

СТАНОВИЩЕ

на проф. д-р Зорница Златарова, д.м.н., Медицински университет-Варна

Член на научно жури по Заповед № Р-109-27/15.01.2021 на Ректора на Медицински университет- Варна

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

на д-р Димитър Иванов Групчев на тема „Клетъчна и тъканна терапия на предна очна повърхност“

Биографични данни

Д-р Димитър Иванов Групчев е завършил Медицина в Медицински Университет – Варна през 2016 година. През 2017 година след спечелване на конкурс започва работа като асистент в Медицински колеж на МУ-Варна, а от 2018 година е ръководител на Учебен сектор – медицински оптик. През 2019 започва работа в СБОБАЛ-Варна ЕООД. През януари 2018г. е зачислен като редовен докторант в Катедрата по очни болести и зрителни науки на Медицински Университет-Варна. През същата година придобива магистърска степен по здравен мениджмънт в МУ-Варна, като получава награда на Научните технически дружества за най-добра дипломна работа. Д-р Групчев е участвал в множество курсове и специализации като: Курс за специализанти в Залцбург – Австрия, индивидуално обучение за роговична трансплантация и тъканна банка в Университета в Антверпен – Белгия, лятно училище във Венеция и множество обучения в България. Член е на редица организации между които: European Society of Cataract and Refractive Surgery, Euroretina, Association for Research in Vision and Ophthalmology, Българско дружество по офталмология, Български лекарски съюз. Има 22 публикации в национални и международни научни списания и 17 цитирания. През декември 2020 д-р Групчев придобива специалност „очни болести“.

Актуалност на проблема

Нормалното състояние на предната очна повърхност (ПОП) и прозрачната роговица са задължителна предпоставка за осъществяване на зрителната функция. Често заболяванията, водещи до увреждането на ПОП и намаляване на прозрачността на роговицата са с хронично протичане и са трудно лечими. Такива са персистиращите епителни дефекти на роговицата, със или без стромално изтъняване, дистрофиите на роговицата, булозната кератопия, състояния, протичащи със загуба на лимбални стволови клетки и др. В наши дни за лечение на тези заболявания се прилагат трансплантацията на роговица и амниотична мембрана, като в последните години все по-широко навлиза и трансплантацията на лимбални стволови клетки.

Амниотичната мембрана (АМ), притежава противовъзпалителни, антицикатрициални и антиангиогенни свойства, и най-важното подпомага правилната епителизацията. Това позволяват тя да се използва като пълнител при дефекти или като „биологично“ покритие на очната повърхност с цел възстановяване на интегритета ѝ и предпазване от въздействието на заобикалящите я вредни фактори.

Трансплантацията на роговица е най-често извършваната алогенна трансплантация от трупен донор в света. В последните години с навлизането на технологиите в офталмохирургията, освен пенетриращата кератопластика, все по-голямо приложение намират и различните варианти на послойна кератопластика – дълбока предна ламеларна кератопластика (DALK), дълбока мембранна ендотелна кератопластика (DMEK), дълбока ендотелна кератопластика с отстаряване на ендотела (DSEK) и др. Така в наши дни при прецизна обработка от един донорски корнеосклерален бутон могат да се получат предна ламела, DMEK-ламела, стволони клетки и склерален бутон за спешно затваряне на перфорации.

Достатъчен ли е обаче броя и разпределението на Очните банки в България, и достатъчно ли е количеството донорски материал, което те осигуряват са въпроси, които нямат еднозначен отговор.

В дисертационни си труд д-р Групчев проучва именно действащите Очни банки в страната, материала, който те осигуряват, съществуващото законодателство и възможностите за производство на биологични продукти и медицински изделия с цел по-добро персонализирано лечение на заболяванията на предната очна повърхност. Дава се цялостна представа за състоянието на трансплантациите в офталмологичната практика в България. Освен това се прави 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. Всичко това прави този труд изключително актуален и полезен както в организационно-методологичен така и в клиничен план.

Структура на научния труд

Представеният дисертационен труд 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 биологичен продукт и медицинско изделие (според действащото законодателство), представено е развитието на трансплантацията на роговица и амниотична мембрана, както и създаването на очните банки в страната. Анализирани са технологични и икономически аспекти на трансплантацията в офталмологията, вкл. възможностите за обмен между тъканните банки. Представени са подготовката и начините за трансплантация на тъкани, проблемите и перспективите на трансплантацията в офталмологията в България. Обзорът е добре структуриран и показва много добро познаване на достъпните литературни източници от автора му. В заключението на литературния обзор се посочва, че роговичната трансплантация у нас се затруднява поради липса на тъкан и концентрирането на очните банки на едно място, посочва се необходимостта от разработване и прилагане на съвременни методики за вземане, обработка, преработка, съхранение и разпространение на роговица, амниотична мембрана, както и на лимбални стволони клетки, което обосновава разработването на настоящия труд.

