

## СТАНОВИЩЕ

от

проф. д-р Елена Димитрова Димитракова, д.м.

Катедра по Акушерство и гинекология, МУ-Пловдив

Началник Родилно отделение, АГ к-ка-УМБАЛ „Св.Георги“-Пловдив

**Относно:** дисертационен труд на тема : „ Превенция на репродуктивни неуспехи и постнатални усложнения при жени с генетично обусловена тромбофилия” на д-р Златко Кироваков за присъждане на ОНС “Доктор”, област на Висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.1 Медицина, Докторска програма „ Акушерство и гинекология“, съгласно Заповед № 2807/ 01.10.2024 год. на Ректора на МУ - Плевен

Научни ръководители: доц.д-р Надежда Хинкова, д.м.

доц.д-р Емилияна Конова, д.м.

### I.КРАТКИ БИОГРАФИЧНИ ДАННИ

Д-р Златко Кироваков е роден през 1977 година. Завършва Медицински университет – Плевен през 2003 година. 2010 е годината, в която придобива специалност „Акушерство и гинекология“, а от 2022 година е магистър и в специалността „Здравен мениджмънт“. Професионалното развитие на кандидата преминава последователно през ЦСМП – гр. Кнежа, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“- гр.Плевен, а понастоящем- УМБАЛ Бургас. От 2023 година и към момента д-р Кироваков е хоноруван асистент в Катедра „Здравни грижи“ при ФОЗЗГ- Бургас при Университет „Проф.д-р Асен Златаров“.

Кандидатът има проведени множество допълнителни квалификационни курсове в България и чужбина - ултразвукова диагностика в АГ, фетален Доплер, колпоскопия и деструктивно лечение на измененията на маточната

шийка, „Тромбофилия – актуални проблеми“, „Антикоагулантна и антиагрегантна терапия на съдовите заболявания“, „Advances in Fetal medicine course“- Лондон.

Д-р Кироваков удостоверява участия в редица национални и международни конференции.

Участва в процедурата с 4 пълнотекстови публикации, свързани с дисертационния труд.

Владее английски и руски езици.

Членува в БЛС, БДАГ.

Притежава отлични комуникационни умения и такива за работа в екип.

## **II.ЗНАЧИМОСТ НА ПРОБЛЕМА**

Един от най-значимите проблеми в съвременното акушерство е свързан с репродуктивните неудачи. Важността му се обуславя и от големия социален заряд. Въпреки същественото развитие в областта на асистираната репродукция остават редица неясноти.

Откриването на нови генетични форми на тромбофилия през миналия век и напредъка в разбирането на молекулярните й механизми допринесоха за обогатяване познанията в патогенезата на репродуктивните загуби.

Въпреки подобряващите се медицински технологии обаче честотата на спонтанно загубените бременности не намалява. В този контекст познаването на тромбофилията като причина има важно място в намирането на решения при засегнатите пациентки.

Предвид всичко това определям темата на представения дисертационен труд като актуална и важна за практиката.

Целта на изследването е да се разработи терапевтичен и превантивен алгоритъм на поведение за 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.

Формулирани са 7 задачи:

1. Да се определят демографската характеристика, анамнестичните данни и изключващите фактори за характеризиране клиничната група изследвани жени с репродуктивни неуспехи и носителство на един или повече генетични фактори;
2. Да се анализира честотата на носителство на изследваните генни мутации при жените с репродуктивни неуспехи;
3. Да се определи съпътстващата патология и фамилната анамнеза в изследваните групи;
4. Да се оцени динамиката в Доплеровата велосиметрия на маточните артерии и осреднения PI от дясна и лява маточна артерия на бременните жени в двете групи;
5. Да се проследят отклоненията в ПКК и хемостазата по време на бременността през определен интервал след 12 г.с.
6. Да се проследи изхода от бременността, раждането и пуерпералния период, както и състоянието на плода в ранния неонатален период при изследваните групи жени;
7. Да се изготви терапевтичен и превантивен алгоритъм на поведение спрямо спецификата и тежестта на генните мутации с цел предотвратяване често повтарящите се загуби на плода, тромбоемболичните и постнатални усложнения.

### III. СТРУКТУРА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Дисертацията е представена на 180 стандартни страници и има класическа структура.

