

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Елис Хюдаим Исмаил, д.м.н

Ръководител катедра „Здравни грижи“, Филиал – Шумен, МУ – Варна

СБАГАЛ “Проф.д-р Димитър Стаматов-Варна“, Отделение Гинекология

Д-р Златко Кироваков е докторант в самостоятелна форма на обучение в Катедра „Здравни грижи“, Факултет „Здравни грижи“, Медицински университет–Плевен и е зачислен със заповед №789/09.03.2023 г. Работи като акушер–гинеколог, Родилно отделение „УМБАЛ – Бургас“- АД и МЦ „Прайм клиник”–Бургас.

Представеният за защита дисертационен труд съдържа общо 181 страници, онагледен с 22 фигури, 52 таблици и едно приложение.

В библиографския списък са отбелязани общо 377 заглавия, от които 11 на кирилица и 366 на латиница.

Актуалност на проблема:

В своя дисертационен труд „Превенция на репродуктивни неуспехи и постнатални усложнения при жени с генетично обусловена тромбофилия“, д-р Кироваков разработва терапевтичен и превентивен алгоритъм на поведение с цел предотвратяване на повтарящите се загуби на плода, постнаталните и тромбоемболични усложнения, асоциирани с носителство на вродени генетични фактори за тромбофилия, при жени с анамнестични данни за репродуктивни неуспехи. Въпреки постоянното подобряване на медицинските технологии и подобряване на качеството на акушерската и гинекологична помощ, честотата на спонтанните загуби на бременността, няма тенденция към

намаляване и възлиза на 10 до 20% в структурата на всички клинично диагностицирани бременности. Тази патология продължава да бъде основна причина за репродуктивните загуби, което я поставя сред най-спешните проблеми на съвременната медицина не само у нас, но и в света. Клиничните загуби варират в зависимост от срока на бременността и възрастта на жената и могат да бъдат:

Биохимична бременност – 8 до 33 % в общата популация

Ранни загуби на плода – до 12 г.с. с честота средно 15%, като варират с възрастта: от 10% (20 – 24 год.) до 51 % (40-44 год.)

Късни загуби (12 – 20 г.с.) – около 4 %.

При някои двойки се наблюдават повтарящи се загуби на плода, които според (ASRM, 2012), включват: загуба на две или повече последователни клинични бременности до 20 г.с., а според (ESHRE, 2017): две или повече загуби до 24 г.с., включително и биохимични. Честотата само на клиничните е от 0,8 % -1,4 %, а с включени биохимични: 2 - 3 %. Проблемът с репродуктивните неуспехи продължава да бъде един от най-актуалните проблеми на съвременното акушерство.

Дисертационният труд съдържа изчерпателен литературен обзор, на базата на който авторът потвърждава, че репродуктивните неуспехи (стерилитет, повтарящи се загуби на плода, усложнения на бременността и неуспешни инвитро фертилизации) са сериозен медицински, демографски и емоционален проблем, засягащ все по-голяма част от двойките в развитите страни.

Въз основа на данните събрани от литературата, за да постигне поставената цел, дисертантът сформира 7 задачи, които са ясно дефинирани.

Проучването е проспективно и ретроспективно. Проведено е в МЦ „Прайм клиник – д-р Кировакови“, гр. Бургас, МЦ КИРМ „Св. Елисавета“, гр. Плевен, и Родилно отделение на УМБАЛ Бургас – АД. Обхваща периода от януари 2021 г. до декември 2023г. В проучването са включени 459 бременни жени.

Пациентките са разделени на групи, 1-ва група (с две подгрупи) с установена вродена тромбофилия – (n=309) бременни жени. При тях е извършен анализ на: генетичния

спектр на носителство на тромбофилични мутации; анамнестичните данни за лични тромботични инциденти; фамилна анамнеза; съпътстващата патология; акушерска анамнеза; протичане на минали бременности; протичане на настоящата бременност; раждането и пуерпералния период.

За анализ на протичането на бременността, раждането и следродовия период клиничната група е разделена на две основни подгрупи в зависимост от носителството на PAI I и ACE

- Група А - жени с мутация в гена на 4G/5G и 4G/4G PAI I – (хетеро или хомозиготно носителство), и нормален генотип (I/I) на ACE - (n=225).

- Група Б – жени с мутация в гена на PAI I (хетеро или хомозиготно носителство) + хомозиготна и хетерозиготна мутация в гена на ACE (D/D и I/D) - (n=84).

И контролна група бременни жени без анамнестични данни за тромбофилия, репродуктивни неуспехи и тромботични инциденти, регистрирани в женска консултация, с нормално протекли бременност и раждане в миналото (n=150).

