

Рецензия

на

Проф. д-р Мариета Иванова Конарева-Костянева, д.м.

за дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор”

по научна специалност „Офталмология”

Автор: Д-р Димитър Иванов Групчев

Форма на доктурантура: Редовна

Катедра: Катедра по Очни болести и зрителни науки, Медицински университет - Варна

Тема: „Клетъчна и тъканна терапия на предна очна повърхност”

Научен ръководител: Проф. д-р Зорница Златарова, д.м.

Кратки биографични данни

Д-р Димитър Иванов Групчев е роден през 1991г. във Варна. Завършва Френска езикова гимназия „Фредерик Жулио Кюри” през 2010г. и медицина през 2016г. в Медицински университет – Варна (Диплома № 002474/10.10.2016). През периода 2016-2020г. е специализант в Специализирана болница по очни болести за активно лечение - Варна. През 2020г. успешно полага изпит по специалността очни болести и от 2021 г. работи като специалист – офталмолог в СБОБАЛ - Варна. През 2018г. д-р Групчев завършва здравен мениджмънт в Медицински университет - Варна (Диплома № 013149/24.10.2018). От 2017г. е асистент в УС „медицински оптик” на МК, МУ – Варна, а от 2018г. е негов ръководител, като отговаря за обучението на всички медицински оптици в институцията. Провел е редица специализации у нас и в чужбина (Залцбург, 2018, Антверпен, 2019, Венеция, 2019 и др.). Участвал е в 5 проекти по фонд „Наука“ и в 1 международен проект. 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. Владее английски, френски и руски езици. Има отлична компютърна грамотност.

Актуалност на проблема

Дисертационният труд на д-р Димитър Групчев е посветен на изключително важен и актуален проблем в офталмологията – трансплантацията на роговица, на амниотична мембрана (АМ), както и на иновативни трансплантати, биопродукти и медицински изделия. Това е бързо развиваща се област с перспективи за приложение на нови хибридни технологии и тъканно инженерство, които имат за 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 и в национален, и в европейски аспект. Днес в България има официално регистрирани 4 банки и в процес на регистриране е пета банка за роговица и АМ в СБОБАЛ – Варна, Те са специализирани и осъществяват дейности по вземане, преработка, съхранение и разпространение на тъкани за очна трансплантация. Трансплантацията на амниотична мембрана (АМ) е една модерна алтернатива, която 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.

Дисертационният труд съдържа 188 страници, онагледен е с 32 фигури и 17 таблици. Работата съдържа приложения и стандартни оперативни процедури, изложени на 57 страници. Използваната литература включва 119 заглавия, от които 4 на кирилица и 115-на латиница.

Литературният обзор показва много добро познаване на проблема. Заема 33 страници от труда. Изложени са медицинските и правни аспекти на трансплантацията на органи, тъкани, клетки в България и в Европа. Разгледани са биологичните продукти и медицинските изделия, с които разполагаме. Описани са технологичните и икономически аспекти на трансплантацията в офталмологията, като подробно и последователно е обърнато внимание на значението на тъканната респ. роговична банка, обмена между тъканните банки и банките за органи и продажбата на медицински изделия и биологични продукти. Конкретно по отношение трансплантацията на роговица и амниотична мембрана са разгледани подготовката на тъкани, създаване на биологичен продукт и разработка на медицинско изделие. Посочени са проблемите и перспективите на трансплантацията на

роговица, амниотична мембрана, лимбални стволови клетки. Направен е анализ на очната трансплантация в България, като е описана техниката и технологията за извършването ѝ. Литературният обзор завършва с обобщение, което представлява своеобразен преход към поставените цел и задачи.

След литературния обзор разпределението в структурата на дисертационния труд е следното: Цел и задачи – 1 страница; Материал и методи – 26 страници; Резултати – 54 страници; Обсъждане – 11 страници; последвани от изводи, приноси, библиография.

Целта е формулирана точно, а именно: 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.

Поставените задачи са 6. Те са конкретни, ясно изложени и осигуряват изпълнението на поставената цел.

Разделът „Материал и методи” е разработен подробно и компетентно. Използвани са следните теоретични методи: документален метод, метод на сравнението, графичен способ и статистически методи за извършване на анализ на правните, икономически и клинични аспекти и на законодателните разпоредби, свързани с трансплантацията и в частност на трансплантацията в офталмологията. Тази част от раздела е особено ценна, защото ни запознава със закони и подзаконови уредби, публикации и издания в специализираната офталмологична литература, както и с документацията на Центъра по транспланционна медицина и клетъчна терапия на Медицински университет – Варна и СБОБАЛ – Варна ЕООД. Направена е подробна оценка на клиничните методики за очна трансплантация на тъкани и клетки. Разработен е въпросник (приложение 1), който е раздаден на 100 български офталмолози – специалисти с изразен интерес към трансплантация на роговица и амниотична мембрана (АМ). За клиничния анализ на дейностите по трансплантация са проследени 206 пациенти за период от три години, от които 28 са с трансплантация на роговица, 158 са с трансплантация на АМ и 30 с автоложна или алогенна трансплантация на лимбални стволови клетки. Клиничните изследвания на пациентите включват зрителна острота с ETDRS таблица, вътреочно налягане с тонометър на Голдман и/или Тонопен, биомикроскопия като част от пълния

клиничен преглед (включително и фотография), оптична кохерентна томография по време на оперативната интервенция или в пре/постоперативния период и конфокална микроскопия на живо по преценка.

