

ВІДГУК

офіційного опонента доктора мед. наук, професора Іркіна Ігоря Васильовича на дисертаційну роботу Кричківч Вікторії Анатоліївни «Патоморфологія міокарда хворих на хронічну ішемічну хворобу серця при вираженому атеросклеротичному стенозі його магістральної артерії та поза басейном її кровопостачання» представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія

1. Актуальність теми. Актуальність даної теми обумовлена тим, що у структурі поширеності захворювань в Україні традиційно займають хвороби системи кровообігу, а також спостерігається тенденція до зростання даних показників. Питома вага смертності в Україні від ішемічної хвороби серця (40% від загальної смертності) є найвищою серед країн Європи. Актуальність дисертаційної роботи обумовлена саме даними обставинами. Визначення ключових механізмів патогенезу захворювання ішемізованої та позаішемічної зон міокарда при хронічній ішемічній хворобі серця є цілком необхідним як для розуміння морфогенезу адаптаційних та патологічних змін скоротливого міокарда в різних за кровопостачанням зонах, так і для удосконалення підходів до тактики лікування, подальшої розробки ефективних коригуючих засобів лікування.

Порушення трофіки міокарда при ІХС має складний патогенез, що призводить до глибокої перебудови структури органу, один з основних результатів якої у функціональному плані полягає у прогресуючому зниженні толерантності до фізичного навантаження та потребує детального вивчення. В лівому шлуночку серця поступово формуються зони, в яких морфофункціональна перебудова міокарда визначається різними факторами. В ішемізованому міокарді це детермінується необхідністю довготривалої підтримки структурної цілісності його робочих клітин, в той час як в інших регіонах головним чинником таких змін є необхідність забезпечення загальноорганної скоротливої функції на рівні, що визначається потребами цілісного організму. Відповідно до цього, структурно-метаболічні зрушення

кардіоміоцитів. Провідним чинником, що ініціює і закріплює дану ситуацію, є атеросклеротичний коронаросклероз.

Практичні потреби клінічної кардіології спрямовані, в основному, на з'ясування патогенезу цього явища, вирішення клініко-діагностичних питань та розробку ефективних медикаментозних засобів профілактики та лікування даної нозології, так як визначення механізмів такого феномену є обов'язковою передумовою для цілеспрямованої розробки адекватних підходів його корекції.

Узагальнюючи вищенаведене, вважаю що робота В.А.Кричкевич, присвячена вивченню морфології скоротливого міокарда в різних за кровопостачанням зонах при вираженому атеросклеротичному звуженні його магістральної артерії є безперечно актуальним і своєчасним.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано в рамках планової наукової теми «Результати тривалого спостереження за хворими із стабільною стенокардією після коронарного стентування. Предиктори прогнозу, вплив медикаментозного лікування», що виконувалась у відділі патоморфології та електронної мікроскопії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска». Номер державної реєстрації 0110U001089.

3. Новизна наукових положень та висновків, сформульованих в дисертації. За допомогою сучасних методів дослідження визначено ультраструктурні зміни вентрикулярних кардіоміоцитів та основні механізми їх перебудови при хронічній ішемічній хворобі серця в різних за кровопостачанням зонах. Дисетантом встановлено морфогенез типових структурних варіантів незворотного пошкодження кардіоміоцитів в залежності від адекватності кровопостачання міокарда. На основі морфологічних змін в кардіоміоцитах встановлено, що головним фактором розвитку адаптаційних і патологічних змін вентрикулярних КМЦ є дефіцит енергетичного забезпечення їх функції як в зоні ішемізації, так і в поза ішемічній зоні, але вони ініціюються і підтримуються різними механізмами в залежності від рівня кровопостачання міокарда. В зоні ішемізації це безпосередньо визначається циркуляторною гіпоксією

енергодефіцит носить абсолютний характер внаслідок зниження гемо перфузії, а в позаішемічній зоні енергодефіцит носить відносний характер і є наслідком перманентної гіперфункції кардіоміоцитів.

