

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика  
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Венедіктова Ольга Анатоліївна**

УДК 617.735-02:616.154-089.27-089.168.1-037-07:615.47

## ДИСЕРТАЦІЯ

### ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ОКЛЮЗІЙ ВЕН СІТКІВКИ ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ З ВИКОРИСТАННЯМ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ

222 – «Медицина»

22 – «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

  
\_\_\_\_\_ О.А. Венедіктова  
*(підпис, ініціали та прізвище здобувача)*

Науковий керівник Риков Сергій Олександрович, доктор медичних наук, професор

Київ - 2021

## АНОТАЦІЯ

*Венедіктова О. А.* Оптимізація діагностики та прогнозування оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина. – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2021.

Дисертація присвячена вирішенню актуальної задачі сучасної офтальмології – оптимізації діагностики та прогнозування оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу на підставі вивчення факторів ризику і дослідження прогностичної та патогенетичної ролі маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями.

*Завдання дослідження:*

1. Дослідити частоту оклюзій вен сітківки (ОВС) після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу (ШК) у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями в найближчі та віддалені терміни спостереження.

2. Дослідити особливості розвитку, клінічного перебігу та ускладнень оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями в найближчі та віддалені терміни спостереження.

3. Дослідити рівень маркерів запалення (ІЛ-6 та ІЛ-8) у сироватці крові хворих на серцево-судинні захворювання з оклюзією центральної вени сітківки (ЦВС) або її гілок, яким були виконані кардіохірургічні втручання з використанням штучного кровообігу.

4. Дослідити рівень маркеру ендотеліальної дисфункції (VE-C) у сироватці крові хворих на серцево-судинні захворювання з оклюзією ЦВС або її гілок, яким були виконані кардіохірургічні втручання з використанням

штучного кровообігу.

5. Вивчити зв'язок рівня маркерів запалення (ІЛ-6 та ІЛ-8) та ендотеліальної дисфункції (VE-C) з розвитком оклюзії ЦВС та її гілок після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу у хворих з серцево-судинними захворюваннями.

6. Розробити математичну модель ризику розвитку оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу на підставі отриманих даних клінічних та імунологічних досліджень.

*Об'єкт дослідження:* оклюзії вен сітківки (МКХ 10 – Н 34.8).

*Предмет дослідження:* діагностика та прогнозування; фактори ризику розвитку оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу; маркери запалення (ІЛ-6 та ІЛ-8) та їх рівень у сироватці крові; маркер ендотеліальної дисфункції (VE-C) та його рівень у сироватці крові; зв'язок ІЛ-6, ІЛ-8 та VE-C з оклюзіями вен сітківки; математичне моделювання ризику розвитку оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, офтальмологічні (візометрія, статична автоматизована периметрія, тонометрія, біомікроскопія, гоніоскопія, офтальмоскопія в прямому та зворотньому виді, фотографування очного дна, оптична когерентна томографія, оптична когерентна томографія-ангіографія), імуноферментні (рівень ІЛ-6, ІЛ-8 та VE-C у сироватці крові), статистичні.

В розділі 1 представлено аналіз сучасної літератури за темою дисертаційного дослідження, за результатами якого встановлено, що оклюзія ЦВС розвивається у 214 осіб на 100 тис. населення, переважно в віці старше 65 років. Частота оклюзії гілок ЦВС складає 67,2%, з яких 82,4% - оклюзії верхньоскроневої гілки ЦВС. Ризик кардіоваскулярних захворювань у пацієнтів з тромбозом центральної вени сітківки зростає до 40%, при наявності електрокардіографічних порушень він зростає до 60%. Більшість операцій при ІХС вимагає використання апарату штучного кровообігу. Основними причинами розвитку оклюзії вен сітківки після кардіохірургічних

операції з використанням ШК є системна запальна відповідь, що виникає під час та безпосередньо після операції та ендотеліальна дисфункція. В Україні не проводилося вивчення судинних змін сітківки та хоріоїдеї, частоти виникнення оклюзій судин сітківки, особливостей клініки, факторів ризику, ролі маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції при ОВС у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу. Виконання таких досліджень є актуальною задачею сучасної офтальмології.

У розділі 2 представлено опис матеріалу та методів, а також дизайну дослідження. Під спостереженням знаходилося 394 пацієнта (638 очей) з оклюзіями вен сітківки та без ОВС після кардіохірургічних втручань з застосуванням ШК.

У розділі 3 наводяться результати дослідження характеру, частоти і особливостей розвитку та клінічного перебігу оклюзій судин сітківки після кардіохірургічних втручань з ШК в ранні та пізні терміни спостереження у 220 пацієнтів (405 очей). Встановлено, що частота ОВС після кардіохірургії з ШК на 2 добу склала 0,99%, на 7 добу – 3,95%, через 3 місяці – 10,2%, через 6 місяців – 1,4%. Було встановлено, що на 7 добу спостерігається переважно ураження гілок ЦВС 1-го порядку у 2,22% випадків, через 3 місяці розвивалися оклюзії гілок ЦВС 1-го та 2-го порядків у 5,4% та 3,5% відповідно, з оклюзією переважно верхньо-темпоральної гілки ЦВС у 7,3% випадків ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців оклюзії гілок ЦВС 1-го порядку у 0,56%, з оклюзією переважно верхньо-темпоральної гілки ЦВС у 0,84% випадків, але отримані дані були статистично не значущі ( $p > 0,05$ ). Серед всіх ускладнень через 3 місяці найчастіше розвивався макулярний набряк, його частота склала 73% ( $p < 0,05$ ).

З загального числа випадків ОВС неішемічний тип оклюзії був встановлений у 70,0%, ішемічний – у 30,0% випадків. За віком і статтю різниць між цими пацієнтами не було, а співвідношення чоловіки/жінки дорівнювало 1:1. Частота оклюзії гілок ЦВС переважала частоту оклюзій ЦВС

у співвідношенні 5:1. За анатомічною локалізацією при обох типах оклюзії переважала верхньо-темпоральна (58,33% при неішемічному і 65,85% при ішемічному). При ішемічному типі абсолютно переважала оклюзія гілок 1-го порядку (87,88%), а при неішемічному поряд з такими відмічені оклюзії гілок ЦВС 2-го (34,18%) і 3-го (12,66%) порядків. Дискримінантний аналіз показав, що тип оклюзії визначали вік, нижча гострота зору і порядок оклюзії гілок ЦВС. Значення мало також і збільшення макулярного об'єму сітківки, що відображало розвиток макулярного набряку. Регресійна модель прогнозу типу оклюзії за гостротою зору, порядком оклюзії гілок ЦВС та віком мала точність прогнозу 82,5%. За термінами виникнення між типами оклюзії різниця стосувалася термінів 3-7 діб ( $p=0,013$ ) і 31-60 діб ( $p=0,040$ ), коли оклюзії виникали частіше при неішемічному типі (у 4,5 рази і 2,7 рази, відповідно).