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана: 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 шест конкретни задачи.

Материал и методи

С помощта на документалния метод е проучено законодателството в България, свързано с трансплантацията на тъкани. Анкетен метод е използван, за да бъде проучена стандартната практика на офталмохирурзите в страната, извършващи трансплантация на роговица и амниотична мембрана. Детайлно са описани клиничните методи прилагани за подготовка на донорския материал и трансплантацията му, както и използването на 3D- дигитален операционен микроскоп и интраоперативно предносегментно ОСТ и предимствата, които те осигуряват по време на оперативната интервенция.

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. Изготвените карти на трансплантациите показват, че Варна е на първо място в страната по трансплантации на амниотична мембрана и на второ за трансплантацията на роговици, което я утвърждава като основен център за този вид офталмохирургия и доказва необходимостта от функционирането на тъканна очна банка в града.

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 пенетрираща кератопластика. Близко половината (45%) от трансплантациите в страната се извършват в университетските болници. Направен е ретроспективен анализ на тази дейност в СБОБАЛ-Варна за периода 2009-2019, който установява устойчива тенденция за увеличаване на броя на трансплантации на амниотична мембрана и липса на такава при трансплантациите на роговица, което се обяснява с недостига на донорски материал.

По трета задача са разработени алгоритми за трансплантация на роговица, амниотична мембрана и стволони клетки представени в приложение 5, 6 и 7.

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 на две групи пациенти – с трансплантация на АМ и на роговица. В първата група при 10 болни трансплантацията е направена с конвенционален микроскоп и при 10 с триизмерната ОСТ-контролирана хирургия, във втората група броя на случаите е респективно 5 и 5. Въпреки сравнително малкия брой случаи анализът на резултатите показва редица предимства на триизмерната технология, между които по-прецизна визуализация, по-малко интраоперативни усложнения, по-добри постоперативни резултати.

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 8 и 9.

По шеста задача са анализирани предимствата и недостатъците свързани със 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. Постоперативния микроструктурен анализ на предната очна повърхност показва редуция на възпалението и възстановяване на палисадите при лимбална инсуфициенция, анализът на субективните усещания установява бързо намаляване на болката в рамките на 1 седмица и подобряване на зрителната острота в рамките на 6 месеца.

В обсъждането на резултатите авторът коректно ги съпоставя 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. Подчертава се, че практическата насоченост на дисертационния труд е да бъде създадена тъканна банка от ново поколение с акцент върху преработката на тъкани преди тяхното разпространение.

Д-р Групчев прави 10 обосновани извода в дисертацията си.

Като най-значими приноси на дисертационния труд бих посочила:

1. Изготвена е карта на интензитета и разпространението на трансплантацията в офталмологичната практика в България
2. Създадени са алгоритми за работа на интегрирана тъканна банка за роговица, склера, лимбални стволови клетки и амниотична мембрана
3. Създаден и приложен е първият прототип за лечение на предна очна повърхност, чрез използване на лабораторно размножени лимбални стволови клетки
4. Установени са предимствата и недостатъците на триизмерната хирургия интегрирана с iOCT при оперативно лечение на преден очен сегмент

Публикации по темата на дисертационния труд

Д-р Групчев има 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.

Авторефератът представлява кратко, но изчерпателно представяне на дисертационния труд.

Преки впечатления от работата на д-р Групчев имам от 2017 година. Познавам го като старателен и последователен в овладяването на знанията млад лекар с подчертан интерес към научно-изследователската работа. Отворен към иновативното и навлизането на съвременните технологии в работата на офталмолога, готов да съдейства за

въвеждането им в ежедневната практиката. Внимателен към пациентите и колегите, стремящ се да придобива нови знания и умения.

В заключение, представеният дисертационен труд представлява завършена и добре структурирана научна работа, напълно отговаряща на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за прилагането му и съответния Правилник на МУ-Варна. Той е първото по рода си у нас задълбочено проучване върху възможностите за интегриран подход за трансплантация в офталмологията, за оптимално използване на взетите очни тъкани за преработка и създаване на различни видове продукти за трансплантация. Разработените алгоритми и стандартни оперативни процедури са добра основа за създаване на тъканна банка в СБОБАЛ-Варна.

Всичко това ми дава основание убедено да дам своята положителна оценка и да предложа на Научното жури да присъди на д-р Димитър Иванов Групчев образователна и научната степен „доктор“ по научна специалност „офталмология“.

01.02.2021 г.

гр. Варна

проф. д-р Зорница Златарова, д.м.н.