Представлені дані свідчать про те, що відновлення контрактильної функції гібернованого міокарда можливе лише після регенерації редукованого контрактильного апарату, систем електролітного забезпечення функції, електролітного обміну та гомеостазу внутрішньоклітинного середовища кардіоміоцита, що визначає відтермінованість і ефективність післяопераційного репаративного процесу.

4. Практичне значення отриманих результатів. У відповідності з потребами клінічної кардіології, отримані дані поглиблюють уявлення про причини розвитку серцевої недостатності та зниження толерантності до фізичного навантаження у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця. Вивчення механізмів альтерації робочих структур в залежності від зони кровопостачання і його адаптаційних можливостей підтверджують генералізований характер морфофункціональних змін на мікрорегіональному рівні, а саме, за результатами виконаних досліджень визначено принципову необхідність інвазивної корекції порушень кровопостачання гібернованого міокарда.

Результати дослідження можуть бути корисними при розробці методичних рекомендацій для застосування у клінічній практиці у профільних лікувальних закладах.

5. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків, викладених в дисертації. Отримані дані ґрунтуються на достатній кількості архівованого матеріалу у відділі патоморфології та електронної мікроскопії ДУ «ННЦ « Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» у період з 1988 по 1989рр., а саме на інтраопераційних кардіобіоптатах з ішемічної та позаішемічної зон лівого шлуночка 30 хворих на ІХС віком 40-60 років без артеріальної гіпертензії та інфаркту міокарда в анамнезі та ізольованим атеросклеротичним стенозом проксимального відділу міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії, встановленим ангиографічно. Атеросклеротичне обмеження

судинного просвіту становило 80-90%. фракція викиду лівого шлуночка становила до 35%.

Відповідні етичні норми дотримано. Висвітлені в дисертації результати дослідження базуються на великій кількості власних даних, отриманих та проаналізованих за допомогою методів, що відповідають поставленим меті та завданням дослідження. Вищезазначене свідчить про достовірність отриманих експериментальних результатів та обґрунтованість сформульованих наукових положень та висновків.

6. Повнота викладу основних наукових положень, висновків і опублікованих праць в авторефераті. За результатами дисертаційного дослідження представлено у 9 публікаціях по темі дисертації в тому числі 5 статей у наукових фахових виданнях України, рекомендованих ВАК України, 1 стаття у зарубіжному спеціалізованому науковому журналі. А також у матеріалах 2 конгресів; 1 патент на корисну модель, інші – тези в матеріалах робіт конгресів та наукових конференцій.

Результати роботи доповідались на 4 конгресах. Опубліковані роботи достатньо повно висвітлюють наукові положення та висновки, сформульовані в дисертації. Автореферат дисертації оформлено згідно вимог ВАК України. Розділи автореферату в повній мірі висвітлюють результати і висновки дисертаційного дослідження.

7. Структура дисертації. Дисертація викладена державною мовою, структурована за класичним принципом на 171 сторінках комп'ютерного тексту, з них 123 основного тексту, складається зі змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 52 рисунками та 1 таблицею. Список використаних джерел містить 425 джерел (із них 211 зарубіжних авторів).

Текст дисертації та подача матеріалу повністю відповідають сучасним вимогам.

У «Вступі» обґрунтовано актуальність вибраної теми для проведення дисертаційного дослідження, вказано зв'язок із існуючими науково-дослідними планами і темами, чітко формулює мету, поставлені завдання дослідження, наукову новизну отриманих результатів, а також їхнє практичне значення, окремо виділено об'єкт та предмет дослідження, коротко представлені основні методи дослідження, відомості про апробацію та впровадження результатів дослідження. Конкретно визначений особистий внесок здобувача.

Матеріали та методи досліджень викладено детально та на високому рівні, обрано методики, які в повній мірі відповідають поставленим задачам.

