

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Офталмология“, шифър 03.01.36

на тема: „Клетъчна и тъканна терапия на предна очна повърхност“

на д-р Димитър Иванов Групчев, докторант в редовна форма на обучение, зачислен със заповед № Р-109-16/15.01.2018 г. на Ректора на МУ – Варна

От проф.д-р Лъчезар Георгиев Войнов, д.м.,

Началник Катедра „Очни болести, ушни, носни и гърлени болести и орална хирургия“ – ВМА, гр.София

Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Димитър Иванов Групчев е роден през 1991 г в град Варна. Завършва Френска езикова гимназия „Фредерик-Жулио Кюри“ през 2010 година, като част от началното и средното си образование провежда в Нова Зеландия. Медицина учи в Медицински Университет – Варна. Дипломира се през 2016 година. През същата година започва обучение в магистърска програма по здравен мениджмънт, която завършва през 2018 година с награда на Научните технически дружества за най-добра дипломна работа. Член е на множество организации между които: European Society of Cataract and Refractive Surgery, Association for Research in Vision and Ophthalmology, Българско дружество по офталмология, Български лекарски съюз, рег. №: 0400004244. Участвал е в множество курсове и специализации между които: Курс за специализанти в Залцбург – Австрия, индивидуално обучение в Университета в Антверпен – Белгия, лятно училище във Венеция и множество обучения в България. От 2017 година е асистент в Медицински колеж на МУ-Варна, а от 2018 година е ръководител на Учебен сектор – медицински оптик.

За периода на докторантурата има изнесени 5 постера и 2

презентации на международни симпозиуми. Публикациите свързани с докторантурата са 3, а общия брой публикации е 22. Има 17 цитирания. От декември 2020 е специалист по очни болести.

Представеният ми комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие със ЗРАС РБ и правилника на МУ Варна.

Актуалност на проблема

Трансплантацията в офталмологията е област с нови и бързо развиващи се перспективи, което ще позволи приложение на хибридни технологии и тъканно инженерство с цел постигане на по-добри оптични резултати и хомеостаза на предната очна повърхност. Към момента роговичната трансплантация се затруднява от липсата на тъкан и неравномерното разпределение на банките за роговична тъкан както в национален така и в Европейски аспект. Трансплантацията на амниотична мембрана (АМ) е една модерна алтернатива, без аналог, която обаче не може да замени, а само да подпомогне сложните възстановителни процедури на предната очна повърхност. Създаването на иновативни трансплантати, биопродукти и медицински изделия е една относително неразработена в България ниша, която би допринесла за връщане на зрението на много пациенти с трайна инвалидизация.

Към момента в България има официално регистрирани 4 банки, които са специализирани или осъществяват дейности по вземане, преработка, съхранение и разпространение на тъкани за очна трансплантация.

В дисертационни си труд д-р Групчев проучва законодателната уредба, ретроспективното и настоящото състояние на трансплантацията с нейните юридически и медицински аспекти. Направен е опит за очертаване на цялостната картина с нейните възможности и перспективи за развитие на трансплантациите в офталмологичната практика в България. Прави се анализ, както на утвърдените методики за трансплантация на тъкани и клетки, така и на предимствата на съвременната триизмерна ОСТ-контролирана хирургия на предната очна повърхност.

Структура на научния труд

Представеният дисертационен труд е структуриран в съответствие с утвърдените изисквания и е написан на 188 стандартни машинописни страници, от които 33 страници обзор, 1 страница цели и задачи,

материали и методика 26 страници, 54 страници резултати, 15 страници обсъждане и 57 страници приложения и стандартни оперативни процедури. Онагледен е с 17 таблици и 32 фигури.

Библиографската справка обхваща 115 литературни източника на латиница и 4 на кирилица.

