ВІДГУК
офіційного опонента професора Гички Сергія Григоровича
на дисертацію Кузик Юлії Іванівни
«Захворювання сонних артерій: клініко-патоморфологічні особливості», подану у спеціалізовану раду Д 35.600.03 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія

Актуальність теми дисертаційного дослідження

Дисертаційне дослідження Кузик Ю.І. присвячене актуальній темі клінічної ангіопатології – захворюванням сонних артерій. Патологія внутрішніх сонних артерій є однією із важливих причин розвитку ішемічних порушень мозкового кровообігу – від незначної неврологічної симптоматики до ішемічного інсульту. Оперативні втручання, на сьогоднішній день, визнані найефективнішим методом лікування захворювань сонних артерій, включаючи атеросклероз, патологічні деформації, фібро-м'язову дисплазію, васкуліти та розшарування. Активний розвиток хірургії сонних артерій впродовж останніх років окреслює проблему розкриття морфогенезу захворювань даної групи. Адже встановлення клініко-патоморфологічних паралелей може допомогти хірургам у веденні хворих в післяопераційному періоді, розробці категорій ризиків та основних груп ускладнень, проведенні превентивних методів в в тактиці ведення хворих із ішемічним інсультом екстракраніального ґенезу. Не дивлячись на значний прогрес у інструментальній діагностиці та лікуванні, вивченню етіології, морфогенезу і морфологічної картини захворювань сонних артерій присвячено доволі мало ґрунтовних патоморфлогічних робіт. Тому дисертаційне дослідження Кузик Ю.І., присвячене клініко-патоморфологічним особливостям захворювань сонних артерій дозволило провести теоретичне узагальнення та систематизацію захворювань сонних артерій: атеросклерозу, патологічних деформацій, фібро-м'язової дисплазії, розшарувань та неспецифічного аорто-артеріїту, значно розширити свідчення про етіологію і патогенез із розкриттям клінічної та патоморфологічної картини, визначенням характеру взаємовпливів при поєднаних захворюваннях сонних артерій та основі

вищевикладеного розробити критерії диференційної патоморфологічної діагностики захворювань сонних артерій. Дисертаційна робота Кузик Ю.І. достойно продовжує науковий напрям з вивчення захворювань аорти та великих судин Львівської патологоанатомічної школи під керівництвом академіка Д.Д.Зербіно.

Зв'язок дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота Кузик Ю.І. є фрагментом планової науково-дослідницької роботи кафедри патологічної анатомії та судової медицини 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.) та «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.).Дисертант є активним співвиконавцем даних тем.

Наукова новизна одержаних результатів

Дисертантом вперше, на основі проведеного дослідження із встановленням патоморфологічних змін та їх співставленням з клінічною картиною, вивчений розподіл гемодинамічних сил та визначення напружено-деформованого стану судинної стінки в системі скінчено-елементного аналізу і запропоновано й теоретично обґрунтовано концепцію морфогенезу та прогнозування розвитку захворювань судин шиї – атеросклерозу, патологічних деформацій, фібро-м'язової дисплазії й розшарування сонних артерій при різних варіантах даних патології – ізольованих та поєднаних.

В ході дисертаційного дослідження виділено три окремі типи патологічних деформацій внутрішньої сонної артерії, а саме – ізольовані

деформації, деформації поєднані із фібро-м’язовою дисплазією і деформації, поєднані із атеросклерозом. Встановлено, що в основі деформацій лежать процеси судинного ремоделювання, що полягають в сполучно-тканинній трансформації. Це призводить до розвитку та прогресування ступеня деформації, тоді як стійкість та незворотність деформацій забезпечується переважаннями процесів сполучно-тканинної трансформації в адвентиції та периадвентиційному шарі.

Дисертантом вперше, на основі поєднання методу біомеханічного дослідження у системі скінченно-елементного аналізу та методів патоморфологічного дослідження, відкрито феномен еволюції патологічних деформацій внутрішніх сонних артерій. Встановлено, що патологічні деформації здатні до прогресування із зростанням ступеня деформації. Це має знайти відображення у розробці практичних рекомендацій щодо ведення хворих із різними кутами вигину.

Доповнено варіанти патоморфологічної картини фібро-м’язової дисплазії, вперше запропоновано термін “дифузна фіброплазія”, особливостю якої є фіброзна трансформація всіх шарів судинної стінки. Встановлено, що головною ознакою фібро-м’язової дисплазії є фіброзно-м’язова трансформація медії із повною втратою еластики, що призводить до утворення мікроаневризм.

