

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Е.А.Коган на диссертацию Омаровой Жанны Рубеновны «ПАТОМОРФОЛОГИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия.

Актуальность избранной темы диссертационного исследования.

Актуальность данной работы объясняется продолжающейся пандемией новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2, оказывающее серьезное влияние и на состояние здравоохранения всей планеты и на экономическое благополучие всех государств. При этом вопросы патогенеза, особенности морфологических проявлений в разные сроки заболевания, нарушения коагуляции изучены не в полной мере. Остаётся нерешенным вопрос о частоте тромбозов сосудов легких, существовании васкулита и эндотелиита. Описываются формы-фазы разнообразных патологических процессов в легких при SARS-COV-2. Остается непонятным, соответствуют ли стадии диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) длительности заболевания. Встречаются единичные публикации о частоте признаков ДАП в разные стадии болезни. В доступной литературе не приведено описание гистологических изменений в легких в фазу развития «цитокинового шторма». Существует лишь единичные публикации, где было проведено сравнение данных КТ и гистологических изменений легких.

В связи с этим, актуальность темы диссертационного исследования Ж.Р.Омаровой не вызывает сомнений. Полученные новые данные будут способствовать более глубокому пониманию патологической анатомии легких при интерстициальной вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Проведенное сопоставление КТ-симптомов поражения легких с гистологическими изменениями позволяет более точно определить патогенез

этого заболевания также могут стать основой для разработки новых методов профилактики и терапии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Диссертационное исследование Ж.Р.Омаровой выполнено на высоком методическом уровне. Объем материала исследования достаточный репрезентативный. В работе использованы как классические гистологические методы, современные иммуногистологические методы, проведено сопоставление КТ – картины с патологоанатомическими изменениями легких, которые отвечают поставленным задачам и дают возможность оценить более точно определить изменения легких на разных стадиях развития вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Применены методы статистической обработки, включающей параметрические и непараметрические критерии позволяют утверждать о полной достоверности представленных результатов.

Актуальность выбранной темы убедительно показана во введении диссертации.

Литературный обзор содержит научные статьи, в которых освещаются проблемы патогенеза и патологической анатомии вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2.

Автором лично выполнен большой объем работы, по обработке данных аутопсий, проведенных в различных патологоанатомических отделениях г. Москвы. Диссидентка владеет материалом, сама проанализировала все полученные результаты и смогла решить поставленные в работе задачи.

Положения, выдвинутые на защиту, выводы и рекомендации полностью обоснованы результатами проведенных исследований и логично вытекают из материалов диссертации.

Новизна полученных результатов.

Научная новизна диссертационного исследования сомнений не вызывает. На секционном материале автором дана развернутая морфофункциональная характеристика различных структур легких.

В работе с помощью современных методов патологоанатомического исследования и сопоставления морфологических изменений с клинико-инструментальными данными при интерстициальной пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, впервые: определен профиль пациентов с критически тяжелым течением новой коронавирусной интерстициальной пневмонии, включая пол, возраст и спектр коморбидных заболеваний; выявлены особенности морфофункциональных изменений легких при COVID-19 и морфогенез поражения органа; установлено, что динамика этих изменений, по мере развития заболевания, носит стадийный характер; выявлено, что отличительной особенностью интерстициальной вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, является неполное соответствие между длительностью заболевания и фазами ДАП; установлены механизмы морфологических повреждений легких, среди которых доказано прямое воздействие вируса на различные структурные единицы легких, включая эндотелиоциты и перициты кровеносных сосудов, обуславливающие повреждения сосудов с развитием коагулопатии с распространенным тромбообразованием, играющим важную роль в танатогенезе; описаны микроскопические изменения в легких в fazu развития «цитокинового шторма»; установлено соответствие гистологической картины в легких с различными КТ-симптомами на разных стадиях развития вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2; продемонстрировано, что КТ-симптомы «матовое стекло» и «булыжная мостовая» чаще являются отражением гистологических изменений при экскудативной фазе ДАП; симптомокомплекс «организующейся пневмонии» свидетельствует о поздней, продуктивной фазе ДАП; консолидация при КТ-исследовании

соответствовала участкам выраженных внутриальвеолярных кровоизлияний и/или организующейся пневмонии.

Достоверность полученных результатов

Автором использованы современные, адекватные поставленным задачам исследования морфологические методы: гистологические, иммуногистохимические; прижизненная компьютерная томография легких. Количественные данные максимально объективизированы благодаря квалифицированной статистической обработке результатов.

Для статистической обработки данных на персональном компьютере (ПК) были использованы программа Microsoft Excel 2018 и версия статистического анализа Statistica 11.0. Результаты диссертационной работы документированы полноценным иллюстративным материалом и суммированы в таблицах, что облегчает восприятие материала.

Научная и практическая значимость результатов

Данные, полученные в диссертационной работе Ж.Р.Омаровой уточняют и углубляют имеющиеся сведения о возрастной перестройке артериальной стенки.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.3.2 - патологическая анатомия.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертационной работы опубликовано 5 научных работ, из них все в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Структура и содержание диссертации

Диссертация Ж.Р.Омаровой построена по традиционному образцу. Диссертация состоит из введения, глав: обзора литературы, материалы и

методы, собственных исследований, главы с обсуждением полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст изложен на 114 страницах, иллюстрирован 4 таблицами и 73 рисунками. Список литературы включает 116 источников, из них 14 отечественных и 102 иностранных.