Литературният обзор е изчерпателен и включва съвременни източници по темата. Разгледани са основни медицински и правни аспекти на трансплантацията в България и Европа, дефинирани са понятията трансплантация на органи, тъкани и клетки, като и възможностите за изработване на биологичен продукт и медицинско изделие. Направен е цялостен обзор на предимствата които дават тъканните банки. Представени са подготовката и начините за трансплантация на тъкани, проблемите и перспективите на трансплантацията в офталмологията в България. Посочват се проблемите които стоят пред трансплантацията като логистика и законодателство, като са разгледани в детайли и клиничните аспекти. Дефинирана е нуждата от разработване и прилагане на съвременни методики за вземане, обработка, преработка, съхранение и разпространение на роговица, амниотична мембрана, както и на лимбални стволови клетки, което обосновава разработването на настоящия труд. Направено е обобщение, че трансплантацията в офталмологията има нови, бързо развиващи се перспективи, което ще позволи приложение на хибридни технологии и тъканно инженерство с цел постигане на по-добри оптични резултати и хомеостаза на предната очна повърхност.

Към момента роговичната трансплантация се затруднява от липсата на тъкан и неравномерното разпределение на банките за роговична тъкан (само в София). Трансплантацията на АМ е една модерна алтернатива, без аналог, която обаче не може да замени, а само да подпомогне сложните рефрактивни процедури на предната очна повърхност.

Създаването на иновативни трансплантати, биопродукти и медицински изделия е една относително неразработена в България ниша, която би позволила връщане на зрението на много пациенти с трайна инвалидизация. Нашата страна, и по-специално Североизточна България, е ендемична за роговични дистрофии. По данни на ТЕЛК 18% от получените инвалидност заради очно заболяване са с роговична слепота. От друга страна в Европа има медицинско изделие холоклар, което може да бъде приложено при заплащане на държава членка около 10 хиляди евро за

приложението му. Това икономическо противоречие на фона на цената на трансплантацията на роговица (510 евро) и АМ (не се заплаща от министерството) налага търсенето на локална, българска алтернатива. Тъканното инженерство и биопринтирането, базирано на нови технологии и изкуствен интелект, е една незаменима възможност, която обаче изисква практическо потвърждение за ефикасност и безопасност. Настоящият дисертационен труд е посветен на съществуващите възможности за подобряване на критичната ситуация с трансплантация в офталмологията и използване на съществуващите възможности при настоящото законодателство за прилагане на съвременни методики за вземане обработка, преработка, съхранение, разпространение и транспортиране на АМ, роговична тъкан, очна склера и ЛСК.

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана на базата на литературния обзор:

Да се направи анализ на възможностите за клетъчна и тъканна терапия на предната очна повърхност, като се приложат иновативни технологии и се тестват методики за персонализирано лечение, в резултат на което да се разработят алгоритми за тъканна обработка съобразени със специфичните условия в България.

За постигането на тази цел дисертантът си е поставил следните задачи, които са шест на брой, поставени са конкретно и ясно, за да разрешат поставената цел:

1. Да се направи обзор на правните и икономически аспекти и законодателни разпоредби, свързани с трансплантацията и в частност трансплантацията в офталмологията, както и анализ на дефинициите, определени от закона в контекста на клиничната работа.

2. Да се анализират утвърдените методики за трансплантация на тъкани и клетки в офталмологията и да се направи карта за тяхното приложение в България.

3. Да се обобщят резултатите от клиничния анализ и да се формулират алгоритми за работа в областта на очната трансплантация.

4. Да се анализират предимствата на съвременната триизмерна, ОСТ контролирана хирургия на предна очна повърхност.

5. Да се изготвят структура и стандартни оперативни процедури с цел създаване на очна банка от ново поколение на територията на Североизточна България.

6. Да се тества методика за създаване и приложение на биологични продукти и/или медицински изделия в офталмологията. Да се изработят прототипи.

