

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Стоимен Иванов, дм, дмн;
Началник клиника „Майчин риск“ – Университетска акушеро-
гинекологична болница „Майчин дом“

Относно дисертационен труд за придобиване на образователна и научна
степен „Доктор“ в областта на висше образование 7. Здравеопазване и
спорт

Определено със Заповед № 1609/03.07.2018 г.
на Ректора на Медицински университет – Плевен

Професионално направление: 7.1 Медицина

Медицинска специалност: „Акушерство и гинекология“

Тема: „Фетална хирургия при усложнена монохориална бременност с
TRAP Sequence. Оптимално време на лечение.“

Автор: д-р Петя Петрова Чавеева

Научен ръководител: проф. д-р Славчо Томов, дмн,
Проф. д-р Атанас Щерев, дм

I. Актуалност на проблема

Акушерските проблеми, свързани с многоплодните бременности, остават едни от сложните казуси на съвременното акушерство, което налага все по-често прилагане на вътреутробна фетална хирургия за намаляване на перинаталната заболеваемост и смъртността.

Особен дял от многоплодните бременности представлява монохориалната бременност и свързаните с нея състояния, от които най-тежката форма на трансфузионен синдром, (TRAP) sequence – зависимост помпащ близна-акардиак близнак, изразяващ се в дискордантност за фетален растеж, амниотична течност, фето-плацентарна хемодинамика, както и структурни дефекти.

Провеждането на фетална хирургия при TRAP sequence се е наложило като първа линия на лечение в световен мащаб.

Проучването на д-р Петя Чавеева цели анализ на публикувани данни за оценка на методите за терапия на TRAP sequence при двуплодна и триплодна бременност, както и представяне на собствени данни за интрафетална и минимално инвазивна ендоскопска оклузия на пъпна връв. То определено би могло да подпомогне своевременното разпознаване на усложненията, давайки възможност за удачното им терапевтично повлияване, необходимо за намаляване на перинаталната и неонаталната заболеваемост и смъртност.

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, заболеваемост и усложнения.

II. Оценка на литературния преглед

Прегледът на свързания с темата на дисертационния труд източници е разгънат на 42 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 149 автора, 7 на кирилица и 142 на латиница. Общо 36 на брой, или 24% от публикациите са от последните 5 години. Много професионално и точно д-р Чавеева представя в литературния преглед изводи по дадения проблем, които са както от световната наука и практика, така и от българското акушерство.

III. Цел и задачи

Целта на дисертационния труд е:

Да се намери на базата на доказателства оптималното поведение за третиране на TRAP sequence при многоплодна монохориална бременност в различен срок на бременността.

За изпълнението на тази цел са формулирани следните задачи:

1. Да се направи метаанализ на различните подходи за третиране на многоплодна монохориална бременност.
2. Да се анализира ретроспективно върху собствен материал ефективността на ендоскопската лазер коагулация на пъпна връв при TRAP sequence.

3. Да се анализира ретроспективно върху собствен материал ефективността на интрафеталната лазер коагулация на пъпна връв при TRAP sequence.
4. Да се анализира ретроспективно върху собствен материал поведението при триплодна, усложнена с TRAP sequence бременност.
5. Да се изготви протокол за диагноза, проследяване и терапия на бременност, усложнена с TRAP sequence.

IV. Материали, методи и статистически анализ

Материал

За периода от 2013 до 2017 г. като самостоятелен център в САГБАЛ „Д-р Щерев“ са преминали 4000 пациенти в първи триместър на бременността и само в два случая е диагностицирана и третирана малформация с TRAP sequence при монохориална многоплодната бременност. Едногодишно в Центъра по фетална медицина към болница “Кралски колеж”, Лондон, преминават по 6000 бременности за преглед, диагноза и консултация в първи триместър на бременността.

Проучени са 86 двуплодни и 14 триплодни бременности с TRAP sequence, диагностицирани или насочени в центъра по фетална медицина към Кралския колеж, Лондон, със средна стойност за гестационната седмица 16,5 (11–30) и 2 бременности, диагностицирани или насочени за лечение в САГБАЛ „Д-р Щерев“ в 13.0-а и 13.4-а гестационна седмица.

През периода от април 1993 до 1996 г. е обхваната група от 11 пациенти, третирани само с ендоскопска лазер коагулация на съдовете на пъпната връв във втори и трети триместър на бременността с гестационна възраст между 16–30-а г.с.

В периода от 1996 до април 2017 г. общият брой на случаите на проведена интрафетална лазер коагулация е 59.

Броят на диагностицираните бременности в първи триместър е 36, докато на тези в 16–24-а г.с. е 33.

За провеждане на изследването 36-те пациенти, които са диагностицирани в 11–14-а г.с., са разделени в две групи, като само една двойка е избрала прекъсване на бременността, предвид диагнозата TRAP sequence. При 10 бременни интрафетална лазер коагулация е извършена в 11–14-а г.с., а 24 от диагностицираните в първи триместър бременности с TRAP sequence са планирани за фетална терапия в 16–18-а г.с.