СТА Н О В И Щ Е

на проф. д-р Зорница Златарова, д.м.н., Медицински университет-Варна

Член на научно жури по Заповед № Р-109-27/15.01.2021 на Ректора на Медицински университет- Варна

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

на д-р Димитър Иванов Групчев на тема „Клетъчна и тъканна терапия на предна очна повърхност“

Биографични данни

Д-р Димитър Иванов Групчев е завършил Медицина в Медицински Университет – Варна през 2016 година. През 2017 година след спечелване на конкурс започва работа като асистент в Медицински колеж на МУ-Варна, а от 2018 година е ръководител на Учебен сектор – медицински оптик. През 2019 започва работа в СБОБАЛ-Варна ЕООД. През януари 2018г. е зачислен като редовен докторант в Катедрата по очни болести и зрителни науки на Медицински Университет-Варна. През същата година придобива магистърска степен по здравен мениджмънт в МУ-Варна, като получава награда на Научните технически дружества за най-добра дипломна работа. Д-р Групчев е участвал в множество курсове и специализации като: Курс за специализанти в Залцбург – Австрия, индивидуално обучение за роговична трансплантация и тъканна банка в Университета в Антверпен – Белгия, лятно училище във Венеция и множество обучения в България. Член е на редица организации между които: European Society of Cataract and Refractive Surgery, Euroretina, Association for Research in Vision and Ophthalmology, Българско дружество по офталмология, Български лекарски съюз. Има 22 публикации в национални и международни научни списания и 17 цитирания. През декември 2020 д-р Групчев придобива специалност „очни болести“.

Актуалност на проблема

Нормалното състояние на предната очна повърхност (ПОП) и прозрачната роговица са задължителна предпоставка за осъществяване на зрителната функция. Често заболяванията, водещи до увреждането на ПОП и намаляване на прозрачността на роговицата са с хронично протичане и са трудно лечими. Такива са персистиращите епителни дефекти на роговицата, със или без стромално изтъняване, дистрофиите на роговицата, булозната кератопия, състояния, протичащи със загуба на лимбални стволови клетки и др. В наши дни за лечение на тези заболявания се прилагат трансплантацията на роговица и амниотична мембрана, като в последните години все по-широко навлиза и трансплантацията на лимбални стволови клетки.

Амниотичната мембрана (АМ), притежава противовъзпалителни, антицикатрициални и антиангиогенни свойства, и най-важното подпомага правилната епителизацията. Това позволяват тя да се използва като пълнител при дефекти или като „биологично“ покритие на очната повърхност с цел възстановяване на интегритета ѝ и предпазване от въздействието на заобикалящите я вредни фактори.

Трансплантацията на роговица е най-често извършваната алогенна трансплантация от трупен донор в света. В последните години с навлизането на технологиите в офталмохирургията, освен пенетриращата кератопластика, все по-голямо приложение намират и различните варианти на послойна кератопластика – дълбока предна ламеларна кератопластика (DALK), дълбока мембранна ендотелна кератопластика (DMEK), дълбока ендотелна кератопластика с отстарняване на ендотела (DSEK) и др. Така в наши дни при прецизна обработка от един донорски корнеосклерален бутон могат да се получат предна ламела, DMEK-ламела, стволони клетки и склерален бутон за спешно затваряне на перфорации.

Достатъчен ли е обаче броят и разпределението на Очните банки в България, и достатъчно ли е количеството донорски материал, което те осигуряват са въпроси, които нямат еднозначен отговор.

В дисертационни си труд д-р Групчев проучва именно действащите Очни банки в страната, материала, който те осигуряват, съществуващото законодателство и възможностите за производство на биологични продукти и медицински изделия с цел добро персонализирано лечение на заболяванията на предната очна повърхност. Дава се цялостна представа за състоянието на трансплантациите в офталмологичната практика в България. Освен това се прави 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. Всичко това прави този труд изключително актуален и полезен както в организационно-методологичен така и в клиничен план.

Структура на научния труд

Представеният дисертационен труд 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 биологичен продукт и медицинско изделие (според действащото законодателство), представено е развитието на трансплантацията на роговица и амниотична мембрана, както и създаването на очните банки в страната. Анализирани са технологични и икономически аспекти на трансплантацията в офталмологията, вкл. възможностите за обмен между тъканните банки. Представени са подготовката и начините за трансплантация на тъкани, проблемите и перспективите на трансплантацията в офталмологията в България. Обзорът е добре структуриран и показва много добро познаване на достъпните литературни източници от автора му. В заключението на литературния обзор се посочва, че роговичната трансплантация у нас се затруднява поради липса на тъкан и концентрирането на очните банки на едно място, посочва се необходимостта от разработване и прилагане на съвременни методики за вземане, обработка, преработка, съхранение и разпространение на роговица, амниотична мембрана, както и на лимбални стволони клетки, което обосновава разработването на настоящия труд.