Използвани са 377 литературни източника, от които 11 са на Кирилица и 366 – на Латиница.

Научният труд е онагледен с 52 таблици, 22 фигури и 1 приложение.

**МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ:** включени са 459 бременни жени, проследени в МЦ КИРМ- гр.Плевен, МЦ „Прайм клиник- д-р Кировакови“- гр. Бургас и Родилно отделение на УМБАЛ Бургас- АД. Проучването обхваща периода януари 2021 година- декември 2023 година и има ретро- и проспективен характер. Изследвани са две групи: клинична група ( с две подгрупи) и контролна група, като съответно първата група е представена от пациентки с установена вродена тромбофилия, носителство на 1 или повече генетични тромбофилични фактори и анамнеза за репродуктивни неуспехи ( n=309), а втората- от пациентки с нормално протекли бременности и раждания, без данни за тромбофилия и репродуктивни неуспехи ( n=150) .

Използвани са 4 групи методи: клинични, апаратни, параклинични и епидемиологични. Данните са събрани и регистрирани в Microsoft Excel.

Статистически методи- дескриптивен анализ, непараметрични методи, дисперсионен анализ, тест на Ман- Уитни, пост-хок Тюки и Бонферони тестове.

**СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ:** получената информация е добре онагледена и обобщена прецизно, следвайки поставените задачи.

Формулираните изводи са 6.

**ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:** налице са такива с оригинален, потвърдителен и приложен характер, като бих отличила следните: за първи път в България е изследвана и анализирана честотата на носителство на 5 генни мутации, асоциирани с тромбофилия при жени с репродуктивни неуспехи; за първи път у нас е направена оценка влиянието на тромбофиличните фактори върху изхода от бременността, раждането и пуерпералния период; изготвен е алгоритъм за поведение при проследяване на пациентки с вродени тромбофилични фактори и репродуктивни неуспехи в миналото.

#### **IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Представеният дисертационен труд е актуално и с важна практическа значимост проучване, което доразширява съществуващите вече познания в областта. Отговаря на изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото прилагане и съответния Правилник на МУ- Плевен .

Предвид гореизложеното давам своето положително становище и препоръка към уважаемите членове на Научното жури да гласуват утвърдително за присъждане на ОНС „Доктор” на д-р Златко Кироваков.

01.11. 2024 г.

гр. Пловдив

Изготвил Становището: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

/Проф. д-р Елена Димитракова, д.м./

# R E V I E W

BY

**Prof. Dr. Elena Dimitrova Dimitrakova, M.D., Ph.D.**

**Department of Obstetrics and Gynecology , Medical University - Plovdiv**

**Head of Maternity Department, Obstetrics and Gynecology Department - St. George Hospital - Plovdiv**

**Subject.** Health and Sport, Professional field 7.1 Medicine, Doctoral program "Obstetrics and Gynecology", according to the Order № 2807 / 01.10.2024 of the Rector of Medical University - Pleven.

Scientific supervisors.

Assoc. Prof. Dr. Emiliana Konova, M.D., PhD.

## **I. BRIEF BIOGRAPHICAL DATA**

Dr. Zlatko Kirovakov, M.D. was born in 1977. He graduated the Medical University - Pleven in 2003. 2010 is the year in which he acquired the specialty "Obstetrics and Gynecology", and since 2022 he also acquired Master's degree in the specialty "Health Management". The professional development of the candidate passes successively through CSMP - gr. Knezha, University Hospital "Dr. Georgi Stranski"- Pleven, and currently - University Hospital Burgas. Since 2023 and currently Dr. Kirovakov, M.D. is a lecturer at the Department of Health Care at the University "Prof. Dr. Asen Zlatarov".

The candidate has held numerous additional qualification courses in Bulgaria and abroad - ultrasound diagnostics in Ob/Gyn, fetal Doppler, colposcopy and destructive treatment of cervical changes, "Thrombophilia - current issues", "Anticoagulant and anti-aggregation therapy of vascular diseases", "Advances in Fetal medicine course"- London.

Dr. Kirovakov, M.D. certifies participation in a number of national and international conferences.

He applied for the current procedure with 4 full-text publications related to the thesis.