Вперше проведено імуногістохімічне дослідження структур судинної стінки, що включало експресію колагенів I, III та IV типу, матриксної металопротеїнази (ММП-9) та інгібітора матриксних металопротеїназ-1 (ТІМП-1) із метою визначення стану елементів екстра целюлярного матриксу при не атеросклеротичних захворюваннях сонних артерій – патологічних деформаціях та фібро-м’язовій дисплазії. Це дозволило дисертанту визначити, що при патологічних деформаціях характерна висока експресія колагену I типу в нижніх шарах медії на межі із адвентицією, власне в адвентиції та периадвентиційних тканинах. При фібро-м’язовій дисплазії експресія колагену I типу в середніх шарах медії помірно виражена. Колаген III типу при патологічних деформаціях та фібро-м’язовій дисплазії відкладався переважно в

медії та адвентиції. Колаген IV типу виражено експресується у нижніх шарах медії на межі з адвентицією при патологічних деформаціях та в середніх шарах медії при фібро-м'язовій дисплазії. Такий розподіл експресії колагенів забезпечував незворотність деформації та достатню опірність судини до впливу гемодинамічних сил. Повна втрата еластичних волокон із фіброзно-м'язовою перебудовою медії та перерозподіл колагенів при фібро-м'язовій дисплазії визначає низьку опірність судини до впливу гемодинамічних сил та напружень з розвитком аневризм сонних артерій та формуванням розривів та розшарувань.

Визначено високу експресію ММП-9 при атеросклерозі внутрішніх сонних артерій у макрофагально-лімфоцитарних інфільтратах у вогнищах атероматозу та неоваскуляризації, що призводить до деградації колагену I типу із заміною його на колаген III типу. Це призводить до нестабільності бляшок – розвитку внутрішньобляшкових крововиливів, виразкування із емболічними ускладненнями. Встановлено, що синтез колагену I типу з низькою експресією колагену III типу та ММП-9 визначає основу фіброзно-м'язових бляшок. Це забезпечує їх гемодинамічну стабільність та стійкий судинний стеноз.

Вперше, на основі математичного моделювання в системі скінченно-елементного аналізу корозійних препаратів сонних артерій описано феномен напружено-деформованого стану атеросклеротичних бляшок, що полягає в різниці модулів пружності м'якої та твердої бляшки порівняно із судинною стінкою. Це 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 тромбоутворенню. Доповнено дані про розподіл гемодинамічних сил у системі сонної артерії – атеросклеротичні бляшки біфуркації сонної артерії призводять до повного блокування кровотоку в зовнішній сонній артерії та зростання об'ємного кровотоку у ВСА майже на 30%.

Запропоновано класифікувати розшарування сонних артерій на два типи: ізольоване із ураженням виключно внутрішніх сонних артерій при фібро-м'язовій дисплазії та поширене з переходом розшарування з аорти на внутрішні

сонні артерії при синдромі Марфана та медіанекрозі аорти.

Дисертантом визначено характер взаємовпливів при поєднаних захворюваннях сонних артерій. Так, при поєднанні атеросклерозу із патологічними деформаціями та фібро-м'язовою дисплазією, на відміну від ізольованого атеросклерозу, переважають неускладнені стабільні бляшки фіброзно-м'язової будови. Проведене дослідження доводить роль, що атеросклероз є обтяжуючим фактором у прогресуванні 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 появою високих дотичних напружень у ділянці перегину, що призводить до загострення кута вигину та зростання виразності деформації. Доведено, що фібро-м'язова дисплазія має провідне значення у розвитку патологічних деформацій, оскільки обидва захворювання характеризуються спільністю локалізації патологічного процесу в медії артерій. Відмінною рисою патологічних деформацій є ураження патологічним процесом не лише медії, але й адвентиції та периадвентиційних тканин.

Практичне значення одержаних результатів

Комплексне патоморфологічне дослідження дозволило створити алгоритм діагностики каротидної патології, що покращує якість патоморфологічної діагностики судинних захворювань шиї.

Встановлення розподілу гемодинамічних сил із визначенням напружено-деформованого стану судинної стінки в комплексі з розкриттям особливостей патоморфологічної картини захворювань внутрішніх сонних артерій дозволяє розробити нові методи накладання анастомозів при оперативних втручаннях.

