

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

КУЗИК ЮЛІЯ ІВАНІВНА

УДК 616.133-036-091.8

**ЗАХВОРЮВАННЯ СОННИХ АРТЕРІЙ:
КЛІНІКО-ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ**

14.03.02 – патологічна анатомія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Львів – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України.

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор, академік НАМН України
Зербіно Дмитро Деонисович,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, професор кафедри
патологічної анатомії та судової медицини

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Гичка Сергій Григорович,
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ,
завідувач кафедри патологічної анатомії № 2

доктор медичних наук, професор
Гомоляко Ірина Володимирівна,
ДУ “Національний Інститут хірургії та трансплатології
імені О.О. Шалімова” НАМН України, м. Київ,
завідувач лабораторії патоморфології та цитології

доктор медичних наук, професор
Гнатюк Михайло Степанович,
ДВНЗ “Тернопільський державний медичний
університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України,
завідувач кафедри оперативної хірургії та топографічної
анатомії

Захист відбудеться “10” лютого 2017 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.03 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 52).

З дисертацією можна ознайомитись у Науковій бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (79010, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6)

Автореферат розісланий “5” січня 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

С.А. Томашова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Судинні захворювання головного мозку залишаються однією із актуальних проблем медицини. Захворювання сонних артерій є важливою причиною розвитку ішемічних порушень мозкового кровообігу (ПМК). Серед екстракраніальних захворювань зустрічаються атеросклероз (70-90%), патологічні деформації (25-30%), артеріїти (5-20%), фібро-м'язова дисплазія (5-10%), розшарування артерій (2-2,5%), аневризми (2-5%), травми та посттравматичні зміни СА (De Wit L., 2012; Кобза І.І., 2013; Al-Ali F., 2013; Гандзюк В.А., 2014; Olin J. W. et al., 2014; Debette S., 2014; Naylor A.R. et al., 2015; Gupta A. et al., 2015; Ma G.-T. et al., 2016; Libby P. et al., 2016; Lim S.N. et al., 2016).

Головні напрями досліджень каротидної патології на сьогоднішній день стосуються, в основному, розробки нових методів інструментального дослідження, які дозволяють діагностувати ішемічні ПМК на ранніх етапах вивчення клінічної картини. Значна кількість робіт присвячена питанням хірургічного лікування із визначенням показів, методів та післяопераційної реабілітації хворих (Зозуля А.І., Зозуля І.С., 2014; Міщенко Т.С. та ін., 2014; Silvestre-Roig C. et al., 2014; Welleweerd J.C., 2015; O'Connor S.C. et al., 2015; Wang L., et al., 2016). Основний масив досліджень стосується вивчення атеросклеротичного ураження сонних артерій, тоді як неатеросклеротичні ураження залишаються поза увагою дослідників. Така ситуація пояснюється переважаючою часткою атеросклеротичного генезу ішемічного інсульту і значно рідшою – неатеросклеротичних захворювань (Roger V.L. et al., 2012; Gupta A. et al., 2012; Stromberg G.S. et al., 2014; Hackam D.G., 2016; Mozaffarian D. et al., 2016). Серед морфологічних робіт, присвячених каротидному атеросклерозу (А3), проводиться вивчення патогістологічної структури та основних типів атеросклеротичних бляшок із визначенням критеріїв їх ембологенності (Ануфриєв П.Л. и др., 2013; Shindo S. et al., 2015; Brinjikji W. et al., 2016). Не дивлячись на активне вивчення каротидного А3, не до кінця залишається з'ясованим морфогенез, причини та механізми розвитку, критерії прогнозування та поведінки різних типів атеросклеротичних бляшок (Kingstone L. et al., 2012; Hetterich H. et al., 2016; Davis L. A. et al., 2016). На сьогоднішній день є доволі мало значних морфологічних досліджень, присвячених вивченню патології сонних артерій із проведенням клінічних кореляцій (Altaf N. et al., 2014; Cassidy E. et al., 2016). Практично відсутні патоморфологічні роботи з питань фібро-м'язової дисплазії (ФМД), патологічних деформацій (ПД), васкулітів та іншої неатеросклеротичної патології внутрішніх сонних артерій (ВСА). В основному ці захворювання описуються як окремі клінічні випадки, що не дозволяє отримати повну інформацію (Naylor A.R. et al., 2013; Svetko E., 2014; Nader-Kawachi Ju. et al., 2014). Ґрунтовні дослідження, присвячені поєднаній патології ВСА, у фаховій літературі відсутні, хоча в практичній діяльності лікарів вона не є рідкісним явищем. Тому дослідження клінічної та патоморфологічної картини, механізмів розвитку, особливостей клінічного перебігу поєднаної патології ВСА є актуальним дослідницьким завданням. Визначення показів до оперативного втручання є важливим питанням

при різних видах оклюзійно-стенотичної патології СА, в тому числі оперативних втручань у хворих із асимптомними стенозами (van den Bouwhuijsen Q. J. et al., 2015; Huibers A. et al., 2016). Дослідження захворювань СА із визначенням їх клініко-патоморфологічних особливостей, етіології та патогенезу могло б вирішити ряд відкритих питань клінічної неврології, судинної хірургії та патоморфології судинних захворювань головного мозку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації затверджена Вченою Радою медичного факультету Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького № 10-ВР від 20 жовтня 2010 р., РПК “Патологічна анатомія” МОЗ і НАМН України № 2 від 29 червня 2010 р. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідницької роботи кафедри патологічної анатомії Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького за темами “Вивчення патоморфологічних та патогенетичних особливостей захворювань щитоподібної залози, печінки, серцево-судинної та репродуктивної систем та пухлин системи крові з метою вдосконалення їх морфологічної діагностики” (№ державної реєстрації 0108U001134; 2008-2012 рр.) і “Вивчення патоморфологічних, етіологічних та патогенетичних особливостей захворювань щитоподібної залози, серцево-судинної, травної, сечовидільної та репродуктивної систем і перинатального періоду з метою удосконалення їх морфологічної діагностики” (№ державної реєстрації 0113U000205; 2013-2017 рр.).

Мета роботи – вдосконалити патоморфологічну діагностику атеросклеротичних і неатеросклеротичних захворювань сонних артерій (фібро-м'язової дисплазії, патологічних деформацій, поєднаних патологій) на основі комплексного клініко-патоморфологічного дослідження.

Задачі дослідження:

1. Провести аналіз операційного та автопсійного матеріалу для встановлення частоти і характеру розподілу основних захворювань сонних артерій у структурі каротидної патології Львівської області за 16 років (період із 2000 по 2015 рр.)

2. Провести порівняльний клінічний та патоморфологічний аналіз захворювань сонних артерій атеросклеротичного та неатеросклеротичного генезу (фібро-м'язової дисплазії, патологічних деформацій, розшарування, поєднаної патології), визначити топографію і сукупність змін, що складають структурну основу ураження.

3. Розкрити особливості морфогенезу та основні етапи розвитку каротидного атеросклерозу, патологічних деформацій та фібро-м'язової дисплазії на основі патоморфологічного та біомеханічного дослідження напружено-деформованого стану судинної стінки та розподілу гемодинамічних сил у системі скінченно-елементного аналізу.

4. Встановити особливості взаємовпливів при комбінованих ураженнях сонних артерій – варіантах поєднання атеросклерозу, патологічних деформацій та фібро-м'язової дисплазії.

5. Встановити основні параметри патоморфологічних змін захворювань сонних артерій атеросклеротичного та неатеросклеротичного генезу (фібро-м'язової дисплазії, патологічних деформацій, розшарування, поєднаної патології) і на їх основі розробити критерії діагностики.

6. З'ясувати особливості морфогенезу, клінічної та патоморфологічної картини розшарування сонних артерій.

7. Визначити головні патоморфологічні диференційно-діагностичні критерії захворювань сонних артерій.

Об'єкт дослідження – захворювання сонних артерій – атеросклероз, фібро-м'язова дисплазія, патологічні деформації, розшарування та неспецифічний аорто-артеріт.

Предмет дослідження – патоморфологічні та клінічні особливості сонних артерій при атеросклерозі, фібро-м'язовій дисплазії, патологічних деформаціях та неспецифічному аорто-артеріті.

Методи дослідження. Для вияснення етіології, патогенезу, морфогенезу, клінічних та морфологічних особливостей захворювань сонних артерій застосовано наступні методи: а) клінічне та інструментальне обстеження хворих із захворюваннями сонних артерій; б) макроскопічне дослідження операційного та автопсійного матеріалу; в) гістологічне і гістохімічне дослідження; г) імуногістохімічне та електронно-мікроскопічне дослідження; д) біомеханічне дослідження в системі скінченно-елементного аналізу; е) статистичний метод обробки отриманих даних.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на основі комплексного дослідження клінічних та патоморфологічних змін, розподілу гемодинамічних сил та визначення напружено-деформованого стану судинної стінки в системі скінчено-елементного аналізу теоретично обґрунтовано концепцію, яка включає морфогенез та прогнозування розвитку як окремих захворювань судин шлї – атеросклерозу, патологічних деформацій, фібро-м'язової дисплазії й розшарування сонних артерій, так і визначення їх взаємозв'язків та взаємовпливів при поєднанні цих захворювань.

Доведено існування трьох окремих типів патологічних деформацій внутрішньої сонної артерії: ізольовані, деформації поєднані із фібро-м'язовою дисплазією та деформації поєднані із атеросклерозом. Встановлено, що патоморфологічні зміни при патологічних деформаціях однакові та не залежать від їх типів. В основі деформацій лежать процеси сполучно-тканинної трансформації судинної стінки в адвентиції та периадвентиційному шарі з повною відсутністю еластичного каркасу медії. Вперше виявлено перерозподіл колагенів у судинній стінці при патологічних деформаціях внутрішніх сонних артерій: виражена експресія колагенів I, III та IV типу в нижніх шарах медії на межі із адвентицією, в адвентиції та периадвентиційному шарі в поєднанні із слабкопозитивною експресією матричної металопротеїнази-9, що визначає топіку ураження саме цих шарів судинної стінки. Заміщення еластичних волокон медії сполучною тканиною призводить до розвитку та прогресування виразності деформації, тоді як стійкість та незворотність деформацій забезпечується переважаннями процесів сполучно-тканинної трансформації особливо в адвентиції та периадвентиційному шарі. Стійкий до гемодинамічних навантажень колаген I типу експресується саме

в адвентиції та периадвентиційному шарі й перешкоджає розриву судин під дією гемодинамічних сил та впливу дотичних та ефективних напружень.

Вперше на основі біомеханічного дослідження патологічних деформацій різних типів у системі скінченно-елементного аналізу відкрито феномен еволюції патологічних деформацій внутрішніх сонних артерій: внаслідок різниці градієнтного розподілу тиску в перегині та появи ділянок високих дотичних напружень зростає виразність деформації. Це свідчить про гемодинамічну “нестабільність” вигину та здатність його до прогресування.

Доповнені варіанти патоморфологічної картини фібро-м’язової дисплазії, вперше запропоновано термін “дифузна фіброплазія”. Її особливості – фіброзна трансформація всіх шарів судинної стінки. Такий варіант є важливим доповненням до усталеної класифікації фібро-м’язової дисплазії. Аналіз випадків фібро-м’язової дисплазії інших локалізацій (аорти, ниркових, вісцеральних та коронарних артерій) доводить, що основні патоморфологічні зміни є стереотипними та не залежать від локалізації патологічного процесу.

Встановлено, що головною ознакою фібро-м’язової дисплазії є фіброзно-м’язова трансформація медії із повною втратою еластики, що призводить до утворення мікроаневризм. Вперше визначено картину перерозподілу колагенів у судинній стінці при фібро-м’язовій дисплазії внутрішніх сонних артерій: виражена експресія колагенів III та IV типу, низька експресія колагену I типу та матричної металопротеїнази-9. Повна втрата еластичних волокон із фіброзно-м’язовою перебудовою медії та перерозподіл колагенів визначає: низьку опірність судини до впливу гемодинамічних сил та напружень; розвиток аневризм сонних артерій; формування розривів та розшарувань.

Виявлено, що висока експресія матричної металопротеїнази-9 при каротидному атеросклерозі у макрофагально-лімфоцитарних інфільтратах у вогнищах атероматозу та неоваскуляризації призводить до деградації колагену I типу із заміною його на колаген III типу. Такі патоморфологічні зміни лежать в основі нестабільності бляшок – розвитку внутрішньобляшкових крововиливів, виразкування із емболічними ускладненнями. Встановлено, що синтез колагену I типу з низькою експресією колагену III типу та матричної металопротеїнази-9 визначає основу фіброзно-м’язових бляшок. Це забезпечує їх гемодинамічну стабільність та стійкий судинний стеноз.

На основі математичного моделювання в системі скінченно-елементного аналізу корозійних препаратів сонних артерій вперше описано феномен напружено-деформованого стану атеросклеротичних бляшок. Різниця модулів пружності м’якої та твердої бляшки порівняно із судинною стінкою створює умови для розриву м’якої бляшки та збільшення розмірів твердої бляшки. Завихрення потоків крові з утворенням ділянок застою, що виникає при наявності твердої бляшки, сприяє розвитку тромбів. Доповнено дані про розподіл гемодинамічних сил у системі сонної артерії – атеросклеротичні бляшки біфуркації сонної артерії призводять до повного блокування кровотоку взовнішній сонній артерії та зростання об’ємного кровотоку у ВСА майже на 30%.

Запропоновано класифікацію розширювання сонних артерій за двома типами: ізольоване із ураженням виключно внутрішніх сонних артерій при фібро-м'язовій дисплазії та поширене із переходом розширювання з аорти на внутрішні сонні артерії при синдромі Марфана та медіанекрозі аорти.

Вперше визначено характер взаємовпливів при поєднанні атеросклерозу, патологічних деформацій та фібро-м'язової дисплазії у внутрішніх сонних артеріях. При поєднанні атеросклерозу із патологічними деформаціями та фібро-м'язовою дисплазією, на відміну від ізольованого атеросклерозу, переважають неускладнені стабільні бляшки фіброзно-м'язової будови. Доведено роль атеросклерозу в прогресуванні патологічних деформацій – збільшення розмірів бляшки в ділянці біфуркації сонної артерії призводить до зростання об'ємного кровотоку у внутрішніх сонних артеріях з наступним збільшенням градієнту тиску та появи високих дотичних напружень у ділянці перегину, що призводить до загострення кута вигину та зростання виразності деформації. Це значно розширює уявлення про роль атеросклерозу у розвитку патологічних деформацій та дозволяє стверджувати, що атеросклероз є обтяжуючим фактором у прогресуванні деформацій. Доведено, що визначальна роль фібро-м'язової дисплазії у розвитку патологічних деформацій пов'язана із спільністю локалізації патологічного процесу в медії артерій. Водночас визначено, що при патологічних деформаціях на відміну від фібро-м'язової дисплазії патологічний процес охоплює не лише медію, але й адвентицію та периадвентиційний шар.

На основі комплексної оцінки стану ендотеліальних клітин та субендотеліального шару інтими, еластичних волокон та гладко-м'язових клітин медії, волокнистих елементів та судин мікроциркуляторного русла адвентиції та периадвентиційного шару сформовано критерії диференційної діагностики захворювань судин ший – атеросклерозу, патологічних деформацій, фібро-м'язової дисплазії і неспецифічного аорто-артеріїту.

Практичне значення одержаних результатів. Комплексне патоморфологічне дослідження дозволило створити алгоритм діагностики каротидної патології, що покращує якість патоморфологічної діагностики судинних захворювань ший. Аналіз розподілу гемодинамічних сил із визначенням напружено-деформованого стану судинної стінки в комплексі з особливостями патоморфологічної картини захворювань внутрішніх сонних артерій може бути використаний для створення нових методів реконструктивних операційних втручань, вибору тактики ведення та лікування хворих до та після операції.

На підставі даних комплексних клініко-патоморфологічних досліджень захворювань сонних артерій розроблено та отримано патенти на корисну модель: “Спосіб комплексної патоморфологічної діагностики деформацій внутрішніх сонних артерій” (Патент на корисну модель №105670, Україна. МПК G01N 33/48 (2006.01) Заявл. 30.10.2015. Опубл. 25.03.2016. Бюл. №6); “Спосіб виготовлення корозійних препаратів сонних артерій” (Патент №103783, Україна МПК 2015.01 A61B 16/00, G01N 1/28 (2006.1) G01N 1/30 (2006.01) A61B 5/02 (2006.01) Заявл. 20.07.2015. Опубл. 25.12.2015. Бюл. №24); “Спосіб патоморфологічної диференційної діагностики внутрішніх сонних артерій” (Патент на корисну модель

№106965, Україна. МПК G01N 33/48 (2006/01) Заявл. 07.12.2015. Опубл. 10.05.2016. Бюл. №9) та отримано Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №63929 від 5.02.2016. “Перелік основних патоморфологічних критеріїв диференційної діагностики захворювань внутрішніх сонних артерій”.