He is fluent in English and Russian.

He is a member of BMA, BDAG.

He is excellent in communication and teamwork skills.

## II. SIGNIFICANCE OF THE PROBLEM

One of the most significant problems in modern obstetrics is related to reproductive failures. Its importance is also determined by its great social charge. Despite significant developments in the field of assisted reproduction, a number of uncertainties remain.

The discovery of new genetic forms of thrombophilia over the past century and advances in understanding its molecular mechanisms have contributed to an increased knowledge in the pathogenesis of reproductive loss.

However, despite improving medical technologies, the incidence of spontaneously lost pregnancies has not decreased. In this context, knowledge of thrombophilia as a cause has an important place in finding solutions for affected patients.

Considering all this, I define the topic of the presented thesis as relevant and important for the medical practice.

The aim of the study is to develop a therapeutic and preventive management algorithm to prevent recurrent fetal loss, postnatal and thromboembolic complications associated with the carriage of inherited genetic factors for thrombophilia in women with a history of reproductive failure.

7 objectives were formulated:

1. To determine the demographic characteristics, anamnestic data, and exclusion factors to characterize the clinical group of women studied with reproductive failures and carriage of one or more genetic factors;
2. To analyze the frequency of carriage of the studied gene mutations in women with reproductive failures;
3. To determine the concomitant pathology and family history in the studied groups;
4. To evaluate the dynamics in Doppler velocimetry of uterine arteries and averaged PI from right and left uterine arteries of pregnant women in both groups;
5. To follow the abnormalities in peripheral blood smear (PBS) tests and hemostasis during pregnancy in a defined interval after 12th g.w.
6. To follow the outcome of pregnancy, delivery and puerperal period as well as the fetal status in the early neonatal period in the studied groups of women;
7. To design a therapeutic and preventive management algorithm according to the specificity and severity of gene mutations in order to prevent recurrent fetal loss, thromboembolic and postnatal complications.

### III. STRUCTURE OF THE THESIS

The dissertation is presented in 180 standard pages and has a classical structure.

377 references were used, of which 11 are in Cyrillic and 366 in Latin.

The thesis is illustrated with 52 tables, 22 figures and 1 appendix.

**MATERIALS AND METHODS:** 459 pregnant women were enrolled, followed up in the MC KIRM - Pleven, MC "Prime Clinic - Dr. Kirovakovi" - Pleven. The study was conducted in the maternity ward of University Hospital Burgas- JSC. The study covers the period from January 2021 to December 2023 and is retro- and prospective in nature. Two groups were studied: a clinical group ( with two subgroups) and a control group, respectively the first group is represented by patients with established congenital thrombophilia, carriage of 1 or more genetic thrombophilic factors and history of reproductive failure ( n=309), and the second - by patients with normal pregnancies and deliveries, without evidence of thrombophilia and reproductive failure ( n=150) .

Four groups of methods were used: clinical, instrumental, paraclinical and epidemiological. Data was collected and recorded in Microsoft Excel.

Statistical methods- descriptive analysis, non-parametric methods, analysis of variance, Mann-Whitney test, post hoc Tukey and Bonferroni tests.

**SIGNIFICANT RESULTS AND DISCUSSION:** The information obtained is well illustrated and summarized accurately following the set objectives.

There are six formulated conclusions.

**CONTRIBUTIONS OF THE DISSERTATION:** they are those of an original, confirmatory and applied nature, and I would single out the following: for the first time in Bulgaria the frequency of 5 gene 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 outcome of pregnancy, childbirth and puerperium has been evaluated; an algorithm for management in follow-up of patients with congenital thrombophilic factors and past reproductive failures has been developed.

### IV. CONCLUSION

The presented dissertation is an up-to-date study with important practical implications, which extends the already existing knowledge in the field. It complies with the requirements of the Law on Research and Development, its Implementing Regulations and the relevant Regulations of the Medical University of Pleven.

In view of the above, I give my positive opinion and recommendation to the respected members of the Scientific Jury to vote affirmatively and award a Ph.D. degree to Dr. Zlatko Kirovakov, M.D.

01.11. 2024

Review by: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

Plovdiv

/Prof. Dr. Elena Dimitrakova, M.D., Ph.D./