

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

завідувача кафедри патологічної анатомії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктора медичних наук, професора **Гички Сергія Григоровича** на дисертаційну роботу СЕМКО МАРТИ РОСТИСЛАВІВНИ «ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЛЕГЕНЬ ПРИ КОРОНАВІРУСНІЙ ХВОРОБІ», представлену до захисту у разову спеціалізовану вчену раду PhD 143, що створена відповідно до рішення Вченої ради від 17 грудня 2025 року та наказу ректора ДНП «Львівський національний університет імені Данила Галицького» від 18 грудня 2026 року № 3883-з з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертації

Коронавірусна інфекція COVID-19, незважаючи на значний обсяг накопичених клінічних та експериментальних даних, і дотепер залишається однією з найскладніших і недостатньо вивчених проблем сучасної медицини, зокрема з позицій патоморфології. Особливу увагу дослідників привертає ураження легень як провідний морфологічний субстрат тяжкого перебігу захворювання та розвитку летальних ускладнень.

Актуальність проблеми зумовлена високою летальністю при тяжких формах COVID-19, що асоціюються з розвитком дифузного альвеолярного пошкодження, респіраторного дистрес-синдрому та поліорганної недостатності. Саме патоморфологічні дослідження легень дозволяють глибше зрозуміти патогенетичні механізми формування цих ускладнень, оцінити фазоспецифічність ураження легеневої тканини та визначити морфологічні предиктори несприятливого перебігу захворювання.

За даними сучасних вітчизняних і зарубіжних досліджень, ураження легень при COVID-19 має чітко виражений стадійний характер і включає ексудативну, проліферативну та організаційну фази. Водночас низка аспектів, зокрема імуногістохімічні та ультраструктурні зміни легеневої тканини, залишаються недостатньо з'ясованими. Встановлено, що домінування макрофагальної запальної відповіді у поєднанні з низькою проліферативною

активністю альвеолоцитів II типу обмежує репаративний потенціал легень, сприяє хронізації процесу та формуванню постковідного інтерстиціального фіброзу.

Окремого наукового інтересу набуває вивчення ролі нейтрофільних позаклітинних пасток у розвитку синдрому активації коагуляції, ендотеліальної дисфункції та мікротромбозів, які розглядаються як важливий морфологічний субстрат тяжкого перебігу COVID-19. Ці механізми не лише поглиблюють ураження легеневої тканини, але й відкривають перспективи для пошуку нових патогенетично обґрунтованих підходів до терапії.

Актуальність теми також підсилюється зростанням кількості пацієнтів із постковідним синдромом, у структурі якого провідне місце посідає інтерстиціальний фіброз легень, що призводить до тривалої дихальної недостатності, зниження якості життя та соціальної адаптації хворих. У цьому контексті комплексне вивчення патоморфологічних, гістохімічних, імуногістохімічних та ультраструктурних змін легеневої тканини є необхідним для розуміння механізмів формування віддалених наслідків COVID-19.

У зв'язку з вищезазначеним, дисертаційне дослідження, присвячене комплексному аналізу патоморфологічних та імуногістохімічних особливостей ураження легень при коронавірусній інфекції COVID-19, є своєчасним та актуальним. Отримані результати мають важливе теоретичне значення для поглиблення уявлень про патогенез захворювання та практичну цінність для удосконалення діагностики, прогнозування перебігу й оптимізації ведення пацієнтів із тяжкими формами COVID-19

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота Семко Марти Ростиславівни, є фрагментом науково–дослідних робіт кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вивчення патоморфологічних особливостей захворювань щитоподібної

залози, серцево-судинної, травної, сечовидільної та репродуктивної систем і перинатального періоду з метою удосконалення їх морфологічної діагностики» (№ державної реєстрації 0118U000100) «Вивчення патогенетичних механізмів та патоморфологічних особливостей захворювань ендокринної, серцево–судинної, дихальної, нервової, травної, сечовидільної та репродуктивної систем з метою удосконалення їх морфологічної діагностики» (№ державної реєстрації 0123U201668). Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої Ради медичного факультету №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №2 від 25 жовтня 2022 року).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації

В дисертаційній роботі досліджено адекватну кількість матеріалу: 250 парафінових блоків зі зразками легеневої тканини, з них аутопсійних випадків з коронавірусною хворобою – 30, посмертних експрес-некропсій – 10 випадків.