Результати дослідження впроваджені в навчальний процес профільних кафедр навчальних закладів України: ВДНЗУ “Українська стоматологічна академія” (м. Полтава), ДНВЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”, ВДНЗУ “Буковинський державний медичний університет”, ДНВЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України”, ДНВЗ “Ужгородський національний університет”, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та в практичну діяльність патологоанатомічних відділень: Чернігівської міської лікарні № 2, Ужгородської центральної міської лікарні, Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, Державного патологоанатомічного Центру України (м. Хмельницький), Чернівецького та Львівського обласних патологоанатомічного бюро.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним, самостійним дослідженням. Загальна ідея дослідження та консультативна допомога була запропонована професором, академіком НАМН України Дмитром Деонисовичем Зербіно. Нами визначено основні напрями дослідження, мету та завдання роботи, способи її досягнення. Весь клінічний та патоморфологічний матеріал, представлений у роботі, опрацьований здобувачем самостійно. Особисто проведено клініко-морфологічні співставлення, ґрунтовно узагальнено результати дослідження та сформульовано висновки. Електронно-мікроскопічні дослідження виконано за консультації ст.н.с. кафедри гістології, цитології та ембріології ЛМНУ к.біол.н. В.І. Ковалишина. Імуногістохімічні дослідження проведено на базі кафедри патологічної анатомії і судової медицини Запорізького державного медичного університету за консультації завідувача кафедрою д.мед.н., професора В.О. Туманського. Біомеханічне дослідження сонних артерій проведено на базі освітньо-наукового інституту наноструктур і біосистем Саратовського державного університету імені М.Г. Чернишевського за консультації ст.н.с. к.фіз.-мат.н. Д.В. Іванова. Корозійні препарати сонних артерій виготовлено за участі та консультації старшого лаборанта кафедри нормальної анатомії ЛМНУ Є.Ю. Максимчука. Автор висловлює подяку колегам за підтримку та допомогу в реалізації її творчих задумів.

Апробація результатів дисертації. За матеріалами, викладеними в дисертації, зроблено доповіді на 16 конгресах, конференціях та з'їздах: VIII з'їзд ВУЛТ, Івано-Франківськ (2005); I Національний конгрес лікарів внутрішньої медицини, Київ (2005); XLVIII підсумкова науково-практична конференція “Здобутки клінічної та експериментальної медицини”, Тернопіль (2005); XI Конгрес СФУЛТ, Полтава (2006); I Міжнародний конгрес судинних хірургів, Київ (2006); Всеукраїнська науково-практична конференція “Патологоанатомічна діагностика хвороб людини: здобутки, проблеми, перспективи”, Чернівці (2007); XII Конгрес СФУЛТ, Івано-Франківськ (2008); Конгрес серцево-судинних хірургів, Київ (2008);

Науковий конгрес “IV Пироговські читання”, присвячений 200-річчю М.І.Пирогова, V з’їзд анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України, Вінниця (2010); XIII Конгрес СФУЛГ, Львів (2010); Науково-практична конференція патологоанатомів України “Актуальні проблеми сучасної патоморфології”, Харків (2010); II съезд патолого-анатомов Республики Беларусь “Проблемы патоморфологической диагностики современных инфекций и других заболеваний”, Гомель (2011); XIV Конгрес СФУЛГ, Донецьк (2012); IV з’їзд судинних хірургів і ангіологів України за міжнародною участю, Ужгород (2012); Конгрес патологів України, Луганськ (2013); XII з’їзд ВУЛГ, Київ (2013); XV Конгрес СФУЛГ, Чернівці (2014); XIII Конгрес ВУЛГ, Одеса (2015).

Публікації. Результати роботи відображені у 57 опублікованих наукових працях – 31 стаття, з них 22 у журналах, рекомендованих ДАК України, (в тому числі 15 статей у журналах, включених до міжнародних наукометричних баз), шість статей – у зарубіжних виданнях, три статті – в інших виданнях; 22 роботи у матеріалах конференцій; три патенти на корисну модель та одне авторське право на твір.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 409 сторінках машинопису, складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 204 рисунками та 29 таблицями. Список використаних джерел містить 452 посилання, у тому числі на 322 зарубіжних авторів.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для встановлення та уточнення етіології, патогенезу, морфогенезу, клінічних та морфологічних особливостей захворювань сонних артерій проведено комплексне дослідження в кількох напрямках: 1) ретроспективне дослідження – вивчення архівного операційного матеріалу за 2000-2003 рр. – 11 спостережень; 2) проспективне дослідження – вивчення зібраного нами в 2004-2015 рр. операційного матеріалу – 669 випадків; 3) проспективне дослідження за 2004-2015 рр. автопсійного матеріалу – 55 випадків померлих із ПМК, зумовлених стенотично-оклюзійною патологією СА; 4) імуногістохімічне дослідження – 15 випадків операційного матеріалу; 5) ультрамікроскопічне дослідження (електронна мікроскопія) за 2013-2015 рр. – 10 випадків операційного матеріалу; 6) біомеханічне дослідження в системі скінченно-елементного аналізу “ANSYS” версія 15.0, у середовищі Workbench та в системі автоматизованого проектування SolidWorks 2008; 7) вивчення професійного маршруту – 50 хворих із захворюваннями СА; 8) вивчення 10 випадків насильницької смерті (контрольна група).

Ретроспективно був вивчений архівний матеріал – операційний матеріал Львівського обласного патологоанатомічного бюро (ЛОПАБ) за чотири роки (2000-2003 рр.). Власний матеріал – операційний матеріал ЛОПАБ та патологоанатомічного відділення Військово-медичного клінічного центру Західного

регіону (ВМКЦР) за 12 років (2004-2015 рр.). Загалом за весь період (2000-2015 рр.) було проаналізовано та досліджено операційний матеріал 680 хворих, прооперованих із приводу стенотично-оклюзійної патології СА у відділенні судинної хірургії Львівської обласної клінічної лікарні (ЛОКЛ) та клініці хірургії серця та магістральних судин ВМКЦР. Операційний матеріал склав 815 випадків, оскільки у 135 хворих оперативне втручання було проведено на обох СА у різний час.

Автопсійний матеріал включав 78 випадків померлих із ГПМК за 10 років (2004-2014 рр.). Серед захворювань, що зумовили розвиток інсульту екстракраніального генезу були АЗ – 12 випадків, синдром Гзелля-Ердгейма (кістозний медіанекроз) – 54 випадки, неспецифічний аорто-артеріїт (НАА) – три випадки, синдром Марфана – два випадки, ФМД ВСА – один випадок. Також проведено дослідження шести розтинів хворих із ФМД іншої локалізації. Проводилась детальна автопсія з врахуванням стану внутрішніх органів, СА, аорти та її основних гілок – коронарних, ниркових, черевного стовбура та інших із наступним стандартним дослідженням препаратів, забарвлених гематоксилином та еозинном. На основі даних історій хвороб було проведено вивчення клінічної картини захворювання. У всіх спостереженнях проводилось комплексне дослідження стінки артерій, яке включало: макроскопічне дослідження на всьому протязі судини, гістологічне, гістохімічне вивчення ділянок, взятих у місцях найбільшого ураження.

Імуногістохімічні дослідження з використанням первинних моноклональних антитіл до колагену I типу (клон RAH C11- 0,1), колагену III типу (клон RAH C33), колагену IV типу (клон CIV 22), інгібітора матриксних металопротеїнази-1 (TIMP-1), (клон 102D1), поліклональних антитіл до матриксної металопротеїнази-9 (ММРІ-9) (92 kDa Collagenase IV) було проведено у 15 випадках операційного матеріалу – по п'ять випадків при АЗ, ФМД, ПД ВСА, відповідно.

Ультрамیکроскопічне дослідження (електронна мікроскопія) стінки СА було проведено у 10 хворих, прооперованих із приводу оклюзійно-стенотичних захворювань СА в клініці хірургії серця та магістральних судин ВМКЦР за три роки (2013-2015 рр.).

Біомеханічне дослідження в системі скінченно-елементного аналізу “ANSYS” версія 15.0, у середовищі Workbench та у системі автоматизованого проектування SolidWorks 2008, включало створення біомеханічної моделі загальної сонної артерії (ЗСА) та ВСА з метою визначення напружено-деформованого стану судинної стінки та впливу гемодинамічних сил при АЗ, ПВ, ФМД та поєднаних захворюваннях СА.

Контрольна група включала 10 випадків насильницької смерті у віці 20-40 років. У всіх спостереженнях проведено комплексне вивчення СА: макроскопічне дослідження на всьому протязі, гістологічне, гістохімічне вивчення ділянок стінки аорти, взятих у стандартних місцях забору.

Для в'ясування взаємозв'язку між хронічним кумулятивним впливом важких металів (свинець, кадмій тощо) і розвитком захворювань СА у 50 хворих проведено аналіз професійного складу та професійного маршруту.

Статистичне дослідження отриманих даних виконано за допомогою прикладних програм MS Excel 2003, Statistica 7 та IBM SPSS Statistics 19 згідно з вимогами ДАК до аналізу медичних даних.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загальна характеристика операційного матеріалу

Операційний матеріал склав 815 випадків, кількість прооперованих – 680 хворих, із них 135 (19,8%) хворих прооперовані двічі (прооперовані обидві СА).

За нозологічним розподілом превалував АЗ – 286 хворих (42,1%), друге місце займає поєднання АЗ і ПД – 141 випадок (20,0%), третє місце – ФМД і ПД – 125 (18,4%), рідше зустрічається поєднання АЗ з ФМД і ПД – 84 хворих (12,4%). Достатньо рідко спостерігалися випадки “чистих” ПД – біля 4% (27 хворих) та “чистої” ФМД – 1,9% (дев'ять пацієнтів). Менше 1% становить поєднання АЗ з ФМД. Лише у двох випадках виявлено НАА (рис. 1).

За статевим розподілом захворюваннями СА хворіють переважно чоловіки – 431 (63,4%) випадків, жінки хворіють у 1,7 разів рідше – 249 (36,6%). Віковий розподіл хворих із ураженнями СА наступний: найчастіше хвороба виявляється у осіб старше 50 років – переважає вікова група 50-70 років – 466 (68,5%). Хворі до 50 років складають 119 (17,5%).

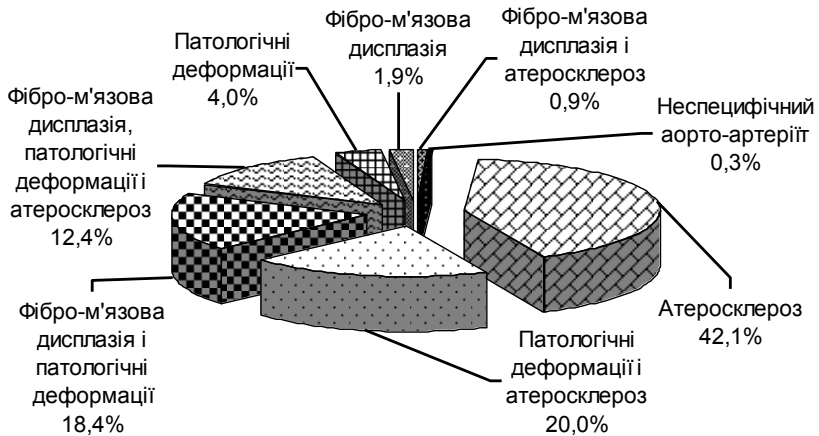


Рисунок 1 – Нозологічний розподіл захворювань сонних артерій

За локалізацією патологічного процесу: ураження обох ВСА склало 471 (69,3%) випадок, вся система ЗСА – 9,7%; права та ліва ВСА – з однаковою частотою по 8%. Інші локалізації сягали 0,3-1,5%.

Клінічно захворювання СА маніфестували різними видами ПМК. Серед клінічних симптомів переважали наступні: головокружіння, атаксія, зорові розлади (amaurosis fugax), кохлеарні порушення, головний біль, артеріальна гіпертензія, порушення стійкості і рухової активності, когнітивні розлади. Всі симптоми

є неспецифічними для захворювань каротидної зони. Характерними проявами визначено гемісферний та зоровий ішемічний синдром (*amaugosis fugax*). В половини прооперованих хворих спостерігалися транзиторні ішемічні атаки (ТІА) з неврологічними симптомами різного ступеня важкості тривалістю від декількох секунд до діб. Більше, ніж третина хворих (34,7%) мали перенесений ішемічний інсульт давністю від кількох тижнів до років. Близько 10% поступили в клініку із скаргами на різні види порушення зору: випадіння полів зору, зниження гостроти зору, відчуття стороннього тіла, мерехтінням перед очима. Ішемічні інсульти спостерігалися у 13 хворих (рис. 2).

Серед супутніх патологій виявлено гіпертонічну хворобу та артеріальні гіпертензії, ішемічну хворобу серця, атеросклероз інших судинних басейнів, остеохондроз шийного відділу хребта та цукровий діабет. Практично у кожного хворого діагностовано артеріальну гіпертензію чи гіпертонічну хворобу, у кожного третього пацієнта – ішемічну хворобу серця, шийний остеохондроз чи ішемічну хворобу серця. 43 пацієнти страждали на цукровий діабет. У 80% спостерігалися поєднання вищеперелічених захворювань.

Діагноз каротидного стенозу встановлювався при проведенні сонографічного дослідження брахіоцефальних артерій. Оперативне втручання виконувалося у всіх випадках досліджуваних хворих. Найчастішими видами операцій були каротидна ендартеректомія та резекція із редресацією СА (по 30%).

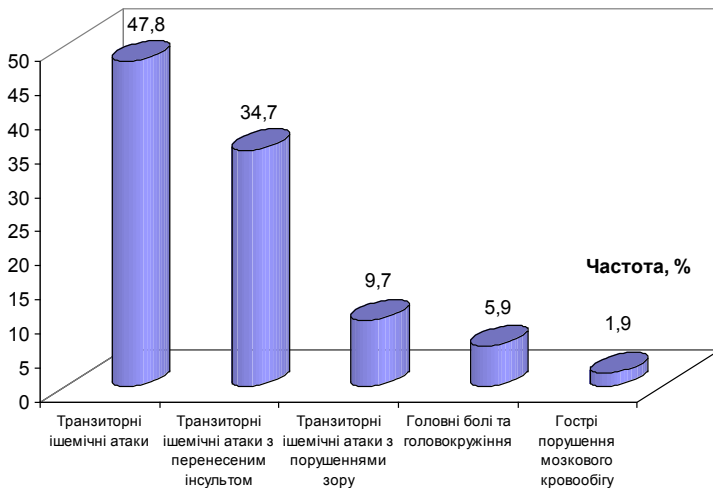


Рисунок 2 – Клінічні прояви захворювань сонних артерій

Згідно теорії Д.Д. Зербіно (Зербіно Д.Д., 2001) про вплив ксенобіотиків на судинну стінку, важкі метали пошкоджують м'язово-еластичний каркас артерії й призводять до таких судинних захворювань, як артеріосклероз, артеріальна гіпертензія, медіанекроз аорти. Доведено, що токсичний вплив кадмію, марганцю,

свинцю призводить до масивного еластолізісу медії внаслідок активізації еластаз, і розвитку аневризм аорти. Важкі метали, що містяться в сигаретах, призводять до незворотних змін в коронарних артеріях, розвитку артерioskлерозу та інфарктів міокарду в пацієнтів до 40 років. Нами у 50 хворих з атеросклеротичним ураженням ВСА було проведено аналіз професійного складу та професійного маршруту. Виявлено, що всі хворі були курцями із багаторічним стажем (10-20 років), випалювали за день 1,5-2 пачки сигарет та постійно контактували із токсичними сполуками.

Клініко-патоморфологічні прояви атеросклерозу сонних артерій. Серед прооперованих АЗ був виявлений у 286 (42,1%) хворих. Кількість чоловіків у вісім разів перевищувала кількість жінок (чоловіків 255, жінок 31). Вік пацієнтів коливався від 34 до 83 років. Найчастіше АЗ виникав у осіб віком 50-70 років – 209 (73,0%) хворих. Характерною локалізацією каротидного атеросклерозу є обидві внутрішні сонні та рідше загальні сонні артерії. Типово уражається біфуркація зовнішніх сонних та початкові відділи внутрішніх сонних артерій. Ультразвуковими особливостями атеросклеротичних бляшок (АБ) сонних артерій є напівциркулярне поширення, розміри близько 15-20 мм, гетерогенна структура із перевагою гіпоехогенного чи гіперехогенного компоненту. Прояви клінічної картини АЗ корелювали із ступенем стенозу ($r=0,87$, $p<0,05$). Субтотальний стеноз та оклюзія (90-100%) – найчастіший вид ураження СА, що клінічно маніфестував ТІА та ГПМК, які виникають практично із однаковою частотою.

