

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук профессора
Рыбаковой Маргариты Григорьевны на диссертацию Андреевой Елены
Анатольевны «Патологоанатомическая характеристика сепсиса в
современных условиях» на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.**

Обоснование актуальности исследования.

Рецензируемая работа посвящена актуальной теме, которая на протяжении более 25 последних лет является предметом дискуссии между клиницистами и патологоанатомами. Это проблема сепсиса. Никто не может привести точные статистические данные, какое количество больных умирает от сепсиса. Это обусловлено отсутствием четких морфологических стандартов, которые необходимо учитывать при диагностике сепсиса. Поэтому столь велики различия в клинической и морфологической регистрации сепсиса. В то же время отмечается неуклонный рост сепсиса, связанный с распространенностью вне и внутрибольничной инфекции, иммунодефицитными состояниями. Также имеет значение эволюция представлений о сепсисе: от системной воспалительной реакции до полиорганной недостаточности, каждый из этих критериев не имеет четких морфологических характеристик, за исключением инфекционного токсического (септического) шока.

Несмотря на множество клинических дефиниций ни одна из них четко не согласуется с морфологическими представлениями о сепсисе. Именно такая тенденция как поиск клинико-морфологических параллелей обосновывает необходимость данного исследования. Поэтому цель исследования как патологоанатомическая характеристика изменений в органах умерших от заболеваний, осложненных сепсисом на фоне проведения комплексной терапии является актуальной. Это подтверждается задачами исследования – выявление и оценка гнойного метастатического процесса и сопоставление его с изменениями сосудов микроциркуляторного русла, клиническими показателями полиорганной недостаточности.

Кроме того, важной задачей исследования можно считать выявление морфологических особенностей гнойного метастазирования, повреждения сосудов микроциркуляторного русла в зависимости от характера микрофлоры, вызвавшей патологический процесс и его генерализацию.

Научная новизна.

Научная новизна рецензируемой работы заключается, прежде всего в том, что автор получил достоверную зависимость, взаимосвязь морфологических изменений с уровнем полиорганной дисфункции, оцениваемой по интегральной шкале Sepsis-related organ failure assessment (SOFA) с состоянием микроциркуляторного русла. Это важный факт, отражающий перестройку всех жизненно важных систем и развитие их недостаточного функционирования при сепсисе.

Проведение анализа достаточно большого материала для сепсиса 93 случая показало, что только в 6% наблюдалась септикопиемия, морфологический критерий легко верифицируемый. Может быть, этим уже возможно объяснить те клинико-морфологические разногласия, которые возникают при сопоставлении диагнозов. Следовательно, чтобы подтвердить или снять диагноз сепсис необходимы другие критерии. Автор полагает, что такие изменения встречаются в микрососудах и впервые показывает, что эти изменения зависят от морфологического варианта сепсиса. И, наконец, структурированы морфологические отличия сепсиса, вызванного грамотрицательной и грамположительной микрофлорой.

Практическая значимость исследования.

Полученные данные позволили Андреевой Е.А. на основании проведенного клинико-морфологического анализа определить критерии, позволяющие обосновывать диагноз сепсис. Необходима, прежде всего, комплексная оценка распространенности гнойного метастазирования, состояния микрососудов показателей SOFA, уровня прокальцитонина и результатов бактериологического исследования. Автор рекомендует при

наличии высокого уровня прокальцитонина (более 5 нг/мл), значительной десквамации эндотелия при краевом стоянии лейкоцитов усилить поиск гнойных мини-очагов, которые позволят обосновать диагноз сепсис.

При наличии маркеров системной воспалительной реакции на фоне первичного гнойного очага и положительных микробиологических исследований, и признаков повреждения стенки сосудов автор предлагает подтверждать клинический диагноз сепсиса. Следует добавить особенно с учетом проведенной массивной антибиотикотерапии. В этом положении есть определенная целесообразность, однако должны быть четко прописаны основные критерии, чтобы у морфологов был единый подход к оценке каждого случая.

Оценка содержания диссертации.

Диссертация имеет традиционную структуру, изложена на 159 страницах, содержит 33 рисунка, 23 таблицы и 1 приложение. Во введении четко, последовательно и убедительно обосновывается актуальность исследования и вполне логично делается вывод о дальнейшей необходимости исследования реалии сепсиса в современных условиях при огромном количестве работ по клиническому течению, критериям диагностики, методам лечения и минимальном количестве морфологических исследований. И это четко сформулировано в задачах и цели исследования. С одной стороны, автор предлагает дать патологоанатомическую характеристику изменений в органах умерших, а с другой в большей степени ограничивает исследование изучением изменений сосудов микроциркуляторного русла. Автор ставит и решает пять задач, позволяющих оценить и выраженность гнойного метастатического поражения, и сравнительную характеристику клинико-морфологических критериев полиорганной недостаточности, и особенности тканевых изменений в зависимости от характера микрофлоры.