На матеріалі аутопсійних випадків та контрольної групи (n = 40) було виконано комплекс патоморфологічних досліджень. Зразки тканин, отримані під час посмертних експрес-некропсій, піддавали ультрамікроскопічному дослідженню.

Для патогістологічного дослідження використано забарвлення гематоксилін-еозин (на 250 парафінових блоках), гістохімічне дослідження: трихром Массон та метод Зербіно-Лукасевич (на 30 парафінових блоках), імуногістохімічну панель (ІГХД) з 12 антитіл на 10 випадках, оцінена експресії маркерів запалення, проліферації та судинних маркерів.

Морфологічні дослідження проаналізовані з використанням відповідних статистичних методів, які використовуються в медицині. Було використано програми R Commander (version 2.7-2, GNU General Public License) на базі операційної системи Windows та MICROSOFT Exel 2000, де було застосовано як параметричні, так і непараметричні методи аналізу результатів.

Результати роботи ілюстровані таблицями та рисунками. Наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертації аргументовано впливають із отриманих результатів дослідження, є достатньо обґрунтованими, повністю відповідають меті та завданням дисертації. Матеріали дисертації викладено послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням наукового стилю української мови.

Робота узгоджена з комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», виконана на метрологічно повіреному обладнанні.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Вперше в Україні здійснено комплексний ретроспективний аналіз летальних випадків COVID-19 у великій популяційній когорті (3744 померлих), що дало змогу ідентифікувати фазоспецифічні фактори ризику та оцінити їх патогенетичний вплив на перебіг захворювання. Встановлено статистично достовірні асоціації між віком, статтю, наявністю супутніх захворювань і ризиком ранньої або пізньої смерті, а також продемонстровано значення «ПЛР-позитивності» як маркера тривалої вірусної реплікації як предиктора розвитку РДС і ПОН. Визначено провідні причини летальності: РДС ($93,70 \pm 0,40\%$), некроз епітелію каналців нирок ($82,96 \pm 0,61\%$), ПОН ($66,96 \pm 0,77\%$) та генералізовані порушення МЦР з формуванням САК і ДВЗ-синдрому ($64,50 \pm 0,78\%$). Виявлено фазоспецифічні особливості перебігу захворювання: при ранній смерті частіше реєструвався некроз епітелію каналців нирок ($83,96 \pm 0,70\%$), тоді як при пізній смерті його частота була нижчою ($77,97 \pm 2,04\%$; $p=0,002$). Альтеративні зміни внутрішніх органів та генералізовані мікроциркуляторні порушення найчастіше спостерігалися у пацієнтів із середніми термінами госпіталізації 15–21 день.

Уперше визначено фактори ризику летального перебігу COVID-19 в українській популяції: імовірність ранньої смерті достовірно зростала у осіб

похилого віку (RR=1,20; p=0,002) та у чоловіків (RR=1,11; p=0,047). Найвищий ризик був асоційований із гіпоксичною енцефалопатією, набряком легень, стеатозом печінки з масивними некрозами гепатоцитів, некрозом епітелію каналців нирок, ожирінням III–IV ступеня та ішемічним інсультом. Вперше доведено фазоспецифічний зв'язок між «ПЛР-позитивністю» та ризиком смерті: у середній фазі (15–21 доба) вона асоціювалася зі зростанням летальності на 10,29% (RR=1,10; p=0,001), тоді як у пізній фазі (>22 доби) — з підвищеною частотою розвитку РДС і ПОН, що вказує на патогенетичну роль тривалої вірусної реплікації.

Систематизовано та доповнено уявлення про фазоспецифічні морфологічні та імуногістохімічні ознаки дифузного альвеолярного пошкодження (ексудативна, проліферативна та організаційна стадії), що дозволило виокремити прогностично значущі патоморфологічні маркери тяжкого перебігу COVID-19. Виявлено специфічне поєднання масивної макрофагальної інфільтрації з низькою проліферативною активністю альвеолоцитів II типу та обмеженою епітеліальною регенерацією, що пояснює морфологічний субстрат COVID-19-асоційованої коагулопатії та постковідного пневмофіброзу.