Ультразвуковий аналіз поверхні бляшки продемонстрував, що рівна (гладка) поверхня бляшки була виявлена у 21,5% хворих, у 40% – нерівна поверхня покритишки. Порушення цілісності покритишки проявлялися розпадом та надривами покритишки, виразкуванням поверхні та внутрішньобляшковими крововиливами з руйнуванням покритишки. Ці зміни спостерігалися в 21% обстежень. Оклюзія судинного просвіту визначалася в 15%.

Макроскопічні характеристики бляшок демонструють, що серед видалених бляшок переважали склерозовані та кальциновані бляшки, без дефектів покритишки ($p<0,05$) (рис. 3). АБ із дефектами, розпадом та виразкуванням визначалися у третині випадків ($p<0,05$). Внутрішньобляшкові крововиливи (близько 17%) включали розшарування бляшки із відривами покритишки та без пошкодження покритишки. У третині випадків спостерігався пристінковий чи обтуруючий тромбоз. При порівнянні характеристик бляшки у правій та лівій сонних артеріях не визначено особливих відмінностей ($p>0,05$).

Проаналізована патоморфологічна структура 328 АБ обох ВСА. В бляшках переважали такі компоненти, як склероз, гіаліноз, кальциноз, атероматоз, скупчення пінистих макрофагів та лімфоцитів, плазморагії. Фіброзно-м'язові бляшки спостерігалися у 26 (7,9%) випадках та склалися із поєднання дифузного фіброзу із проліферацією м'язових волокон. У таких АБ були відсутні ліпідні компоненти. М'язові волокна розташовувалися впорядковано або хаотично, формуючи переплетені пучки. Фіброзно-м'язова проліферація поширювалась на всю товщу судинної стінки, займаючи медію та адвентицію. У п'яти випадках виявлені м'язові бляшки, побудовані з проліферуючих м'язових волокон та гладко-м'язових клітин (ГМК).

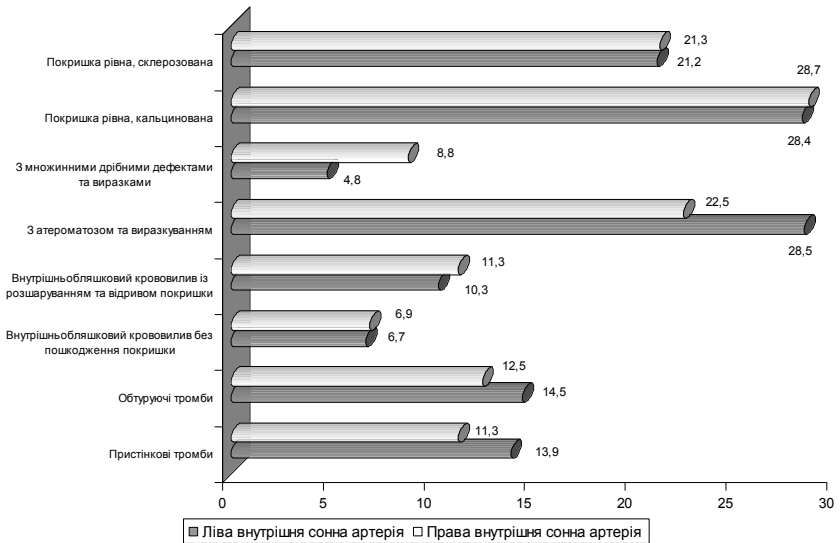


Рисунок 3 – Характеристика поверхні бляшки сонних артерій

Атероматоз спостерігався у 231 (70,4%) ускладнених АБ. Виразність атероматозу коливалася у кількісному відношенні: в 51 біоптаті він займав невеликі ділянки в поверхневих чи більш глибоких шарах бляшки. У половині випадків атероматоз був доволі виражений, сягав до половини площі бляшки і розташовувався в її глибоких шарах. У 28 випадках атероматоз був практично дифузним, складав основну масу бляшки. У таких АБ руйнування атероматозних мас завершувалося внутрішньобляшковими розривами із відшаруваннями великих фрагментів бляшки у просвіт ВСА. Виразність атероматозу пов'язана з некрозом в бляшці ($r=0,5$, $p<0,05$), та скупченням макрофагів в бляшці ($r=0,56$, $p<0,05$). Наявність новоутворених судин в бляшці тісно корелює з крововиливами в бляшку ($r=0,82$, $p<0,05$), виразністю гемосидерозу ($r=0,63$, $p<0,05$) та скупченням сидерофагів в бляшці ($r=0,59$, $p<0,05$). Виразність набряку в бляшці тісно пов'язана з наявністю некрозу ($r=0,65$, $p<0,05$). Найтісніший зв'язок між окремими значеннями характеристик морфологічної структури бляшки виявлено між скупченням сидерофагів та виразністю гемосидерозу ($r=0,93$, $p<0,05$). Клітинна інфільтрація в бляшках спостерігалася у 240 (73,1%) випадках. Серед інфільтрату переважали ксантомні клітини, лімфоцити, гістіоцити та фібробласти. Піністі макрофаги були найчастішими клітинами в інфільтратах. Вони формували значні вогнища або дрібновогнищеві скупчення. Макрофаги локалізувалися на межі з вогнищами атероматозу та волокнистих елементів у поверхневих та глибоких шарах бляшок. В 134 (40,8%) біоптатах спостерігалась велика кількість пінистих макрофагів, у 82 (25%) – помірні скупчення ($p<0,05$). У половині АБ виявлені лімфоцити. В третині бляшок вони спостерігалися поблизу новостворених судин, серед макрофагальних

інфільтратів, як в поверхневих, так і в глибоких шарах бляшок. Лімфоцити в АБ визначалися в вигляді невеликих скупчень клітин 90 (27,4%) випадків, у вигляді значних скупчень – в 63 (19,2%).

В клітинному інфільтраті в зонах атероматозу спостерігався високий рівень експресії ММП-9. Інтенсивна гранулярна цитоплазматична експресія визначалася в макрофагах та лімфоцитах. Активність ММП-9 в досліджуваних бляшках корелювала із збільшенням в них запальної клітинної інфільтрації ($p < 0,05$). В ділянках клітинної інфільтрації із високою експресією ММП-9 експресія ТІМР-1 була негативною. Новоутворені судини у бляшках були виявлені у 94 (28,6%) випадках операційного матеріалу. Судини розташовувалися в поверхневих і глибоких відділах бляшок і мали різну будову. За особливостями будови нами виділені три типи судин – синусоїдного, капілярного та замикаючого типів. Судини синусоїдного типу різного діаметру переважали у поверхневих відділах, частина їх локалізувалася у крайових відділах бляшок, тобто на межі зі збереженою чи мало зміненою внутрішньою оболонкою ВСА. Більшість таких судин розташовані по довжині судини та іноді з'єднувалися з судинним просвітом. У третині випадків серед тонкостінних судин синусоїдного типу спостерігалися судини капілярного типу. Вони розташовувалися групами, безпосередньо біля внутрішньобляшкових гематом та вогнищ гемосидерозу. Третій тип судин у ділянках неоваскуляризації мав будову замикаючих артерій із товстими, відносно їх просвітів, стінками за рахунок проліферації ГМК і еластичних волокон. У дев'яти випадках у судинах замикаючого типу виявлено ознаки фібриноїдного некрозу із вираженим набряком прилеглих тканин, у 12 (3,6%) АБ – склерозу із облітерацією просвітів судин. До окремих замикаючих артерій безпосередньо прилягали групи капілярів та синусоїди. У 20 (6,1%) бляшках виявлена значна кількість тонкостінних судин, у 28 (11,7%) – помірна кількість, у 60 (18,3%) – поодинокі судини; замикаючі артерії у всіх бляшках були поодинокими. У 52 (15,8%) АБ спостерігалася близьке розташування артерій замикаючого типу та тонкостінних судин, що передбачає формування в бляшках артеріоло-венулярних анастомозів. Артерії замикаючого типу, вірогідно, формуються у зв'язку з тим, що кров поступає в судини бляшки із просвіту ВСА, тобто з ділянки високого тиску. Можна припустити, що артеріоло-венулярні анастомози можуть здійснювати шунтуючу функцію – скид крові в ділянку низького тиску, тобто в тонкостінні судини.

Неоваскуляризація в бляшці мала пряму кореляцію із внутрішньобляшковими крововиливами ($r = 0,89$; $p < 0,05$). Внутрішньобляшкові крововиливи спостерігалися у 118 (36%) випадках. Вогнища крововиливів були різних розмірів та поширення: дрібними – у 45 (13,7%) бляшках та великовогнищевими – у 73 (22,2%). Дрібновогнищеві крововиливи локалізувалися переважно у глибоких шарах АБ та не порушували її цілісність, хоча призводили до збільшення її об'єму та прогресування стенозу. Великовогнищеві крововиливи у 70 (21,3%) випадках ускладнювалися розшаруванням бляшки – спостерігалися множинні чи поодинокі внутрішні розриви зі значною розшаровуючою гематомою, що у 63 (19,2%) випадках завершилися частковим

або повним відривом фрагментів бляшки. Інтрамуральні гематоми із розшаруванням бляшки та відривом її фрагментів формували множинні зони розшарування. Це призводило до розвитку багатоповерхового розшарування із втягненням у процес поверхневих і глибоких шарів бляшки. Організовані крововиливи спостерігалися в 53 (16,1%) АБ. Сидерофаги та вогнища гемосидерозу розташовувалися в глибоких ділянках, при цьому в 45 бляшках вони визначались поблизу чи навколо новоутворених судин. Поодинокі скупчення сидерофагів виявлені в 20 (6,1%) бляшках, розташовувалися дифузно чи у вигляді невеликих груп серед волокнистих елементів. Значна та помірна кількість сидерофагів виявлена відповідно в 28 (8,5%) та п'яти бляшках ($p < 0,05$). Між скупченням сидерофагів та вираженістю гемосидерозу виявлено найтісніший зв'язок ($r = 0,93$, $p < 0,05$).

Патогенез крововиливу в бляшку залишається не повністю з'ясованим. Судини замикаючого типу формуються у зв'язку з тим, що кров поступає в судини бляшки із ділянки високого тиску ВСА, і при цьому артеріоло-венулярні анастомози здійснюють шунтуючу функцію. При недостатній функції замикаючих судин недемпінгований високий внутрішньоартеріальний тиск може передаватися безпосередньо на тонкостінні судини бляшки – джерело крововиливів. Основою для даного припущення є виявлення скупчень сидерофагів навколо таких судин. Запропонований механізм внутрішньобляшкового крововиливу може реалізовуватися при коливаннях системного артеріального тиску, особливо при його підвищенні. До ознак впливу артеріальної гіпертензії доцільно віднести й вищеописані нами зміни судин – гіаліноз, плазморагії, вогнища набряку та некрозу. Біля вогнищ набряку, як правило, спостерігалися новоутворені судини. Це дає можливість зробити припущення про участь тонкостінних судин у виникненні набряку у бляшках при різкому підвищенні їх проникливості.

Аналіз експресії I, III та IV типів колагену при каротидному АЗ показав наступне. В ускладнених атероматозних бляшках експресія колагену I типу помірна та переважає в глибоких шарах АБ. Імунопозитивні депозити колагену розташовувалися в товщі або поблизу запальних інфільтратів – між скупченнями пінистих клітин та лімфоцитів. Експресія колагену III типу в атероматозних бляшках інтенсивна і неоднорідна. Імунопозитивні депозити колагену III типу переважали у поверхневих шарах АБ поза вогнищами атероматозу і запальної інфільтрації. В глибоких шарах в межах вогнищ атероматозу та запального інфільтрату експресія колагену III типу помірна і місцями слабо виражена. В фіброзно-м'язових бляшках експресія колагену I типу – виразна, практично дифузного поширення. Імунопозитивні депозити колагену I типу розташовуються по всій протяжності бляшки. Експресія колагену III типу слабка у всіх шарах бляшки. Експресія колагену IV типу в бляшках як атероматозних, так й фіброзно-м'язових суттєво не відрізняється. Вона слабо виражена, неоднорідна, переважає в глибоких шарах бляшки на межі із незміненими шарами судинної стінки.

Аналіз результатів ультразвукового обстеження та морфологічного дослідження вказує на ряд розбіжностей. Проведено вивчення патоморфологічної структури АБ ВСА і порівняння її з даними ультразвукового дослідження (УЗД) з метою виявлення компонентів АБ, які визначають відповідні ехографічні ознаки, а також причин невідповідності ультразвукової та патоморфологічної картини АБ. При проведенні співставлень враховувалася ступінь виразності структурних компонентів бляшок, що могли вплинути на формування ехо-сигналу. Серед них: вогнища запальної інфільтрації, новоутворені судини, внутрішньобляшкові крововиливи та організовані гематоми, ділянки фіброзу, вогнища атероматозу та кальцинозу. Невідповідність морфології та інструментальної діагностики виявлено лише в 13%. Найвищий рівень невідповідності структур виявлений у групах АБ гетерогенної будови. Основну проблему при УЗД створюють гіпоехогенні компоненти – великі вогнища атероматозу, масивні скупчення ксантомних клітин, велика кількість новостворених судин, некроз і набряк волокнистих структур, що переважають над гіперехогенними компонентами (фіброз, кальциноз). Багатокомпонентність бляшок ускладнює їх діагностику. Розміри, глибина та протяжність кожного складника може значно видозмінювати загальну ехографічну картину АБ.

Дослідження напружено-деформованого стану судинної стінки та гемодинаміки (в системі скінченно-елементного аналізу “ANSYS”) при каротидному АЗ включало розрахунок моделі з атеросклеротичним стенозом ЗСА та моделі із атеросклеротичним стенозом біфуркації ЗСА та початкових відділів ВСА із заданими характеристиками АБ як м’якої, так і твердої за структурою. Напружено-деформований стан м’якої бляшки істотно відрізняється від твердої, що створює умови для розриву м’якої бляшки під впливом тиску крові та коливань напруги зсуву. Різниця напруг між твердою бляшкою та незміненою судиною при каротидному стенозі створює додаткові потоки та завихрення, які нарастають пропорційно до збільшення розмірів бляшки. Такий стан може мати пряме відношення до розвитку пристінкових тромбів.

Лінії току характеризують напрям швидкості крові. Течія крові істотно прискорюється в місці звуження судини, тобто, в ділянках розташування АБ. За аналогією із здоровими судинами, течія крові сповільнюється в ампулі ВСА внаслідок локального анатомічного розширення судини. Швидкість течії крові в ЗСА при АЗ сягає 6,09-8,00 м/с, що перевищує показники в нормі практично в 1,3 рази. Це негативно відображається на показниках течії крові в ампулі та початкових відділах ВСА. Течія крові в даній ділянці при АЗ ЗСА сповільнюється порівняно з нормальною судиною майже в 2 рази. Так, у здоровій судині течія крові в ділянці ампули ВСА в середньому дорівнює 3,860-4,107 м/с, тоді як при АЗ ЗСА – 2,56-1,03 м/с. Це створює сприятливі умови для розвитку атеросклеротичного ураження ВСА. Отже, навіть такі невеликі стенози ЗСА, розташовані достатньо далеко від біфуркації, мають вплив на розподіл кровотоків між гілками внутрішньої та зовнішньої сонної артерій. Якщо ж стеноз буде розташовуватися ближче до біфуркації, і/або його величина зміниться в сторону збільшення, то зміни гемодинамічної картини будуть більш істотними. Слід також зазначити, що жорсткість та густина АБ практично не впливали на об’ємні кровотоки у ВСА та зовнішній СА.

Аналіз векторного поля швидкостей руху крові та картини ліній току при АЗ ВСА характеризується повним блокуванням зовнішньої сонної артерії (ЗоСА). Після біфуркації в ЗоСА потік крові практично зупиняється – в судині не спостерігається істотного руху крові як у випадку м'якої, так і у випадку твердої бляшки. Тобто бляшка такої конфігурації призводить до майже повного блокування кровотоку в ЗоСА та зростання об'ємного кровотоку в ВСА майже на 30%. Це призводить до негативних змін мозкової гемодинаміки. Завихрення потоків та утворення ділянки застою в ампулі ВСА створює умови для подальшого прогресування бляшок.