Материал и методи

Дизайнът на проучването е добре разработен и е базиран на световните достижения. Информацията е събирана систематично и изчерпателно, а използваните методи за обработка и представяне на резултатите ни демонстрират ясно постигнатото от докторанта.

- **документален метод** – приложен за да бъде проучено законодателството в България, свързано с трансплантацията на тъкани;
- **анкетен метод** - използван, за да бъде проучена стандартната практика на офталмохирурзите в страната, извършващи трансплантация на роговица и амниотична мембрана;
- **клинични методи** за извършване на трансплантацията на амниотична мембрана, роговица, склера и лимбални стволови клетки;
- **приложение на нова технология** - 3D- дигитален операционен микроскоп и интраоперативно предносегментно ОСТ;
- **разработка и тестване на стандартни оперативни процедури** за вземане, обработка, преработка, съхранение, разпространение, транспорт и приложение на роговица, склера и лимбални сстволови клетки.

Резултати

Получените в хода на проучването резултати са представени във връзка с поставените задачи.

По първа задача авторът представя в исторически план създаването на очните тъканни банки в България и тъканите, които те предлагат. Представена е динамиката в трансплантациите на роговица и амниотична

мембрана за периода 2013-2019г. Изготвени са карти на трансплантациите на роговица и амниотична мембрана. Показателно е, че Варна е на първо място в страната по трансплантации на амниотична мембрана и на второ по трансплантации на роговици, което е в полза на хипотезата, че локализацията на очната банка има значение за предоставяне на очни тъкани в региона.

По втората задача са представени резултатите от проведената анкета сред 38 офталмохирурзи, извършващи трансплантации. Прави впечатление, че само 9 от тях извършват трансплантация на роговица, като в 90% от случаите се извършва класическа(пенетрираща) кератопластика. Близко половината (45%) от трансплантациите в страната се извършват в университетските болници.

По трета задача са разработени алгоритми за трансплантация на роговица, амниотична мембрана и стволови клетки представени като приложения и имащи важен практически принос за изграждането на очна банка в Североизточна България.

По четвърта задача са представени резултатите от оценката на триизмерната ОСТ-контролирана хирургия. За целта е направен ретроспективен анализ на база видеозаписи и медицинска документация. Резултатите показват, че усложненията при използване на триизмерна технология (Artevo 800) със задължително приложение на ОСТ са по-малко, а епителизацията е значително по-добра, което рефлектира в статистически значимото подобрение на зрението. Вероятните причини за тези резултати са, на първо място, свързани с по-добрия контрол, дължащ се на ОСТ в реално време, а именно:

- Пълна деепителизация на очната повърхност;
- По-добро полиране на базалната мембрана;
- По-добра адаптация на трансплантата.

Друг важен момент е по-прецизната визуализация и намаляване на риска от засягане на съдове и кървене, което се дължи както на по-широкото зрително поле, така и на дълбочината на фокуса.

Това, което се установява, е и относително еднаквото време за извършване на операцията, което заедно с подобрените клинични резултати е в полза на 3D технологията.

По петата задача са разработени и административно утвърдени стандартни оперативни процедури за вземане, обработка, преработка, съхранение, етикиране и разпространение на роговица и лимбални стволови клетки представени като приложения. Комбинацията на посочените процедури с установените такива за вземане, обработка съхранение и разпространение на АМ създава условия за:

- интегриран подход за трансплантация в офталмологията;
- оптимално използване на взетите очни тъкани за преработка в различни видове продукти за трансплантация;
- създаване на нови продукти и медицински изделия.

Новата инфраструктура е създавала условия за изпълнение и на последната задача - приложението на новия биологичен продукт и медицинско изделие на фона на действащото законодателство. Представени са резултатите от приложението на разработен прототип – амниотична мембрана с размножени стволови клетки при 30 пациенти с роговични дистрофии, възпаление, травма, булозна кератопатия и заплашваща перфорация.

Постоперативният микроструктурен анализ на предната очна повърхност показва редуция на възпалението и възстановяване на палисадите при лимбална инсуфициенция.