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана: 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 шест конкретни задачи.

Материал и методи

С помощта на документалния метод е проучено законодателството в България, свързано с трансплантацията на тъкани. Анкетен метод е използван, за да бъде проучена стандартната практика на офталмохирурзите в страната, извършващи трансплантация на роговица и амниотична мембрана. Детайлно са описани клиничните методи прилагани за подготовка на донорския материал и трансплантацията му, както и използването на 3D- дигитален операционен микроскоп и интраоперативно предносементно ОСТ и предимствата, които те осигуряват по време на оперативната интервенция.

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. Изготвените карти на трансплантациите показват, че Варна е на първо място в страната по трансплантации на амниотична мембрана и на второ за трансплантацията на роговици, което я утвърждава като основен център за този вид офталмохирургия и доказва необходимостта от функционирането на тъканна очна банка в града.

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 пенетрираща кератопластика. Близко половината (45%) от трансплантациите в страната се извършват в университетските болници. Направен е ретроспективен анализ на тази дейност в СБОБАЛ-Варна за периода 2009-2019, който установява устойчива тенденция за увеличаване на броя на трансплантации на амниотична мембрана и липса на такава при трансплантациите на роговица, което се обяснява с недостига на донорски материал.

По трета задача са разработени алгоритми за трансплантация на роговица, амниотична мембрана и стволови клетки представени в приложение 5, 6 и 7.

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 на две групи пациенти – с трансплантация на АМ и на роговица. В първата група при 10 болни трансплантацията е направена с конвенционален микроскоп и при 10 с триизмерната ОСТ-контролирана хирургия, във втората група броя на случаите е респективно 5 и 5. Въпреки сравнително малкия брой случаи анализът на резултатите показва редица предимства на триизмерната технология, между които по-прецизна визуализация, по-малко интраоперативни усложнения, по-добри постоперативни резултати.

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 8 и 9.

По шеста задача са анализирани предимствата и недостатъците свързани със 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. Постоперативния микроструктурен анализ на предната очна повърхност показва редукция на възпалението и възстановяване на палисадите при лимбална инсуфициенция, анализът на субективните усещания установява бързо намаляване на болката в рамките на 1 седмица и подобряване на зрителната острота в рамките на 6 месеца.

В обсъждането на резултатите авторът коректно ги съпоставя 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. Подчертава се, че практическата насоченост на дисертационния труд е да бъде създадена тъканна банка от ново поколение с акцент върху преработката на тъкани преди тяхното разпространение.

Д-р Групчев прави 10 обосновани извода в дисертацията си.

Като най-значими приноси на дисертационния труд бих посочила:

1. Изготвена е карта на интензитета и разпространението на трансплантацията в офталмологичната практика в България
2. Създадени са алгоритми за работа на интегрирана тъканна банка за роговица, склера, лимбални стволови клетки и амниотична мембрана
3. Създаден и приложен е първият прототип за лечение на предна очна повърхност, чрез използване на лабораторно размножени лимбални стволови клетки
4. Установени са предимствата и недостатъците на триизмерната хирургия интегрирана с iOCT при оперативно лечение на преден очен сегмент

Публикации по темата на дисертационния труд

Д-р Групчев има 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.

Авторефератът представлява кратко, но изчерпателно представяне на дисертационния труд.

Преки впечатления от работата на д-р Групчев имам от 2017 година. Познавам го като старателен и последователен в овладяването на знанията млад лекар с подчертан интерес към научно-изследователската работа. Отворен към иновативното и навлизането на съвременните технологии в работата на офталмолога, готов да съдейства за

въвеждането им в ежедневната практиката. Внимателен към пациентите и колегите, стремящ се да придобива нови знания и умения.

В заключение, представеният дисертационен труд представлява завършена и добре структурирана научна работа, напълно отговаряща на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за прилагането му и съответния Правилник на МУ-Варна. Той е първото по рода си у нас задълбочено проучване върху възможностите за интегриран подход за трансплантация в офталмологията, за оптимално използване на взетите очни тъкани за преработка и създаване на различни видове продукти за трансплантация. Разработените алгоритми и стандартни оперативни процедури са добра основа за създаване на тъканна банка в СБОБАЛ-Варна.

Всичко това ми дава основание убедено да дам своята положителна оценка и да предложа на Научното жури да присъди на д-р Димитър Иванов Групчев образователна и научната степен „доктор“ по научна специалност „офталмология“.

01.02.2021 г.

гр. Варна

проф. д-р Зорница Златарова, д.м.н.