Встановлено гіперекспресію α -SMA у гладком'язових клітинах судин легень, що є маркером їх контрактильного фенотипу та свідчить про розвиток мезенхімально-мезенхімальної трансформації. Отримані результати підтверджують активне ремоделювання судинної стінки та пояснюють патогенез постковідної легеневої гіпертензії й інтерстиціального фіброзу.

Комплексне електронно-мікроскопічне дослідження дозволило встановити тотальний некроз альвеолоцитів II типу у ранні терміни захворювання, появу синцитіальних структур і гігантських клітин у проліферативну фазу, а також незворотні перебудови альвеолярної архітектоніки у пізню фазу. Виявлені судинні зміни (стаз, мікротромбоз, ендотеліт, тромбоваскуліт) у поєднанні з персистуючою імунною активацією

формують морфологічну основу розвитку РДС, САК та прогресуючого інтерстиціального фіброзу.

Визначено критичний період (15–21 доба), упродовж якого поєднання альтеративних змін у мікросудинах і паренхімі формує «порочне коло» прогресування патологічних процесів. Запропоновано концепцію ультраструктурного субстрату NET як патоморфологічної основи САК, що поєднує активацію нейтрофілів, тромбоцитів і фібрину. Доведено прямий цитопатичний вплив SARS-CoV-2 на альвеолоцити II типу та ендотеліоцити, підтверджений наявністю віріоноподібних структур у цитоплазмі клітин.

Сформовано нову концептуальну модель COVID-19-асоційованої пневмонії, яка інтегрує результати світломікроскопічних, імуногістохімічних та електронно-мікроскопічних досліджень і пояснює багаторівневий патогенез захворювання - від тканинних імунних реакцій до внутрішньоклітинних ушкоджень.

Практичне значення результатів дослідження

Отримані результати мають суттєве практичне значення для удосконалення діагностики та прогнозування перебігу COVID-19-асоційованої пневмонії. Встановлені фазоспецифічні патоморфологічні та імуногістохімічні ознаки дифузного альвеолярного пошкодження можуть бути використані як додаткові критерії у патологоанатомічній діагностиці, а також для уточнення стадійності патологічного процесу.

Виявлені ультраструктурні зміни альвеолоцитів, ендотеліоцитів і клітин крові, а також запропонована концепція ультраструктурного субстрату NET як морфологічної основи синдрому активації коагуляції відкривають нові можливості для впровадження патогенетично обґрунтованих підходів до лікування та розробки терапевтичних стратегій, спрямованих на корекцію ендотеліальної дисфункції, модуляцію імунної відповіді й профілактику тромботичних ускладнень.

Важливе практичне значення має також встановлення факторів ризику летального перебігу захворювання (вік, стать, супутні захворювання, «ПЛР-позитивність»), що дає змогу здійснювати стратифікацію пацієнтів за прогнозом, оптимізувати тактику інтенсивної терапії, сприяти індивідуалізації лікування та своєчасному застосуванню профілактичних заходів у групах високого ризику.

Результати дослідження можуть бути використані у практичній діяльності лікарів-патологів, пульмонологів та інфекціоністів, а також інтегровані в освітній процес підготовки студентів і лікарів-інтернів. Вони розширюють сучасні уявлення про патогенез COVID-19 та створюють підґрунтя для вдосконалення клінічних протоколів ведення пацієнтів із тяжким перебігом інфекції.

Результати виконаного дослідження та розроблені на їх основі рекомендації впроваджено у практичну діяльність патолого-анатомічного відділення Львівської комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, патолого-анатомічного відділення КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака», патолого-анатомічного відділення Національного наукового центру радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України. Основні теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі патологічної анатомії та судової медицини ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», кафедрі клінічної патології та судової медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедрі патологічної анатомії НН медичного інституту Сумського державного університету, кафедрі патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедрі гістології, цитології, ембріології та патологічної морфології з курсом судової медицини Одеського національного

медичного університету, а також на кафедрі анатомії людини та гістології з курсом патоморфології медичного факультету ДНУЗ «Ужгородський національний університет».