Долідження виконано на матеріалі, на інтраопераційних кардіобіоптатах з ішемічної та позаішемічної зон лівого шлуночка 30 хворих на ІХС віком 40-60 років без артеріальної гіпертензії та інфаркту міокарда в анамнезі з ізольованим атеросклеротичним стенозом проксимального відділу міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії, встановленим ангіографічно. Атеросклеротичне обмеження судинного просвіту становило 80-90%. Функціональний стан насосної функції лівого шлуночка серця оцінювався ехокардіографічно, зниження фракції викиду лівого шлуночка становило до 35%.

Морфологічний аналіз змін скоротливого міокарда при ІХС проводився ретельним підбором матеріалу, - інтраопераційні кардіобіоптати хворих на хронічну ішемічну хворобу серця з ангіографічно встановленим стенозом проксимальних відділів міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії без цукрового діабету, гіпертонічної хвороби, інфаркту міокарда в анамнезі спектром та адекватно підбраного комплексу методик для дослідження скоротливого матеріалу. Для з'ясування морфогенезу скоротливого міокарда лівого шлуночка серця хворих на ІХС і визначення його особливостей в його різних за кровопостачанням зонах використано прижиттєву ангіографічну діагностику атеросклеротичного ураження магістральних артерій серця, гістологічні (напівтонкі зрізи), електронномікроскопічні, цитохімічні тести, порівняльний морфометричний аналіз об'єму КМЦ.

Цифрові дані оброблено з використанням пакета Microsoft Word XL-2000.

Власні дослідження автора викладені у п'яти розділах.

Розділ 1. Аналітичний огляд літератури в повній мірі розкриває основні аспекти будови та функції серцевого м'яза в умовах нормального кровопостачання та при хронічній ішемічній хворобі серця. На ультраструктурному рівні чітко аргументовано та обгрунтовано, що зміни відбуваються як в зоні шемізації, так і в поза ішемічній зоні. Перебудова міокарда при ІХС пропорційна тривалості захворювання. При цьому знижуються функціональні можливості гіперфункціонуючого міокарда та поступово вичерпуються адаптаційний ресурс його гіпокінетичної зони. Це в рівній мірі стосується як системи транспортно-трофічного забезпечення функції міокарда, так і вентрикулярних КМЦ з їх модифікованими контрактильним апаратом, мітохондріомом, системою електролітного обміну та дискоординованою сигнал-трансдукторної системою.

Розділ 2. Матеріали та методи дослідження: матеріали та методи досліджень викладено детально та на високому рівні, обрано методики, які в повній мірі відповідають поставленим задачам. Матеріалом для дослідження слугували інтраопераційні кардіобіоптати з ішемізованої та поза ішемічної зон міокарда 30 хворих з хронічною ішемічною хворобою серця без гіпертонічної хвороби серця, цукрового діабету та інфаркту міокарда з ангиографічно встановленим стенозом міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії та зниженням фракції викиду до 35%. Зауважень до даного розділу немає.

Розділ 3. В даному розділі описані структурні зміни скоротливого міокарда лівого шлуночка серця в зоні ішемізації. Визначено, що при ішемізації міокарда головну роль відіграє пригнічення відтворення макроергічних фосфатів через неадекватну оксигенацію тканини. Основним аспектом морфофункціональних змін ішемізованого міокарда є мінімалізація всіх енергозалежних процесів, що пролонгує період переживання його робочих клітин в умовах неадекватного транспортно-трофічного забезпечення їх функції. В повній мірі висвітлено механізми перебудови кардіоміоцитів даної зони та типові варіанти їх загибелі.

Розділ 4. Патоморфологія скоротливого міокарда позаішемічних відділів лівого шлуночка. Досліджено, що функціонування в умовах перманентної гіперфункції

має декілька етапів в перебудові кардіоміоцита. Проте збільшення маси контрактильного апарату та органел на початкових етапах, що забезпечують його функціонування, з часом порушує перебіг пластичних процесів КМЦ. Це призводить до патологічної перебудови ультраструктури робочих клітин міокарда, яка характеризується порушенням об'ємно-просторових співвідношень і дизрегенераторної перебудови вентрикулярних КМЦ. Загибель клітин «позаішемичної» зони міокарда може бути кінцевим результатом неадекватності регенераторних процесів та їх дискоординації. Особливу увагу приділено визначенню типовим варіантам загибелі клітин в даній зоні та механізмам, що до цього призводять.