Клініко-патоморфологічні особливості патологічних деформацій сонних артерій. ПД ВСА виявлені в 377 (55,4%) хворих. Спостерігалось поєднання ПД з іншими захворюваннями: найчастіше (37,4%) – із АЗ; у третині випадків (33,1%) – із ФМД; у 22,3% – із ФМД та АЗ. ПД без поєднаної патології зустрічалися – в 27 хворих (7,2%). Виявлено, що ПД ВСА – це захворювання, що проявляється в трьох формах: ізольовані ПД (27 випадків), поєднані із АЗ (141 випадків) та поєднані із ФМД (125 випадків). Ізольовані деформації виникають у чоловіків та жінок до 30 років із однаковою частотою, клінічно проявляються ТІА, часто поєднуються із деформаціями інших артерій – загальними сонними, хребтовими, нирковими артеріями. Типово уражаються початкові відділи обох ВСА. Характерним типом деформацій є петлеподібні (40,5%) і гачкоподібні вигини (33,3%). При поєднанні ПД з АЗ захворювання характерне для чоловіків 50-70 років. Клінічні прояви включають рівне співвідношення ТІА та інсультів ($p < 0,05$). Характерною локалізацією деформацій є дистальні сегменти обох ВСА, перед входом в череп. Найчастішим типом ПД є кінкінги (81,6%): подвійні кутові вигини, S- та Z-подібні вигини із різним ступенем гостроти кутів. Поєднання ПД з ФМД виникає у жінок 40-60 років, клінічно проявляється ТІА. Типово уражаються початкові відділи обох ВСА. Характерним типом деформацій є кінкінги (78,3%), в третині випадків виникають петлеподібні та гачкоподібні вигини. Можливі множинні деформації із ураженням ВСА й інших артерій – ниркових, загальних сонних, хребтової (табл. 1).

Таблиця 1 – Порівняльна характеристика трьох форм патологічних деформацій

Ознака	Ізольовані ПД	ПД поєднані із АЗ	ПД поєднані з ФМД
Стать	чоловіки та жінки із однаковою частотою	чоловіки	жінки
Вік	до 30 років	50-70 років	40-60 років
Клініка	ТІА	рівне співвідношення ТІА та інсультів	ТІА
Локалізації	початкові відділи обох ВСА	дистальні сегменти обох ВСА	початкові відділи обох ВСА
Тип деформації	петлеподібні (40,5%) і гачкоподібні вигини (33,3%)	кінкінги (81,6%): подвійні кутові вигини, S- та Z-подібні вигини	кінкінги (78,3%), петлеподібні та гачкоподібні вигини (27,1%)
Поєднання із деформаціями інших артерій	Характерно – із нирковими, загальними сонними, хребтовою	Не характерно	Характерно – із нирковими, загальними сонними, хребтовою

Найчастіший тип ПД за даними УЗД – кінкінг (подвійні кутові вигини) – 214 випадків (77,5%), на другому місці петлеподібні вигини (коулінг) – 33 (11,9%), на третьому кутові або гачкоподібні – 25 (9,1%). В двох випадках виявлено поєднання S-подібних вигинів з петлеутворенням, по одному спостереженню C- та дельтоподібного вигинів (табл. 2).

Таблиця 2 – Частота різних типів патологічних вигинів

№ з/п	Тип патологічного вигину	Частота	
		абс.	%
1.	S-, Z- подібний, подвійний кутовий (кінкінги)	214	77,5
2.	Петлеподібний	33	11,9
3.	Кутовий (гачкоподібний)	25	9,1
4.	Поєднання S- і петлеподібного	2	0,7
5.	C-подібний	1	0,4
6.	Дельтоподібний	1	0,4
Разом		276	100

При аналізі розподілу різних типів ПД ВСА в кожній з нозологічних груп спостерігалася наступна картина. Беззаперечний лідер у всіх групах, крім ізольованих ПД, – кінкінги, що складали 80% і більше. Характерними для ізольованих ПД були коулінги (петлеподібні вигини) – 40,5% та гачкоподібні (кутові) вигини – 33,3%, кінкінги сягали 22,2%. При поєднанні ПД з ФМД кількість кінкінгів зростала до 78,3%, кількість коулінгів та гачкоподібних вигинів дещо зменшувалася – до 16,3% та 4,3%, відповідно.

Аналіз гостроти кутів у 152 хворих показав, що переважали гострі кути (до 90°) – 93%. Прямі кути (90°) та тупі кути (100° і більше) складали всього 7%. Серед гострих кутів найпоширенішими є кути 80-90°, 51-60° та 41-50° – по 16-25%. Рідше спостерігалися кути 21-30° – близько 14%. Найчастіше проксимальний та дистальний кути за значеннями гостроти були однаковими або відрізнялися на 10-15°. Прямі залежності гостроти кута від захворювання (ПД, ФМД, АЗ) не виявлено ($r=0,34$; $p>0,05$).

Патоморфологічно виявлено, що для ПД ВСА характерні вогнищеві хаотичні розростання сполучної тканини із переважною локалізацією в адвентиції та периадвентиційному шарі, які проникаючи між м'язовими волокнами ведуть до тотальної втрати еластичного каркасу медії. Процеси сполучнотканинної трансформації найбільше виражені в куті вигину (перегині) та проксимальній частині судинного відрізка вигину. В дистальній частині судини – виражена атрофія м'язово-еластичного каркасу із витонченням стінки. Цей дисбаланс врівноважується розростаннями рихлої сполучної тканини в адвентиції та периадвентиційних шарах. В 38 (16%) випадках гострокінцевих вигинів (кут менше 30°) – спостерігався ефект “схлопування”. В периадвентиційних шарах відрізків судини, які утворювали кут, розвивався виражений фіброз, що стягував ці відрізки, формуючи ще більш гострий кут. Прогресування фіброзу поєднувалося з атрофічними змінами еластичного

каркасу медії дифузно-вогнищевому характеру. У всіх випадках визначалися незворотні зміни еластичного каркасу. Спостерігалися множинні ділянки еластолізу, дистрофічні зміни еластичних волокон (ЕВ) – фрагментації, витончення та гіпохромія, місцями з формуванням грудок грубих гіперхромних волокон. Майже в половині випадків (110) виявлено нерівномірне набухання ЕВ вогнищевому характеру з розгортанням їх у вигляді стрічок на значному протязі. Внутрішня еластична мембрана зазнавала у 198 (83,5%) випадках значних перетворень. Вона була відсутня або значно фрагментована, із ділянками розривів та розшарування тонких гіпохромних ЕВ. У 45 (18,9%) випадках внутрішня еластична мембрана була фрагментована, її уривки мали вигляд широкої гіперхромної стрічки, побудованої з щільних сплєтених гіперхромних ЕВ. Зовнішня еластична мембрана не визначалася. Незворотні зміни м'язових волокон проявлялися фрагментацією, набуханням, розволокненням. Правильна їх орієнтація була повністю порушена за рахунок розростання між ними тяжів сполучно-тканинних волокон. Останні формували різнонаправлені пучки, що мали кільцеподібну та куцоподібну форму або вигляд стрічок. Таким чином відбувалося зменшення кількості м'язових волокон та наростання об'єму сполучної тканини. Фібозна трансформація включала неоднорідні розростання сполучної тканини із переважною локалізацією в адвентиції та периадвентиційному шарі, які також захоплювали медію, проникаючи між м'язовими волокнами з тотальною втратою еластичного каркасу медії. Описані зміни охоплювали всю товщу медії, формуючи шар компактної фібротизованої тканини. Процеси фіброгенезу були найбільш вираженими в зовнішніх шарах медії на межі з адвентицією. В адвентиції у всіх спостереженнях виявлено дифузний фіброз із розростаннями різнонаправлених пучків сполучної тканини, що в 152 (64,1%) випадках вклинювалися в медію та проростаючи крізь неї, сягали інтими. Периадвентиційний фіброз спостерігався в 230 (97%) випадках.

Аналіз експресії колагенів вказує на високу експресію колагену I типу в нижніх шарах медії на межі із адвентицією, власне в адвентиції та периадвентиційних шарах. Експресія колагену III типу – високої інтенсивності, у вигляді дифузно-вогнищевих відкладень із зростанням вираженості експресії від інтими до адвентиції. В інтимі експресія – вогнищева й помірна, в медії – вогнищево-дифузна, значна, в адвентиції – дифузна та висока. Експресія колагену IV переважала в медії. Виразні відкладення колагену IV типу виявлені в середній та нижній третині медії на межі з адвентицією. Саме тут експресія – високої інтенсивності, дифузного поширення. В інтимі експресія колагену IV типу – помірна. В адвентиції та периадвентиційному шарі – слабка, практично відсутня. Такий розподіл експресії колагенів забезпечував незворотність деформації та достатню опірність судини до впливу гемодинамічних сил. Рівень експресії ММП-9 при ПД ВСА – слабкий, дифузно-вогнищевому поширення. Гранулярна цитоплазматична експресія визначалася у ГМК середніх та нижніх шарів медії ближче до межі із адвентицією. Експресія ТІМП-1 негативна. Позитивна експресія ММП-9 та негативна експресія ТІМП-1 вказує на їх вірогідну роль у процесах фіброзно-м'язової трансформації при ПД ВСА.

Дані електронно-мікроскопічного дослідження стінки ВСА при ПД демонструють активне фібротизування судинної стінки із дезорганізацією ЕВ та дистрофічними змінами м'язових волокон, що охоплює всі шари судини. Характерним є зменшення кількості ГМК медії, виражена фрагментація та розволокнення ЕВ із множинним еластолізисом, вогнища мукоїдного набухання колагенових волокон, формування щільних компактних фібротизованих тяжів різних типів, виражений фіброз адвентиції із захопленням медії та частково інтими.

Дослідження напружено-деформованого стану судинної стінки та гемодинаміки при патологічних деформаціях включало побудову тривимірних моделей ПД ВСА із різними кутами перегину 30° , 60° , 90° , 130° в системі автоматизованого проектування на основі корозійних препаратів та даних УЗД. Необхідно відзначити появу градієнту тиску в поперечному перерізі судини в ділянці перегину. Градієнт тиску утворюється внаслідок відповідного профілю потоку крові, який формується деформацією русла течії крові. Найбільший градієнт тиску виникає при кутах перегину 60° та 30° – 2,31 та 2,14 Па, відповідно. Різниця між максимальними тисками в перерізі для кутів 130° та 30° складає до 100%. Це означає, що значення відрізняються в два рази, тобто максимальний тиск для ПД з кутом 30° досягає 2,14 Па, а для кута 130° складає не більше 1,00 Па. Картина градієнту найбільш показова для кута в 30° . На зовнішній стінці перегину тиск набуває найвищих значень (2,41 Па), а на внутрішній стінці – найменших, від'ємних (-1,58 Па). Такий градієнтний розподіл тиску в перегині може сприяти загостренню кута та призведе до більш вираженого кута перегину.

Отже, прогнозована деформація судини має місце внаслідок наявності градієнта тиску в перегині. Звідси випливає, що тиск крові намагається розтягнути судину в напрямі стрілок (рис. 3), тобто стиснути її, зробивши кут перегину більш гострим. Таку прогнозовану ситуацію можна визначити як еволюцію перегину, яка буде характеризуватися поступовим зменшенням кута перегину, а отже збільшенням виразності деформації.

Аналіз об'ємного кровотоку при ПД ВСА із різними кутами перегину свідчить про те, що кути 30° і 60° є найбільш гемодинамічно несприятливими, характеризуються зменшенням об'ємного кровотоку в ВСА до 40 % і більше. Наявність в ділянці перегинів 30° і 60° зворотних потоків крові та завихрення створює сприятливі умови для застою крові та розвитку тромбозу. При цих кутах з'являються потоки крові із коливанням показників їх швидкості – від 1,74 до 7,8 м/с, що створює значну різницю між ними – до 3,4 Па. Найбільш гемодинамічно сприятливим є кут перегину 130° , при якому відсутні зворотні потоки та завихрення крові, градієнт тиску мінімально виражений. У випадку кута 90° невеликі за протяжністю ділянки відривної течії виникають у ділянці перегинів. Різниця між швидкістю потоків крові в даному випадку менш значна – 1,7 Па, коливання швидкості току крові – від 1,70 до 3,40 м/с, що створює лише невеликі ділянки завихрення.

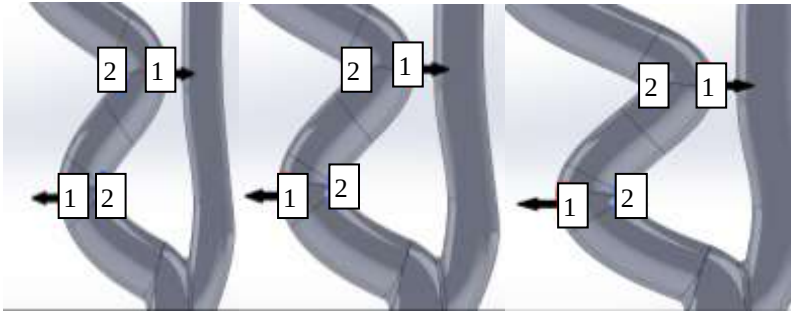


Рисунок 4 – Прогнозована деформація судини (цифрою 1 позначено максимуми тиску крові у перетині перегинів, цифрою 2 – мінімуми тиску)

З метою визначення АЗ в патогенезі ПД ВСА було проведено аналіз характеристики ехо-структури АБ. Досліджено 225 хворих із поєднанням атеросклерозу та патологічних деформацій, що включали 141 випадок групи атеросклерозу і деформацій та 84 випадки групи поєднання атеросклерозу, деформацій та фібро-м'язової дисплазії. Дані про УЗ-структуру вдалося вивчити в 342 бляшках, видалених з обох ВСА (170 з правої та 172 з лівої внутрішніх сонних артерій). Аналіз ультразвукової та морфологічної структури АБ в групі поєднання ПД із АЗ виявив, що типовими є напівциркулярні однорідні гіпоехогенні “м'які” бляшки, протяжністю 30-40 мм, що локалізувалися в ділянці біфуркації СА ($p < 0,05$). Серед типів АБ фіброзно-м'язові бляшки складали 108 (47,2%) випадків, АБ із перевагою атероматозу – 83 (36,2%), петрифіковані АБ – 38 (16,6%). Порівняння морфологічної структури бляшки при каротидному атеросклерозі та при поєднанні АЗ із ПД ВСА свідчить про більш низьку частоту ускладнень та перевагу бляшок фіброзно-м'язового типу. Порівняння даних групи ізольованого каротидного АЗ із групою поєднання АЗ і ПД ВСА дало нам можливість виявити наступне. Типовою локалізацією як при каротидному АЗ, так і при поєднанні АЗ із ПД ВСА, є біфуркація сонної артерії, тобто наявність деформацій не впливає на розташування бляшок. Попередньо нами було доведено, що саме ампіла (біфуркація) ВСА є слабким місцем – типовою локалізацією АБ. Встановлено, що ПД у поєднанні з АЗ розвиваються у хворих після 60 років. Саме у такому віці починається активна клінічна маніфестація АЗ. Проведене клінічне, морфологічне та біомеханічне дослідження дозволяє припустити, що АЗ при вигинах є вторинним “віковим” процесом, який розвивається незалежно від наявності у хворого деформації. Роль АЗ у ПД ВСА полягає у посиленні та швидшому прогресуванні вже наявної деформації. Атеросклеротичний стеноз біфуркації за отриманими нами даними призводить до підвищення об'ємного кровотоку в ВСА на 30%, що збільшує градієнт тиску в ділянці кута вигину і тим самим сприяє його загостренню. Наявна у хворих на ПД ВСА артеріальна

гіпертензія ще більше посилює цей ефект. Тому більшість вигинів стають симптоматичними з появою каротидного АЗ. Можна спрогнозувати такий розвиток подій: хворий із вродженим кутом до 130° є безсимптомним тривалий час – орієнтовно до 40-60 років. Розвиток АЗ із збільшенням розмірів бляшки у ділянці біфуркації сонної артерії призводить до зростання об'ємного кровотоку у ВСА з наступним збільшенням градієнту тиску та появи високих дотичних напружень у ділянці перегину. Це спричиняє загострення кута вигину та зростання виразності деформації – тобто до переходу в кут 90° , а можливо й далі у 60° , що вже матиме клініку ПМК і покази до оперативного втручання. Отже, це дозволяє нам стверджувати, що АЗ є обтяжуючим чинником у прогресуванні деформацій, що дає можливість позитивно відповісти на поставлене на початку нашого дослідження питання – чи може вроджена ПД перейти у набуту? Так, може – і проведені морфологічне та біомеханічне дослідження підтверджують це. Крім цього результати наших досліджень ставлять під сумнів існування набутих ПД, як окремого виду даного захворювання. Отже, можемо стверджувати, що ПД – це вроджене захворювання, що має дизембріогенетичне походження, клінічно проявляється у осіб 40-60 років у зв'язку із зростанням виразності деформації внаслідок прогресування АЗ. Додатковим аргументом на користь цього є відсутність специфічних патоморфологічних змін у вигині при різних його клінічних формах (ізолювані ПД, ПД і АЗ, ПД і ФМД).

