

Проф. д-р х.к. Ханс Гуски, д.м.

Член на Медицинския факултет на „Шарите“ (Charité) - Университетска болница и медицински център Берлин, бивш зам.директор на Института по патология и председател на научния съвет на „Шарите“, Берлин

РЕЦЕНЗИЯ

на научния труд за придобиване на научна степен

„Доктор на медицинските науки“

на тема

„Въздействието на вентрикулярните Assist-системи преди сърдечна трансплантация върху морфологичните параметри при алогенни сърдечни трансплантати. “

Автор: д-р Катарина Георгиева Василева,

ръководител на секция „Кардиопатология“ в Немския кардиоцентър Берлин,

Рецензията е изготвена по искане на Медицински университет Варна, България, в качеството ми на назначен от този университет член на Научно жури по процедурата на дисертационния труд.

Въведение

Кандидатката, д-р Катарина Василева, е лично позната на рецензента от много години не само в персонален план, но и от множество значими научни форуми, където сме участвали заедно. Познанството датира от времето, когато тя е студентка по медицина след прехвърлянето ѝ от Медицински университет София в Университет Хумболдт, Берлин през 1998 г., и продължава в периода, когато рецензентът е научен ръководител на нейната дисертация по медицина (научна степен „доктор по медицина“) на тема „Кардиомиопатия и остра

хипоксия. Експериментално морфометрично изследване“, защитена през 2010 г. с отлична оценка („*magna cum laude*“), и включва също съвместно участие в конференциите на Интернационалната медицинска асоциация (ИМАВ) във Варна за последните две години.

По тази причина на рецензента са много добре известни нейните значими научни постижения, намерили израз в множество доклади, постерни презентации и публикации, както и в получените от нея награди.

Формални изисквания

Дисертационният труд обхваща 130 страници и представлява задълбочена научна разработка въз основа на собствени проучвания с 254 пациенти посредством хистологични, морфологични и имунохистохимични методи (20 страници), подробно изложение на резултатите (50 страници) и широка дискусия (15 страници) на базата на международната специализирана литература с посочена библиография от 120 източника. По отношение на качеството и количеството на собствените научни постижения (брой на публикациите, импакт-фактор и т.н.) съгласно данните, с които разполага рецензентът, трудът отговаря на всички изисквания на университетите в България. Относно съдържанието и формата настоящата работа съответства също на всички законови изисквания и стандарти в България за дисертационен (хабилитационен) труд.

Научен контекст

Разработката третира изключително актуална и същевременно експлоративна тема в медицината. Актуалността и експлоративността произтичат от обстоятелството, че заболяванията (предимно дилатативни кардиомиопатии с различна етиология), които изискват сърдечна трансплантация, продължават да се увеличават, докато същевременно желанието за донорство намалява. Това разминаване вече достигна и политическо измерение, тъй като проблемът не може да намери решение само с помощта на научните методи. Тази дилема

води до драматично дълги периоди на чакане за подходящо дарено сърце и по този начин до удължаване използването на системите за механично поддържане на сърдечната дейност и кръвообращението (mechanical circulatory support systems, MCS), които имат за цел да предотвратят, респ. забавят опасността от настъпване на сърдечен арест, докато бъде получен трансплантат. Различните поддържащи системи (Assist-Systems) обаче оказват допълнително въздействие върху вече увредения в резултат на съществуващата тежка сърдечна недостатъчност организъм, в частност и върху имунната система и по този начин и върху дължащото се на антителата отхвърляне (antibody-mediated rejection, AMR) в случай на сърдечна трансплантация. В този контекст възниква въпросът, дали и до каква степен различните подпомагащи системи, използвани за предотвратяване на застрашаващия сърдечен арест до осъществяване на трансплантацията, влияят върху AMR, остроото целуларно тъхвърляне (acute cellular rejection, ACR), включително свързаната с него реакция на макрофагите, или също така върху хроничните тъканни изменения като интерстициалната миокардна фиброза и хроничната васкулопатия на трансплантата, като по този начин модулират трансплантата.

Обект и цел на работата

Обект на работата са пациенти с обозначените като „Berlin-Herz“ Incor- и Excor-Assist-системи, както и със системите HeartMate II, HardWare и Novacor. Изхождайки от хипотезата, че съществува въздействие на тези системи върху тъканите на трансплантата, целта на работата се състои в това, посредством дясно-вентрикулярни биопсии на ендомиокарда от трансплантираното сърце да се анализира превалентността на кардиалната AMR . Конкретно задачата е, със сигурност да бъдат доказани комплементарни депа (C3d, C4d), статуса на макрофагите, интерстициална фиброза и развитие на васкулопатия на трансплантата (TVP) и (при вземане под внимание на демографските и параклинични данни, в частност на времето на изчакване съгласно списъка с гриф High-urgency на Евротрансплант) да се верифицира тяхното влияние.