Изследването включва общо 102 случая на бременност, усложнена с TRAP sequence. При 69 от пациентите е извършена фетална хирургия и при 2 пациента процедурата е проведена за първи път в България, с прилагането на интрафетална лазер коагулация в САГБАЛ „Д-р Щерев“ – София.

Методи

За изпълнение на целта на проучването и на задачите, докторантът е използвал четири основни групи методи:

1. Методи за предоперативна оценка на бременност с TRAP sequence.
 - А. Информационни методи и анамнеза.
 - Б. Лабораторни изследвания.
2. Инструментални методи за диагностика и лечение.
3. Статистически методи.
4. Собствен метод на интрафетална лазер коагулация на пелвичните съдове на акардиак близнака.

Методите, приложени при разработването на поставените задачи, са прецизно представени и са дали възможност на докторанта да получи редица значими качествени и количествени оригинални резултати. Детайлно са обяснени: извършването на предоперативно изследване, планирането и изборът на техника при провеждане на фетална хирургия. Описани са от д-р Чавеева подробно оперативните техники на минимално инвазивна ендоскопска лазер коагулация и интрафетална лазер коагулация при акардиак близнак.

Статистически анализ

Д-р Чавеева е 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.

V. Собствени резултати и обсъждане

Д-р Чавеева много професионално, достъпно и научно представя своите резултати, анализи и данни, обсъдени в пет задачи, които са интерпретирани в няколко подзадачи:

Задача 1. Да се намери на базата на доказателства оптималното поведение за третиране на TRAP sequence при многоплодна монохориална бременност в различен срок на бременността. Изводът на докторанта за използването на четирите най-често срещани техники при лечение на акардиак близък обобщава, че успеваемостта на процедурата е приблизително 80%.

Направените изводи по Задача 1 и подзадачите са, че с провеждането на интрафетална лазер терапия в първи триместър може да се намали сигнификантно рискът от преждевременно раждане. Провеждането на интрафетална лазер коагулация и рискът от преждевременно раждане е статистически сигнификантно, сравнено с другите три метода на терапия ($p=0.002$).

Интрафеталната лазер коагулация е един от четирите най-често използвани метода за лечение на акардиак близък. Успеваемостта с прилагането на техниката е сравнима с останалите методи – 78%, и дава шанс за реализиране на раждане на термин със средна гестационна възраст от 37.5 седмици, единственият метод за лечение в първи триместър на бременността със сигнификантно по-малък риск за преждевременно отворен околоплоден мехур и приложим във всеки център по майчино-фетална медицина и фетална хирургия с оглед на инструментариум и обучение на специалистите.

Задача 2. Да се анализира ретроспективно върху собствен материал ефективността на ендоскопската лазер коагулация на пъпна връв при TRAP sequence

Анализът на данните от собствените резултати, както и от литературния анализ и данните от резултатите на други изследователи потвърждава, че използването на ендоскопска лазер коагулация е надежден и сигурен метод за провеждане на минимално инвазивна терапия. Тези данни доказват, че прилагането на този метод в ранен втори триместър, както и в трети триместър на бременността го правят достъпен за рутинна употреба при усложнена монохориална бременност. Няма съобщени данни, както и собствените резултати показват, че няма сериозни усложнения, касаещи здравето на майката при провеждане на процедурата до настъпване на раждането и след това. Има данни, които потвърждават, че извършването на ендоскопската минимално инвазивна хирургия не увеличава акушерските усложнения и не

повлиява изхода на бременността за последващи репродуктивни планове и бременности на пациентите.

Задача 3. Да се анализира ретроспективно върху собствен материал ефективността на интрафеталната лазер коагулация бременности с TRAP sequence.

Обобщавайки своите данни от трета задача, д-р Чавеева показва също, че има обратна връзка между гестационната възраст при лечение и гестационната възраст при раждане. Процедурата на интрафетална лазер коагулация е единственият метод на вътреутробна фетална хирургия при лечение на TRAP sequence, без рестрикция в гестационната възраст.

Второ, процедурата има успеваемост, съпоставима с останалите процедури за третиране на акардиак близнак, без сигнификантна статистическа значимост. Трето, прилагането на ранна интервенция в 11–14-а г.с. намалява риска от преждевременно раждане до 9%, сравнено с другите методи на фетална терапия и по-специално с РФА, където рискът от преждевременно раждане е 17% [25, 75].

В обобщение, провеждането на фетална хирургия в първи и втори триместър на бременността при TRAP sequence е възможен и ефективен метод на лечение чрез интрафетална лазер коагулация.

Задача 4. Да се анализира ретроспективно върху собствен материал поведението при триплодна, усложнена с TRAP sequence бременност.

Феталната хирургия при триплодна бременност, усложнена с TRAP sequence, е метод на избор за подобряване на перинаталната и неонаталната прогноза във връзка с по-голям брой оцелели плодове и средна гестационна възраст на раждане. При избора на техника сред описаните в литературата се откроява интрафеталната лазер коагулация.

Задача 5. Да се изготви протокол за диагноза, проследяване и терапия на бременност, усложнена с TRAP sequence.