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.

На підставі даних комплексних клініко-патоморфологічних досліджень

захворювань сонних артерій розроблено та отримано три патенти на корисну модель і одне свідоцтво про реєстрацію авторського права: «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); Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №63929 від 5.02.2016. «Перелік основних патоморфологічних критеріїв диференційної діагностики захворювань внутрішніх сонних артерій».

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Основні положення дисертаційної роботи, висновки і рекомендації обґрунтовані достатнім обсягом клінічного та патоморфологічного матеріалу із використанням адекватних морфологічних та біомеханічних методик із статистичною обробкою отриманих кількісних даних. Дисертаційна робота виконана на значному операційному та аутопсійному матеріалі. Операційний матеріал включав 850 випадків, аутопсійний матеріал – 78 випадків за 12 років (2004-2015 рр.). В процесі дослідження використано комплекс гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних, електронно-мікроскопічних та біомеханічних методик. Дисертантом особисто зібраний клінічний, операційний та аутопсійний матеріал, проаналізовані результати морфологічних та біомеханічних досліджень, проведено статистичну обробку одержаних результатів, їх аналіз, сформовані основні теоретичні та практичні положення дисертації, що виносяться на захист. Висновки логічно відповідають завданням роботи, розкривають новизну та науково-практичне значення проведених досліджень, що свідчить при досягнення мети дослідження. Таким чином, проведені дослідження та отримані результати є

обґрунтованими, положення, висновки роботи достовірними.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях та авторефераті

Основні положення дисертації повністю викладені у 57 опублікованих роботах: в тому числі – у 31 статті, 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, а також у 22 тезах доповідей у матеріалах конференцій, з'їздів та конгресів; отримано три патенти на корисну модель та одне авторське право на твір. Усі праці відображають основний зміст дисертації.

Автореферат дисертації повністю відображає основний зміст роботи, висновки автора та оформлений згідно вимог МОН України. Зміст автореферату ідентичний положенням дисертації.

Структура і зміст дисертації

Дисертація оформлена відповідно до чинних вимог, викладена на 409 сторінках машинопису. Дисертаційна робота написана державною мовою, 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, які дають можливість легко сприймати матеріал. Список використаних джерел містить 452 посилання, у тому числі на 322 зарубіжних авторів.

Вступ дисертації висвітлює актуальність теми, зв'язок із науковими планами та темами, мету та задачі дослідження, наукову новизну, практичне значення роботи, особистий внесок дисертанта, апробацію результатів дисертації.

Розділ «Сучасні уявлення про етіологію, патогенез, морфологічні зміни та клінічну картину при захворюваннях сонних артерій» об'єднує сучасні вітчизняні та зарубіжні дані щодо каротидної патології, окреслює встановлені та дискутабельні питання щодо етіології та морфогенезу даних захворювань. В

цьому розділ коротко подаються основи анатомії та гістології сонних артерій та розкриваються структурні зміни при атеросклерозі, фібро-м'язовій дисплазії, патологічних деформаціях, васкулітах та розшаруваннях сонних артерій. Дисертант, на основі ґрунтовного аналізу існуючих даних про етіологію, патогенез, клінічну та патоморфологічну картину, визначає проблемні питання кожного із захворювань, що визначають напрямки подальших досліджень.

У другому розділі роботи, яка стосується матеріалу та методів дослідження, наводиться характеристика операційного і аутопсійного матеріалу із переліком використаних методів дослідження. Дисертантом проаналізовано та досліджено 815 випадків операційного матеріалу. З них у відділенні судинної хірургії Львівської обласної клінічної лікарні та клініці хірургії серця та магістральних судин Військово-медичного клінічного центру Західного регіону прооперовано 680 хворих. Автопсійний матеріал складав 78 випадків померлих із ішемічним інсультом екстракраніального ґенезу. Методи дослідження включали як морфологічні методики – гістохімічне, імуногістохімічне та ультрамікроскопічне дослідження так і біомеханічне дослідження в системі скінченно-елементного аналізу «ANSYS». Таке поєднання морфологічних та біомеханічних досліджень стали підставою для обґрунтування та розробки практичних рекомендацій щодо розробки методів ведення хворих із патологією сонних артерій. Слід зазначити, що для проведення біомеханічного дослідження, дисертант розробила метод виготовлення корозійних препаратів сонних артерій, який дозволяє виготовляти анатомічні препарати, що повністю відображають анатомічну форму різних відділів екстракраніальної частини сонних артерій. Автором вперше використано метод імуногістохімічного дослідження із визначенням експресії колагенів I, III та IV типу, матриксної металопротеїнази-9 та трансмембранного інгібітораматриксної металопротеїнази-1 при не атеросклеротичних захворюваннях – патологічних деформаціях та фібро-м'язовій дисплазії. Це дозволило дисертанту визначити стан екстрацелюлярногоматриксу та визначити процеси ре моделювання екстра целюлярного матриксу при даних захворюваннях. Завершує розділ статистичне дослідження отриманих даних.