Розділ 4 присвячений дослідженню вмісту ІЛ-6, ІЛ-8 і VE-C у сироватці крові та їх вплив на формування оклюзій вен сітківки. Дослідження проводилося у 174 хворих (233 ока) з оклюзіями ЦВС або її гілок, без оклюзій судин сітківки до, та після кардіохірургічних втручань з застосуванням ШК в ранні та пізні терміни спостереження. Встановлено, що проведення кардіохірургічної операції з використанням ШК сприяло збільшенню вмісту у крові ІЛ-6 і VE-C у 1,1-1,2 рази ( $p<0,05$ ) у порівнянні з рівнем до операції. За наявності ОВС вміст цих маркерів був збільшений більш суттєво (у 1,7-2,6 рази;  $p<0,001$ ). Вміст ІЛ-8 суттєво не відрізнявся від контролю в обох групах. За термінами виникнення оклюзії вміст ІЛ-6 був збільшеним постійно, але без оклюзії – тільки на 2 і 7 добу спостереження. Вміст ІЛ-8 був більшим при виникненні оклюзії у термін до 30 доби, а вміст VE-C суттєво (у 2,0-2,2 рази;  $p<0,001$ ) перевищував контроль на пізніх термінах (після 30 доби). При порівнянні неішемічного і ішемічного типів оклюзії різниця виявлена тільки для VE-C, який був вищим при ішемічному типі при виникненні оклюзій на 60-90 добу.

Проведення математичного аналізу дозволило розподілити маркери за їх значущістю за термінами виникнення оклюзії: ІЛ-6 мав значення на всіх

термінах, IL-8 – з 2 до 60 доби, а VE-C – з 30 доби. На термінах 30 і 60 діб всі маркери мали значення, що відображає первинний пошкоджуючий вплив запалення і приєднання на цих термінах ендотеліальної дисфункції.

Проведення кардіохірургічних операцій з використанням ШК викликало підвищення вмісту інтерлейкінів у ранньому періоді (IL-6 на 2 і 7 добу, а IL-8 – до 30 доби), тоді як вміст VE-C був незначно підвищений протягом майже всього періоду спостереження. За наявності ОВС вміст IL-6 на всіх термінах виникнення оклюзії був значно вищим, вміст IL-8 – до 30 доби, а вміст VE-C – більшою мірою після 7 доби. Регресійний аналіз показав, що через 1-2 доби виникнення ОВС було прямо пов'язано з вмістом у крові IL-6 і IL-8, на 3-7 добу – з вмістом тільки IL-8, на 8-30 добу – з вмістом всіх маркерів, а згодом – з вмістом IL-6 і VE-C. Точність прогнозу наявності або відсутності ОВС на відповідному терміні за розрахованими регресійними моделями складає не менш 78% ( $p < 0,001$ ), що доводить вплив маркерів на розвиток ОВС.

В розділі 5 наведено аналіз та обговорення результатів дослідження.

*Наукова новизна отриманих результатів.*

Доповнені наукові дані про частоту розвитку оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з застосуванням ШК в ранні та пізні терміни спостереження. Частота ОВС після кардіохірургічних втручань з ШК на 2 добу склала 0,99%, на 7 добу – 3,95%, через 3 місяці – 10,2%, через 6 місяців – 1,4%.

Доповнені наукові дані про особливості розвитку та клінічного перебігу оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу в ранні та пізні терміни спостереження. Встановлено, що на 7 добу спостерігалось переважне ураження гілок ЦВС 1 порядку у 2,22% випадків, через 3 місяці розвивалися оклюзії гілок ЦВС першого та другого порядків у 5,4% та 3,5% відповідно, з оклюзією переважно верхньотемпоральної гілки ЦВС у 7,3% випадків ( $p < 0,05$ ). Серед всіх ускладнень через 3 місяці найчастіше розвивався макулярний набряк, його частота склала 73% ( $p < 0,05$ ).

Уточнено дані про частоту типів оклюзії: неішемічний тип був встановлений у 70,0% випадків, ішемічний – у 30,0%. Дискримінантний аналіз показав, що тип оклюзії визначали вік, нижча гострота зору і порядок оклюзії гілок ЦВС, а також збільшення макулярного об'єму сітківки. Регресійна модель прогнозу типу оклюзії за гостротою зору, порядком оклюзії гілок ЦВС та віком мала точність прогнозу 82,5%.

Вперше встановлено, що проведення кардіохірургічних операцій з використанням ШК сприяло збільшенню вмісту у крові IL-6 і VE-C (у 1,1-1,2 рази;  $p < 0,05$ ) у порівнянні з рівнем до операції. За наявності ОВС вміст маркерів був суттєво збільшений (у 1,7-2,6 рази;  $p < 0,001$ ); на виникнення ОВС на всіх термінах спостереження мав вплив IL-6, IL-8 – з 2 до 60 доби, а VE-C – з 30 доби, що відображає первинний пошкоджуючий вплив запалення і приєднання на пізніх термінах ендотеліальної дисфункції. Точність прогнозу наявності або відсутності ОВС на відповідному терміні за розрахованими регресійними моделями складає не менш 78% ( $p < 0,001$ ), що доводить вплив маркерів на розвиток ОВС.

*Практичне значення отриманих результатів.* Рекомендується в практичній роботі лікаря-офтальмолога дослідження маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції, що дозволяє прогнозувати ризик розвитку ОВС при кардіохірургічних втручаннях з використанням ШК. Підвищення рівнів IL-6 у 1,6 – 3,5 рази, IL-8 у 1,4 – 1,8 рази та VE-C у 2,0 – 2,2 рази сприяє розвитку оклюзій вен сітківки в 16,54% випадків при терміні спостереження 6 місяців ( $p < 0,01$ ).

*Ключові слова:* оклюзія вен сітківки, кардіохірургічне втручання, штучний кровообіг, IL-6, IL-8, VE-cadherin, діагностика, прогнозування.

### **Список публікацій здобувача за темою дисертації:**

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Риков С.О., Венедіктова О.А. Оклюзії судин сітківки після

кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу. Архів офтальмології України. 2018; 2: 32-38.

2. Риков С.О., Венедіктова О.А. Оклюзії судин сітківки після кардіохірургічних втручань: 6 місяців спостереження. Архів офтальмології України. 2018;. 3: 29-36.

3. Риков С.О., Венедіктова О.А., Могілевський С.Ю. Особливості оклюзій судин сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу. Архів офтальмології України. 2020; 1: 60-67.

4. Риков С.О., Венедіктова О.А. Маркеры возникновения окклюзии вен сетчатки после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения. Вісник проблем біології і медицини. 2020; 1 (155): 193-199.

5. Venediktova O.A. Influence of acute inflammation and endothelial dysfunction on the retinal vein occlusion formation after cardio-surgical interferences with the use of cardiopulmonary bypass. Eureka: health sciences. 2020; 2: 32-39.

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

6. Риков С.О., Могілевський С.Ю., Сук С.А., Венедіктова О.А. Зміни органа зору після кардіохірургічних операцій з використанням апарату штучного кровообігу. Матеріали науково-практичної конференції офтальмологів з міжнародною участю «Філатовські читання», присвяченої 80-річчю заснування Інституту ім. В.П. Філатова 19-20 травня 2016 року. - Одеса, Україна, 2016; 115-116.

7. Venediktova O., Rykov S., Todurov B., Mogilevskiy S., Denisiuk L., Suk S. Changes in the eyes in patients after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass. Free paper 16 th Euretina congress Copenhagen 2016 Session 25: Vasc Disease and Diabetic Ret 7 2016-09-10. <http://abstracts.euretina.org/>

8. Риков С.О., Тодуров Б.М., Петренко О.В., Сук С.А., Венедіктова О.А. Зміни органу зору та нутрицевтична підтримка хворих після кардіохірургічних операцій з використанням штучного кровообігу. Матеріали



науково-практичної конференції офтальмологів з міжнародною участю «Філатовські читання 2017». Одеса, Україна, 2017; 296-297.