Обсъждане

Трансплантацията е важна медицинска интервенция, която има живото- и органосъхраняващ ефект. Тук авторът коректно съпоставя получените резултати с тези в достъпната литература. Дискутират се празнотите в законодателната уредба, които затрудняват навлизането и приложението на новите технологии за преработка на донорска тъкан в биопродукти и медицински изделия. Анализират се различията по отношение на подхода и лечението на предната очна повърхност чрез трансплантация у нас и в други европейски страни.

В България регулаторният орган на всички дейности по трансплантация на тъкани, органи и клетки е ИАМН. Развитието на науката, новите технологии и персонализираните подходи променят класическите разбирания за трансплантация. Все по-големи ще бъдат възможностите за частично изкуствени органи, получени от клетки или тъкани. Това важи и за офталмологията. Прегледът на законодателната уредба показва, че тя не е достатъчно пластична да се адаптира към динамиката на технологичния прогрес в областта на трансплантацията.

Независимо от това, дори при сега действащите закони могат да се намерят варианти за внедряване на прогресивни идеи за терапевтични намеси върху предната очна повърхност. Частично неблагоприятната ситуация се дължи и на липсата на офталмологично лоби в организациите по трансплантация и донорство. За да следва европейската тенденция, България трябва да внедрява нови технологии и да намира източници за тяхното финансиране. Липсата на такова създава условия за нарушение на правилата, като типичен пример е заплащане на АМ (понастоящем трансплант) от пациента. Независимо дали е медицинско изделие, биологичен продукт или трансплантат, вложен в АМ и получени деривати, трябва да се реимбурсира от МЗ. Това ще намали риска от нарушения и ще регулира пазара на медицинската услуга, свързана с този процес.

Базите на МУ-Варна са безспорни лидери както във вземането, обработката, преработката и разпространението на АМ, така и в трансплантацията с всичките и възможни приложения. Разширяването на дейността и функциониране на комплексна очна банка би подобрило неравномерната концентрация на роговична трансплантация в София град. Трансплантацията на роговица е важен елемент от терапевтичния процес в офталмологията и подобряването на инфраструктурата за осигуряване на преработени трансплантати е от особено значение за развитието на тази високоспециализирана медицинска дейност.

В България все още преобладава техниката на ПК, която е по-ниско технологична и не позволява оптимално оползотворяване на оскъдния донорски роговичен материал. В България има значителна териториална зависимост между наличието на тъканна банка и обема на извършваните дейности по трансплантация. Ето защо би било особено важно да се създаде и развие комплексна тъканна банка в Североизточна България.

Трансплантацията на АМ е новият-стар подход в лечение на заболяванията на предната очна повърхност. Петнадесетгодишният опит на институцията и четиригодишният опит на автора показват резултати сравними с най-добрите световни тенденции. Иновативният подход към техники за регенерация и трансплантация на стволови клетки е бъдещето на лечението на патологичните изменения в предната очна повърхност. Новите технологии имат важно място в офталмохирургията, както като средство за обучение, така и като условие за по-качествена и ефективна хирургия и подобряване на резултатите. Триизмерната технология комбинирана с ОСТ има множество ергономични, технически и технологични предимства, които позволяват хирургическо лечение от ново поколение. Комбинацията на нови хирургически техники с нови технологии, ще стимулира развитието на офталмохирургията за постигане на по-добри, по-бързи и по-трайни лечебни резултати.

Изводи

В тази глава дисертантът представя следните добре обосновани изводи:

- България има потенциал за развитие на трансплантацията на роговица и АМ в офталмологията, като и в създаване на биоаналози.

- Амниотичната мембрана може да бъде преработена в медицинско изделие и биологичен продукт с цел да разшири достъпността на тази процедура в различните лечебни заведения за третиране на пациенти със заболяване на предната очна повърхност.