На база собствени резултати д-р Кироваков прави важни извода, чрез които определя мястото и значението на безопасната и ефективна употреба на антикоагуланти и антиагреганти при бременни жени с вродена тромбофилия:

1. Проучени са 309 бременни пациентки с вродена тромбофилия, които са носители на генетични тромбофилни фактори и репродуктивни неуспехи в миналото.
2. Мултигенната форма на тромбофилия е патогенетично неблагоприятен фон и рисков фактор за отключване на най-тежките акушерски усложнения (повтарящи се ранни и късни загуби на плода, прееклампсия, гестационен диабет, както и тромбоза и тромбоемболия по време на пуерпералния период).
3. При пациентки с повторна загуба на плода, най-честите неблагоприятни тромбофилични фактори са: Мутация в MTHFR C677T при 85.43% от жените; мутация в гена на Инхибитора на плазминогенния активатор 1(PAI – I) 4G/4G и 5G/4G при 82.84% от жените, и Мутация в ангиотензин-конвертиращия ензим при 27.18% от жените.

4. Фамилната анамнеза за тромбоза, инфаркт на миокарда и/или инсулт е обременена при 13.9% от жените, с генетично обусловена тромбофилия.
5. Определен е средния пулсативен индекс на утеринните артерии посредством Доплер при пациентки с генетично обусловена тромбофилия и нормална бременност. Средният пулсативен индекс на артерия утерина е сигнификантно по-висок по време на бременност при жени носителки на тромбофилични мутации, спрямо жени с нормално протичаща бременност.
6. Установено е, че комбинираното носителство на полиморфизмите PAI-1 4G/4G и ACE D/D, повишаващи риска за репродуктивни неуспехи както за ранна и късна загуба на бременността, водят и до очаквани възможни усложнения като ПЕ, ИУРП, ГЗД, ДВТ и БТЕ в пуерпериума.
7. При пациентки с мултигенна форма на тромбофилия и обременена акушерска анамнеза своевременно започната профилактика с НМХ, Аспирин и/или Натокиназа позволява в 91.59% от случаите да намалят честотата и тежестта на репродуктивните неуспехи, както и подобряване на перинаталните и постнатални резултати. Безопасната и ефективна употреба на антикоагуланти и антиагреганти при бременни жени предполага не само наличието на индикации за тяхното използване, но и условия за тяхното прилагане.

Основни предпоставки за безопасното им използване в акушерството е:

- няма признаци на отлепване на хориона или плацентата (потвърдено чрез ултразвук)
- липса на кръвене от гениталиите, венците и носа
- пълноценна хирургична хемостаза по време на раждането
- няма доказани алергии към НМХ и аспирин

Дисертацията има важни научно-практически приноси:

1. Научни приноси с оригинален характер

- За първи път в Българската популация е изследвана и анализирана честотата на носителство на 5 генни мутации, асоциирани с тромбофилия при жени с репродуктивни неуспехи.
- За първи път в България се оценява влиянието на тромбофиличните фактори върху изхода от бременността, раждането и пуерпералния период.
- Изготвен е алгоритъм за поведение при проследяване на пациентките с вродени тромбофилични фактори и репродуктивни неуспехи в миналото (ранен и късен спонтанен аборт, прееклампсия, ИУФР, мъртъв плод).

2. Научни приноси с практическа стойност

- Генетичното тестване за тромбофилични фактори и полиморфизми на PAI-1 4G/4G, 5G/4G и ACE D/D и I/D, може да се използват в клиничната практика и генетичното консултиране за оценка на риска както за ранна и късна загуба на бременността, така също и за протичане на бременността и очакваните възможни усложнения като ПЕ, ИУРП, ГЗД, ДВТ и БТЕ в пуерпериума.
- Потвърдено е значението за индивидуален подход при всяка бременна в зависимост от тромбофилния спектър и придружаващите рискови фактори в женската консултация
- Изработен е алгоритъм за превенция на репродуктивните неуспехи и постнатални усложнения, при пациентки с вродена тромбофилия.

Публикации свързани с дисертационния труд:

Доктор Кироваков представя 4 публикации свързани с дисертационния труд.

Заключение:

Представеният дисертационен труд на д-р Златко Кироваков „*Превенция на репродуктивни неуспехи и постнатални усложнения при жени с генетично обусловена тромбофилия*“ е актуален и отговаря на общоприетите критерии.