9. Риков С.О., Тодуров Б.М., Єпачинцева О.А., Ковтун Г.І., Сук С.А., Венедіктова О.А. Зміни внутрішньоочного тиску під час кардіохірургічних операцій з використанням штучного кровообігу // Збірник праць «Рефракційний пленер 2017».-Київ 2017.-С.114-115.

10. Риков С.О., Могілевський С.Ю., Сук С.А., Венедіктова О.А. Зміни хоріоретинального комплексу ока після кардіохірургічних операцій з використанням штучного кровообігу // Збірник праць VII науково-практичної конференції дитячих офтальмологів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити».-Київ 2018.-С.114-116.

11. Риков С.О., Венедіктова О.А., Могілевський С.Ю., Сук С.А. Ранні офтальмологічні ускладнення після кардіохірургічних операцій з використанням штучного кровообігу // Збірник праць «Рефракційний пленер 2018».-Київ 2018.-С.78-81.

12. Риков С.О., Могілевський С.Ю., Сук С.А., Венедіктова О.А. Оклюзії судин сітківки у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після кардіохірургічних втручань кровообігу // Збірник праць «Рефракційний пленер 2019».-Київ 2019.-С.84-86.

13. Риков С.О., Могілевський С.Ю., Венедіктова О.А. Оклюзії судин сітківки: віддалені результати спостереження після кардіохірургічних втручань // Збірник праць «Шевальовські читання 2019».-Запоріжжя, 2019.-С. 47-49.

14. Venediktova Olga, Rykov Sergey. Retinal vein occlusion after cardiac surgery: distant observation // Abstracts of 17 th Congress of the Black Sea Ophthalmological Society 19-21 April 2019.- Istanbul, Turkey.-p.46.

15. Рыков С.А., Венедиктова О.А. Маркеры возникновения окклюзии вен сетчатки после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения // Сучасний рух науки: тези доп. X міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, 2-3 квітня 2020 р. –

Дніпро, 2020. – Т.2 –С. 321-323.

16. Rykov Sergey, Venediktova Olga, Mogilevskiy Sergey. Retinal vein occlusion after cardiosurgery using artificial blood circulation and markers of acute inflammation and endothelial dysfunction // Abstracts of XVII International Scientific and Practical Conference “Science, trends and perspectives”, 18-19 may 2020.- Tokyo, Japan.-p.103-105.

17. Rykov Sergey, Venediktova Olga, Mogilevskiy Sergey. Some markers of occurrence of retinal vein occlusion after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass // Abstracts of XVIII International Scientific and Practical Conference “Modern science, practice, society” , 25-26 may 2020.-Boston, USA.-p.145-147.

18. РЫКОВ С. А., ВЕНЕДИКТОВА О. А., МОГИЛЕВСКИЙ С. Ю., ДЕНИСЮК Л. И., СУК С. А. Роль маркеров острого воспаления и эндотелиальной дисфункции в формировании окклюзии вен сетчатки после кардиохирургических вмешательств // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання офтальмології» 23-24 вересня 2020 р., Телеміст Одеса-Тернопіль.- Одеса, 2020.- С. 144-146.

19. РЫКОВ С.А., ВЕНЕДИКТОВА О.А., МОГИЛЕВСКИЙ С.Ю. Некоторые маркеры возникновения окклюзии вен сетчатки после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения. Український журнал «Офтальмологія». 2020;(1(11)):82-85.

## ANNOTATION

*Venediktova O. A.* Optimizing the diagnosis and prediction of retinal vein occlusion following cardiac surgery using cardiopulmonary bypass. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for the degree of a Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 Health, specialty 222 Medicine. – Shupyk National University of Health of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to resolving the actual problem of modern ophthalmology - optimization of diagnostics and prediction of retinal vein occlusion

after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass, based on the research on risk factors as well as prognostic and pathogenetic role of markers, indicative of inflammation and endothelial dysfunction in patients with cardiovascular diseases.

*Objectives of the study:*

1. Investigate the frequency of retinal vein occlusion (RVO) and its complications after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass (CB) in patients with cardiovascular diseases during the short-term and long-term follow-up.

2. To investigate the features of the pathogenesis, progression and complications of retinal vascular occlusion after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass in patients with cardiovascular diseases during the short-term and long-term follow-up.

3. To investigate the level of inflammatory markers (IL-6 and IL-8) in the blood serum of patients with coronary heart disease with central retinal vein occlusion (CRVO) or its branches, who underwent cardiac surgery using cardiopulmonary bypass.

4. To investigate the level of the marker of endothelial dysfunction (VE-C) in the blood serum of patients with cardiovascular diseases with CRVO, or occlusion of its branches, who underwent cardiac surgery using cardiopulmonary bypass.

5. To study the correlation between the level of inflammatory markers (IL-6 and IL-8) and endothelial dysfunction (VE-C) with the development of CRVO and occlusion of its branches after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass in patients with cardiovascular diseases.

6. To develop a mathematical risk model for retinal vein occlusion after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass, based on the data of clinical and immunological studies.

*Study object:* retinal vein occlusion (WCD 10 – H 34.8).

*Study subject:* diagnosis and prediction; risk factors for retinal vein occlusion after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass; inflammatory markers (IL-6 and IL-8) and their level in the blood; marker of endothelial dysfunction (VE-C) and its level in the blood; correlation between IL-6, IL-8, VE-C and retinal vein

occlusion; mathematical risk modeling for retinal vein occlusion after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass.

Research methods: general clinical, ophthalmological (visometry, threshold static automated perimetry, tonometry, slit lamp biomicroscopy, direct and indirect ophthalmoscopy, fundus photography, optical coherence tomography, optical coherence tomography-angiography), enzyme-linked immunosorbent assay (level of IL-6, IL-8 and VE-C in the blood serum), statistical.

Chapter 1 represents the analysis of the current literature on the topic of dissertation research, which evidenced that CRVO occurs in 214 people per 100,000 population, mostly after 65 years of age. The frequency of occlusion of the branches of the central retinal vein (CRV) is 67.2%, of which 82.4% is the occlusion of the superior temporal branch of the CRV. The cardiovascular risk in patients with CRVO increases to 40%, in the presence of ECG abnormalities, it increases to 60%. Most types of cardiac surgery require the use of cardiopulmonary bypass. The main reasons for the development of retinal vein occlusion after cardiac surgery using CPB are the systemic inflammatory response, that occurs during and immediately after surgery, and endothelial dysfunction. In Ukraine, there was no study of vascular changes in the retina and the choroid, the incidence of retinal occlusion, clinical features, risk factors, the role of markers of inflammation and endothelial dysfunction in retinal vein occlusions in patients with cardiovascular disease after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass. Performing such research is an actual challenge of modern ophthalmology.

Chapter 2 describes the materials and methods, as well as the design of the study. We observed 394 patients (638 eyes) with retinal vein occlusion and without RVO after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

Chapter 3 represents the results of the study of patterns, frequency and features of the pathogenesis and progression of RVO after cardiac surgery using CPB during the short-term and long-term follow-up in 220 patients (405 eyes). It was found that the frequency of retinal vein occlusion after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass after 2 days was 0.99%, after 7 days – 3.95%, after 3 months – 10.2%, after

6 months – 1.4%. Also, after cardiac surgery using CPB, it was found that on the 7th day there is a predominant lesion of the first order vessels of the CRV in 2.22% of cases, occlusion of the first-to-second order vessels of the CRV occurred in 5.4% and 3.5% after 3 months, respectively, with the predominant occlusion of the superior temporal branch of the CRV in 7.3% of cases ( $p < 0.05$ ), occlusion of the first order vessels of CRV in 0.56% after 6 months, with the predominant occlusion of the upper temporal branch of the CRV in 0.84% of cases, but the data, obtained, were not statistically significant ( $p > 0.05$ ). Among all complications after 3 months, macular edema was the most common, its incidence was 73% ( $p < 0.05$ ).