Положения, выносимые на защиту, обосновывают квинтэссенцию диссертации, состоят из 4 пунктов. Автор доказывает, что степень выраженности гнойного метастатического процесса при сепсисе очень

полиморфна: от видимых макроскопических до единичных скоплений лейкоцитов и их отсутствия.

В работе подтверждается возможность диагностики особой формы сепсиса в виде септического шока, для которого характерна минимальная выраженность гнойного метастатического процесса, изменения микрососудов и, очевидно, нарушение гемодинамики и процессов коагуляции. Автором еще раз подтверждаются морфологические различия между сепсисом, вызванным грамположительной и грамотрицательной микрофлорой. Особое внимание в диссертации уделяется септическому шоку, для которого была характерна большая выраженность повреждения эндотелия, связанная с воздействием эндотоксина грамотрицательных бактерий, что, как правило, сопровождается изменениями в системе свертывания крови и образования микротромбов. При чем в большей степени из всех органов повреждаются сосуды миокарда, усугубляя гипоксию наравне с токсическим повреждением микрофлорой.

Обзор литературы представляет собой анализ оценки вопросов этиологии, патогенеза и морфологических проявлений сепсиса. Автор справедливо подчеркивает эволюцию дефиниций сепсиса от эры Гиппократов до нынешних времен, где самыми устойчивыми понятиями остается наличие первичного инфекционного очага, генерализация этого процесса и ответная реакция организма.

И все это, как правило, чрезмерная реакция организма на инвазию остается на сегодняшний день ведущей в структурных проявлениях сепсиса, т.к. основной мишенью цитокинов является эндотелий микрососудов, что макроскопически практически невозможно документировать. В обзоре дается подробное описание состояний, оцениваемое как септикопиемия, которая в разной степени выраженности диагностируется макро и микроскопически.

Также отмечены представления об особенностях сепсиса, вызванного различными возбудителями. Глубокая оценка имеющихся данных о сепсисе позволили Е.А.Андреевой сделать вполне обоснованный вывод, многие вопросы сепсиса, а в большей мере структурные, до конца не выяснены, кроме

того имеется разное понимание о природе и стандартах сепсиса у клиницистов и патологоанатомов, принимающих окончательное решение о причине смерти. И если у клиницистов на протяжении последних 25 лет более четко структурировались подходы к диагнозу сепсиса, то у патологоанатомов неизменными проявлениями оставались септикопиемия, септицемия, инфекционно-токсический шок.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. Представлен многолетний период с 2008 по 2018 гг., за который был взят материал с прижизненно установленным клиническим диагнозом сепсис. Наблюдения достаточно вариабельны по возрасту от 18 до 77 лет, по длительности госпитализации от 1 суток до 68 дней и продолжительности антибиотикотерапии от 1 суток до 564. Также разнообразен материал по локации процесса. Больше всего наблюдений с первичным очагом инфекции в брюшной полости при основном заболевании злокачественные опухоли.

Методы исследования включали оценку по шкале SOFA, оценку цитолиза, производился расчет лейкоцитарного индекса, показателей свертывающей и противосвертывающей системы. Также производилась оценка результатов прижизненных и посмертных посевов крови и внутренних органов. Для микроскопической оценки использовались традиционные обзорные окраски и специальные, позволяющие оценить клеточные элементы, микрофлору. Для более объективной оценки клеточного состава проводилось иммуногистохимическое исследование. Были изучены миокард, печень, почки, легкие, головной мозг, селезенка, надпочечники. Используя полуколичественные методы исследования, в них было оценено наличие лейкоцитов и степень выраженности инфильтрации, состояние свертывающей системы (проявления разных этапов коагуляции), состояние стенки сосудов (повреждение, проницаемость в виде кровоизлияний), повреждение паренхимы (некроз, дистрофия), наличие микроорганизмов.

Таким образом, были охвачены все возможные изменения, происходящие в микрососудах при сепсисе, что соответствует цели и задачам исследования.

Учитывая полученные количественные показатели проводилась их статистическая обработка с использованием современных методов для различных выборок.

Третья глава отражает результаты собственных исследований. Весь представленный секционный материал с клиническим диагнозом сепсис был автором разделен на 4 группы, различающихся по количеству лейкоцитов в очагах гнойного метастазирования. Самыми малочисленными группами были случаи с макро- и микроскопическими метастатическими гнойниками. А самая представительная группа была та, где не было признаков гнойного метастазирования, и полагаю, что в тех случаях не было посмертного диагноза сепсис. И хотелось бы, чтобы автор ответил на этот вопрос.

В этой же главе приводятся данные 2 наблюдений о смене возбудителя. Весьма спорный вопрос. Два случая ни о чем, учитывая возможные разные методики определения возбудителя. Их нельзя считать достоверными.