Повнота викладення матеріалу дисертаційної роботи в опублікованих працях

Усі наукові результати та положення дисертаційної роботи опубліковані в наукових журналах та представлені на науково-практичних конференціях. У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертаційного дослідження у співавторстві, здобувачу належала провідна роль у формулювання мети, завдань, методології досліджень, статистичній обробці та аналізі результатів. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць: 4 статті у журналах, що входять до міжнародної наукометричної бази Scopus та Web of Science, 2 статті – у фахових наукових виданнях рекомендованих МОН України, 1 стаття – в інших виданнях, а також 8 тез у збірниках матеріалів конгресів та науково-практичних конференцій України та закордону.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної добросовісності

Під час рецензування дисертаційної роботи порушень академічної добросовісності (фабрикації, фальсифікації) виявлено не було.

Структура та зміст дисертації

Дисертація Семко Марти Ростиславівни викладена державною мовою на 266 сторінках машинопису і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналізу та обговоренню отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 76 рисунками та 8 таблицями. Список літератури містить 278 джерел (з яких 6 - кирилицею, 272 – латиницею).

Анотація написана українською та англійською мовами, оформлена згідно з вимогами та містить інформацію про основні результати дисертаційного дослідження.

У **вступі** дисертантка обґрунтовує актуальність вивчення патоморфологічних, імуногістохімічних та ультраструктурних змін легень при COVID-19 для розкриття механізмів тяжкого перебігу та розвитку ускладнень, наведено мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, методи, наукову новизну, практичне значення, впровадження результатів, власний внесок здобувача та апробацію роботи.

У **першому розділі**, який присвячений огляду літератури, висвітлені та ретельно проаналізовані дані сучасних наукових досліджень щодо епідеміології, сучасних класифікацій, механізмів розвитку, гістологічних та імуноморфологічних ознак коронавірусної хвороби. Дисертантка узагальнює дані літератури щодо фазоспецифічних ознак SARS-CoV-2, акцентує увагу на ушкодженнях легень, ендотелію та мікроциркуляторного русла легень, а також підкреслює складність інтерпретації електронно-мікроскопічних даних, потребу в додаткових дослідженнях та важливість комплексного патологоанатомічного, імуногістохімічного та ультраструктурного аналізу для розуміння патогенезу COVID-19 повною мірою.

У **другому розділі** «Матеріали і методи дослідження» дисертантка надає дизайн та методологію, формування груп дослідження, детально описує методи, що були використані під час проведення роботи. Усі методи, зокрема гістологічні, імуногістохімічні та статистичні оцінки достовірності отриманих результатів описані детально та вказані всі модифікації зазначених методів. Даний розділ віддзеркалює алгоритм та дизайн дослідження, використане обладнання, реактиви та методи морфологічної діагностики.

Третій розділ дисертаційного дослідження присвячений ретроспективному аналізу клініко-патологоанатомічних особливостей летальних випадків коронавірусної інфекції у Львівській області за 2020-2021

р.р. Проаналізована летальність в залежності від віку, статі, тривалості захворювання та наявності супутньої патології.

Четвертий розділ дисертаційного дослідження присвячений вивченню патогістологічних особливостей легеневої тканини при коронавірусній хворобі. На підставі отриманих результатів було встановлено фазоспецифічні зміни легеневої тканини при COVID-19-пневмонії: рання фаза характеризувалася гострим ушкодженням альвеолярно-капілярного бар'єра, масивним набряком, гіаліновими мембранами, мікросудинними тромбозами та домінуванням макрофагальної відповіді (CD68⁺, CD163⁺) при обмеженій лімфоцитарній активації. У проліферативну фазу спостерігалася репарація з проліферацією фібробластів, епітеліальною метаплазією та формуванням молодого фіброзу, за збереженої макрофагальної інфільтрації та слабкої лімфоцитарної відповіді. Пізня фаза організації характеризувалася фіброзною трансформацією, обмеженою епітеліальною регенерацією та ремоделюванням дрібних судин із організуючими тромбами та ангиогенезом. Імуногістохімічний профіль відображав дисбаланс між запальною відповіддю та репарацією, переважання макрофагів та низьку проліферативну активність, що корелює з тяжким перебігом та ризиком постковідного фіброзу.