Nonischemic type of occlusion was found in 70.0%, ischemic – in 30.0% of cases of the total number of cases of retinal vein occlusion. There were no differences in age and sex between these patients, and the male/female ratio was 1:1. The frequency of occlusion of CRV branches exceeded the frequency of CRVO with the ratio 5:1. Among the sites in both types of occlusion the upper temporal prevailed (58.33% in non-ischemic and 65.85% in ischemic). In case of ischemic type, the occlusion of the first order vessels (87.88%) absolutely prevailed, and in case of nonischemic the occlusion of CRV branches of the 2nd (34.18%) and 3rd (12.66%) orders were worth noting. Discriminant analysis showed that the type of occlusion was predetermined by age, lower visual acuity and the vessel order of CRV occlusion. An increase in the macular volume of the retina was also important, reflecting the development of macular edema. The regression model of the prediction of the occlusion type depending on the visual acuity, vessel order of CRV occlusion and age had a prediction accuracy of 82.5%. In terms of occurrence between the types of occlusion, the difference was related to the terms of 3-7 days ( $p = 0.013$ ) and 31-60 days ( $p = 0.040$ ), when occlusions were more likely to occur in case of nonischemic type (4.5 times and 2.7 times, respectively).

Chapter 4 is devoted to the study of the levels of IL-6, IL-8 and VE-C in the serum and their effect on the pathogenesis of retinal vein occlusion. The study was performed in 174 patients (233 eyes) with occlusion of the CRV or its branches, without occlusion of retinal vessels before and after cardiac surgery using

cardiopulmonary bypass during the short-term and long-term follow-up. It was found that cardiac surgery using CPB contributed to an increase in blood levels of IL-6 and VE-C in 1.1-1.2 times ( $p<0.05$ ) as compared to the level before surgery. In the presence of retinal vein occlusion, the level of these markers was increased more significantly (1.7-2.6 times;  $p<0.001$ ). The level of IL-8 did not differ significantly from the control in both groups.

In terms of occlusion, the level of IL-6 was constantly increased, but without occlusion - only on the 2nd and 7th day of the follow-up. The level of IL-8 was higher when occlusion occurred up to 30 days, and the level of VE-C significantly (2.0-2.2 times;  $p<0.001$ ) exceeded values of the control at a later date (after 30 days). When comparing nonischemic and ischemic types of occlusion, the difference was found only for VE-C, which was higher in case of the ischemic type when occlusion occurred within the period of 60-90 days. Mathematical analysis allowed to distribute the markers according to their importance in terms of occlusion: IL-6 was important at all times, IL-8 - from 2 to 60 days, and VE-C - from 30 days. At 30 and 60 days, all markers had the value that reflected the primary damaging effects of inflammation and the association of endothelial dysfunction at this time. Cardiac surgery using CPB caused an increase in interleukin levels in the early period (IL-6 on days 2 and 7, and IL-8 - up to 30 days), while the level of VE-C was slightly increased during almost the entire observation period. In the presence of RVO, the level of IL-6 was significantly higher at all stages of occlusion, the level of IL-8 - up to 30 days, and the level of VE-C – to a greater extent after 7 days.

Regression analysis showed that, after 1-2 days, the occurrence of RVO was directly related to the level of IL-6 and IL-8 in blood, for 3-7 days – with the level of only IL-8, for 8-30 days - with the level of all markers, and later – to the level of IL-6 and VE-C. The prediction accuracy of the presence or absence of RVO at the appropriate term according to the calculated regression models is not less than 78% ( $p<0.001$ ), which proves the marker influence on the development of RVO.

Chapter 5 provides the analysis and discussion of the study results.

*Scientific novelty of the obtained results.* Scientific data on the frequency of RVO after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass at early and late stages of the follow-up have been updated. The frequency of retinal vein occlusion after cardiac surgery with CPB on the 2<sup>nd</sup> day was 0.99%, on the 7<sup>th</sup> day – 3.95%, after 3 months – 10.2%, after 6 months – 1.4%.

Scientific data on the features of the pathogenesis and progression of RVO after cardiac surgery using CPB at early and late stages of the follow-up have been updated. It was found that on the 7<sup>th</sup> day there was a predominant lesion of the first order vessels of the central retinal vein in 2.22% of cases, occlusions of the first-to-second order vessels of the central retinal vein occurred in 5.4% and 3.5%, respectively, after 3 months with the predominant occlusion of the upper temporal branch of the CRV in 7.3% of cases ( $p < 0.05$ ). Macular edema typically developed among all complications after 3 months, its frequency was 73% ( $p < 0.05$ ). The data on the frequency of occlusion types were updated: nonischemic type was detected in 70.0% of cases, ischemic – in 30.0%. Discriminant analysis showed that the type of occlusion was predetermined by age, lower visual acuity and the occlusion order of the branches belonging to the central retinal vein, as well as an increase in macular volume of the retina. The regression model for the prediction of the occlusion type by visual acuity, the occlusion order of the branches belonging to the CRV and age had an accuracy of 82.5%.

For the first time it was found that cardiac surgery using cardiopulmonary bypass contributed to an increase in blood levels of IL-6 and VE-C (1.1-1.2 times;  $p < 0.05$ ) as compared with the level before surgery. In the presence of RVO, markers levels were significantly increased (1.7-2.6 times;  $p < 0.001$ ); The occurrence of RVO in all follow-up cases was influenced by IL-6, IL-8 - from 2 to 60 days, and VE-C – from 30 days, which reflects the primary damaging effects of inflammation and association with endothelial dysfunction at late stages. The prediction accuracy of the presence or absence of RVO at the appropriate terms according to the calculated regression models is not less than 78% ( $p < 0.001$ ), which proves the influence of markers on the development of RVO.

*The practical significance of the results.* In real-case scenarios, it is recommended for ophthalmologists to investigate the markers of inflammation and endothelial dysfunction, which allows to predict the risk of developing RVO in case of cardiac surgery using CPB. An increase in blood levels of IL-6 by 1,6-3,5 times, IL-8 by 1,4-1,8 times and VE-C by 2,0-2,2 times promotes the development of occlusion of retinal veins in 16,54% cases when the follow-up period comes to 6 months ( $p < 0,01$ ).

*Publications.* The main results of the dissertation are represented in 19 scientific publications. Of these, 4 works are the articles in journals in accordance with the "List of scientific professional publications of Ukraine, which may publish the results of dissertations for the degree of doctor and candidate of sciences, and doctor of philosophy" and 1 article in a foreign journal, in which direction the dissertation is prepared; 14 works are the abstracts in the materials of scientific and practical conferences.

*Keywords:* retinal vein occlusion, cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, IL-6, IL-8, VE- cadherin, diagnosis, prediction.



## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	19
ВСТУП .....	20
РОЗДІЛ 1 ІСТОРИЧНИЙ ОГЛЯД, СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ І ОБГРУНТУВАННЯ ЗАВДАНЬ ДОСЛІДЖЕННЯ (огляд літератури)	28
1.1 Епідеміологія оклюзії ретинальних вен. Етіологія і патогенез .....	28
1.2 Сучасні уявлення про серцево-судинні захворювання, та методи їх лікування .....	38
1.3 Ускладнення кардіохірургічних операцій з використанням штучного кровообігу. Офтальмологічні ускладнення .....	43
Резюме до розділу 1 .....	46
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ .....	48
2.1 Дизайн та матеріал клінічних досліджень .....	48
2.2 Методи клінічних досліджень .....	52
2.2.1 Загальноклінічні обстеження .....	52
2.2.2 Методи офтальмологічних досліджень .....	52
2.3 Матеріал і методи імуноферментних досліджень .....	62
2.3.1 Матеріал імуноферментних досліджень .....	62
2.3.2 Методи імуноферментних досліджень .....	62
2.4 Методи статистичної обробки .....	63
РОЗДІЛ 3 ЧАСТОТА, ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ТА УСКЛАДНЕННЯ ОКЛЮЗІЙ ВЕН СІТКІВКИ ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ З ВИКОРИСТАННЯМ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СЕРЦЕВО- СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ В НАЙБЛИЖЧІ ТА ВІДДАЛЕНІ ТЕРМІНИ СПОСТЕРЕЖЕННЯ .....	65
3.1 Оклюзії вен сітківки після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу в найближчі терміни спостереження .....	65
3.2 Оклюзії вен сітківки після кардіохірургічних втручань із	

застосуванням штучного кровообігу у віддалені терміни спостереження .....	70
3.3 Особливості розвитку та клінічного перебігу оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу у найближчі та віддалені терміни спостереження .....	77
Резюме до розділу 3 .....	87
<b>РОЗДІЛ 4 ДІАГНОСТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В ВИНИКНЕННІ ОКЛЮЗІЙ ВЕН СІТКІВКИ ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ З ВИКОРИСТАННЯМ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ .....</b>	<b>91</b>
4.1 Рівень маркерів ІЛ-6, ІЛ-8 і VE-C у хворих оклюзіями вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу .....	92
4.2 Зв'язок інтерлейкінів (ІЛ-6, ІЛ-8) і маркера ендотеліальної дисфункції (VE-C) з розвитком оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу ...	104
Резюме до розділу 4 .....	113
<b>РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ</b>	<b>116</b>
<b>ВИСНОВКИ .....</b>	<b>130</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....</b>	<b>133</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....</b>	<b>134</b>
<b>ДОДАТКИ .....</b>	<b>156</b>
Додаток № 1. Акти впровадження результатів роботи у науковій та практичній діяльності .....	156
Додаток № 2. Список публікацій здобувача за темою дисертації .....	164

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ГЗ	– гострота зору
ЕДФ	– ендотеліальна дисфункція
ІХС	– ішемічна хвороба серця
МН	– макулярний набряк
МТС	– мінімальна товщина сітківки в центрі макули
ОВС	– оклюзія вени сітківки
ОКТ	– оптична когерентна томографія
ОКТА	– оптична когерентна томографія - ангиографія
СОС	– середній об'єм сітківки в квадранті 6*6
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
СТмін	– мінімальна товщина шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару
СТС	– середня товщина центральної області сітківки в квадранті 6*6
СТСм	– середня товщина сітківки у центрі макули
СТср	– середня товщина шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару
ФАГ	– флуоресцентна ангиографія
ЦВС	– центральна вена сітківки
ЦПЗ	– центральне поле зору
ШК	– штучний кровообіг
ІСАМ-1	– молекула міжклітинної адгезії
ІЛ-6	– інтерлейкін 6
ІЛ-8	– інтерлейкін 8
MD	– середнє відхилення
PSD	– стандартне відхилення
VE-C	– судинний ендотеліальний кадгерін, кадгеріновий білок міжклітинної адгезії
VEGF	– фактор росту ендотелію судин

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** У світі біля 16,4 мільйонів людей страждає на оклюзію вен сітківки, розповсюдженість цієї патології складає 5,20 на 1000 населення; при цьому оклюзія центральної вени сітківки (ЦВС) складає 0,80 на 1000, а оклюзія гілок ЦВС – 4,42 на 1000 [113]. Основні фактори ризику виникнення оклюзій судин сітківки – це похилий вік, атеросклеротичне пошкодження судин сітківки, підвищений артеріальний тиск [25]. Також до факторів ризику відносять гіпергомоцистеїнемію, цукровий діабет, патологію згортальної системи крові, кровотворної та імунної систем, куріння, хронічну ниркову недостатність, глаукому та ретробульбарну компресію очного яблука [161]. Відзначено збільшення частоти розвитку оклюзії судин сітківки з віком [103].

Згідно масштабного дослідження, яке проводилося в Азії, Європі, Австралії та Сполучених Штатах, що об'єднало дані 68 751 особи з 15 досліджень віком від 30 до 101 років – поширеність тромбозу гілки ЦВС становила 4,42 на 1000 (95% ДІ 3,65–5,19), а тромбозу ЦВС – 0,80 на 1000 (95% ДІ 0,61–0,99) [90, 113]. Поширеність не відрізнялася за статтю, але варіювалася за національною ознакою і зростала з віком. Поширеність оклюзії ЦВС була меншою, ніж оклюзія гілки ЦВС у всіх етнічних популяціях. За даними Наугеґ та співав. (2009) імовірність розвитку епізоду оклюзії на парному оці становить близько 7% протягом 4 років [47].

Основна причина зниження чи втрати зору внаслідок оклюзій судин сітківки - це інфаркт сітківки та розвиток вторинних ускладнень – макулярний набряк, неоваскуляризація сітчастої оболонки та переднього сегмента ока (з розвитком неоваскулярної глаукоми) [161].

Серцево-судинні захворювання (ССЗ), у тому числі артеріальна гіпертензія, діабет, куріння, метаболічні порушення та ін. являються факторами ризику розвитку оклюзій вен сітківки [25, 94, 135].

В Україні ССЗ можна вважати масштабною епідемією. У загальній структурі смертності серцево – судинні захворювання сягають 67%, тоді як у

Європі цей показник становить лише 40%. В Україні помирає близько 500 тис. осіб щорічно, а в Європі – близько 4 млн. осіб. Основна частка ССЗ припадає на ішемічну хворобу серця (ІХС) – 71,1% [175].

На сьогоднішній день лікування хворих з ішемічною хворобою серця, вродженими та набутими вадами серця, складними порушеннями ритму серця неможливе без хірургічних втручань, які в більшості випадків потребують використання штучного кровообігу (ШК). Щорічно у світі виконується понад 1 млн. хірургічних втручань на коронарних судинах та їхня кількість зростає з року в рік. Щорічно в Україні виконується більше ніж 21 тис. різноманітних кардіохірургічних втручань з ШК. Хоча сучасні методи аорто-коронарного шунтування (АКШ) з використанням штучного кровообігу здаються безпечними та ефективними, не можна недооцінювати ускладнення зі сторони центральної нервової системи та органа зору [1, 151, 172, 188].

Зі збільшенням за останнє десятиріччя операцій на коронарних судинах та клапанах серця з використанням ШК імовірність ускладнень з боку органа зору та мозку також підвищується. Це пов'язано з пролонгованою гіпотензією під час операції ШК, тривалою гіпотермією, гіповолемією, гемодилуцією, перерозподілом кровообігу, вторинним вазоспазмом, анемією та ін. [158, 159, 160].

За даними літератури офтальмологічні ускладнення після АКШ включали мікроемболії сітківки, оптичну ішемічну оптиконейропатію, тромбоемболії судин сітківки, ішемію сітківки, атрофію зорового нерва, проліферативну вітреоретинопатію, відшарування сітківки [21, 93, 98, 118, 125].