Основавайки се на своите резултати и анализи от своята научна разработка, д-р Чавеева определено препоръчва подход и протокол за поведение:

Скрининг в първи триместър на бременността за диагноза на TRAP sequence в кореспонденция с изписания протокол в точка 1.1.

Минимално инвазивната ендоскопска коагулация на пъпна връв да влезе в съображение при: лечение на акардиак близнак във втори и трети триместър на бременността при наличие на голям акардиак близнак; съмнение за едематозна пъпна връв; наличие на големи интрафетални съдове, трудни за коагулация само с използването на интрафетален лазер; наличие на монохориална триамниална триплодна бременност във втори триместър с цел прилагането на двойна процедура, първо коагулация на пъпната връв на акардиак близнака, и второ, коагулация на междутризначните анастомози за превенция на ФФТС, СИУР.

Интрафетална лазер коагулация е единственият метод на избор при лечение на TRAP sequence в първи триместър на бременността. Резултатите при лечение на триплодна бременност в първи триместър го правят най-оптималния и технически успешен метод при избор на фетална хирургия. Успеваемост на процедурата с живораждане в 80% от случаите третирани във втори триместър на бременността и технически удобният достъп го правят лесно приложим в клиничната практика.

Като предимство на интрафеталната лазер коагулация спрямо ендоскопската коагулация на пъпна връв трябва да се посочи възможността за извършване на процедурата в първи триместър на бременността. Изложените данни показват, че очаквателно поведение от времето на поставяне на диагноза в първи триместър до времето на терапия в 16–18-а г.с. води до загуба на здравия помпач близнак в 60%. Освен това интрафеталната лазер коагулация позволява по-минимално инвазивен подход на лечение и рискът за преждевременно раждане е намален. При диагноза на малформацията в късен втори триместър на бременността и съмнение за едематозна пъпна връв или големи по калибър пелвични съдове при акардиак близнака се предприема ендоскопска фетална хирургия на пъпна връв.

В глава „Собствени резултати“ прави много добро впечатление това, че д-р Чавеева след всяка своя задача много интелигентно и коректно прави своя дискусия и изводи, като допълнително извършва и коректно-сравнителни и научно-практични анализи на своя представен материал с подобен в международната литература и научни изяви.

VI. Критични бележки

Докторантът, д-р Петя Чавеева, 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 Петя Чавеева има седем научни публикации, които са издадени в специализирани АГ специално, една публикация с импакт фактор в чуждо списание и други 4 като участия в конференции и конгреси.

VIII. Изводи и приноси

Д-р Петя Чавеева е направила успешен научен и професионален анализ относно постигнатото, главно в България, и много интелигентно обективно интерпретирано със световните постижения в областта на съвременното модерно акушерство, свързано с оценка на риска и поведението при различните патологични отклонения при плодовете.

Общите изводи – девет на брой в представения дисертационен труд, смятам определено за правилно, логично анализирани и изведени, тъй като произтичат от представените и обсъдени данни от собственото проучване.

Главен и важен елемент с определящо достойнство в една научна разработка са изработените, интерпретирани и коректно доказани приноси:

1. Направена е актуална клинична характеристика, етиология и лечение на бременности, усложнени с TRAP sequence.

2. За първи път у нас и с личното участие на дисертанта е проведена фетална хирургия при усложнена двуплодна и триплодна бременност с TRAP sequence.

3. За първи път в България се изгражда и утвърждава център по фетална хирургия за лечение на усложнена бременност, в това число и бременност с TRAP sequence.

4. Проучването доказва на база данни от литературата, че най-честите методи на фетална хирургия са четири (минимално инвазивна ендоскопска хирургия, биполярна коагулация, радиофреквентна аблация, интрафетална лазер коагулация) и единствено интрафеталната лазер коагулация може да се прилага в първи триместър на бременността.

5. Изготвен е съвременен и съобразен със световните стандарти протокол за диагноза, проследяване и лечение на бременности, усложнени с TRAP sequence.

6. Определена е ролята на специалиста по майчино-фетална медицина и фетална хирургия в интердисциплинарния подход при лечение на монохориална многоплодна бременност, усложнена с TRAP sequence.

Определено бих отбелязъл, че както изводите, така и приносите, са ценни и обещаващи с това, че неминуемо ще ни бъдат отличен ориентир за навременното и професионално преценяване и решение при профилактичното, диагностичното и оперативното поведение в акушерската практика.

IX. Заключение

Със съвременната си професионална подготовка д-р Петя Чавеева прилага иновативна техника за лечение на усложнена с акардиак близък монохориална многоплодна бременност. 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 процедурата, както и възможностите за справяне с ранните и късни усложнения, които могат да настъпят при тази интервенция. Направените наблюдения и отчетени резултати имат преимуществено практическо значение за клиничната дейност на работещите в областта на акушерството и гинекологията.

Уважаеми колеги от научното жури, като официален рецензент на дисертационния труд на д-р Петя Чавеева, 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:

04.07.2018г.

Рецензент:

Проф. Стоимен Иванов, д.м.н.