В шести розділах (3, 4, 5, 6, 7, 8) власних досліджень представлено увесь обсяг виконаних досліджень.

У третьому розділі представлено клінічну характеристику операційного матеріалу із зазначенням клінічної картини, тривалості та виразності захворювань, супутніми захворюваннями, даними про професійний склад та професійний маршрут, аналізом сонографічної картини, видів хірургічних втручань. Це дозволяє скласти загальну картину клінічних та інструментальних змін при захворюваннях сонних артерій, визначити особливості перебігу кожного із захворювань.

У четвертому розділі «Клініко-патоморфологічні зміни при атеросклерозі сонних артерій» дисертант спершу проводить аналіз клінічних даних, що включає аналіз віку, статі, локалізації, клінічних проявів, сонографічної картини каротидного атеросклерозу, а пізніше переходить до аналізу макроскопових та патогістологічних змін атеросклеротичних бляшок. Проведено аналіз основних компонентів та процесів в 328 бляшках внутрішніх сонних артерій (операційний матеріал), виділено типи бляшок із визначенням патогістологічних та імуногістохімічних характеристик. Проведений детальний аналіз ультразвукових та патоморфологічних змін структури бляшок дозволив визначити частоту та основні причини не співпадіння. Досліджено напружено-деформований стан судинної стінки із розподілом гемодинамічних сил розглянуто у двох моделях стенотичного ураження сонних артерій – при атеросклерозі загальної сонної артерій та біфуркації загальної сонної артерій із переходом на внутрішні сонні артерії. Це дозволило визначити поведінку бляшок різного типу за структурою та локалізацією, встановити розподіл гемодинамічних сил та виявити “слабкі” місця сонних артерій. Цей розділ ілюстрований 2 таблицями та 73 рисунками.

Наступний п’ятий розділ містить результати клініко-патоморфологічних досліджень патологічних деформацій сонних артерій. Розділ включає клінічні, макроскопічні, патоморфологічні та біомеханічні зміни при даній патології. Це дозволило дисертанту визначити три клінічні варіанти патологічних

деформацій. За допомогою патоморфологічних досліджень судинної стінки, включаючи гістологічний, гістохімічний, імуногістохімічний та електронно-мікроскопічний метод, дисертант переконливо описує картину змін клітинних та волокнистих структур всіх шарів судинної стінки та пропонує критерії патоморфологічної діагностики патологічних деформації. Дисертантом визначено основні біомеханічні параметри: вивчення напружено-деформованого стану судин та розподілу гемодинамічних сил у чотирьох моделях патологічних деформацій із різними кутами вигину – 30°, 60°, 90° та 130°, що дозволило створити гіпотезу про гемодинамічну нестабільність деформацій. Цей розділ ілюстрований 6 таблицями та 55 рисунками.

У шостому розділі «Клініко-патоморфологічні зміни при фібро-м'язовій дисплазії сонних артерій» детально представлені клінічні дані, макроскопові, патогістологічні та електронно-мікроскопічні зміни сонних артерій при даній патології. Це дозволило визначити клінічні та патоморфологічні особливості, сформувати критерії диференційної діагностики фібро-м'язової дисплазії із іншими захворюваннями сонних артерій. У підрозділі 6.4 дисертант наводить результати дослідження фібро-м'язової дисплазії інших судинних басейнів (аорти, ниркових, коронарних та вісцеральних артерій). Аналіз конкретних випадків визначає стереотипність патоморфологічної картини фібро-м'язової дисплазії незалежно від ураженого судинного басейну. Цей розділ ілюстрований 2 таблицями та 41 рисунком.