В Україні не проводилися дослідження щодо вивчення судинних змін сітківки та хоріоїдеї, частоти виникнення, факторів ризику, особливостей клінічного перебігу оклюзій вен сітківки, вивчення ролі маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції при оклюзіях вен сітківки у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу. Це є актуальною задачею сучасної офтальмології.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота є фрагментом затверджених НДР кафедри офтальмології НУОЗ України імені П. Л. Шупика: «Діагностика та лікування порушень оптичної системи, судинних та дистрофічних змін органа зору» (№ держреєстрації 0115U002167, 2015-2016 рр.), «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (№ держреєстрації 0116U002821, 2016-2020 рр.), в яких дисертант була співвиконавцем.

**Мета дослідження** – оптимізація діагностики та прогнозування оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу на підставі вивчення факторів ризику і дослідження прогностичної та патогенетичної ролі маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями.

#### **Завдання дослідження:**

1. Дослідити частоту оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями в найближчі та віддалені терміни спостереження.

2. Дослідити особливості розвитку, клінічного перебігу та ускладнень оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями в найближчі та віддалені терміни спостереження.

3. Дослідити рівень маркерів запалення (ІЛ-6 та ІЛ-8) у крові хворих на серцево-судинні захворювання з оклюзією ЦВС та її гілок, яким були виконані кардіохірургічні втручання з використанням штучного кровообігу.

4. Дослідити рівень маркеру ендотеліальної дисфункції (VE-C) у крові хворих на серцево-судинні захворювання з оклюзією ЦВС та її гілок, яким були виконані кардіохірургічні втручання з використанням штучного кровообігу.

5. Вивчити зв'язок рівня маркерів запалення (ІЛ-6 та ІЛ-8) та

ендотеліальної дисфункції (VE-C) з розвитком оклюзії ЦВС та її гілок після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу у хворих з серцево-судинними захворюваннями.

6. Розробити математичну модель ризику розвитку оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу на підставі отриманих даних клінічних та імунологічних досліджень.

**Об'єкт дослідження:** оклюзії вен сітківки (МКХ 10 – Н 34.8).

**Предмет дослідження:** діагностика та прогнозування; фактори ризику розвитку оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу; маркери запалення (IL-6 та IL-8) та їх рівень у крові; маркер ендотеліальної дисфункції (VE-C) та їх рівень у сироватці крові; зв'язок IL-6, IL-8 та VE-C з оклюзіями вен сітківки; математичне моделювання ризику розвитку оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу.

**Методи дослідження:** загальноклінічні, офтальмологічні (візометрія, статична автоматизована периметрія, тонометрія, біомікроскопія, офтальмоскопія в прямому та зворотньому виді, фотографування очного дна, оптична когерентна томографія, оптична когерентна томографія-ангіографія), імуноферментні (рівень IL-6, IL-8 та VE-C), статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Доповнені наукові дані про частоту розвитку оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з застосуванням штучного кровообігу в ранні та пізні терміни спостереження. Частота оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з ШК на 2 добу склала 0,99%, на 7 добу – 3,95%, через 3 місяці – 10,2%, через 6 місяців – 1,4%.

Доповнені наукові дані про особливості розвитку та клінічного перебігу оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу в ранні та пізні терміни спостереження. Встановлено, що на 7 добу спостерігалось переважне ураження гілок ЦВС 1 порядку у 2,22% випадків, через 3 місяці розвивалися оклюзії гілок центральної вени сітківки

першого та другого порядків у 5,4% та 3,5% відповідно, з оклюзією переважно верхньо-темпоральної гілки ЦВС у 7,3% випадків ( $p < 0,05$ ). Серед всіх ускладнень через 3 місяці найчастіше розвивався макулярний набряк, його частота склала 73% ( $p < 0,05$ ).

Вперше встановлено, що неішемічний тип оклюзії був виявлений у 70,0% випадків, ішемічний – у 30,0% випадків. Дискримінантний аналіз показав, що тип оклюзії визначали вік, нижча гострота зору і порядок оклюзії гілок ЦВС, а також збільшення макулярного об'єму сітківки. Регресійна модель прогнозу типу оклюзії за гостротою зору, порядком оклюзії гілок ЦВС та віком мала точність прогнозу 82,5%.

Вперше здійснено комплексне дослідження маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції. Проведення кардіохірургічних операцій з використанням ШК сприяло збільшенню вмісту у сироватці крові ІЛ-6 і VE-C у 1,1-1,2 рази ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з рівнем до операції. За наявності оклюзії вен сітківки вміст цих маркерів був збільшений більш суттєво (у 1,7-2,6 рази;  $p < 0,001$ ). Вміст ІЛ-8 суттєво не відрізнявся від контролю в обох групах. За термінами виникнення оклюзій вен сітківки вміст ІЛ-6 був збільшеним постійно, але без оклюзії – тільки на 2 і 7 добу спостереження. Вміст ІЛ-8 був більшим при виникненні оклюзії у термін до 30 доби, а вміст VE-C суттєво (у 2,0-2,2 рази;  $p < 0,001$ ) перевищував контроль на пізніх термінах (після 30 доби). При порівнянні неішемічного і ішемічного типів оклюзії різниця виявлена тільки для VE-C, який був вищим при ішемічному типі при виникненні оклюзій на 60-90 добу. Проведення кардіохірургічних операцій з використанням ШК викликало підвищення вмісту інтерлейкінів у ранньому періоді (ІЛ-6 на 2 і 7 добу, а ІЛ-8 – до 30 доби), тоді як вміст VE-C був незначно підвищений протягом майже всього періоду спостереження. За наявності ОВС вміст ІЛ-6 на всіх термінах виникнення оклюзії був значно вищим, вміст ІЛ-8 – до 30 доби, а вміст VE-C – більшою мірою після 7 доби.

Проведення математичного аналізу дозволило розподілити маркери за їх значущістю за термінами виникнення оклюзій вен сітківки: ІЛ-6 мав значення



на всіх термінах, IL-8 – з 2 до 60 доби, а VE-C – з 30 доби. На термінах 30 і 60 діб всі маркери мали значення, що відображає первинний пошкоджуючий вплив запалення і приєднання на цих термінах ендотеліальної дисфункції.

Регресійний аналіз показав, що через 1-2 доби виникнення оклюзій вен сітківки було прямо пов'язано з вмістом у крові IL-6 і IL-8, на 3-7 добу – з вмістом тільки IL-8, на 8-30 добу – з вмістом всіх маркерів, а згодом – з вмістом IL-6 і VE-C. Точність прогнозу наявності або відсутності ОВС на відповідному терміні за розрахованими регресійними моделями складає не менш 78% ( $p < 0,001$ ), що доводить вплив маркерів на розвиток ОВС.

**Практичне значення отриманих результатів.** Рекомендується в практичній роботі лікаря-офтальмолога дослідження маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції, що дозволяє прогнозувати ризик розвитку ОВС при кардіохірургічних втручаннях з використанням штучного кровообігу. Підвищення рівнів IL-6 у 1,6 – 3,5 рази, IL-8 у 1,4 – 1,8 рази та VE-C у 2,0 – 2,2 рази сприяє розвитку оклюзій вен сітківки в 16,54% випадків при терміні спостереження 6 місяців ( $p < 0,01$ ).

**Впровадження в практику.** Практичні результати дисертації впроваджені в роботу Київської міської клінічної офтальмологічної лікарні «Центр мікрохірургії ока» та ДУ «Інститут серця МОЗ України».

