

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук **Ильиной Викторией Анатольевны** на диссертацию **АНДРЕЕВОЙ Елены Анатольевны** на тему: «Патологоанатомическая характеристика сепсиса в современных условиях», представленную на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Актуальность темы исследования

Актуальность темы диссертационного исследования Е.А. Андреевой обусловлена тем, что несмотря на использование современных антибактериальных препаратов риск развития генерализованной инфекции и в настоящее время остается довольно высоким, которая является потенциально смертельным состоянием, что, в совокупности с высокой частотой встречаемости в отделениях хирургического и реанимационного профиля, делает ее одной из наиболее серьезных проблем современного здравоохранения. Сохраняющаяся довольно высокая смертность в случаях развития сепсиса и, в частности, септического шока, связана с неконтролируемым гиперэргическим ответом организма и фатальной полиорганной недостаточностью.

До сих пор не прекращается дискуссия по поводу клинической и патологоанатомической диагностики сепсиса. Этот факт и определяет необходимость продолжения поиска диагностических критериев генерализованной инфекции. Согласно положениям третьего международного консенсуса по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3) 2016 года диагноз сепсис может быть установлен при наличии очага инфекции в совокупности с развитием полиорганной недостаточности, оцениваемой по шкале SOFA.

Известно, что причиной развития сепсиса служит генерализация инфекции, приводящая к гиперэргическому ответу организма человека, распространенным нарушениям микроциркуляции с развитием полиорганной недостаточности. В основе как клинических, так и морфологических проявлений сепсиса лежит эндотелиальная дисфункция, связанная с развитием синдрома системной воспалительной реакции и обусловленной им «цитокиновой бури», а также в результате непосредственного бактериального повреждения сосудистой стенки. В значимом количестве случаев при проведении посмертного патологоанатомического исследования не удается найти признаков гнойного метастазирования, являющегося неоспоримым морфологическим критерием наличия септического процесса. Несмотря на то, что в литературных источниках описаны морфологические

признаки поражения органов, отсутствуют однозначные и специфичные патологоанатомические критерии диагностики, которые позволили бы установить диагноз сепсис при отсутствии пиемических очагов.

Из всего вышесказанного следует признать, что представленная цель исследования – патологоанатомическая характеристика изменений в органах умерших с сепсисом на фоне проведения современной комплексной терапии является актуальной, так как даст возможность выделить комплекс морфологических изменений, позволяющий установить диагноз сепсис. А поставленные автором задачи исследования, их всего 5, позволили в полной мере реализовать вышеизложенную цель.

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

Обоснованность научных положений подтверждается глубоким анализом теоретических знаний по теме исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций определяется четкостью поставленных цели и задач и обусловлена достаточным объемом материала, включающих 93 архивных случая летальных исходов пациентов, проходивших лечение в клиниках Военно-медицинской академии С.М. Кирова с 2008 по 2018 г., которым прижизненно был установлен клинический диагноз сепсис. Во всех случаях установлен первичный очаг инфекции, на основании ретроспективного анализа клинических данных согласно алгоритму шкалы SOFA проведена оценка выраженности органной дисфункции, степени выраженности анемии и эндогенной интоксикации. В каждом случае учтена длительность применения антибиотиков, а также их смена в ходе лечения.

Морфофункциональная характеристика патологического процесса проводилась на основании исследования 1540 гистологических препаратов, с использованием традиционных и современных морфологических методов исследования. В работе использовался иммуногистохимический метод исследования: проводилась оценка клеточного состава гнойных метастазов с использованием антител CD15, CD68 и определение экспрессии эндотелиоцитами адгезивных молекул к лейкоцитам - CD54 (ICAM-1), отражающее степень дисфункции эндотелия сосудов, которая, в конечном счете, приводит к нарушению микроциркуляции и становится инициатором многих патологических процессов в организме. В ходе исследования применялись морфометрические методики для определения степени повреждения паренхимы органов.

Исследование выполнено на современном гистологическом оборудовании с соблюдением стандартов и методик.

На защиту соискателем вынесено четыре положения.

Первое положение сформулировано автором как оценка степени выраженности гнойного метастатического процесса при сепсисе. При этом автор показывает вариабельность этого критерия от отсутствия признаков септического метастазирования и наличия единичных лейкоцитарных микроочагов, расположенных по ходу капилляров, до формирования микро- и макроскопически различимых абсцессов.

Второе положение отражает значимость выраженности поражения микроциркуляторного русла в развитии повреждений и клинической картины при сепсисе. При этом автор указывает, что достоверная корреляция морфологических изменений с уровнем полиорганной недостаточности, оцениваемой по шкале SOFA, возникает только при появлении выраженных нарушений микроциркуляции.

Третье положение раскрывает особенности СШ как отдельной клинимоρφологической формы сепсиса. Отмечено, что для него характерно сочетание минимально выраженного гнойного метастазирования и распространенного нарушения микроциркуляции в тканях организма.

