

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор



 Ю. С. Полушин

«27» _____ 2022 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Омаровой Жанны Рубеновны на тему: «Патоморфология легких при интерстициальной вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.2.Патологическая анатомия.

Актуальность темы диссертационного исследования

Информация об эпидемиологии, клинической картине, методах профилактики и вариантах лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 постоянно обновляется, однако вопросы патогенеза, особенности морфологических проявлений в разные сроки заболевания, морфологические эквиваленты нарушений коагуляции изучены недостаточно. Так, остаётся нерешенным вопрос о частоте тромбозов сосудов легких, развитии васкулита и эндотелиита; неясно, 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, в которых было проведено сравнение данных КТ и гистологических изменений легких.

Сказанное выше подтверждает безусловную актуальность темы диссертационного исследования Ж.Р.Омаровой. Получены новые данные, которые способствуют более глубокому пониманию патологической анатомии легких при интерстициальной вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Результаты сопоставления КТ-симптомов поражения легких с гистологическими изменениями позволяют прояснить патогенез заболевания и могут стать основой для разработки новых методов профилактики и терапии, учитывающих стадию процесса.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы фактическими материалами диссертации, логично вытекают из них, носят конкретный характер и не вызывают возражений. Результаты исследования, положенные в их основу, были получены на достаточном объеме материала с использованием современной методологической и методической базы, в том числе адекватных приемов статистического анализа.

Автор использовал как классические гистологические, так и иммуногистохимические методики, что было важным для решения поставленных задач. Проведено сопоставление КТ – картины с патологоанатомическими изменениями легких, что дало возможность более точно определить изменения легких на разных стадиях развития вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Полученные данные подвергались статистической обработке с применением методов параметрической и непараметрической статистики, что позволяет не сомневаться в достоверности результатов работы.

В ходе выполнения диссертационного исследования выполнен большой объем работы. При изучении текста диссертации складывается впечатление, что диссертант свободно владеет материалом, самостоятельно получил и проанализировал полученные результаты и смог решить поставленные в работе задачи.

Автор поставил 4 задачи, каждая из которых позволила сформулировать от 1 до 3 выводов. Сложилось впечатление, что в выводе №9 представлена статистически выверенная частота развития вторичных пневмоний, но недостаточно выверена связь развития этих пневмоний с длительной ИВЛ.

Новизна полученных результатов

В результате проведенной работы были получены новые данные, весьма существенные для патологической анатомии как науки и имеющие значительный прикладной аспект.

На секционном материале с помощью современных методов патологоанатомического исследования и путем сопоставления морфологических изменений с клинико-инструментальными данными автор подтвердил, что структурные изменения легких при инфекции вирусом SARS-CoV-2 заключаются в развитии интерстициальной пневмонии, характеризующейся диффузным альвеолярным повреждением. Показано, что динамика структурных изменений по мере развития заболевания носит стадийный характер.

Впервые продемонстрировано неполное соответствие между длительностью заболевания и фазами ДАП, что является отличительной особенностью интерстициальной вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Уточнены некоторые механизмы повреждения легких, среди которых прямое воздействие вируса на различные структуры органа, в том числе эндотелиоциты и перициты кровеносных сосудов, что приводит к повреждению сосудов и может способствовать развитию коагулопатии с

распространенным тромбообразованием, играющей важную роль в танатогенезе.

Впервые описаны микроскопические изменения в легких в фазе «цитокинового шторма». Впервые 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.

Кроме того, автор определил профиль пациентов с критически тяжелым течением новой коронавирусной пневмонии, включая пол, возраст и спектр коморбидных заболеваний, дал развернутую морфофункциональную характеристику различных структур легких на разных стадиях болезни.

Достоверность полученных результатов

Автором использованы современные, адекватные поставленным задачам исследования морфологические методы: гистологические, иммуногистохимические; прижизненная компьютерная томография легких.

Количественные данные максимально объективизированы квалифицированной статистической обработкой результатов, использовались программа Microsoft Excel 2018 и программа статистического анализа Statistica, версия 11.0. Результаты диссертационной работы документированы полноценным иллюстративным материалом и суммированы в таблицах, что облегчает восприятие материала.

Научная и практическая значимость результатов

Результаты диссертационного исследования Ж.Р.Омаровой, посвященного вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, существенно

уточняют представления о структурных изменениях в легких при этой инфекции. Даны описания и подсчитана распространенность основных морфологических симптомов и синдромов. Полученные данные дополняют концепцию вирусных интерстициальных пневмоний, проясняют характер общепатологических процессов, лежащих в основе повреждения, позволяют установить динамику развития и характер течения патологического процесса при новой коронавирусной инфекции. Чрезвычайно важно, что автор обосновал представление о морфологическом субстрате (эквиваленте) различных КТ-симптомов в динамике течения заболевания.