П'ятий розділ дисертаційного дослідження присвячений вивченню ультраструктурних змін легень при коронавірусній хворобі. Виявлено, що у ранню фазу COVID-19-пневмонії розпочинається деструкція альвеолоцитів II типу та ендотелію, порушення ламелярних тілець, мітохондрій, цитоскелету та ядерної структури, формування гіалінових мембран. У проліферативну фазу відзначалася реактивна гіперплазія альвеолоцитів, синцитіальні та багатоядерні клітини, дезорганізація ендоплазматичного ретикулуму та формування фіброзних структур. У фазу організації домінували плоскоклітинна метаплазія, цитомегалія, порушення органел і бар'єрної функції, активна фібробластна проліферація, щільні колагенові пучки,

судинний ендотеліт і мікротромбози, що свідчить про прогресуючий інтерстиціальний фіброз і хронічне запалення.

У шостому розділі, який було присвячено аналізу та узагальненню результатів дослідження, представлено аналіз отриманих дисертанткою результатів. Проведений підсумок основних результатів власного дослідження та аналіз їх у порівнянні з даними літератури.

Розділ написано науковою українською мовою, спираючись на результати сучасних наукових досліджень.

Роботу завершують **сім висновків**, які повністю відповідають меті та поставленим задачам, вони обґрунтованими та логічно впливають із отриманих результатів дисертаційного дослідження.

Перелік використаних джерел складено згідно з наказом МОН України № 40 від 12 січня 2017 року, а їх загальна кількість є цілком достатньою.

У додатках містяться копії актів упровадження здобутих результатів, список публікацій, підготовлених за темою дисертації, а також дані про апробацію виконаного дослідження.

Усе вищенаведене дає можливість вважати дисертаційне дослідження Семко Марти Ростиславівни завершеною науковою роботою, виконаною особисто дисертанткою на достатньому методичному рівні і оформлену відповідно сучасних вимог.

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення

Дисертаційна робота Семко Марти Ростиславівни є завершеною науковою роботою та заслуговує позитивної оцінки.

При розгляді тексту дисертаційної роботи принципових зауважень до її змісту та оформлення не виникло. До несуттєвих зауважень можна віднести окремі граматичні, орфографічні та стилістичні помилки.

Зазначені зауваження не є принциповими та не впливають на загальну високу позитивну оцінку роботи. Разом з тим, в процесі ознайомлення з дисертаційною роботою виникли декілька запитань:

У порядку наукової дискусії хотілося б отримати відповіді на такі запитання:

1. Скажіть, що Ви вкладаєте в поняття COVID-асоційованої коагулопатії?
2. Які, на Вашу думку, патоморфологічні зміни легеневої тканини можна вважати маркерами тяжкого перебігу COVID-19?
3. Які патоморфологічні патерни, як форми регенерації легеневої тканини, Ви визначали у фазу організації COVID-пневмонії?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Семко Марти Ростиславівни на тему «Патоморфологічні зміни легень при коронавірусній хворобі», написана під керівництвом доктора медичних наук, професора Кузик Юлії Іванівни в ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», є завершеним науковим дослідженням, що має наукову новизну та практичну значимість, в якому отримано нові науково обґрунтовані результати. У сукупності вони вирішують актуальне завдання патологічної анатомії щодо уточнення морфологічних критеріїв оцінки тяжкості та прогнозу COVID-19-пневмонії на підставі дослідження гістологічних та ультраструктурних змін альвеолоцитів, ендотелію, міжальвеолярних перетинок та мікроциркуляторного русла легень. Актуальність теми, обсяг дослідження, наукова новизна, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, їх впровадження в практичну діяльність дають можливість зробити висновок, що дисертаційна робота Семко Марти Ростиславівни «Патоморфологічні зміни легень при коронавірусній хворобі» повністю відповідає вимогам,

передбаченим «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44 (зі змінами), та вимогам щодо оформлення дисертацій, визначеними наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року № 40, а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри патологічної анатомії
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця
доктор медичних наук, професор

Сергій ГИЧКА