Клініко-патоморфологічні особливості фібро-м'язової дисплазії сонних артерій. ФМД виявлена в 224 (32,9%) хворих. Спостерігалось поєднання фібро-м'язової дисплазії з іншими захворюваннями: в половині випадків (55,8%) – з деформаціями; рідше (37,5%) – з АЗ та деформаціями; в 2,6% – АЗ. Ізолювана ФМД зустрічалася рідко – в дев'яти хворих (4,2%). Це захворювання клінічно проявлялося у жінок від 41 до 60 років ТІА із гемодинамічно незначними стенозами (до 50%). При поєднанні із АЗ частота ПМК IV ступеня, а отже й інсультів зростала до 50% ($p < 0,05$). Типовими є білатеральні ураження, можливе поєднання із ФМД інших артерій – хребтовими та нирковими артеріями.

Макроскопічно для ФМД ВСА характерні дві форми: множинні мішкоподібні анеризми по типу “нитки намиста” виявлено в 175 (87,5%) випадках та тубулярне звуження у вигляді циліндричного стенозу, що нагадує “ошийник” – у 20 випадках. При розрізі інтима витончена та гладка, місцями визначаються випинаючі потовщені складки, що нагадують гребні, між ними розташовуються мішкоподібні дрібні випинання. Серед наших спостережень виявлено 15 ускладнених випадків ФМД: у 11 – анеризми та в чотирьох – розшарування ВСА.

Патоморфологічно серед досліджуваного матеріалу переважала медіальна фіброплазія – 175 (87,5%), інтимальна фіброплазія спостерігалася в 20 (10%) випадках. У трьох випадках виявлено перимедіальну фіброплазію. В окремих випадках – трьох при ФМД ВСА та по одному при ФМД аорти та коронарних артерій виявлено комбінацію патоморфологічних варіантів. Морфологічні зміни охоплювали всі шари артерії та включали головні зміни кожного типу ФМД.

Пропонуємо назвати дану патоморфологічну картину “дифузна фіброплазія”, оскільки у всіх шарах аорти та артерій виявлена дифузна перебудова судинної стінки із втратою еластики та фібро-м’язовою проліферацією.

При інтимальній фіброплазії виявлено ознаки циркулярної гіперплазії інтими нерівномірного характеру. В гіперплазованій інтимі та субінтимальному шарі – нерівномірні скупчення ГМК та сполучно-тканинна проліферація. В інтимі та субінтимальному шарі визначається дифузна проліферація м’язових волокон із формуванням подушкоподібних утворів. В ГМК виявлено вакуольну дистрофію та вогнища мукоїдизації. ЕВ дистрофічно змінені із формуванням вогнищевих павукоподібних утворів, що складаються із різко гіпохромних, витончених та мультиплікованих волоконців, визначаються множинні щільно-подібні пустоти, дрібні вогнища еластолізу, які чергуються із гіперхромними і гіперплазованими еластичними волокнами. Внутрішня еластична мембрана звичайної будови. Медія та адвентиція не змінені.

Для медіальній фіброплазії характерна тотальна фіброзно-м’язова трансформація медії, повна втрата еластики та утворення мікроаневризм. Інтима звичайної будови. Внутрішня еластична мембрана – із множинними розривами та вогнищами еластолізу, у третині випадків є значною потовщеною за рахунок скупчення гіперхромних щільно перепланих ЕВ, що формують щільну гіперхромну стрічку. Нижче внутрішньої еластичної мембрани в половині випадків виявлені скупчення гіперхромних потовщених ЕВ із фрагментацією та лізісом. У всіх випадках при медіальній фіброплазії медія заміщена розростанням компактної фібротизованої тканини. Фібро-м’язова трансформація – циркулярна по типу кільця і в основному займала всю товщу медії. Лише в 26 (13%) випадках фіброз нерівномірний – у верхній третині медії на межі із інтимою компактна сполучна тканина, в нижній третині на межі з адвентицією виявлено дистрофічно змінені м’язові волокна із скупченнями розщеплених, дезорганізованих ГМК. Еластичний каркас медії повністю зруйнований розростаннями м’язових елементів та сполучно-тканинних волокон. ЕВ збережені лише вогнищево у вигляді скупчень гіперхромних грубих волокон із ознаками мультиплікації, гіпереластозу, множинними фрагментаціями та грудкуванням. Інший вид змін ЕВ, виявлений у 78 (39%) випадках, полягає в формуванні кашоподібних мас тонких гіпохромних множинно фрагментованих волоконців. Адвентиція та периадвентичний шар не змінені.

Перимедіальна дисплазія спостерігалася у п’яти (2,5%) випадках, із них у трьох (1,5%) виявлено комбінацію перимедіальної дисплазії із медіальною фіброплазією. Ознаки аневризматичної дилатації відсутні. На межі медії з адвентицією розташовуються гомогенізовані ЕВ із ознаками гіпереластозу та гіперхромії із формуванням ущільнених вогнищ по типу грудкування. В адвентиції розросталася сполучна тканина та м’язові волокна. Це проявлялося склерозом адвентиції без поширення фіброзно-м’язової проліферації на периадвентичні шари. Інтима та медія не уражені. При комбінації медіальної та перимедіальної фіброплазії таких змін зазнавала вся

еластика. Фіброзно-м'язова проліферація включала медію та адвентицію. Інтима та периадвентиційний шар не змінені.

Аналіз експресії колагенів різного типу вказує на помірну експресію колагену I типу в середніх шарах медії у вигляді неоднорідних помірних відкладень, в інтимі – експресія негативна, в адвентиції – слабка. Звертає увагу, що вогнища експресії розташовуються в ділянках дистрофічно змінених ГМК. Експресія колагену III типу – високої інтенсивності, у вигляді дифузно-вогнищевих відкладень у всіх шарах стінки артерії. В інтимі експресія – помірна, вогнищева, в медії – виразна, вогнищево-дифузна, в адвентиції – дифузна та значна. Експресія колагену IV типу виявлена в інтимі та медії. Інтенсивна експресія виявлена в середній та нижній третині медії на межі з адвентицією. В інтимі експресія колагену IV типу – помірна, вогнищева. В адвентиції та периадвентиційному шарі – відсутня. Гранулярна цитоплазматична експресія MMP-9 визначалася в ГМК медії, переважно в середніх її шарах. Рівень експресії – слабкий, дифузно-вогнищевого поширення. Експресія TIMP-1 негативна.

При електронно-мікроскопічному дослідженні випадків ФМД ВСА виявлено значне зменшення кількості ЕВ із вираженими альтеративно-дистрофічними змінами – множинні ділянки еластолілізу, фрагментації та розволокнення ЕВ, вогнища мукоїдного набухання колагенових волокон, формування щільних компактних фібротизованих тяжів різних типів.

Аналіз випадків ФМД інших локалізацій (аорти, ниркових, вісцеральних та коронарних артерій) доводить, що основні патоморфологічні зміни є стереотипними та не залежать від локалізації патологічного процесу.

Патоморфологічна картина ФМД та ПД, що описується різними авторами, вважається ними однаковою для обох цих хвороб. Тому деякі дослідники вважають ФМД проявом ПД або навпаки, не розглядаючи їх як два різних захворювання (La Barbera G., 2006; Казанчян П.О., 2008; Radak D., 2012). Проведене нами дослідження доводить, що ПД та ФМД є різними патологіями, що можуть поєднуватися в одному судинному басейні. Спільною їх рисою є важкі перетворення в медії – тотальний еластолізис внаслідок розростання сполучної тканини та проліферації м'язових волокон ($p < 0,05$). Переважаючим варіантом ФМД ВСА є медіальна фіброплазія, при якій фіброзно-м'язової трансформації зазнає виключно медія із переважанням фіброзу в верхніх шарах медії на межі із інтимною. При ПД ВСА фіброзна трансформація переважає в адвентиції та периадвентиційному шарі, тому уражає нижні шари медії на межі із адвентицією (рис. 5).

Зміни ЕВ нижньої частини медії на межі із адвентицією у вигляді гомогенізації еластики описуються при перимедіальній дисплазії – одному із варіантів ФМД. Цей варіант ФМД рідко виникає у ВСА, серед наших спостережень – у п'яти випадках (0,7%). Для перимедіальної фіброплазії не характерне розростання сполучної тканини в адвентиції та периадвентиційному шарі, що є патогномонічною ознакою ПД ВСА.

Важливу роль у розумінні морфологічних подій при цих двох патологіях відіграє розподіл колагенів. Так, при ПД виявлена висока експресія колагену I типу в нижніх шарах медії на межі із адвентицією, власне в адвентиції та периадвентиційних шарах. Тоді як при ФМД експресія колагену I типу в середніх шарах медії помірна. Колаген III типу при ПД і ФМД відкладається переважно в медії та адвентиції. Колаген IV типу виражено експресувався у нижніх шарах медії на межі з адвентицією при ПД та в середніх шарах медії при ФМД. Такий розподіл експресії колагенів забезпечував незворотність деформації та достатню опірність судини до впливу гемодинамічних сил. При ФМД повна втрата еластичних волокон із фіброзно-м'язовою перебудовою медії та перерозподіл колагенів визначає низьку опірність судини до впливу гемодинамічних сил та напружень з розвитком аневризм сонних артерій та формуванням розривів та розшарувань.

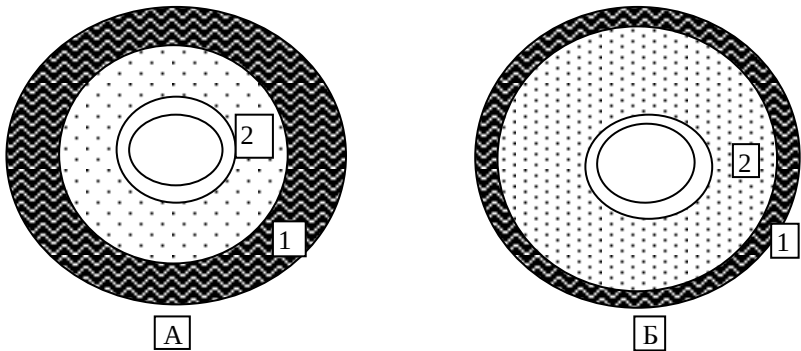


Рисунок 5 – Порівняльне схематичне зображення переважаної локалізації патологічного процесу при патологічних деформаціях та фібро-м'язовій дисплазії:

А – ПД: сполучно-тканинна трансформація переважає в адвентиції та периадвентиційному шарі (1), в нижніх шарах медії на межі з адвентицією (2);

Б – ФМД: фіброзно-м'язова трансформація переважає в медії (2), адвентиція та периадвентиційний шар незмінені (1)

Дослідження ультраструктурної картини теж підкреслює спільність змін при ПД та ФМД ВСА – зменшення кількості ГМК медії, виражена фрагментація та розволокнення ЕВ із множинним еластолізом, вогнища мукоїдного набухання колагенових волокон, формування щільних компактних фібро-тизованих тяжів різних типів. Відмінною рисою при ПД ВСА є активне фібротизування судинної стінки із дезорганізацією ЕВ та дистрофічними змінами м'язових волокон, що охоплює всі шари судини. Картина ультра-структурних змін повністю корелює з патоморфологічними змінами судинної стінки при ПД та ФМД ВСА.

Дані літератури сукупно з проведеними нами дослідженнями, що включали клінічну, патоморфологічну та біомеханічну частини, дозволили нам сформулювати гіпотезу ремоделювання судинної стінки сонних артерій при запальних – АЗ та незапальних захворюваннях – ФМД і ПД ВСА (рис. 6). Не дивлячись на різноманітність даних захворювань, вони можуть мати спільні проангіогенні стимули в судинному ремоделюванні. Це процес, що включає репарацію і адаптацію судин до різних ангіогенних стимулів, які можуть поєднуватися, призводячи до синергетичного ефекту. Надалі розвивається запальна чи незапальна активація металопротеїназ. Запальна – завдяки виділенню нейтрофілами, мастоцитами факторів росту та цитокінів, що стимулюють проліферацію, активацію, міграцію ЕК, ГМК, фібробластів та активацію про-ММП.

ММП також призводять до активації клітин судинної стінки, в той же час ці активовані клітини здатні продукувати ММП. Незапальний шлях здійснюється через генну активацію, яка теж активізує клітини судинної стінки та подальші перетворення в екстрацелюлярному матриксі. Ефекти ММП – це лізис елементів естрацелюлярного матриксу та клітинна активація. Лізис включає розпад колагену та еластину. Клітинні зміни включають активацію, проліферацію, дедиференціацію, міграцію ЕК, ГМК та фібробластів, апоптоз ГМК. Переважання процесів проліферації, дедиференціації та міграції ЕК і ГМК веде до неоваскуляризації, проліферації та фіброзу інтими й медії – тобто до розвитку АЗ. Активація, дедиференціація та проліферація адвентиційних фібробластів призводить до фіброзу медії та адвентиції, що спостерігається при ПД та ФМД ВСА. Тобто поєднання різних варіантів діапазону клітинних реакцій із процесами змін екстрацелюлярного матриксу визначають розвиток судинної патології, зокрема й захворювань сонних артерій. Вважаємо, що переважання запальної активації визначає розвиток АЗ, незапальної – ФМД та ПД ВСА. Вищевикладене дає нам можливість припустити, що ММП при ПД та ФМД активізуються внаслідок дії генетичних факторів, гіпоксії, оксидативного стресу, гіпертензії, куріння. На нашу думку, артеріальна гіпертензія, що виявлена у (87,5%) хворих та перерозподіл гемодинамічних сил у ділянках вигинів із зміною напружено-деформованого стану судинних елементів, підтверджених нами в дослідженнях ПД ВСА, може активізувати ЕК та адвентиційні фібробласти. На визначальну роль адвентиційних фібробластів у процесі ремоделювання судинної стінки при ПД ВСА та ФМД вказують виявлені нами патоморфологічні зміни – виражений фіброз адвентиції та периадвентиційних шарів, фіброз медії переважно на межі із адвентицією, висока експресія колагену І типу в нижніх шарах медії на межі з адвентицією, власне в адвентиції та периадвентиційних шарах. Гранулярна цитоплазматична експресія ММП-9 у ГМК середніх та нижніх шарів медії на межі з адвентицією не виключає активації ГМК незапальним шляхом.

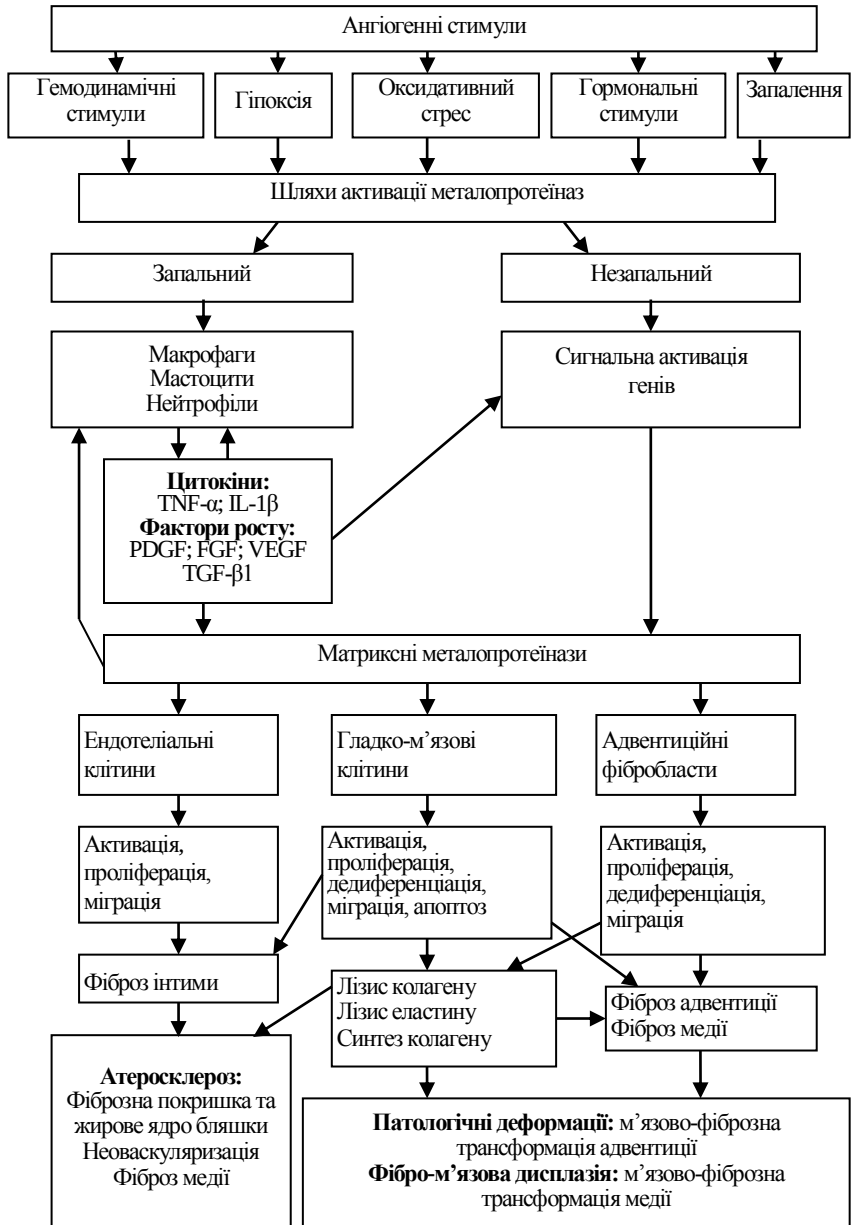


Рисунок 6 – Гіпотеза ремоделювання судинної стінки при каротидній патології

Клініко-патоморфологічні особливості розширювання сонних артерій включали 54 випадки медіанекрозу аорти (МНА), два – синдрому Марфана (СМ) та один ФМД. Розширювання сонних артерій (РСА) при МНА спостерігалось в 28 випадках (51,8%). Серед померлих від МНА переважали чоловіки – 39 (72,2%), жінок було п'ятеро (27,8%). Вік померлих коливався від 22 до 77 років. Третина чоловіків померли в віці до 50 років. При СМ померлі чоловік та жінка 41 та 40 років, відповідно, при ФМД – чоловік 44 роки. РСА може проявлятися у двох варіантах – як наслідок поширення розширювання на сонні артерії із розширюючих аневризм аорти (РАА) та ізольоване розширюванням із ураженням виключно сонних артерій. РСА при МНА та СМ виникає як наслідок поширення РАА (табл. 3). Типово уражається ліва загальна сонна артерія та брахіоцефальний стовбур. Клінічно РСА проявляється ТІА та ішемічним інфарктом. Ураження ЗСА є причиною масивної (субтотальної чи тотальної) енцефаломалії несумісної із життям хворого. Макроскопічна картина РСА характеризується наявністю розширюючої гематоми без розриву та формування аневризми. Тому для РСА при МНА і СМ нехарактерні розриви СА із масивними крововиливами. Розширююча гематома СА призводить до різкого звуження просвіту з розвитком ішемії головного мозку.