Рецензируемое исследование имеет и важное прикладное значение: более глубокое и точное понимание патогенеза заболевания, характеристика динамических изменений на разных его стадиях позволит клиницистам и фармакологам разрабатывать новые подходы к патогенетической терапии, уточнить лечебную тактику на разных сроках болезни с целью предупреждения прогрессирования инфекции и развития осложнений. Результаты исследования рекомендуется использовать в курсах лекций для студентов медицинских ВУЗов, на курсах повышения квалификации патологоанатомов и рентгенологов; они позволят улучшить диагностику вирусных пневмоний, уточнить их патогенез.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация полностью соответствует паспорту научной специальности 3.3.2 - патологическая анатомия, в частности пунктам 1, 3, 4.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертационной работы опубликовано 5 научных работ, все 5 – 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, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы,

собственные исследования, обсуждение 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 в целом хорошим литературным языком. В нем представлены мнения специалистов в отношении причин и патогенеза COVID-19, патологической анатомии легких при вирусной интерстициальной пневмонии, КТ-картины легких на разных этапах развития болезни.

В главе "Материалы и методы" проанализированы медицинские карты стационарных пациентов, протоколы аутопсий и проведена оценка гистологических изменений в легких на материале вскрытия 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. Большая часть умерших была в возрасте 60-74 года. Длительность заболевания с момента возникновения симптомов до наступления летального исхода в среднем составила 17 суток, продолжительность госпитализации 9 суток. 67% пациентам была проведена инвазивная вентиляция легких, медиана продолжительности которой колебалась от 1 до 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 Cell Marque (Rocklin, California, United States.

Исследование проводили по общепринятой методике. Было проведено прицельное исследование ткани легких умерших из участков, отобранных при анализе прижизненного КТ-исследования, выполненного не позднее 5 суток до момента наступления смерти. В рамках сравнительного рентгеноморфологического исследования подробно были описаны и уточнены патоморфологические изменения в легких при рентгенологических симптомах «матового стекла», «булыжной мостовой», симптомокомплексе организуемой пневмонии, возникающих в разные фазы диффузного альвеолярного повреждения.

При иммуногистохимическом исследовании с антителами к белку нуклеокапсида SARS-CoV-2 выявлена экспрессия белка в плазматических клетках, гиалиновых мембранах, альвеолоцитах. В просветах альвеол нередко встречались небольшие симпласты, а у части умерших – многоядерные макрофаги (маркированы CD68). Описаны микроскопические изменения легких у умерших с клинико-лабораторными признаками «цитокинового шторма». К сожалению, не указаны виды и количество контролей, которые были использованы при иммуногистохимическом исследовании, в частности, с антителами к N-белку вируса SARS-Cov-2.

Было выявлено, что наиболее частыми сочетанными заболеваниями являлись ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, ожирение, онкологические и гематологические заболевания, болезни органов дыхания и другие.

В главе «Обсуждение» проведен анализ результатов исследования в сопоставлении с имеющимися литературными данными.

Выводы обоснованы и логично завершают обсуждение результатов исследования, полностью соответствуют поставленным задачам и позволяют достичь цель исследования, полностью отражают суть проделанной работы.

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 имеется несколько вопросов, касающихся трактовки результатов иммуногистохимического исследования.

В иммуногистохимических препаратах, приготовленных с использованием антител к N-протеину SARS-Cov-2 в большинстве случаев автор демонстрирует ядерную локализацию белка, в то время как в доступной литературе указывается, что локализация N-белка почти исключительно цитоплазматическая (см., например, Zhang J, и соавт. A systemic and molecular study of subcellular localization of SARS-CoV-2 proteins. Signal Transduct Target Ther. 2020 Nov 17;5(1):269. doi: 10.1038/s41392-020-00372-8). На рис. 15 в реакции с этими же антителами продемонстрировано цитоплазматическое окрашивание плазматических клеток. Интересно, что локализация вируса в плазматических клетках в литературе не описывается, с другой стороны, хорошо известно, что иногда в плазмocyтах возникает неспецифическое окрашивание. В этой связи необходимо уточнить следующее:

Были ли использованы необходимые положительные и отрицательные контроли и, если да, как автор объясняет локализацию N-белка в ядрах, какое биологическое значение может иметь этот феномен?

Какие контроли были использованы для того, чтобы исключить неспецифический характер окрашивания цитоплазмы плазматических клеток?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Омаровой Жанны Рубеновны «Патоморфология 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 решены поставленные задачи, имеющие существенное значение для патологической анатомии, связанные с изучением морфологических особенностей вирусной интерстициальной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, уточнением морфологических эквивалентов основных КТ симптомов заболевания.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 11.09.2021 г., №1539) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а ее автор Жанна Рубеновна Омарова заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.2.Патологическая анатомия.

Отзыв обсужден и одобрен на кафедре патологической анатомии с патологоанатомическим отделением ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 07 от «26» октября 2022 года.

И.О. заведующего кафедрой патологической анатомии
с патологоанатомическим отделением
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова»

Минздрава России
доктор медицинских наук



[Handwritten signature]
В.В. Байков

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,
тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@1spbgmu.ru; https://www.1spbgmu.ru/ru/