Гласувам положително и препоръчам на уважаемите членове на научното жури да гласуват положително за присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР“ на д-р Кироваков, според правилника за развитие на академичния състав в Медицински университет – Плевен.

Дата: 02.11.2024 г.

С уважение: ~~На основание чл. 59 от ЗЗЛД~~

гр.Варна

/Доц. д-р Елис Исмаил, д.м.н./

REVIEW

by Assoc. Prof. Dr. Elis Hyudaim Ismail, PhD

Head of the Department of "Health Care," Shumen Branch, Medical University
– Varna

SHAGAT "Prof. Dr. Dimitar Stamatov-Varna", Gynecology Department

Dr. Zlatko Kirovakov is a PhD candidate in an independent study program at the Department of "Health Care," Faculty of "Health Care," Medical University – Pleven, enrolled by Order No. 789/09.03.2023. He works as an obstetrician-gynecologist at the Maternity Department of "UHAT – Burgas" AD and "Prime Clinic" Medical Center – Burgas.

The dissertation submitted for defense consists of a total of 181 pages, illustrated with 22 figures, 52 tables, and one appendix.

The bibliography includes a total of 377 titles, of which 11 are in Cyrillic and 366 in Latin script.

Relevance of the Problem:

In his dissertation, "Prevention of Reproductive Failures and Postnatal Complications in Women with Genetically Determined Thrombophilia," Dr. Kirovakov develops a therapeutic and preventive behavioral algorithm aimed at preventing recurrent fetal losses, postnatal complications, and thromboembolic events associated with the presence of inherited genetic factors for thrombophilia in women with a history of reproductive failures. Despite the continuous improvement in medical technologies and the advancement in the quality of obstetric and gynecological care, the frequency of spontaneous pregnancy losses shows no tendency to decrease, remaining between 10% and 20% among all clinically diagnosed pregnancies. This pathology continues to be a leading cause of reproductive losses, making it one of the most urgent issues in modern medicine, both nationally and globally. Clinical pregnancy losses vary depending on the gestational age and the age of the woman and can be:

Biochemical pregnancy – occurs in 8% to 33% of the general population.

Early fetal losses – up to 12 weeks of gestation, with an average frequency of 15%, varying by age: from 10% (ages 20-24) to 51% (ages 40-44).

Late losses (12-20 weeks) – around 4%.

Some couples experience recurrent fetal losses, which, according to the American Society for Reproductive Medicine (ASRM, 2012), include the loss of two or more consecutive clinical pregnancies up to 20 weeks gestation, and according to the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE, 2017), include two or more losses up to 24 weeks gestation, including biochemical pregnancies. The frequency of clinical losses alone is 0.8% to 1.4%, and with biochemical pregnancies included, it rises to 2% to 3%. The issue of reproductive failures continues to be one of the most pressing problems in modern obstetrics.

The dissertation includes a comprehensive literature review, on the basis of which the author confirms that reproductive failures (infertility, recurrent fetal losses, pregnancy complications, and unsuccessful in vitro fertilizations) represent a significant medical, demographic, and emotional issue affecting an increasing number of couples in developed countries.

Based on the data gathered from the literature, to achieve the stated goal, the dissertation author formulates seven clearly defined objectives.

The study itself is both prospective and retrospective. It was conducted at "Prime Clinic – Dr. Kirovakovi," Burgas, "KIRM St. Elisaveta," Pleven, and the Maternity Ward of UHAT Burgas AD, covering the period from January 2021 to December 2023. A total of 459 pregnant women were included in the study.

The patients were divided into groups, with the first group (further divided into two subgroups) consisting of pregnant women diagnosed with congenital thrombophilia (n=309). In this group, an analysis was conducted on the following: the genetic spectrum of thrombophilic mutation carriers, personal history of thrombotic incidents, family medical history, comorbidities, obstetric history, course of previous pregnancies, progression of the current pregnancy, childbirth, and the postpartum period.

For the analysis of pregnancy progression, childbirth, and the postpartum period, the clinical group was divided into two main subgroups based on the presence of PAI-1 and ACE mutations:

- Group A: Women with a mutation in the 4G/5G and 4G/4G PAI-1 gene (either heterozygous or homozygous carriers) and normal ACE genotype (I/I) (n=225).
- Group B: Women with a mutation in the PAI-1 gene (heterozygous or homozygous carriers) along with a homozygous or heterozygous mutation in the ACE gene (D/D or I/D) (n=84).

A control group of pregnant women without any history of thrombophilia, reproductive failures, or thrombotic incidents, who were registered for prenatal care and had previously experienced normal pregnancies and deliveries, was also included (n=150).