Основні наукові положення роботи включені в програму лекцій і практичних занять кафедри офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України; кафедри очних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України; кафедри хірургії та трансплантології НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України; кафедри офтальмології Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України; кафедри офтальмології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Впровадження результатів дисертаційного дослідження в практику роботи закладів охорони здоров'я і в програми викладання в медичних університетах підтверджено «Актами впровадження».

**Особистий внесок здобувача.** Автором, разом з науковим керівником д.мед.н., професором Сергієм Олександровичем Риковим розглянута і визначена ідея наукової роботи.

Сумісно з науковим керівником були сформульовані мета і завдання дисертаційної роботи та її методологія.

Автор самостійно провела патентний пошук та аналіз наукових джерел літератури за темою дисертації.

Автор самостійно провела обстеження та клінічні спостереження за 394 хворими (638 очей) з оклюзіями вен сітківки після кардіохірургічних втручань з застосуванням штучного кровообігу. Також здобувачем самостійно було створено базу даних.

Імуноферментні дослідження проведені в НДІ клінічної та експериментальної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (директор – д.мед.н., проф. Натрус Л.В.).

Статистичний аналіз результатів клінічних та імуноферментних досліджень проведено автором самостійно. Математичну модель прогнозування ризику оклюзій вен сітківки створено дисертантом.

Спільно з науковим керівником д.мед.н., професором Сергієм Олександровичем Риковим проведений аналіз і узагальнення результатів клінічних та імунологічних досліджень, сформульовані наукові положення роботи, висновки та практичну значимість результатів дисертації.

Під час підготовки публікацій у співавторстві використані дані огляду літератури, імунологічних, клінічних і статистичних досліджень автора дисертації. Дисертанту належала провідна роль в формулюванні мети, аналізі отриманих результатів, статистичної обробки.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації були доложені та обговорені на науково-практичній конференції, присвяченій 80-річчю з дня заснування Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України «Філатовські читання – 2016» (Одеса, 2016); міжнародному Європейському конгресі 16 th Euretina congress (10 вересня,

Copenhagen 2016); науково-практичній конференції офтальмологів з міжнародною участю «Рефракційний пленер'18» (Київ, 2018).

**Публікації результатів дисертаційної роботи.** Основні результати дисертації викладені в 19 наукових публікаціях. З них 4 роботи – статті в журналах відповідно до «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії» та 1 стаття у періодичному науковому виданні держави, яка входить до Європейського Союзу; 14 робіт – тези у матеріалах науково-практичних конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 133 сторінках комп'ютерного тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, двох розділів власних досліджень, аналізу і обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури і двох додатків. Матеріали дисертації ілюстровано 18 таблицями і 24 рисунками. Список використаних джерел літератури містить 211 найменування.

# РОЗДІЛ 1

## ІСТОРИЧНИЙ ОГЛЯД, СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ І ОБГРУНТУВАННЯ ЗАВДАНЬ ДОСЛІДЖЕННЯ (огляд літератури)

### 1.1 Епідеміологія оклюзії ретинальних вен. Етіологія і патогенез

Стрімкість розвитку у поєднанні з тяжкістю наслідків для зорових функцій, дає підставу відносити оклюзію центральної артерії та вени сітківки до числа судинних катастроф. Останнім часом відзначається зростання серцево-судинних захворювань, що призводить до збільшення кількості хворих з порушеннями кровообігу у сітківці, у тому числі з тромбозами ретинальних вен. Оклюзія вен сітківки являє собою важке судинне захворювання сітківки, що характеризується порушенням кровотоку в венозному руслі в результаті емболії або тромбозу. Це захворювання на сьогодні зберігає одне з лідируючих місць серед причин сліпоти, що обумовлено тяжкістю ураження сітківки та зорового нерву, внаслідок розвитку грубих структурних змін очного дна [25, 114, 162, 208].

При вивченні частоти оклюзій вен сітківки в популяції в цілому, важко встановити реальні цифри, так як багато пацієнтів не звертаються до лікаря через невиражений, прихований або безсимптомний перебіг захворювання. Однак проведені популяційні дослідження на протязі 10 років «The Blue Mountains Eye Study» (2006) показали, що частота розвитку оклюзій сітківки складала 1,6% і була значно пов'язана зі збільшенням віку, особливо старше 70 років, при цьому не спостерігалось ніякого взаємозв'язку зі статтю та расою [25].

Через 2 роки, у 2008 році, «The Beaver Dam Eye Study», повідомила про зниження частоти оклюзій центральної вени сітківки на 0,5%, проте частота оклюзій гілок ЦВС була приблизно в три рази більше – 1,8% [73].

Тромбози вен сітківки істотно розрізняються за ступенем тяжкості. Офтальмоскопічна картина може варіювати від декількох геморагій з незначними судинними змінами до великих зливних інтратринальних

крововиливів з набряком диска зорового нерву і макулярної області. Особливістю оклюзій вен сітківки є тривалість захворювання, локалізація тромбозу і ступінь закупорки судини [130].

Тромбоз центральної вени сітківки є багатофакторним процесом, і його виникнення пов'язано з факторами ризику, основними з яких прийнято вважати вік, гіпертонію, діабет, атеросклероз і глаукому [50, 135, 136]. Провідним місцевим чинником ризику є особливість розташування центральної артерії сітківки і центральної вени, які в товщі зорового нерву розташовуються безпосередньо поруч один з одним усередині загальної фіброзно-тканинної оболонки, що створює схильність для компресії вени ураженої артерією. Артеріальний компонент в більшості випадків тромбозу є первинним [57]. Також в літературі наявні дані, що зовнішня компресія (артеріосклероз), захворювання крові (мієлопроліферативні захворювання і стани, що супроводжуються еритроцитозами), застійне тромбоутворення, дегенеративні або запальні захворювання викликають застій кровотоку в вені і призводять до формування первинного тромбозу [72, 174].

Механізм оклюзії на рівні великих гілок вен сітківки пов'язаний з тим, що артерії і вени в місцях їх перехрещення мають загальну адвентиціальну оболонку. Цього практично не буває в місцях перехрещення дрібних гілок 3 порядку і нижче [62]. У місцях артеріовенозних перетинів товщина венозної стінки може бути на 15 мікрон менше, ніж у вільних судинах. Просвіт вени в місцях перетину може звужуватися на 2/3 у порівнянні з нормальною веною [36, 134].

Здавлення вени призводить до збільшення потоку крові, стресового впливу на венозний ендотелій, турбулентного руху крові, пошкодження ендотелію і вторинного тромбозу. Як наслідок - гіпоксія сітківки, ушкодження ендотелію, і вихід компонентів крові за межі судинної стінки. Тканинний тиск підвищується і сприяє подальшому уповільненню гемоциркуляції і гіпоксії, замикаючи, таким чином, патологічне хибне коло [23].

У 21% випадків всіх тромбозів вен сітківки через 3-7 місяців від моменту

оклюзії розвивається неоваскуляризація райдужної оболонки [89, 107, 122, 127]. У 76% пацієнтів з рубезом райдужки, при відсутності лікування, захворювання закінчується повною сліпотю [85]. Вторинна неоваскулярна глаукома розвивається в 8% всіх випадків оклюзії центральної вени сітківки [56, 84, 155]. 5-7% всіх випадків тромбозу ЦВС через 1 рік від моменту оклюзії закінчується неоваскуляризацією в задньому сегменті очного яблука. У 60% пацієнтів вона призводить до рецидивуючих преретинальних і інтравітреальних крововиливів, і, як наслідок, до тракційного відшарування сітківки [40, 51, 67, 91].

