-голям опит, както и от някои типографски грешки, определено смяtam, че те не нарушават общото впечатление от добре свършената работа.

### **Заключение**

Представеният дисертационен труд на д-р Елица Гъокова на тема: „*Методи за прогнозиране на преждевременно раждане*“ е актуален, оригинален, с логична постройка, с ясно подредена цел и добре изпълнени задачи, с достоверни и възпроизвеждани резултати. Материалът е обработен със съответния статистически анализ, като направените изводи и приносите са ясни и прецизни.

Достойнствата на дисертационния труд и изпълнените изисквания за необходимите количествени и качествени критерии съгласно ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Плевен, mi дават право да подкрепя и препоръчам на уважаемите членове на научното жури да присъди на д-р Елица Христова Гъокова, научно-образователната степен „**ДОКТОР**“.

08.02.2021 г.

Изготвил рецензията:

(Проф. д-р В. Златков, дм)