В этой же главе дается подробная характеристика гнойных метастазов, где наличие лейкоцитов подтверждалось с помощью иммуногистохимических реакций. Автор отмечает особенности повреждения эндотелия микрососудов, особенно выявляемые в миокарде. Достаточно интересна часть исследования, где оценивались морфологические признаки коагулопатических расстройств.

Клинико-морфологическая характеристика мини-очагов дана подробно. Основные различия с предыдущей группой заключались в объеме очажков, но изменения в сосудах были однотипными. Также в этой главе оценивалась степень полиорганной недостаточности и проводилась корреляция между морфологическими критериями повреждения микрососудов. В заключении отмечается, что сравниваемые показатели не имели зависимости. В последней части 3 главы дана клинико-морфологическая характеристика септического шока.

Четвертая глава – обсуждение полученных результатов, где подводится и дается краткое резюме предыдущей главы.

Автор полагает, что классическая морфологическая картина сепсиса, представленная формированием абсцессов, встречается не часто и что, в большей мере, это связана с современной терапией.

Морфологически обосновывается большая повреждаемость эндотелия сосудов при грамотрицательной микрофлоре, что достоверно чаще сопровождается развитием септического шока.

И, наконец, в заключении автор предлагает при наличии клинически выявленного сепсиса выделять 4 группы, характеризующихся различной морфологической картиной: с обнаруживаемыми либо макро, либо микрогнойными очагами, мини-очагами до 10-15 лейкоцитов и без гнойных очагов.

Эта группа особенно уязвима с точки зрения диагностики, т.к. необходимо доказать наличие альтерации эндотелия сосудов и связанных с ней вторичных изменений. Тем более, что в работе не выявлено достоверной зависимости между уровнем SOFA и степенью выраженности метастатического гнойного процесса. Достоверная взаимосвязь морфологических изменений с уровнем полиорганной недостаточности, оцениваемой по шкале SOFA, возникает только при выраженных нарушениях микроциркуляции с развитием центрлобулярных некрозов печени и гиалиновых мембран в легких.

Степень обоснованности научных положений, выводов.

Выводы и практические рекомендации основаны на результате достаточно большого количества исследованных органов и примененных морфологических методов, позволяющих объективно оценить обнаруженные изменения при разных вариантах сепсиса. Автор полагает, что поиск мини-гнойных очагов, подтверждающих диагноз сепсис, должен быть более тщательным с использованием дополнительных серийных срезов в органах, где они наблюдаются наиболее часто. Отсутствие мини-очагов при наличии первичного гнойного очага синдрома полиорганной недостаточности при повышении биомаркеров системной воспалительной реакции не повод не ставить диагноз сепсис. Только хотелось бы знать, какую форму сепсиса автор предлагает писать в патологоанатомическом диагнозе?

Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность подтверждается проведенным тщательным анализом. Выводы соответствуют задачам исследования, объективны, вытекают из содержания диссертации. Материалы диссертации полностью отражены в автореферате и в 15 опубликованных работах, 4 из которых – в изданиях, рекомендованных ВАК. Основные результаты неоднократно докладывались на российских научных конференциях.

Принципиальных замечаний по существу и оформлению работы нет. Не имеется заимствования материала без ссылок на автора. В то же время не совсем убедительна часть 6-го вывода, где речь идет о смене возбудителя на фоне многокомпонентной антибактериальной терапии. Достаточно сложно сравнивать результаты прижизненных и посмертных микробиологических исследований. Это можно позволить при проведении исследований в одной лаборатории и одним и тем же методом. И хотелось бы знать, каков механизм этой смены. Это что, неэффективность антибактериальной терапии?

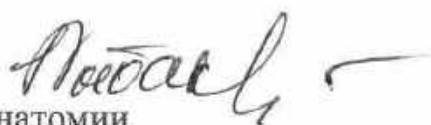
В тексте отзыва также имеется ряд вопросов, на которые желательно услышать ответ.

Заключение.

Диссертационное исследование Андреевой Елены Анатольевны «Патологоанатомическая характеристика сепсиса в современных условиях», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для патологической анатомии в аспекте диагностики сепсиса и различных его морфологических проявлений. Грамотный дизайн исследования, адекватные подходы и методики исполнения, достаточность данных для получения выводов и оценки новизны работы, позволяют заключить, что диссертационная работа Андреевой Е.А. полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской

Федерации №842 от 24.09.2013 (с изменениями от 01.10.2018г. №1168),
предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертационной работы
Андреева Елена Анатольевна заслуживает присуждения ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая
анатомия.

Официальный оппонент



Заведующий кафедрой патологической анатомии

с патологоанатомическим отделением

ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Минздрава России д.м.н., профессор

М.Г.Рыбакова

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Телефон: (812)3387002

E-mail: rybakova@spb-gmu.ru

« 28 » августа 2020 г.



Подпись д.м.н. профессора М.Г.Рыбаковой заверяю

Подпись руки заверяю: Рыбакова М.

Вед. документовед: А.А.Янькова Янькова

«28» 08 2020г.