- Създаването на трансплантат от дАМ със собствени/донорски ЛСК има важно значение за развитие на персонализираните терапии за лечение на ПОП.

- В България няма пълна законодателна уредба, която да дефинира биологичните продукти. Закона за медицинските изделия не адресира в детайли медицинските изделия за масово производство на база биологичен материал.

- Независимо от лидерската си позиция по отношение на АМ, университетските болници на МУ-Варна имат множество юридически и икономически пречки за технологично развитие.

- Поради асиметрията във вземане и доставка на роговична тъкан е наложително функциониране на комплексна очна тъканна банка в региона на Североизточна България.

- Възможностите за развитие на терапията с АМ и ЛСК са създаване на биологични продукти и медицински изделия, което ще разшири пенетрацията на тази методика.

- Колаборативната работа с институциите на база направените анализи ще доведе до по-бързо решение на описаните проблеми.

- Бързото въвеждане на нови методики за лечение на предната очна повърхност има важно значение за подобряване на качеството на живот и зрението на пациентите.

- Приложението на новите технологии при оперативно лечение на предната очна повърхност осигурява по-голяма ефективност и по-добро качество на работа.

- Обучението на офталмохирурзите за възможностите на регенеративната терапия и трансплантацията е важна предпоставка за подобряване на офталмологичната грижа.

Приноси

Приноси с научно-приложен характер

- Изготвена е карта за интензитета и разпространението на трансплантацията в България и се анализираха работните параметри за разпространение и употреба на донорска тъкан в офталмологията.

- Създадени са алгоритми за работа на интегрирана тъканна банка за роговица, склера, ЛСК и АМ.

- Създадени са прототипи и е приложен първият биопродукт за лечение на предната очна повърхност чрез използване на лабораторно размножени ЛСК.

- Установени се предимствата и недостатъците на триизмерната хирургия, интегрирана с iOCT при оперативно лечение на преден очен сегмент.

Приноси с научно-теоретичен характер

- Извършен е анализ на трансплантацията в България и са установени разликите с добрите практики в Европа и света.

- Извършен е анализ на техниките за трансплантация на роговица и АМ, както и предимствата и недостатъците на утвърдените в България методики.

- Анализирани са ефектите от приложение на iOCT в предносегментната хирургия.

Приноси с потвърдителен характер

- Направен е анализ на публикуваната литература и са установени съвременните „добри практики“ в очната трансплантация.

- Доказани са негативните последици от предимствено извършване на ПК в сравнение със съвременните ламеларни техники.

- Направен е анализ на регистъра към ИАМН и са установени силните и слабите страни на всички процеси по вземане, обработка, съхранение и разпространение на тъкани.

Дисертационният труд на д-р Димитър Групчев е базиран на собствени проучвания, представен е в завършен вид, като резултатите ще имат важно практическо приложение.

Критичните бележки към така представения ми научен труд са само към броя на изводите. Считам, че при поставени шест задачи, не бива да има повече от седем извода.

Приемам изводите и приносите от дисертационния труд, които дидактично са разпределени в следните групи: приноси с потвърдителен характер, с научно-теоретичен характер и с научно-приложен характер.

В заключение смятам, че темата е актуална. Поставените задачи са решени. Получените резултати и основни изводи ще подобрят клиничната практика у нас. Направените критични бележки не намаляват стойността на работата. Като цяло считам, че представеният дисертационен труд има практическа насоченост и ще подпомогне офталмолозите при вземането на решения за терапевтично поведение, контрол, прогноза и рехабилитация при една многобройна група от пациенти със заболявания на ПОП.

Убедено предлагам на уважаемото научно жури към МУ – Варна да гласува положително за присъждане на д-р Димитър Иванов Групчев на образователната и научна степен „Доктор” по научна специалност „Офталмология”.

12.02.2021 г.

гр.София

Проф.д-р Лъчезар Войнов, д.м.