Таблиця 3 – Розширювання сонних артерій

Ознака	Ізольоване розширювання	Поширене розширювання
Нозології	Синдром Марфана, медіанекроз аорти	Фібро-м'язова дисплазія, інтимальна фіброплазія
Ураження	Ліва загальна сонна артерія, брахіоцефальний стовбур	Ізольоване ураження внутрішніх сонних артерій
Макроскопічна картина	Розширююча гематома аорти із поширенням розширювання на артерії ший без розриву та формування аневризми	Розширююча гематома в межах внутрішніх сонних артерій без розриву та формування аневризми; аорта та інші артерії – без змін
Мікроскопічна картина	Зміни, характерні для основної патології	

Пропонуємо механізм розвитку РСА при інтимальній фіброплазії ФМД. Надрид інтими внаслідок її фіброзної трансформації призводить до розвитку субінтимальної розширюючої гематоми. Оскільки медія не уражена, то розширювання є локальним – на незначному протязі та не проникає в глибокі шари судини. Розрив судини при субінтимальній розширюючій гематомі є незначний, тому найчастіше відшарування інтими або відрид її фрагментів у поєднанні з розширюючою гематомою призводить до обструкції судинного просвіту та розвитку ішемічних ускладнень. Подібний механізм виникає при АЗ, коли надрид у ділянці атероматозної АБ призводить до локальної внутрішньобляшкової розширюючої гематоми.

Отже, механізм РСА залежить від основного захворювання, що стало причиною розшарування. При розшаруваннях, зумовлених МНА і СМ розшарування значне, починається із аорти та в подальшому переходить на її гілки, в тому числі на сонні артерії. При РСА, зумовленій ФМД, розшарування незначне та займає незначну площу, обмежену СА, розшарування аорти при цьому не виникає. Така відмінність розшарування пояснюється локалізацією розшаровуючої гематоми та патоморфологічними змінами судинної стінки. При МНА і СМ найбільш важкі зміни виникають в еластичному каркасі медії, тому розшаровуюча гематома розташовується інтрамедіально. При інтимальній ФМД найбільших змін зазнає інтима, розшарування є субінтимальним.

При патоморфологічному дослідженні найбільших змін зазнає еластичний каркас медії з характерними змінами для МНА та СМ. В першу чергу при МНА і СМ уражається аорта, а пізніше її артерії. РСА при ФМД ізольовано уражає ВСА. Клінічним проявом розшарування ВСА є: ішемічний інсульт та ТІА. Характерним варіантом ФМД при РСА є інтимальна фіброплазія. Патоморфологічно характерна циркулярна сполучно-тканинна та м'язова проліферація інтими із вакуолізацією ГМК та незворотними змінами еластики.

Клініко-патоморфологічні особливості неспецифічного аорто-артеріту сонних артерій включало аутопсійні випадки трьох померлих чоловіків, віком 44, 48 та 54 роки. Типово уражаються загальні та зовнішні сонні артерії, брахіоцефальний стовбур, рідше ВСА. Особливістю ураження є залучення в патологічний процес проксимальних сегментів судин, тоді як дистальні відділи залишаються інтактними. Для макроскопічної картини НАА характерне значне дифузне чи сегментарне потовщення судинної стінки, бляшкоподібні утвори на інтимі, які переважно розташовуються в гирлах гілок аорти із стенозуванням просвітів останніх. Типовими патоморфологічними змінами є дифузно-вогнищева гіперплазія інтими із напластуванням вогнищевих гомогенних безструктурних еозинофільних мас, вогнищевий склероз та виражена васкуляризація медії із ділянками еластолізу, грубий склероз адвентиції та периваскулярної тканини з дифузно-вогнищевою периваскулярною лімфо-плазмоцитарною інфільтрацією. Основні ускладнення НАА зумовлені оклюзійними змінами СА, що приводить до розвитку недостатності кровообігу, ішемії та масивних ішемічних інсультів. Дослідження випадків НАА дозволило нам запропонувати критерії його диференційної діагностики із АЗ, ПД, ФМД ВСА (табл. 4).

На основі застосування даного алгоритму можна чітко визначитися з видом захворювання ВСА. При дослідженні стінки ВСА кожна виявлена патоморфологічна зміна оцінювалася в 1 бал як характерна, постійна ознака, 0-1 бал означає, що ознака непостійна та зустрічається не завжди, 0 балів – нехарактерна ознака. Отримані бали підсумовувалися і за сумою балів постійних ознак встановлювався патоморфологічний діагноз. При загальній кількості балів 6 – діагноз атеросклерозу, 7 – діагноз фібро-м'язової дисплазії, 15 – діагноз патологічної деформації, 17 – неспецифічного аорто-артеріту.

Таблиця 4 – Критерії диференційної діагностики захворювань внутрішніх сонних артерій

Патоморфологічні критерії	Атеро-скле-роз	Патоло-гічні дефор-мації	Фібро-м'язова дисплазія	Неспеци-фічний аорто-артеріт
Зміни інтими				
Альтеративно-дистрофічні зміни ендотеліальних клітин	1	1	0	1
Проліферація гладко-м'язових клітин	1	0-1	0	0-1
Інфільтрація лімфоцитами та макрофагами	1	0	0	1
Інфільтрація плазмocyтaми	0	0	0	1
Інфільтрація пінистими макрофагами	1	0	0	0
Проліферація сполучної тканини у верхніх субендотеліальних шарах	1	1	1	1
Проліферація сполучної тканини у всіх шарах інтими	0-1	1	0	0-1
Тромботичні нашарування на інтимі	0-1	0	0	0-1
<i>Зміни внутрішньої еластичної мембрани</i>				
Поодинокі чи множинні фрагментації	0	1	1	0
Повністю відсутня	0	0-1	0-1	0
Зміни медії				
<i>Зміни еластичних волокон</i>				
Альтеративно-дистрофічні зміни	0-1	1	1	1
Повний еластолізис	0	1	1	0
Дегенеративні зміни	1	0	0	0
Дистрофічні зміни гладко-м'язових клітин	0-1	1	1	0-1
<i>Локалізація фіброзу</i>				
Вогнищевий фіброз	0	1	1	1
Фіброз верхніх шарів медії на межі із інтимною	0-1	0	1	1
Фіброз нижніх шарів медії на межі із адвентицією	0	1	0	1
Фіброз тотальний	0	1	0-1	1
Інфільтрація лімфоцитами, макрофагами, плазмocyтaми	0	0	0	1
Зміни адвентиції				
Фіброз адвентиції	0	1	0	1
Склероз vasa vasorum	0	1	0	1
Периваскулярний склероз	0	1	0	1
Периваскулярна лімфо-макрофагальна інфільтрація	0	0	0	1
Зміни периадвентиційного шару				
Периадвентиційний фіброз	0	1	0	1
Периваскулярний склероз	0	1	0	1
Периваскулярна лімфо-макрофагальна інфільтрація	0	0	0	1

ВИСНОВКИ

Каротидна патологія є однією з розповсюджених причин порушень мозкового кровообігу і 10-20% ішемічних інсультів і транзиторних ішемічних атак пов'язані з екстракраніальною судинною патологією атеросклеротичного та не атеросклеротичного генезу. Незважаючи на чисельні методи лікування, недостатня увага приділяється причинам та механізмам розвитку, критеріям клінічної та патоморфологічної діагностики захворювань сонних артерій: атеросклерозу, патологічних деформацій, фібро-м'язової дисплазії, неспецифічного аорто-артеріїту та розшарувань і особливостям перебігу при їх поєднанні. Тому проведення порівняльного клініко-морфологічного аналізу з визначенням найбільш інформативних параметрів і розробкою об'єктивних критеріїв патоморфологічної діагностики захворювань сонних артерій є актуальною проблемою сучасної ангіопатології. В дисертаційній роботі вирішена актуальна наукова проблема – вперше наведено теоретичне узагальнення та систематизація захворювань сонних артерій: атеросклерозу, патологічних деформацій, фібро-м'язової дисплазії, розшарувань та неспецифічного аорто-артеріїту, визначено етіологію і патогенез; показані особливості клінічної та патоморфологічної картини; встановлено характер взаємовпливів при поєднаних захворюваннях сонних артерій – при поєднанні атеросклерозу, патологічних деформацій та фібро-м'язової дисплазії; розроблено критерії диференційної патоморфологічної діагностики захворювань сонних артерій.

1. На основі клініко-патоморфологічного аналізу 850 випадків операційного матеріалу за даними Львівської області протягом 15 років (2000-2015 рр.) достовірно встановлено, що за нозологічним розподілом превалюють поєднані форми уражень – 350 хворих (51,5%). Поєднання атеросклерозу та патологічних деформацій становить 141 випадок (20,7%), фібро-м'язової дисплазії та патологічних деформацій – 125 (18,4%), поєднання атеросклерозу, фібро-м'язової дисплазії та патологічних деформацій – 84 хворих (12,4%). Ізольований каротидний атеросклероз спостерігався в 286 хворих (42,1%). Випадки ізольованих патологічних деформацій виявлено в 27 хворих (4%). Ізольована фібро-м'язова дисплазія визначена в 1,9% (дев'ять пацієнтів). У менше, ніж 1,0% встановлено поєднання атеросклерозу та фібро-м'язової дисплазії.

2. Каротидний атеросклероз розвивається в обидвох внутрішніх та рідше загальних сонних артеріях. Типово уражається біфуркація загальної сонної артерії із переходом на початкові відділи внутрішніх сонних артерій. Сонографічними особливостями бляшок сонних артерій є напівциркулярне поширення, розміри біля 15-20 мм, гетерогенна структура із перевагою гіпоехогенного чи гіперехогенного компоненту. Прояви клінічної картини атеросклерозу корелювали із ступенем стенозу ($r=0,87$, $p>0,05$). Субтотальний стеноз та оклюзія (90-100%) – найчастіший вид ураження сонних артерій, що клінічно маніфестував транзиторними ішемічними атаками та ішемічним інсультом, які виникають практично із однаковою частотою.

3. На основі патоморфологічного аналізу бляшки при каротидному атеросклерозі умовно можна поділити на ускладнені та неускладнені. Перший тип – атероматозні бляшки із перевагою вогнищ атероматозу, лімфо-макрофагальної інфільтрації, внутрішньобляшкових крововиливів, некрозу волокнистих елементів та набряку. Імуногістохімічно для них характерна висока експресія ММП-9 у макрофагах та лімфоцитах із деградацією організованого колагену I типу в поверхневих та глибоких шарах покриття бляшки та заміною його на колаген III типу. Такий розподіл колагенів та металопротеїназ у комплексі з виявленими патоморфологічними змінами лежить в основі нестабільності бляшок – формуванні вогнищ неоангіогенезу із внутрішньобляшковими крововиливами, атероматозу із запаленням та виразкуванням із розвитком емболічних ускладнень. Другий тип бляшок – неускладнені із перевагою фіброзу, гіалінозу та петрифікації. Імуногістохімічно структуру бляшок складає колаген I типу, експресія колагену III типу низька, експресія ММП-9 помірна. Такі патоморфологічні зміни забезпечують стабільність бляшки та стійкий стеноз судини із постійним гемодинамічним дефіцитом.

4. Відкрито феномен напружено-деформованого стану атеросклеротичних бляшок у випадку м'якої та твердої бляшок у двох математичних моделях – при атеросклерозі загальної сонної артерії та при атеросклерозі біфуркації внутрішньої сонної артерії. Напружено-деформований стан м'якої бляшки істотно відрізняється від твердої та від незміненої стінки судини, що створює умови для розриву м'якої бляшки під впливом тиску крові та коливань напруження зсуву. Різниця напружень між твердою бляшкою та незміненою судиною при каротидному стенозі створює додаткові потоки та завихрення, які нарастають пропорційно до збільшення розмірів бляшки. Це створює умови для розвитку пристінкових тромбів.

5. Векторне поле швидкостей руху крові та картина ліній току при атеросклерозі внутрішньої сонної артерії характеризуються повним блокуванням зовнішньої сонної артерії та зростанням об'ємного кровотоку у внутрішній сонній артерії майже на 30%. Це призводить до негативних змін мозкової гемодинаміки. Завихрення потоків та утворення ділянки застою в ампулі внутрішньої сонної артерії створює умови для подальшого прогресування бляшок. Підвищений рівень ефективних напружень на стику ділянок незміненої судини та ураженої атеросклерозом у випадку м'якої бляшки створює умови для відриву бляшок та подальшого тромбоутворення.

6. Патологічні деформації внутрішніх сонних артерій проявляються в трьох формах – ізольовані деформації (27 випадків), поєднані із атеросклерозом (141 випадків) та поєднані із фібро-м'язовою дисплазією (125 випадків). Ізольовані деформації виникають у чоловіків та жінок із однаковою частотою, у віці до 30 років, клінічно проявляються транзиторними ішемічними атаками, локалізуються в початкових відділах обох внутрішніх сонних артерій, можуть поєднуватися із деформаціями інших

артерій. Характерним типом деформацій є петлеподібні (40,5%) і гачкоподібні вигини (33,3%). Поєднання патологічних деформацій із атеросклерозом проявляється у чоловіків 50-70 років. Клінічні прояви включають рівне співвідношення транзиторних та гострих порушень мозкового кровообігу. Характерною локалізацією деформацій є дистальні сегменти обох внутрішніх сонних артерій. Найчастішим типом деформацій є кінкінги (81,6%): подвійні кутові вигини, S- та Z-подібні вигини із різним ступенем гостроти кутів. При поєднанні патологічних деформацій із фібро-м'язовою дисплазією захворювання виникає у жінок 40-60 років, клінічно проявляються транзиторними ішемічними атаками. Типово уражаються початкові відділи обох внутрішніх сонних артерій. Характерним типом деформацій є кінкінги (78,3%), у третині випадків виникають петлеподібні та гачкоподібні вигини. Можливі множинні деформації із ураженням внутрішніх сонних та інших артерій.

7. Патоморфологічно для патологічних деформацій характерні вогнищеві хаотичні розростання сполучної тканини із переважною локалізацією в адвентиції та периадвентиційному шарі, які проникаючи між м'язовими волокнами ведуть до тотальної втрати еластичного каркасу медії. Процеси сполучнотканинної трансформації найбільше виражені в куті вигину (перегині) та проксимальній частині судинного відрізка вигину. В дистальній частині судини – виражена атрофія м'язово-еластичного каркасу із витонченням стінки. Такий дисбаланс врівноважується розростаннями рихлої сполучної тканини в адвентиції та периадвентиційних шарах. Визначено високу експресію колагену I типу в нижніх шарах медії на межі із адвентицією, власне в адвентиції та периадвентиційних шарах. Колаген III типу відкладається переважно в медії та адвентиції. Колаген IV виражено експресувався в нижніх шарах медії на межі з адвентицією. Такий розподіл експресії колагенів забезпечував незворотність деформації та достатню опірність судини до впливу гемодинамічних сил. Позитивна експресія матриксної металопротеїнази-9 та негативна експресія трансмембранного інгібітора матриксної металопротеїнази-1 вказує на їх вірогідну роль у процесах фіброзно-м'язової трансформації при патологічних деформаціях внутрішніх сонних артерій.