В четвертом положении автор указывает на отличия морфологической картины сепсиса, вызванного грамположительной и грамотрицательной микрофлорой. Продемонстрировано, что при наличии грамположительных бактерий преобладает гнойный метастатический процесс, в то время как при грамотрицательной – выраженное повреждение микроциркуляторного русла, в сочетании с минимальным септическим метастазированием.

Полученные результаты научного исследования легли в основу семи выводов, которые достаточно обоснованы и имеют соответствующую доказательную морфологическую основу.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достаточный объем проанализированного материала, обоснованный выбор материала и методик исследования, учет результатов прижизненно выполненных клинимоρφологических исследований, большое количество исследованных параметров и их статистический анализ, обеспечили высокую степень достоверности проведенного исследования.

Научная новизна работы заключается в том, что автор впервые на основании комплексной оценки умерших с прижизненно поставленным

диагнозом сепсис дал патологоанатомическую характеристику изменений в органах в условиях современной антибактериальной терапии.

Автором предложено четыре морфологических варианта сепсиса в зависимости от степени выраженности гнойного метастатического поражения органов:

- с макроскопически различимыми абсцессами;
- с микроскопически различимыми абсцессами;
- с единичными лейкоцитарными мини-очаги;
- без признаков септического метастазирования.

Сформулирован морфологический профиль эндотелиальной дисфункции и нарушений микроциркуляции, а также определена этиологическая структура как сепсиса в целом, так и для каждого варианта в отдельности.

Выявлено, что в подавляющем числе наблюдений признаки септического метастазирования отсутствуют (62 %) или представлены единичными лейкоцитарными мини-очагами (23 %), в то время как септикопиемия и септицемия встречаются только в 9 % и 6 %, соответственно.

Дана характеристика этиологии, клинико-морфологических изменений при септическом шоке. Было отмечено, что в случаях сепсиса, вызванного грамотрицательной флорой, достоверно чаще развивается шок.

Определены клинико-морфологические отличия грамотрицательного и грамположительного сепсиса: для грамположительных микроорганизмов преобладает септикопиемический вариант в виде метастатических макро- и микроабсцессов, в то время как грамотрицательная микрофлора чаще выявлялась в группах с отсутствием гнойного метастазирования (58 %) и с наличием мини-очагов (42 %), а также для нее характерно более выраженное повреждение эндотелия и стенок сосудов микроциркуляторного русла, наличие сладж-феномена.

Все эти данные легли в основу практических рекомендаций, которые указывают на целесообразность подробного клинико-морфологического анализа с целью определения морфологического варианта течения сепсиса: комплексная оценка распространенности гнойного метастазирования, изменений со стороны микроциркуляторного русла, показателей шкалы SOFA, уровня прокальцитонина, результатов прижизненных и посмертных бактериологических исследований. При наличии высокого уровня прокальцитонина, выраженного сгущивания эндотелия, распространенного краевого стояния лейкоцитов и лейкоцитарных стазов для подтверждения наличия минимального гнойного метастазирования автор рекомендует

уделять особое внимание поиску единичных мини-очагов. В то же время, диссертант считает, что при отсутствии гнойного метастазирования, но при наличии всех клинико-патологоанатомических признаков, характерных для сепсиса, нецелесообразно отклонять клинический диагноз сепсиса, учитывая возможный патоморфоз заболевания.

Методы статистической обработки и анализа полученных данных соответствуют поставленным задачам. Наглядные иллюстрации (микрофотографии, таблицы, графики и т.п.), содержащиеся в работе, также внесли существенный вклад в получение достоверных выводов.

Содержание работы

Диссертация оформлена в традиционном стиле. Она состоит из введения, 4 глав (в том числе обзора литературы, материала и методов исследования, описания результатов собственных наблюдений и их обобщения), обсуждения результатов, заключения, 7 выводов, 3 практических рекомендаций и списка цитируемой литературы, насчитывающего 113 источников, из них 67 работ отечественных и 46 иностранных авторов.

Иллюстративный материал представляет собой 23 таблицы, 33 рисунка, в том числе цветные фотографии микропрепаратов с результатами гистологического и иммуногистохимического исследования, что дает основание с полным доверием относиться к морфологическим описаниям в тексте диссертации.

В главе «Введение» диссертантом подчёркивается актуальность работы, определяется обоснование выбранной темы, четко сформулирована цель и задачи исследования, раскрыта новизна, теоретическая и практическая значимость, методология проведенных исследований, определены основные положения, выносимые на защиту, представлена степень достоверности и апробация результатов.

В главе 1 представлен обзор литературы, состоящий из 7 самостоятельных разделов, каждый из которых отражает современное состояние проблемы клинико-морфологической диагностики сепсиса в условиях современной терапии, разнообразие и несогласованность понятий, определений, признаков сепсиса, принятых как в клинической, так и патологоанатомической практике.