Подробно са описани протоколите за оперативно лечение с амниотична мембрана и роговица, за трансплантация на донорски (алогенни) стволови клетки, на собствени (автоложни) стволови клетки, на преработен биопродукт – алохил, на автоложен биопродукт - фибриново лепило. Изложени са методиките за подготовка на АМ и донорска роговица. Разгледаните протоколи и методики могат да се разглеждат като ценно ръководство за извършващите клетъчна и тъканна хирургия на преден очен сегмент. Застъпени са и експерименталните дейности. В тази насока е описана подготовката на биологичния продукт – алохил (амниотична мембрана със стволови клетки), на децелуларизираната амниотична мембрана и на донорски лимбални епителни клетки.

В настоящото проучване се описва използването на дигитален триизмерен микроскоп Artevo 800 при 20 последователни трансплантации на АМ и 10 последователни трансплантации на роговица. Той е сравнен с Lumera 700 (стандартен високотехнологичен светлинен микроскоп за оперативна работа в офталмологията). Това определено е новост за българската предносегментна очна хирургия, особено в условията на Ковид пандемия. Иновативна оперативната техника при предносегментна хирургия е използването и на оптична кохерентна томография в реално време (iOCT).

Резултатите в дисертационния труд следват поставените задачи и са отлично онагледени.

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. Изготвените карти на трансплантациите на роговица и амниотична мембрана показват, че Варна е на първо място в страната по трансплантации на амниотична мембрана и на второ за трансплантацията на роговици, което е в полза на хипотезата, че локализацията на очната банка има значение за предоставяне на очната тъкан 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), които имат 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 подобрене 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. По-прецизната визуализация намалява риска от засягане на съдове и кървене и това се дължи на по-широкото зрително поле и на дълбочината на фокуса. Установено е относително еднаквото оперативно време, 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, етиктиране и разпространение на роговица и лимбални стволови клетки представени като приложения. Изпълнена е и последната задача на дисертационния труд - създаването и приложението на 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 редукция на възпалението и възстановяване на палисадите при лимбална инсуфициенция.

В обсъждането на резултатите авторът коректно ги съпоставя с тези в достъпната литература. Дискутират се празнотите в законодателната уредба, които затрудняват навлизането на новите технологии за преработка на донорска тъкан в биопродукти и

медицински изделия. Анализират се различията в подхода и лечението на предната очна повърхност чрез трансплантация у нас и в други европейски страни.

Направените изводи са 10. Те са обосновани и на базата на прецизно извършената работа. **Приносите** са разпределени в 3 групи:

Приноси с научно-приложен характер

Изготвена е карта за интензитета и разпространението на трансплантацията в България и са анализирани 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.

Анализиран е ефектът 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 пенетрираща кератопластика 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.

Публикации по темата на дисертационния труд

Д-р Групчев е представил 3 свързани с дисертационния труд пълнотекстови публикации в научни издания, от които една в международно списание. За периода на докторантурата има изнесени 5 постера и 2 презентации на международни симпозиуми.

Заключение

В дисертационния си труд д-р Групчев проучва законодателната уредба и състоянието (ретроспективно и настоящо) на трансплантацията с нейните юридически и медицински аспекти. Дисертационният труд е опит за очертаване на цялостната ситуация на очните трансплантации в България с нейните възможности и перспективи. Направен е 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.

Дисертационният труд на д-р Групчев показва, че независимо от сега действащите закони могат да се намерят варианти за внедряване на прогресивни идеи за терапевтични намеси върху предната очна повърхност.

Считам, че дисертантът показва задълбочени теоретични познания и професионални умения по научната специалност офталмология. Д-р Димитър Групчев демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване. Оценката ми за представения дисертационен труд на тема **„Клетъчна и тъканна терапия на предна очна повърхност”** е изцяло положителна и с настоящата рецензия изразявам дълбокото си убеждение, че трудът отговаря на възприетите изисквания за присъждане на образователна и научна степен „доктор” в Закона за развитие на академичния състав в Република България.

Проф. д-р М. Конарева-Костянева, дм



03.02.2021г.

гр. Пловдив