Розділ 5. В останньому розділі дисертант вдало узагальнює результати проведених досліджень і аналізує отримані дані, порівнюючи з даними наукової літератури. Розділ викладено переконливо згідно отриманих автором даних та даних інформаційного пошуку. Висновки дисертації підтверджуються результатами гістологічних, гістохімічних, електронномікроскопічних та морфометричних методів дослідження із застосуванням відповідною обробкою (цифрові дані оброблено з використанням пакета MicrosoftWordXL-2000) і інформаційною характеристикою отриманих даних. Усі якісні та кількісні параметри, що встановлені в роботі добре задокументовані та проілюстровані.

Науково обґрунтований підхід до вирішення поставлених задач разом із статистичним аналізом отриманих результатів є основою для висновку про обґрунтованість і достовірність наукових положень і висновків, що винесені дисертантом на захист.

Основні положення проведеного дослідження викладені у 7 висновках, що відповідають поставленим завданням та логічно виходять з отриманих здобувачем результатів і повністю відображають головні досягнення проведеної роботи загалом. Дисертація написана грамотно, стиль. Виклад матеріалу проведених досліджень, наукових положень, висновків доступні для сприйняття.

Робота викладена послідовно, чітко, логічно, проілюстрована достатньою кількістю якісних мікрофотографій, інформативними графіками і таблицями. Також дисертаційна робота має достатній об'єм впроваджень та публікацій. Принципових зауважень до змісту, оформленню та стилю дисертації – НЕМАЄ.

8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Як наукова новизна, так науково-практичне значення дисертаційної роботи, в цілому, є позитивними. Разом з тим в дисертації зустрічаються деякі недоліки (у тексті зустрічається певна кількість описок і неточностей, що мають здебільшого редакційний характер), однак суттєвих зауважень до дисертації немає.

Робота написана чіткою академічною мовою, але виникає декілька дискусійних запитань.

1. Яке практичне значення має визначення механізмів перебудови кардіоміоцитів в ішемізованій та поза ішемічній зонах, а саме для визначення лікарської тактики?

2. Чим ви поясните відтермінованість відновлення скоротливої функції гібернованого міокарда при реваскуляризації?

3. З якою метою вивчалась активність сукцинатдегідрогенази?

Вказані недоліки та зауваження не знижують виконаної дисертантом великої та кропіткої роботи. Наведені зауваження не є принциповими, не зменшують наукове значення проведеної роботи і можуть бути предметом дискусії.

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.

Отримані дисертантом дані поглиблюють, розширюють і деталізують розуміння про механізми перебудови вентрикулярних кардіоміоцитів в різних за кровопостачанням зонах при хронічній ІХС, та їх морфологічні зміни. Результати виконаної роботи можуть бути рекомендовані до включення у навчальний процес кафедр патологічної анатомії, патологічної фізіології, кардіології у медичних навчальних закладах. Результати дослідження також можуть стати підґрунтям для розробки методичних рекомендацій та

визначенню підходів до лікування у сфері клінічної кардіології, інтервенційної кардіології і знайти застосування у профільних лікувальних закладах.

Висновок

Враховуючи актуальність проведеного дослідження, обсяг отриманих експериментальних даних, наукову новизну, достовірність, теоретичне та практичне значення одержаних результатів, вважаю, що робота Кричкевич В.А. «Патоморфологія міокарда хворих на хронічну ішемічну хворобу серця при вираженому атеросклеротичному стенозі його магістральної артерії та поза басейном її кровопостачання» відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року №567 зі змінами, внесеними згідно постанови Кабінету Міністрів України №656 від 10.08.2015 року та №1159 від 30.12.2015 року, щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її автор заслуговує на присудження їй наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія.

Офіційний опонент

доктор медичних наук,
професор кафедри патологічної
та топографічної анатомії
ДУ «Національна медична академія
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
МОЗ України

Іркін І.В.