8. Відкрито феномен еволюції патологічних деформацій внутрішніх сонних артерій: наростання градієнту тиску та поява ділянок високих дотичних напружень призводить до того, що кут вигину стає гострішим, а деформація виразнішою. Це свідчить про гемодинамічну “нестабільність” вигину та його здатність до прогресування. Вигини із кутами перегину 30° і 60° є найбільш гемодинамічно несприятливими, характеризуються зменшенням об'ємного кровотоку у внутрішній сонній артерії до 40% і більше. Наявність у ділянці перегинів 30° і 60° зворотних потоків крові та завихрення створює сприятливі умови для застою крові та розвитку тромбозу. Найбільш гемодинамічно сприятливим є кут перегину 130° , при якому відсутні зворотні потоки та завихрення крові, градієнт тиску мінімально виражений.

9. Фібро-м'язова дисплазія внутрішніх сонних артерій клінічно проявляється транзиторними ішемічними атаками із гемодинамічно незначними стенозами (до 50%), виникає у жінок від 41 до 60 років. При поєднанні фібро-м'язової дисплазії із атеросклерозом частка інсультів зростає до 50%. Типовими є білатеральні ураження, можливе поєднання із фібро-м'язовою дисплазією інших артерій – хребтових та ниркових. Переважаючою супутньою патологією є гіпертонічна хвороба та патологія шийного відділу хребта. Макроскопічно виявлені дві форми хвороби: множинні мішкоподібні анеризми по типу “нитки намиста” та тубулярне звуження у вигляді циліндричного стенозу, що нагадує “ошийник”.

10. Характерним патоморфологічним варіантом при фібро-м'язовій дисплазії є медіальна фіброплазія – 175 (87,5%), інтимальна фіброплазія виявлена в 20 (10%) випадках, перимедіальна фіброплазія – у трьох, у двох – поєднання медіальної та перимедіальної фіброплазії ($p > 0,05$). При медіальній фіброплазії визначена тотальна фіброзно-м'язова трансформація медії, повна втрата еластичності та утворення мікроаневризм. Аналіз експресії колагенів вказує на помірну експресію колагену I типу в середніх шарах медії. Колаген III типу інтенсивно відкладався в медії, помірно в інтимі та адвентиції. Колаген IV типу експресувався в середніх шарах медії. Слабопозитивна експресія матриксної металопротеїнази-9 та негативна експресія трансмембранного інгібітора матриксної металопротеїнази-1 вказують на їх вірогідну роль у процесах ремоделювання при фібро-м'язовій дисплазії. Такий розподіл експресії в комплексі із описаними патоморфологічними змінами є основою витончення стінки артерії за рахунок атрофічно-склеротичних змін медії з наступним розвитком мікроаневризму.

11. Аналіз випадків фібро-м'язової дисплазії інших локалізацій (аорти, ниркових, вісцеральних та коронарних артерій) доводить, що основні патоморфологічні зміни є стереотипними та не залежать від локалізації патологічного процесу. В окремих випадках – трьох при ураженні внутрішніх сонних артерій та по одному при фібро-м'язовій дисплазії аорти та коронарних артерій виявлено комбінацію патоморфологічних варіантів. Пропонуємо назвати дану патоморфологічну картину “дифузна фіброплазія”, оскільки у всіх шарах аорти та артерій виявлена тотальна перебудова судинної стінки із втратою еластичності та фібро-м'язовою проліферацією.

12. Розшарування сонних артерій клінічно проявляється транзиторними або гострими порушеннями мозкового кровообігу, може розвиватися у двох варіантах – як наслідок поширення розшарування на сонні артерії із розшаровуючих аневризм аорти та як ізольоване розшарування із ураженням виключно сонних артерій. Перший тип розшарування спостерігається при синдромі Марфана та медіанекрозі аорти. Типово уражається ліва загальна сонна артерія та брахіоцефальний стовбур. Макроскопічна картина характеризується наявністю розшаровуючої гематоми без розриву та формування анеризми. При

патоморфологічному дослідженні найбільшим змінам піддається еластичний каркас медії з характерними змінами для синдрому Марфана та медіанекрозу аорти. Другий тип розшарування сонних артерій виникає при фібро-м'язовій дисплазії. Характерне ізольоване ураження внутрішніх сонних артерій. Патоморфологічним варіантом фібро-м'язової дисплазії при розшаруванні сонних артерій є інтимальна фіброплазія.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На основі комплексного клініко-патоморфологічного дослідження нами запропоновано критерії патоморфологічної диференційної діагностики захворювань внутрішніх сонних артерій – атеросклерозу, патологічних деформацій, фібро-м'язової дисплазії та неспецифічного аорто-артеріїту.

2. Виділені критерії морфологічної діагностики та диференційно-діагностичні критерії захворювань сонних артерій: атеросклерозу, фібро-м'язової дисплазії, патологічних деформацій, неспецифічного аорто-артеріїту дозволяють покращити і прискорити діагностику цих захворювань в умовах прозектури.

3. Аналіз патоморфологічної картини захворювань сонних артерій доводить необхідність жорсткого клінічного контролю артеріальної гіпертензії як визначального гемодинамічного фактору високого ризику розвитку ішемічних інсультів.

4. Аналіз розподілу гемодинамічних сил вказує на слабкі місця в ампулі та вузлі біфуркації сонних артерій, що повинно враховуватися при накладанні анастомозів під час реконструктивних операційних втручань.

5. Проведене дослідження напружено-деформативного стану судинної стінки та розподілу гемодинамічних сил у комплексі із виявленими патоморфологічними змінами при патологічних деформаціях внутрішніх сонних дозволяють запропонувати клінічні рекомендації щодо ведення хворих із різними кутами вигинів. Хворі з кутами до 90° підлягають клінічному спостереженню, консервативному лікуванню, що включає обов'язковий контроль артеріального тиску та профілактику атеросклерозу із призначенням необхідної медикаментозної терапії. Хворі із кутами 60° і 30° підлягають оперативному втручанню незалежно від виразності клінічних проявів, із обов'язковим контролем артеріального тиску та застосуванням антитромботичної терапії. Хворі із кутами більше 100° підлягають клінічному спостереженню.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кобза І.І. Клінічна патологія сонних артерій / І.І. Кобза, Ю.І. Кузик, Т.І. Кобза // Український бальнеологічний журнал. – 2005. – № 3, 4. – С. 71–73. *(Здобувач провела патоморфологічне дослідження операційного матеріалу сонних артерій, описала та оцінила виявлені морфологічні зміни, разом із співавторами проаналізувала та узагальнила одержані результати, підготувала статтю до друку).*

2. Кузик Ю.І. Фібромускулярна дисплазія судин / Ю.І. Кузик // Серце і судини. – 2006. – № 4. – С. 101–106.
3. Кузик Ю.І. Медіанекроз аорти: патологія сонних артерій / Ю.І. Кузик // Патологія. – 2006. – Т. 3, № 1 С. 44–46.
4. Кузык Ю.И. Фибромышечная дисплазия артерий / Ю.И. Кузык // Архив патологии. – 2006. – Т.68, № 4. – С. 57–61.
5. Кузик Ю.І. Патологічна звивистість сонних артерій: клініка та патоморфологія / Ю.І. Кузик // Серце і судини. – 2006. – № 4 (Додаток) – С. 240–243.
6. Кузик Ю.І. Синдром Марфана: клініко-патоморфологічний аналіз секційного випадку / Ю.І. Кузик // Світ біології та медицини. – 2008. – № 2. – С. 105–106.
7. Кузик Ю.І. Патологія інтра- і екстракраніальних артерій та інфаркт головного мозку: патоморфологічний аналіз / Ю.І. Кузик, В.Г. Бобрьонок, А.Є. Ареф'єва // Світ біології та медицини. – 2008. – № 2. – С. 107–108. *(Здобувач сформулювала основну ідею роботи, описала та узагальнила патоморфологічні зміни, разом із співавторами проаналізувала тримані результати та сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).*
8. Кузик Ю.І. Патоморфологічні зміни сонних артерій при медіанекрозі аорти / Ю.І. Кузик // Практична медицина. –2008. – № 5. – С. 126-129.
9. Кузык Ю.И. Атеросклероз сонных артерий: патоморфологические особенности / Ю.И. Кузык // Сборник научных статей II съезда патологоанатомов Республики Беларусь “Проблемы патоморфологической диагностики современных инфекций и других заболеваний”, Гомель. – 2011. – С. 130–134.
10. Кузик Ю.І. Атеросклероз сонних артерій: особливості патоморфологічної картини / Ю.І. Кузик // Медицина транспорту України. – 2011. – № 4 (40). – С. 12–16.
11. Кузык Ю.И. Патологические деформации сонных артерий у пациентов старше 50 лет: клинко-патоморфологический анализ / Ю.И. Кузык // Проблемы здоровья и экологии. – 2013. – № 4. – С. 83–88.
12. Зербино Д.Д. Деформации внутренних сонных артерий: проблемы этиологии, патогенеза и морфогенеза / Д.Д. Зербино, Ю.И. Кузык // Серце і судини*. – 2014. – № 1. – С. 97-105. *(Здобувач провела аналіз літератури, сумісно зі співавтором визначила проблемні питання, узагальнила отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).*
13. Кузик Ю.І. Фібро-м'язова дисплазія селезінкової артерії (аналіз випадку) / Ю.І. Кузик, Т.М. Гудима // Практична ангіологія. – 2014. – № 1. – С. 35-39. *(Здобувач провела аналіз літератури, сформулювала основну концепцію роботи, разом із співавтором провела клініко-патоморфологічний аналіз даних, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).*

* Статті, надруковані у виданнях, включених до міжнародних науко метричних баз.

14. Кузик Ю.І. Ішемічний інсульт екстра краніального генезу: огляд літератури та аналіз випадку / Ю.І. Кузик, Т.М. Гудима // Вісник наукових досліджень*. – 2014. – № 2. – С. 26-28. *(Здобувачу належить ідея роботи, разом із співавтором проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, здобувач підготувала статтю до друку).*

15. Кузик Ю.І. Ультразвукові та патоморфологічні критерії діагностики атеросклеротичних бляшок внутрішньої сонної артерії / Ю.І. Кузик // Шпитальна хірургія*. – 2014. – № 2. – С. 77-79.

16. Кузык Ю.И. Патологические деформации сонных артерий: этиология, патогенез, клинические и патоморфологические изменения / Ю.И. Кузык // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – № 3. – С. 123-127.

17. Кузик Ю.І. Патологічні звивистості внутрішньої сонної артерії: морфологічна характеристика / Ю.І. Кузик // Патологія. – 2014. – № 2. – С. 100-103.

18. Кузык Ю.И. Патологические деформации внутренних сонных артерий у детей: этиология, патогенез, клинические и патоморфологические изменения, подходы к лечению / Ю.И. Кузык // Серце і судини*. – 2014. – № 3. – С. 116-122.

19. Кузик Ю.І. Патологічні звивистості внутрішньої сонної артерії у пацієнтів молодого та середнього віку: клініко-морфологічні особливості / Ю.І. Кузик // Шпитальна хірургія*. – 2014. – № 4. – С. 74-77.

20. Кузик Ю.І. Фібро-м'язова дисплазія сонних артерій: клінічні та патоморфологічні особливості / Ю.І. Кузик // Практична ангіологія. – 2014. – № 4. – С. 42-45.

21. Кузик Ю.І. Характеристика ультраструктурних змін внутрішньої сонної артерії при патологічних звивистостях / Ю.І. Кузик, В.І. Ковалишин // Вісник наукових досліджень*. – 2014. – № 4. – С. 97-99. *(Здобувач провела аналіз літератури та сформулювала концепцію роботи, описала виявлені ультраструктурні зміни, разом із співавтором проаналізувала одержані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).*

22. Зербино Д.Д. Патологические деформации сонных артерий / Д.Д. Зербино, Ю.И. Кузык // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2015. – № 1. – С. 118-123. *(Здобувач провела аналіз літератури, сумісно зі співавтором визначила проблемні питання, узагальнила отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).*

23. Кузик Ю.І. Фібром'язова дисплазія внутрішніх сонних артерій / Ю.І. Кузик // Патологія*. – 2015. – № 1. – С. 35-38.

24. Кузик Ю.І. Фібром'язова дисплазія коронарних артерій: новий варіант феномену / Ю.І. Кузик, О.І. Бойко // Серце і судини*. – 2015. – № 2. – С. 112-116. *(Здобувач провела аналіз літератури, здійснила патоморфологічне дослідження, сумісно зі співавтором узагальнила отримані дані, сформулювала висновки).*

25. Кузик Ю.І. Фібром'язова дисплазія внутрішніх сонних артерій: клінічний та патоморфологічний аналіз операційного матеріалу / Ю.І. Кузик // Вісник наукових досліджень*. – 2015. – № 2. – С. 68-71.

26. Кузик Ю.І. Спонтанне розшарування лівої внутрішньої сонної артерії та фатальний ішемічний інфаркт головного мозку у 46-річного пацієнта із вперше діагностованим інфільтративним туберкульозом правої легені / Ю.І. Кузик, П.В. Кузик // Український медичний вісник. – 2015. – № 3. – С. 88-91. *(Здобувач провела аналіз літератури, провела патоморфологічне дослідження, описала та оцінила виявлені морфологічні зміни, сумісно зі співавтором узагальнила отримані дані, сформулювала висновки).*

27. Кузик Ю.І. Розшарування сонних артерій як причина ішемічних порушень мозкового кровообігу у молодих людей / Ю.І. Кузик, М.В. Сирійд // Серце і судини*. – 2015. – № 3. – С. 99-105. *(Здобувач провела аналіз літератури, сумісно зі співавтором визначила проблемні питання, узагальнила отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).*

28. Зербіно Д.Д. Фібром'язова дисплазія аорти: аналіз унікального випадку / Д.Д. Зербіно, Ю.І. Кузик // Серце і судини*. – 2015. – № 4. – С. 120-125. *(Здобувач провела аналіз літератури, описала патоморфологічні зміни, сумісно зі співавтором узагальнила отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).*

29. Кузик Ю.І. Посмертна діагностика патології сонних артерій: метод виготовлення корозійних препаратів / Ю.І. Кузик, Є.Ю. Максимчук // Актуальні проблеми сучасної медицини*. – 2015. – Т.15, Вип. 3. – С. 218-222. *(Здобувач провела аналіз літератури, сумісно зі співавтором узагальнила отримані дані та сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).*

30. Кузык Ю.И. Применение методов биомеханики в прогнозировании поведения каротидного атеросклероза / Ю.И. Кузык, Д.В. Иванов, А.В. Доль // Актуальні проблеми сучасної медицини*. – 2016. – Т. 16, Вип. 1(53) – С. 215-219. *(Здобувач провела аналіз літератури, сумісно зі співавторами узагальнила отримані дані, підготувала статтю до друку).*

31. Кузык Ю.И. Использование матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и ее тканевого ингибитора (ТИМП-1) в патоморфологической диагностике каротидной патологии: анализ научной литературы и собственные наблюдения / Ю.И. Кузык // Патологія*. – 2016. – Т. 16, № 1(36) – С. 37-44.

32. Кузык Ю.И. Биомеханическое моделирование поведения разных типов патологической извитости внутренних сонных артерий / Ю.И. Кузык, Д.В. Иванов, А.В. Доль // Актуальні проблеми сучасної медицини*. – 2016. – Т. 16, Вип. 3(55) – С. 158-163. *(Здобувач провела аналіз літератури, сумісно зі співавторами описала і узагальнила отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).*

33. Kuzyk Julia Fibromuscular Dysplasia of the Coronary Arteries: A Case Report and Review of the Literature / Julia Kuzyk, Oksana Boiko, Taras Stetsko // Turkish Journal of Pathology. doi: 10.5146/tjpath.2015.01341 [Електронний ресурс <http://www.turkjpath.org>] [Epub ahead of print]. *(Здобувач провела аналіз літератури, здійснила патоморфологічне дослідження, сумісно зі співавторами узагальнила отримані дані, сформулювала висновки).*

34. Kuzyk Yu.I. Biomechanical Bases of Forecasting Occurrence of Carotid Atherosclerosis / Yu.I. Kuzyk, D.V. Ivanov, A.V. Dol // Annals of Circulation. – 2016. – Vol.1 - P.1-6. [Електронний ресурс <http://www.peertechz.com>]. *(Здобувач провела аналіз літератури, сумісно зі співавторами узагальнила отримані дані, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку, здійснила переклад статті).*

35. Пат. 103783 Україна, МПК 2015.01 A61B 16/00, G01N 1/28 (2006.1) G01N 1/30 (2006.01) A61B 5/02 (2006.01). Спосіб виготовлення корозійних препаратів сонних артерій / Ю.І. Кузик, Є.Ю. Максимчук; заявник і патентовласник Львівський нац. мед. ун-т імені Данила Галицького. – № u 2015 07274; заявл. 20.07.2015; опубл. 25.12.2015. Бюл. № 24. *(Здобувач провела аналіз літератури, сумісно зі співавтором узагальнила отримані дані, сформулювала висновки, підготувала патент на корисну модель).*

36. Пат. 105670 Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб комплексної патоморфологічної діагностики деформацій внутрішніх сонних артерій / Ю.І. Кузик; заявник і патентовласник Львівський нац. мед. ун-т імені Данила Галицького. – № u 2015 10630; заявл. 30.10.2015; опубл. 25.03.2016. Бюл. № 6.