Обзор написан хорошим грамотным языком. В нем представлены различные мнения специалистов в отношении вопросов, касающихся причин развития COVID-19, КТ-картины легких на разных этапах развития болезни и патологической анатомии легких при вирусной интерстициальной пневмонии. Автор про анализировал представленные данные, высказывая свое мнение по ходу изложения литературных данных. В конце главы представлено резюме литературного обзора.

В главе "Материалы и методы" проанализированы медицинские карты стационарных пациентов, протоколы вскрытий и проведена оценка гистологических изменений в легких на материале аутопсий 196 умерших от новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 за период с марта 2020 по октябрь 2021 года. Во всех наблюдениях прижизненно была подтверждена новая коронавирусная инфекция COVID-19 с помощью ПЦР-исследования материала назофарингеальных мазков. Из 196 умерших соотношение женщин и мужчин составило- 1:1,2. Большая часть умерших (40%) принадлежали к возрастной группе 60-74 года. Длительность заболевания с момента возникновения симптомов до наступления летального исхода составила 17 (3-75) суток, продолжительность госпитализации 9 (1-75) суток. 67% пациентам была проведена инвазивная вентиляция легких, медиана продолжительности которой составила 4 (1-30) суток.

Анализ микроскопических изменений в легких проводили на парафиновых срезах толщиной 3-5 мкм, изготовленных по общепринятой методике с последующей окраской гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Верхoeff-Ван-Гизону, MSB по Лёндруму. Для иммуногистохимического исследования с целью определения экспрессии

различных антигенов использовали моно- и поликлональные антитела к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 (клон X155, ХЕМА Москва, Россия), FVIII, TNF α , CK7, CD68, CD4, CD8 CellMarque (Rocklin, California, United States). Исследование проводили по общепринятой методике [Dako M. 2011].

Была проведена сравнительная оценка прижизненной рентгенологической картины с гистологическими изменениями на аутопсийном материале легких. Основным критерием включения пациента в исследования являлось выполнение КТ-исследования не ранее, чем за 5 суток до наступления смерти. Автором была разработана методика цельного взятия материала ткани легкого из участков, обозначенных при анализе прижизнского КТ-исследования.

Наиболее частыми сочетанными заболеваниями являлись ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет, ожирение, онкологические и гематологические заболевания, болезни органов дыхания и другие. При гистологическом исследовании в легких были выявлены признаки вирусной интерстициальной пневмонии в виде диффузного альвеолярного повреждения.

При иммуногистохимическом исследовании с антителами против нуклеокапсида SARS-CoV-2 выявлена экспрессия в плазматических клетках, гиалиновых мембранах, альвеолоцитах. В просветах альвеол нередко встречались небольшие симпласты, а у части умерших – многоядерные макрофаги, экспрессирующие CD68. Описаны микроскопические изменения легких у умерших с клинико-лабораторными признаками «цитокинового шторма». В рамках сравнительного рентгено-морфологического исследования подробно были описаны и уточнены патоморфологические изменения в легких при рентгенологических симптомах «матового стекла», «булыжной мостовой», симptomокомплексе организующейся пневмонии, возникающих в разные фазы диффузного альвеолярного повреждения.

Выводы логично завершают обсуждение результатов исследования, полностью соответствуют поставленным задачам и позволяют достичь цель

исследования, полностью отражают суть проделанной работы, в достаточной степени обоснованы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации.

Автореферат написан грамотным литературным языком, оформлен согласно требованиям ВАК, его содержание соответствует основному содержанию диссертации и отражает его в полной мере.

Недостатки и замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний к работе нет.

Однако, автор весь спектр изменений в легких при SARS-COV-2 обозначает как ДАП и интерстициальная пневмония. Наш опыт исследования этой проблемы показывает, что патология легких при SARS-COV-2 значительно более многообразна и включает в себя такие патологические процессы в легких как ДАП, лимфоцитраный альвеолит, сопровождающийся васкулитами мелких среднего калибра веточек легочной артерии, вирусобактериальная пневмония, распространенная коагулопатия с тромбозами и тромбоэмболией легочной артерии, интерстициальный фиброз и дисрегенераторные изменения легочных эпителиев взаимосвязаны и могут быть формами-фазами патологии легких при COVID-19.

Вопросы:

- 1) Существует единственный или различные морфогенетические пути развития повреждения легких при COVID-19?
- 2) Можно ли говорить о дисциркуляторных изменениях в легких (тромбозах, тромбоэмболиях, инфарктах)? Или вы рассматриваете их только в рамках интерстициальной пневмонии?
- 3) Чем отличается ДАП от вирусной интерстициальной пневмонии?

Заключение

Диссертационная работа Омаровой Жанны Рубеновны «ПАТОМОФОЛОГИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия является научной квалификационной работой, в которой решена научная задача, имеющая существенное значение для патологической анатомии, связанная с изучением морфологических особенностей вирусной интерстициальной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 уточнением КТ симптомов при цельном взятии материала.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и объему выполненных исследований, значимости полученных данных диссертация Омаровой Ж.Р. отвечает требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, с изменениями, внесенными постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 № 75, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Жанна Рубеновна Омарова заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.2. Патологическая анатомия.

Доктор медицинских наук
профессор Института клинической морфологии
и цифровой патологии ФГАОУ ВО
Первый МГМУ им. И.М.Сеченов
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Коган Е.А.



Федеральное государственное автономное учреждение
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Телефон: +7 (495)6229731
E-mail: voskresenskaya@staff.sechenov.ru