Резултати и изводи

Не беше доказана зависимост между терапията с MCS преди сърдечна трансплантация и острото целуларно отхвърляне (което се е проявило само при една трета от статистически обработените пациенти). Докато беше установена сигнификантна разлика между групата с MCS и групата без MCS по отношение на отлагането на C4d, пациентите с Excor-Assist не показват зачестяване от капилярни отлагания на C4d. Затова може да се приеме, че не терапията с MCS като такава, а видът на апарата въздейства върху AMR на трансплантата. Освен това резултатите водят до извода, че броят на тъканните макрофаги и на макрофагите на възпалителния инфилтрат при острото целуларно отхвърляне представляват важни предиктивни фактори за процесите на преустройство в сърдечния трансплантат. Освен това лявовентрикуларният Assist-уред (за разлика от Excor-Assist) би могъл да оказва рестриктивно действие върху развитието на трансплантатната васкулопатията.

В работата се изтъкват изрично ограниченията по отношение на показателността на резултатите от проучването. Така валидността на резултатите се ограничава върху онези пациенти, които са били трансплантирани по повод на дилатативна кардиомиопатия като най-честата индикация за НТХ. Резултатите не могат да се пренасят директно върху други видове MCS-апарати, различни от конкретно изследваните. Освен това интерпретацията на резултатите включва и предположението, че получените резултати изключително от биопсии от дясната стена на сърдечната камера са валидни и за левия вентрикул и по този начин са репрезентативни и за целия миокард. В този аспект би следвало да се добави (което в работата явно се приема за предварително известно), че до днес не се извършват лявовентрикуларни ендомиокардиални биопсии от сърдечни трансплантати поради опасност от неконтролирани усложнения.

Резултатите са сравнени с международната литература и дискутирани.

Освен това, в настоящото проучване за първи път е доказано, че при пациенти с пре-НТХ-Assist-система капилярните отлагания на частичните комплехти C3d и C4d корелират като маркери за дължащо се на антитела отхвърляне

(AMR), така че C3d би могъл да се използва за диагностика на кардиално AMR. От друга страна тясната корелация на терапията с MCS и депозирането на C4d се релативира като диагностичен маркер за AMR в сърдечни трансплантати дотолкова, доколкото е показано, че интрамиокардиалното капилярно отлагане на C4d се асоциира с използването на специални видове MCS. Резултатите подкрепят хипотезата, според която депозирането на комплехти в сърдечните трансплантати се причинява от аносенсибилизация по отношение на различните материали на спомагателната (Assist) апаратура. Някои резултати съвпадат с тези от специализираната литература, например в това, че не съществува връзка между прилагането на пре-НТХ-терапия с механични системи за поддържане на кръвообращението и развитието на остра челуларна реакция на отхвърляне. Също така резултатът от изследването, според който проведената преди НТХ терапия с MCS с вида апарат Excor не предизвиква отлагане на C4d, се потвърждава от данните в литературата, според които пациенти, които се подготвят за сърдечна трансплантация с апаратура Novacor, показват по-добри резултати. Относно потвърждението за възможен протективен ефект на терапията с MCS върху развитието на трансплантатната васкулопатия се препоръчват допълнителни изследвания. Проучването предлага отлична база за това.

Заключителна оценка

В заключение може да се каже, че изследването на д-р Василева представлява задълбочен, постигнат с преобладаващо морфологични методи, научен труд относно проблематиката на ефективното приложение на системите за поддържане на кръвообращението, който заедно със съответните клинични резултати е от изключително значение за подобряване на диагностиката в една ситуация, при която все повече пациенти с тежки дилатативни кардиомиопатии или други, неподлежащи вече на консервативно лечение сърдечни заболявания разчитат на използването на механични поддържащи системи поради липса на подходящи донорски сърца.

Проучването представлява фундаментален труд с особена клинична релевантност и значителни теоретични и практически приноси, и в чисто

процесуален аспект отговаря на всички изисквания за придобиване на научното звание "доктор на медицинските науки".

По посочените по-горе причини рецензентът предлага без забележки приемането на този научен труд от Научното жури на Медицински университет Варна и ще даде своя положителен вот на заключителното заседание.

Берлин, 2 ноември 2014 г.

Проф. д-р Ханс Гуски, д.м.

Медицински факултет Шарите
Университетска медицина Берлин
Charité-Platz 1
D-10117 Berlin
hans.guski@charite.de
+49 176 430 15848

Домашен адрес на рецензента:

Kadelhof 1
D-15484 Rietz-Neuendorf
guski-kadelhof@web.de
+49 33672-282

Важно: рецензията на проф.д-р Ханс Гуски е преведена на български език от оригинала на немски език, като отговорността за правилността на преведения текст носи преводачът доцент Иван Мерджанов, Директор на Департамент чуждоезиково обучение, комуникации и спорт, МУ-Варна. 04.11.2014 г.