Based on his own research findings, Dr. Kirovakov makes important conclusions, highlighting the role and significance of the safe and effective use of anticoagulants and antiplatelet agents in pregnant women with congenital thrombophilia. These conclusions emphasize the necessity of proper medical management to prevent complications associated with thrombophilia during pregnancy.

1. A total of 309 pregnant patients with congenital thrombophilia were studied. These women were carriers of genetic thrombophilic factors and had experienced past reproductive failures.
2. Multigenic forms of thrombophilia create a pathologically unfavorable background and serve as risk factors for triggering severe obstetric complications. These include recurrent early and late pregnancy losses, preeclampsia, gestational diabetes, and thrombosis or thromboembolism during the postpartum period.
3. In patients with recurrent pregnancy loss, the most frequent adverse thrombophilic factors were: the MTHFR C677T mutation present in 85.43% of women, the PAI-1 gene mutation (4G/4G and 5G/4G) found in 82.84%, and the angiotensin-converting enzyme (ACE) mutation detected in 27.18% of women.
4. A family history of thrombosis, myocardial infarction, and/or stroke was present in 13.9% of women with genetically determined thrombophilia.
5. The average pulsatility index of the uterine arteries was determined using Doppler ultrasound in patients with genetically determined thrombophilia compared to those with normal pregnancies. The average pulsatility index of the uterine artery was significantly higher during pregnancy in women carrying thrombophilic mutations compared to those with normal pregnancies.

6. It was established that combined carriage of the PAI-1 4G/4G and ACE D/D polymorphisms, which increase the risk of reproductive failures (both early and late pregnancy loss), also leads to expected complications such as pulmonary embolism (PE), intrauterine growth restriction (IUGR), gestational diabetes (GD), deep vein thrombosis (DVT), and thromboembolism (TE) during the postpartum period.
7. In patients with a multigenic form of thrombophilia and a complicated obstetric history, timely prophylaxis with low molecular weight heparin (LMWH), aspirin, and/or nattokinase allows for a reduction in the frequency and severity of reproductive failures in 91.59% of cases, as well as an improvement in perinatal and postnatal outcomes. The safe and effective use of anticoagulants and antiplatelet agents in pregnant women not only requires indications for their use but also necessitates conditions for their application.

The main prerequisites for their safe use in obstetrics are:

- No signs of placental abruption or detachment (confirmed by ultrasound).
- Absence of bleeding from the genitals, gums, and nose.
- Complete surgical hemostasis during delivery.
- No proven allergies to low molecular weight heparin (LMWH) and aspirin.

The dissertation has important scientific and practical contributions:

1. Scientific Contributions of Original Nature:
 - For the first time in the Bulgarian population, the frequency of carrying five genetic mutations associated with thrombophilia in women with reproductive failures has been studied and analyzed.
 - For the first time in Bulgaria, the influence of thrombophilic factors on the outcomes of pregnancy, childbirth, and the postpartum period has been assessed.
 - An algorithm has been developed for the management of patients with congenital thrombophilic factors and a history of reproductive failures (including early and late spontaneous abortion, preeclampsia, intrauterine growth restriction (IUGR), and stillbirth).
2. Scientific Contributions with Practical Value

- Genetic testing for thrombophilic factors and polymorphisms of PAI-1 4G/4G, 5G/4G, and ACE D/D and I/D can be utilized in clinical practice and genetic counseling to assess the risk of both early and late pregnancy loss, as well as the course of pregnancy and potential complications such as preeclampsia, intrauterine fetal growth restriction (IUGR), gestational diabetes, deep vein thrombosis (DVT), and pulmonary embolism (PE) during the postpartum period.
- The importance of an individualized approach for each pregnant woman has been confirmed, depending on the thrombophilic spectrum and accompanying risk factors in the women's clinic.
- An algorithm for the prevention of reproductive failures and postnatal complications has been developed for patients with inherited thrombophilia.

Publications related to the dissertation:

Doctor Kirovakov presents 4 publications related to the dissertation.

Conclusion:

The presented dissertation of Dr. Zlato Kirovakov, titled *"Prevention of Reproductive Failures and Postnatal Complications in Women with Genetic Thrombophilia,"* is relevant and meets the accepted criteria. I vote positively and recommend to the esteemed members of the academic jury to vote in favor of awarding the educational and scientific degree of "DOCTOR" to Dr. Kirovakov, in accordance with the regulations for the development of academic staff at the Medical University of Pleven.

Date: 02.11.2024

With respect: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

Varna

/Assoc. Prof. Dr. Elis Ismail, MD, PhD, DsC/