Во 2 главе «Материалы и методы» дается подробное описание отобранных для исследования случаев, материалов, обоснование и характеристика методов исследования, в том числе гистохимических, иммуногистохимических и морфометрических. Следует отметить, что

распределение случаев по исследуемым группам, представлено в 3 Главе «Результаты собственных исследований» (стр. 56). Также, в дальнейшем, в тексте диссертационного исследования на странице 114 представлены еще 4 группы, сформированные в зависимости от степени выраженности гнойного метастазирования и наличия шока:

- 1 – с лейкоцитарными мини-очагами и шоком (10 чел.);
- 2 – с лейкоцитарными мини-очагами без шока (11 чел.);
- 3 – без гнойных метастазов и шоком (15 чел.);
- 4 – без гнойных метастазов и без шока (43),

которые, по моему мнению, следовало бы представить в главе «Материалы и методы».

В разделе «Методы исследования» соискателем детально разработана балльная шкала для полуколичественной оценки степени активации свертывающей системы, повреждения стенки сосудов, почек, гиперплазии селезенки и костного мозга, которая, однако, практически не нашла свое отражение в тексте диссертационного исследования, так как полученные данные в основном представлены в процентном отношении.

В третьей главе, согласно задачам исследования, логично и последовательно отражены результаты проведенного анализа. В каждом из разделов главы, при помощи таблиц, макро- и микроскопических фотографий, подробно описаны изменения в тканях и органах (изменения микроциркуляторного русла, повреждения паренхимы) у умерших с клиническим диагнозом сепсис, а также дана клиническая и этиологическая характеристика. Автором выделены отличительные особенности каждого из изучаемых вариантов сепсиса, так для третьего морфологического варианта сепсиса (лейкоцитарные мини-очаги) характерны: уровень прокальцитонина более 5 нг/мл, выраженное поражение микроциркуляторного русла и преимущественно грамотрицательная микрофлора в посевах, что нашло свое отражение в практических рекомендациях и также может служить диагностическим критерием для данного вида сепсиса.

В главе «Обсуждение полученных данных» диссертант систематизирует результаты собственных исследований и проводит сравнительный анализ с данными других авторов, что позволяет представить работу как законченное исследование и подтверждает актуальность и новизну исследования.

Диссертация завершается заключением, выводами и практическими рекомендациями. Выводы и практические рекомендации обоснованы и соответствуют результатам выполненного исследования. Ими подводятся

итоги всей работы и определяются основные принципы посмертной диагностики сепсиса.

Основные результаты работы представлены в 15-ти печатных работах, 4 из которых включены в список ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Личный вклад автора определяется его непосредственным участием в проведенном анализе современной литературы отечественных и зарубежных авторов по изучаемому вопросу, определены цель, задачи, сформулированы основные положения, выносимые на защиту. Е.А. Андреева лично выполнила анализ клинических данных, представленных в архивных протоколах вскрытия, микроскопическое исследование архивных микропрепаратов, морфометрическое исследование, а также статистическую обработку данных, полученных в ходе исследования. Принимала активное участие в интерпретации результатов исследования, оформлении полученных данных для их представления на научно-практических конференциях.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Указанные при описании структуры и содержания работы замечания не носят принципиальный характер и не влияют на общую положительную оценку работы. В ходе анализа работы определились следующие вопросы:

1. В представленных исследуемых группах включены умершие разных возрастных категорий, от 18 до 83 лет. Известно, что каждому периоду онтогенетического развития человеческого организма присущ свой вид реагирования, как на внешние, так и на внутренние раздражители. Имелась ли зависимость выявляемого морфологического вида сепсиса от возрастной категории?
2. Имеется ли зависимость выявляемого морфологического вида сепсиса от наличия коморбитных заболеваний, в частности, сахарного диабета, который не вошел в Вашем исследовании в критерии исключения?
3. В диссертационном исследовании проведен ретроспективный анализ летальных исходов с сепсисом с 2008 по 2018 гг., получавших при жизни антибактериальную терапию. Имелись ли принципиальные изменения в проводимой антибактериальной терапии в течении исследуемого периода?
4. Почему, несмотря на использование современной антибиотикотерапии, выявляется такая вариабельная морфологическая картина сепсиса, которая в одних случаях проявляется множественными гнойными метастазами, а в других – не имеет морфологических проявлений?

Диссертационная работа Е.А. Андреевой полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 01.10.2018 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.02 – патологическая анатомия.

Руководитель патологоанатомического отделения
Государственного бюджетного учреждения Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе,
доктор медицинских наук

В.А. Ильина

Подпись доктора медицинских наук,
Виктории Анатольевны Ильиной

ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь
ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе
доктор медицинских наук, доцент

И.М. Барсукова