37. Пат. 106965 Україна, МПК G01N 33/48 (2006/01). Спосіб патоморфологічної диференційної діагностики внутрішніх сонних артерій / Ю.І. Кузик; заявник і патентовласник Львівський нац. мед. ун-т імені Данила Галицького. – №u2015 12146; заявл. 07.12.2015. Опубл. 10.05.2016. Бюл. № 9.

38. Свідцтво про реєстрацію авторського права на твір № 63929 від 5.02.2016. Наукова робота “Перелік основних патоморфологічних критеріїв диференційної діагностики захворювань внутрішніх сонних артерій” / Ю.І. Кузик. – Дата реєстрації 05.02.2016 р.

39. Кузик Ю.І. Фібромускулярна дисплазія сонних артерій: клініко-морфологічні особливості / Ю.І. Кузик // Збірка наукових праць І Національного конгресу лікарів внутрішньої медицини. – Київ, 2005. – С. 60.

40. Кузик Ю.І. Оклюзійні ураження сонних артерій: клініко-морфологічні особливості / Ю.І. Кузик // Тези конференції VIII з’їзду ВУЛТ. – Івано-Франківськ, 2005. – С. 490.

41. Кузик Ю.І. Патологія сонних артерій: патоморфологічні особливості / Ю.І. Кузик // Матеріали XLVIII підсумкової науково-практичної конференції. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – Тернопіль, 2005. – С.75.

42. Кузик Ю.І. Атеросклероз сонних артерій: патоморфологічні особливості будови бляшок / Ю.І.Кузик // Тези доповідей XI Конгресу СФУЛТ. – Полтава, 2006. – С. 651-652.

43. Кузик Ю.І. Цереброваскулярна фібром'язова дисплазія: клініко-патоморфологічні зміни / Ю.І. Кузик // Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції “Патологоанатомічна діагностика хвороб людини: здобутки, проблеми, перспективи”. – Чернівці, 2007. – С. 115-116.

44. Інфаркт головного мозку: патоморфологічний аналіз / Ю.І. Кузик, В.Г. Бобрьонюк, А.Є. Ареф'єва, У.В. Омеляш // XII Конгрес СФУЛТ. Тези доповідей. – Івано-Франківськ. – 2008. – С. 243-244. *(Здобувач провела аналіз літератури, провела патоморфологічне дослідження, разом із співавторами узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки).*

45. Кузик Ю.І. Синдром Марфана: аналіз випадку смерті 41-річного чоловіка / Ю.І. Кузик, Г.С. Столяр // XII Конгрес СФУЛТ. Тези доповідей. – Івано-Франківськ. – 2008. – С. 244. *(Здобувач провела аналіз літератури, провела патоморфологічне дослідження, разом із співавтором проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).*

46. Кузик Ю.І. Фібром'язова дисплазія внутрішніх сонних артерій: аналіз випадків / Ю.І. Кузик // Конгрес серцево-судинних хірургів. – Київ, 2008. Хірургія України. – 2008 – № 4(28) – С. 144–145 (Додаток №1).

47. Кузик Ю.І. Фібром'язова дисплазія аорти / Ю.І. Кузик // Матеріали наукового конгресу “IV Пироговські читання”, присвяченого 200-річчю М.І. Пирогова. V з'їзд анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України. – Вінниця. – 2010. – С. 61.

48. Кузик Ю.І. Фібром'язова дисплазія сонних артерій: патоморфологічні прояви / Ю.І. Кузик // Тези доповідей XIII Конгресу СФУЛТ. – Львів. – 2010. – С. 681.

49. Кузик Ю.І. Морфологічні критерії “нестабільності” каротидного атеросклерозу / Ю.І. Кузик // Збірник матеріалів науково-практичної конференції патологоанатомів України. Актуальні проблеми сучасної патоморфології. – Харків. – 2010. – С. 62-63.

50. Кузик Ю.І. Морфологічні зміни стінок сонних артерій при патологічній звивистості / Ю.І. Кузик // Матеріали XIV Конгресу СФУЛТ. – Донецьк. – 2012. – С. 206-207.

51. Кузик Ю.І. Патологічні деформації сонних артерій / Ю.І. Кузик // Матеріали IV з'їзду судинних хірургів і ангіологів України. – Ужгород. – 2012. – С. 129-132.

52. Кузик Ю.І. Патоморфологічні зміни сонних артерій при неспецифічному аорто артеріїті / Ю.І. Кузик // IX Конгрес патологів України, Луганськ. Український медичний альманах. –2013. – Том 16, № 3 – С.193.

53. Кузик Ю.І. Інсульт екстракраніального генезу: аналіз випадку / Ю.І. Кузик, Т.М. Гудима // Матеріали XII з'їзду ВУЛТ. – Київ. – 2013. – С. 310-311. *(Здобувач провела аналіз літератури, провела патоморфологічне дослідження, разом із співавтором проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки).*

54. Кузик Ю.І. Фібром'язова дисплазія коронарних артерій та атрезія легеневої артерії: аналіз унікального випадку / Ю.І. Кузик, О.І. Бойко // Матеріали XV Конгресу СФУЛТ – Чернівці. – 2014. – С. 431. *(Здобувач провела патоморфологічне дослідження, разом із співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки).*

55. Кузик Ю.І. Ультраструктурні зміни внутрішньої сонної артерії при патологічних деформаціях / Ю.І. Кузик, В.І. Ковалишин // Матеріали XV Конгресу СФУЛТ – Чернівці. – 2014. – С.432.*(Здобувач провела аналіз літератури, описала ультраструктурні зміни, разом із співавторами узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки).*

56. Кузик Ю.І. Фібром'язова дисплазія шлункової артерії (аналіз випадку) / Ю.І. Кузик, Т.М. Гудима // Матеріали XV Конгресу СФУЛТ – Чернівці. – 2014. – С. 432. *(Здобувач провела патоморфологічне дослідження, разом із співавтором проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки).*

57. Іванов Д.В. Застосування методів біомеханіки в дослідженні гемодинаміки та напружено-деформативного стану сонних артерій / Д.В. Іванов, Ю.І. Кузик // Конгрес ВУЛТ. – Одеса. – 2015.– С. 411-412. *(Здобувач провела аналіз літератури, провела збір матеріалу, разом із співавтором узагальнила та проаналізувала отримані дані, сформулювала висновки, підготувала тези до друку).*

АНОТАЦІЯ

Кузик Ю.І. Захворювання сонних артерій: клініко-патоморфологічні особливості. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, 2016.

Дисертація присвячена визначенню клініко-патоморфологічних особливостей захворювань сонних артерій. Дослідження включало клінічний, патоморфологічний та біомеханічний аналіз захворювань сонних артерій атеросклеротичного та неатеросклеротичного генезу (патологічні деформації, фібро-м'язова дисплазія, розшарування, неспецифічний аорто-артеріт). Досліджено 850 випадків операційного матеріалу і 78 випадків аутопсійного матеріалу за 15 років (2000-2015 рр.). Вперше на основі комплексного дослідження клінічних та патоморфологічних змін, розподілу гемодинамічних сил та визначення напружено-деформованого стану судинної стінки в системі скінчено-елементного аналізу теоретично обґрунтовано концепцію морфогенезу та прогнозування розвитку як

окремих захворювань судин шії, так і визначення їх взаємозв'язків та взаємовпливів.

Ключові слова: внутрішня сонна артерія, захворювання сонних артерій, каротидний атеросклероз, патологічні деформації, фібро-м'язова дисплазія, неспецифічний аорто-артеріїт, матриксна металопротеїназа-9, напружено-деформований стан артерій.

АННОТАЦІЯ

Кузык Ю.И. Заболевания сонных артерий: клинко-патоморфологические особенности. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, 2016.

Диссертация посвящена определению клинко-патоморфологических особенностей заболеваний сонных артерий. Исследование включало клинический, патоморфологический и биомеханический анализ заболеваний сонных артерий атеросклеротического и неатеросклеротического происхождения (патологические деформации, фибро-мышечная дисплазия, расслоения, неспецифический аорто-артериит). Проведен клинко-патоморфологический анализ 850 случаев операционного материала и 78 случаев аутопсийного материала за 15 лет (2000-2015 гг.). Среди заболеваний сонных артерий превалировал атеросклероз (АЗ) – 286 больных (42,1%), второе место занимало сочетание АЗ и патологических деформаций (ПД) – 141 случай (20,7%), третье место – фибро-мышечная дисплазия (ФМД) и ПД – 125 (18,4%), реже встречалась сочетание АЗ с ФМД и ПД – 84 (12,4%). Достаточно редко наблюдались случаи изолированных ПД – около 4% (27 больных) и изолированной ФМД – 1,9% (девять пациентов). Меньше 1% составляет сочетание АЗ с ФМД. В двух случаях выявлен неспецифический аорто-артериит (НАА). АЗ клинически манифестировал транзиторными ишемическими атаками (ТИА) и ишемическим инсультом. Нами изучены два типа атеросклеротических бляшек (АБ). Первый тип – атероматозные с превалированием очагов атероматоза, лимфомакрофагальной инфильтрации, внутрибляшечных кровоизлияний, некроза волокнистых элементов. Иммуногистохимически для них характерна высокая экспрессия матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в макрофагах и лимфоцитах с деградацией организованного коллагена I типа в поверхностных и глубоких слоях покрышки АБ и заменой его коллагеном III типа. Описанные изменения являются причиной нестабильности бляшек – формировании очагов неангиогенеза с внутрибляшечными кровоизлияниями, атероматоза с воспалением, изъязвлением с развитием эмболических осложнений. Второй тип АБ – стабильные неосложненные с превалиро-

ванием фиброза, гиалиноза и петрификации. Иммуногистохимическую структуру бляшек составляет коллаген I типа; экспрессия коллагена III и MMP-9 низкая. Это обеспечивает стабильность бляшки и стойкий стеноз сосуда. На основании математического моделирования в системе конечно-элементного анализа коррозионных препаратов сонных артерий впервые описан феномен напряженно-деформированного состояния АБ. Разница модулей упругости мягкой и жесткой бляшки в сравнении со стенкой сосуда создает условия для разрыва мягкой бляшки и увеличения размеров жесткой бляшки. Завихрение потоков крови с образованием участков застоя, возникающих при наличии жесткой бляшки, способствует образованию тромбов. Выявлено, что АБ бифуркации сонной артерии приводят к полной блокировке кровотока во внешней сонной артерии и увеличению объемного кровотока во ВСА почти на 30%.

Нами выявлены три формы ПД ВСА – изолированные (27 случаев), сочетанные с АЗ (141 случаев), сочетанные с ФМД (125 случаев). Изолированные ПД возникают у мужчин и женщин с одинаковой частотой, в возрасте до 30 лет, клинически проявляются ТИА, могут сочетаться с деформациями других артерий. Характерным типом деформаций является петлеобразные (40,5%) и крючководные изгибы (33,3%). Сочетание ПД с АЗ выявлено у мужчин 50-70 лет. Клинические проявления включают равное соотношение транзиторных и острых нарушений мозгового кровообращения. Частым типом деформаций является кинкинг (81,6%): двойные угловые изгибы, S- и Z-образные изгибы с разной степенью остроты углов. При сочетании ПД с ФМД заболевание возникает у женщин 40-60 лет, клинически проявляется ТИА. Характерным типом деформаций является кинкинг (78,3%), в трети случаев – петлеобразные и крючководные изгибы. Возможны множественные деформации с поражением внутренних сонных и других артерий. Патоморфологически для ПД характерно: разрастание соединительной ткани преимущественно в адвентиции и периадвентиционном слое, полная потеря эластичного каркаса меди. Отмечена высокая экспрессия коллагена I типа в нижних слоях меди на границе с адвентицией, собственно в адвентиции и периадвентиционных слоях. Это обеспечивает необратимость деформации и достаточную устойчивость сосуда к гемодинамическим влияниям. Открыт феномен эволюции ПД: нарастание градиента давления и появление участков высоких касательных напряжений приводит к тому, что деформация становится выразительной. Это свидетельствует о гемодинамической “нестабильности” изгиба – его способности к прогрессированию.

ФМД ВСА клинически проявляется ТИА у женщин 41-60 лет. Типично билатеральное поражение, возможно сочетание с ФМД других артерий. Макроскопически обнаружены две формы: множественные мешководные аневризмы по типу “нити бус” и тубулярного сужения в виде

цилиндрического стеноза, напоминающего “ошейник”. Характерным морфологическим вариантом при ФМД является медиальная фиброплазия. Характерна фиброзно-мышечная трансформация медики с полной утратой эластики. Отмечена выраженная экспрессия коллагенов III и IV типа, низкая экспрессия коллагена I типа и MMP-9. Такие изменения являются причиной низкой сопротивляемости сосуда к гемодинамическим влияниям, что приводит к развитию аневризм, расслоений и разрывов.

Расслоение сонных артерий (РСА) клинически проявляется транзиторными или острыми нарушениями мозгового кровообращения, может развиваться в двух вариантах – как следствие распространения расслоения на сонные артерии с расслаивающих аневризм аорты и как изолированное расслоение с поражением исключительно сонных артерий. Патоморфологическая картина изменений ВСА зависит от основной патологии.

Ключевые слова: внутренняя сонная артерия, заболевания сонных артерий, каротидный атеросклероз, патологические деформации, фибро-мышечная дисплазия, неспецифический аорто-артериит, матриксная металлопротеиназа-9, напряженно-деформированное состояние артерий.

SUMMARY

Kuzyk Yu. I. Carotid disease: clinical and pathomorphological features.

– On the right of the manuscript.

The manuscript of thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.03.02 – Pathological Anatomy. – Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, 2016.

Dissertation focuses on the clinical and pathological features of diseases of the carotid arteries. The study included clinical, pathological and biomechanical analysis of atherosclerotic disease of the carotid arteries and nonatherosclerotic genesis (pathological deformation, fibro-muscular dysplasia, dissection, nonspecific aorto-arteritis). A clinical and pathological analysis of 850 cases of surgical specimens and 78 cases of autopsy material for 15 years (2000-2015). For the first time based on a comprehensive study of clinical and pathological changes of hemodynamic force distribution and determining wall shear stress in the system of the finite-element analysis theoretically grounded concept of morphogenesis and forecasting of diseases of neck vessels and determine their interconnections.

Key words: internal carotid artery, carotid artery disease, carotid atherosclerosis, pathological deformation, fibro-muscular dysplasia, nonspecific aorto-arteritis, matrix metalloproteinase-9, the shear wall stress of the arteries.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЗ – атеросклероз
АБ – атеросклеротична бляшка
ВСА – внутрішня сонна артерія
ГАГ – глікозаміноглікани
ГКА – гігантоклітинний артеріїт
ГМК – гладко-м'язові клітини
ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу
ЗСА – загальна сонна артерія
ЗоСА – зовнішня сонна артерія
ЕВ – еластичні волокна
ЕК – ендотеліальні клітини
КВ – колагенові волокна
КЕ – каротидна ендартеректомія
КТ – комп'ютерна томографія
ЛВСА – ліва внутрішня сонна артерія
ЛПНЩ – ліпопротейди низької щільності
ЛПДНЩ – ліпопротейди дуже низької щільності
МНА – медіанекроз аорти
ММП – матриксна металопротейназа
НАА – неспецифічний аорто-артеріїт
Па – паскаль, одиниця вимірювання тиску в системі СІ
ПВСА – права внутрішня сонна артерія
ПД – патологічні деформації
ПМК – порушення мозкового кровообігу
РАА – розшаровуючі аневризми аорти
РСА – розшарування сонних артерій
СА – сонні артерії
СМ – синдром Марфана
ТІА – транзиторна ішемічна атака
ТІМП – трансмембранний інгібітор матриксної металопротейнази
УЗД – ультразвукова діагностика
ФМД – фібро-м'язова дисплазія

Підписано до друку 28.12.2016 р.
Формат 60х90/16. Папір офсетний.
Друк на різнографі. Умовн. друк. арк. 1,9. Замовлення 107.

Наклад 100 примірників

Роздруковано ФОП «Омельченко В.Г.»

79026 м. Львів, вул. Козельницька, 4.