У сьомому розділі дисертант представила клініко-патоморфологічні особливості розшарування сонних артерій. Аналіз випадків власних спостережень дозволили виокремити два основних типи розшарування – при кістозному медіанекрозі (синдромі Гзеля-Ердгейма) й синдромі Марфана та при фібро-м'язовій дисплазії. Визначено механізми розшарування, визначено головні клінічні та патоморфологічні критерії їх діагностики. Цей розділ ілюстрований 5 рисунками.

У восьмому розділі проаналізовано ураження сонних артерій при неспецифічному аорто-артеріїті з детальним описом клінічних випадків.

Клінко-патоморфологічні дані, наведені в розділі, дозволило запропонувати критерії диференційної діагностики неспецифічного аорто-артеріїту із іншими захворюваннями сонних артерій.

Розділ дев'ятий «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» містить головні дані щодо методичних підходів та груп захворювань, послідовно викладений перелік основних результатів, до кожного з яких наведено критичний аналіз із використанням сучасних даних літератури. Узагальнення є науково обґрунтованими та логічно виваженими й справляють переконливе враження. У даному розділі дисертант обґрунтовує запропоновану гіпотезу ремоделювання судинної стінки при каротидній патології, а також подає критерії диференційної діагностики захворювань внутрішніх сонних артерій. Цей розділ викладено на 40 сторінках комп'ютерного тексу, ілюстрований 4 таблицями та 3 рисунками.

Дисертаційна робота завершується розгорнутими висновками, які логічно витікають з аналізу та узагальнення дослідження та повністю відповідають положенням, що були сформульовані в меті та задачах дослідження.

Практичні рекомендації чітко сформульовані та мають важливе значення для повсякденної роботи лікаря-патологоанатома та створення нових підходів для ведення хворих із каротидної патологією в відділення судинної хірургії.

Зауваження та побажання до дисертації щодо її змісту та оформлення

Суттєвих зауважень до дисертаційної роботи, її змісту та оформлення немає.

Дисертаційне дослідження є набагато більш масштабніше ніж окреслено в меті роботи.

Можна відмітити також ряд дрібних недоліків: у тексті дисертації зустрічаються невдалі термінологічні вирази («каротидний атеросклероз», «запальне захворювання - атеросклероз», «периадвентиціальний шар»); деякі рисунки (5.22, 6.37, 7.1) є неякісними, частина рисунків іншого формату. Автор вживає термін біоптат, позначаючи операційний матеріал (рис. 4.11, 4.12, 4.13, 4.14).

Після ознайомлення із змістом дисертації до автора виникло ряд питань, які варто обговорити у формі наукової дискусії:

1. При яких захворюваннях, що ви вивчали, у разі поєднання їх з атеросклерозом в ділянках вигибів стінок артерій і в ділянках атеросклеротичних бляшок спостерігається найбільш виражена запальна інфільтрація? І чи корелює виразність запальної інфільтрації з інтенсивністю склеротичних процесів в адвентиції судин?
2. Які фактори, на Вашу думку, є вирішальними фактори для формування чи не формування пристінкових (обтуруючих) тромбів при виникненні пошкоджень покришки атеросклеротичних бляшок сонних артерій?
3. На Вашу думку, які механізми активації фібробластів саме адвентиції артерій при їх склерозуванні в процесі ремоделювання артерій при патологічних деформаціях та фібро-м'язовій дисплазії?

Висновок

Дисертаційна робота Кузик Юлії Іванівни «Захворювання сонних артерій: клініко-морфологічні особливості» є завершеним науковим дослідженням, має нові наукові положення та науково обґрунтовані результати, що вирішують актуальну проблему сучасної патоморфології – встановлення морфогенезу захворювань сонних артерій: атеросклерозу, патологічних деформацій, фібро-м'язової дисплазії, розшарувань та неспецифічного аорто-артерііту у взаємозв'язку з розкриттям розподілу гемодинамічних сил та визначенням напружено-деформованого стану судинної стінки з метою вдосконалення патоморфологічної діагностики захворювань сонних артерій та обгрунтування тактики вибору їх лікування.

За актуальністю, науковою новизною, обсягом проведених досліджень, ступенем обґрунтованості наукових положень, висновків, а також практичною значимістю дисертація Кузик Ю.І. «Захворювання сонних артерій: клініко-патоморфологічні особливості» повністю відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів» затвердженого Постановою Кабінету

Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р., а її автор цілком заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія.

Завідувач кафедри патологічної анатомії №2
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ,
доктор медичних наук, професор Гичка С.Г.

Підпис проф. Гички С.Г. засвідчую.

«_____» _____ 2017 р.