

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего патологоанатомическим отделением ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, доктора медицинских наук Забозлаева Федора Георгиевича 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 избранной темы диссертационного исследования не вызывает сомнений и обусловлена важнейшей проблемой современности – пандемии COVID - 19. За последние два-три года она охватила все континенты мира (зараженных выявлено более 500 млн человек), характеризуется высокой смертностью больных (умерло 6 млн человек) и отсутствием эффективных патогенетических методов лечения. При этой инфекции в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы, среди которых важнейшее место занимают легкие. Имеющееся довольно значительное количество научных публикаций, отражающих изменения в легких, представляют разрозненные, отрывочные, часто противоречивые сведения. Между тем имеются лишь единичные исследования, где проведено сравнение данных КТ и гистологических изменений в легких. До сегодняшнего дня еще остается нерешенным ряд вопросов, связанных с частотой тромбозов сосудов легких, соответствия стадий диффузных альвеолярных повреждений длительности заболевания, выявления степени зависимости между тяжестью клинических проявлений полом, возрастом больных и наличием у них коморбидных состояний. Это обуславливает актуальность проблемы и является причиной проведения данного исследования. Автор настоящей диссертации в период с 2020 по 2021 гг. систематизированно, на большом материале изучил патологическую анатомию легких у умерших от вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2.

Степень обоснованности и достоверности научных выводов, положений, рекомендаций.

С уверенностью можно свидетельствовать, что диссертация Омаровой Ж.Р. является законченным научным трудом. Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, содержащихся в диссертации, определяются достаточным объемом исследований (осуществлено углубленное обследование легких 196 умерших), выполненных на высоком уровне с использованием комплексного методологического подхода, включающего клинические, инструментальные, патологоанатомические методы (проведение гистохимических, иммуногистохимических исследований, методик прицельного взятия

материала ткани легкого, выявление возбудителей оппортунистической инфекции), проведение соответствующей статистической обработки данных. Материалы исследования доложены на конференциях различного уровня. Основные положения диссертации нашли отражения в пяти опубликованных печатных работах, в журналах рекомендованных ВАК.

Выводы и практические рекомендации ясно и четко сформулированы, отражают решение поставленной цели и задач, содержат новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты, логично вытекают из результатов собственных исследований, научно аргументированы, полностью отражают содержание диссертации.

Новизна полученных результатов.

Научная новизна диссертационной работы сомнений не вызывает. На аутопсийном материале автором продемонстрированы патоморфологические изменения ткани легких при интерстициальной пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

В работе с помощью современных методов патологоанатомического исследования и сопоставления патоморфологических изменений с клиническо-инструментальными данными при интерстициальной вирусной 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 уточнен 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 диффузного альвеолярного повреждения; установлены механизмы патоморфологических 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 фазу 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 экссудативной 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 патологоанатомические методы исследования: гистологические, иммуногистохимические; проведены корреляции с прижизненной компьютерной томографией легких, позволяющие наиболее эффективно раскрыть поставленные задачи.

Количественные данные максимально объективизированы с помощью квалифицированной статистической обработкой 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 продемонстрированы полноценным иллюстративным материалом, также представлены в таблицах, что облегчает восприятие материала.

Научная и практическая значимость результатов

Данные, полученные в диссертационной работе Ж.Р.Омаровой уточняют и углубляют имеющиеся сведения об изменениях в легких при интерстициальной вирусной пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

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 классическому 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 полной мере представлены мнения специалистов, касающихся причин развития COVID-19, КТ-картины легких на разных этапах развития болезни и патологической анатомии легких при вирусной интерстициальной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Автор проанализировал 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 от 196 умерших от новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2,

протоколы вскрытий и проведена оценка гистологических изменений в легких. 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 Верхофф-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, XEMA Москва, Россия), FVIII, TNF α , CK7, CD68, CD4, CD8 CellMarque (Rocklin, California, UnitedStates. Исследование проводили по общепринятой методике [Dako M. 2011].

Была проведена сравнительная оценка прижизненной рентгенологической картины с гистологическими изменениями на аутопсийном материале легких (N=14). Основным критерием включения пациента в исследования являлось выполнение последнего прижизненного КТ-исследования не ранее, чем за 5 суток до наступления смерти. Автором была разработана методика прицельного взятия материала ткани легкого из участков, обозначенных рентгенологом.

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, эндотелии сосудов и перицитах. Описаны микроскопические изменения легких у умерших от «цитокинового шторма». В рамках сравнительного рентгено-морфологического исследования подробно были описаны и уточнены морфологические изменения в легких при рентгенологических симптомах «матового стекла», «булыжной мостовой», симптомокомплексе 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.

Заключение.

Диссертационное исследование Омаровой Жанны Рубеновны на тему: «Патоморфология легких при интерстициальной вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2» по специальности 3.3.2 - Патологическая анатомия является законченной научно-квалификационной работой, в которой решается важная научная задача – полуколичественное описание гистологических признаков вирусной интерстициальной пневмонии в виде диффузного альвеолярного повреждения при COVID-19, сравнительное прицельное исследование КТ симптомов с морфологическими изменениями в легких в разные фазы ДАП, выявлена частота сочетанной патологии.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости представленная работа полностью соответствует 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.

Официальный оппонент – доктор медицинских наук по специальности 3.3.2 – патологическая анатомия, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России

Забозлаев Федор Георгиевич

115682, Москва, Ореховый б-р, 28
7 (499) 725-44-40

info@fnkc-fmba.ru



Подпись Забозлаева 91 завершено

02.11.2021

Специалист по кадрам

О.А. Власова