У 21,6% всіх випадків тромбозу вен сітківки через 15 місяців від моменту оклюзії виявляється неоваскуляризація різних відділів ока. У переважній більшості випадків неоваскуляризація локалізується в задньому сегменті очного яблука (96,3%). Майже у 10% пацієнтів з тромбозом розвивається оклюзія ретинальних вен на парному оці. Стійка втрата зорових функцій при тромбозі ЦВС може бути пов'язана з такими наслідками захворювання як макулярний набряк, вторинна епіретинальна мембрана, ішемічна макулопатія, оптиконеуропатія, вторинна неоваскулярна глаукома, рецидивуючі преретинальні і інтравітреальні крововиливи, тракційне відшарування сітківки [2, 16, 40, 186].

Оклюзія вен сітківки може виникнути практично в будь-якому віці. За даними літератури оклюзія ЦВС розвивається у 214 осіб на 100 000 населення, переважно в віці старше 65 років. Захворюваність у жінок та чоловіків приблизно однакова, але превалюють чоловіки до 50 років. Деякі автори при прогнозуванні захворюваності передбачають, що її приріст в найближчі роки складе близько 520 нових випадків оклюзій гілок центральної вени сітківки на мільйон щорічно і близько 80 випадків на мільйон оклюзій центральної вени сітківки [205].

Частота порушення прохідності гілок ЦВС складає 67,2%, з яких 82,4% - це порушення прохідності верхньосконевої гілки ЦВС. Ураження обох очей з розвитком тромбозу центральної вени сітківки зустрічається в 10%

спостережень, як правило у пацієнтів з системними захворюваннями (атеросклероз, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет та ін.). Серед пацієнтів у яких розвивався тромбоз центральної вени сітківки, протягом подальших 12 років кожен п'ятий (26%) помирає від гострого інфаркту міокарда, а кожен вісімнадцятий (5,3%) - від цереброваскулярних захворювань. Таким чином, приблизно 16,4 мільйона дорослого населення в усьому світі мають оклюзію ретинальних вен, серед них у 13,9 мільйонів оклюзія гілок ЦВС, у 2,5 мільйонів оклюзія ЦВС [25, 162].

Аналіз обстеження населення Сполучених Штатів Америки, Європи, Азії та Австралії виявив, що більш 16 мільйонів осіб мають тромбоз центральної вени сітківки хоча б одного ока. Серед них у 2,5 млн є тромбоз ЦВС, 13,9 млн людина має ураження гілок ЦВС [113]. До розвитку оклюзії вени сітківки схильна будь-яка вікова група, і в молодому віці тромбоз вени розвивається в 23% випадків. Наявність тромбозу центральної вени сітківки у осіб у віці від 43 до 69 років є показником підвищення ризику смертності від серцево-судинних захворювань в два рази [12, 26].

Системна гіпертензія є найсильнішим незалежним чинником ризику, пов'язаним з усіма типами оклюзії вен сітківки. Дуже важливе значення мають показники систолічного та діастолічного артеріального тиску, як фактора ризику оклюзії. Встановлено, що більш високий ризик розвитку тромбозу вен сітківки має підвищення діастолічного тиску на 10 мм рт.ст. і більше, у порівнянні з підйомом систолічного [76, 99, 131, 135, 136]. Хронічне підвищення артеріального тиску згодом призводить до склерозу артеріол, тим самим, до підвищення ризику венозної оклюзії. Пошкодження ендотеліальних клітин при цьому можуть також призвести до порушень молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1), та лейкостазу, що призводить до тромбозу [97, 146].

У пацієнтів з перенесеною оклюзією вен сітківки відзначається висока частота виявлення гіпертонічної хвороби. За даними великих міжнародних популяційних досліджень Beaver Dam Eye Study (BDES) і Blue Mountains Eye Study (BMES), поширеність гіпертонії серед хворих з оклюзією вен сітківки

варіювала від 89,2 до 89,7%. У ретроспективному дослідженні з використанням національної бази даних в США, поширеність гіпертонії серед пацієнтів з тромбозом вен сітківки складала 85,5% [26, 33, 60].

Поширеність гіпертонічної хвороби при рецидивуючих тромбозах ЦВС становить 88%, при одиничній оклюзії – 48% [33]. Гіпертонія є значно важливішим фактором ризику для оклюзії гілок вен сітківки, ніж для центральної оклюзії. Це підтверджено численними дослідженнями Eye Disease Case Control Study (EDCCS). Також гіпертонія є єдиним предиктивним фактором ризику. Поширеність артеріальної гіпертензії у хворих з оклюзією вен сітківки становить від 34 до 75% [52, 86, 146, 150, 173].

Цукровий діабет один із факторів ризику для всіх форм тромбозів вен сітківки. Зміни, викликані діабетом, призводять до порушень функції ендотелію, фібринолітичної системи та згортання крові, в результаті чого виникає високий ризик гіперкоагуляції [19]. Важливість діабету, як фактора ризику розвитку оклюзійних станів, не така висока, як, наприклад, гіпертонії або гіперліпідемії [31, 99]. За даними ретроспективних досліджень в США, поширеність діабету серед пацієнтів з тромбозом ЦВС складала 43,4%, однак виявлено, що рівень глюкози крові не корелює із захворюваністю тромбозом ретинальних вен [60, 68, 153].

Гіперліпідемії мають близький зв'язок з оклюзією вен сітківки, так як незмінно супроводжують атеросклероз і гіпертонічну хворобу [146]. Безпосередня асоціація тромбозів з гіперліпідемією слабкіше, ніж з артеріальною гіпертензією [131].

Деякі дослідники відмічають порушення гематологічних та інших лабораторних тестів у хворих з тромбозами вен сітківки, включаючи рівень гематокриту, гемоглобіну, лейкоцитів, тромбоцитів, швидкості осідання еритроцитів, сечовини крові, азоту, креатиніну, глюкози, холестерину, тригліцеридів, загального білка, альбуміну, сечової кислоти, кальцію, фосфору, флюоресценції трепонемних антитіл, антинуклеарних антитіл та ін.[53].



У пацієнтів з цереброваскулярними порушення оклюзія гілок ЦВС зустрічається частіше [48, 52]. Смертельних випадків від інсульту, пов'язаних з ретинальною венозною оклюзією, за даними досліджень BDES і BMES, зафіксовано не було [25].

Захворювання, що призводять до збільшення в'язкості крові являються передумовами до розвитку тромбозу ретинальних вен. Існують первинні і вторинні коагулопатії. Первинні – це генетичні мутації, що призводять до порушення механізмів коагуляції. Формування тромбозу в місці пошкодження ендотелію при оклюзії вени сітківки обумовлено агрегацією тромбоцитів і утворенням фібрину. Перетворення фібриногену в фібрин залучає до процесу каскад реакцій, які зачіпають велику кількість факторів згортання [173, 181].

Для запобігання коагуляції *in vivo* існує антикоагуляційна система, найбільш важливими факторами якої є протеїн С, протеїн S і антитромбін III. Нормальний ендотелій має тромбомодулін, який інактивує тромбін. Комплекс тромбіну з тромбомодуліном активує протеїн С, який пригнічує згортання коагуляційними факторами Va та VIIIa. Однак, активований протеїн С у деяких людей не пригнічує коагуляцію, що обумовлено аутосомно-домінантною точковою мутацією в факторному гені V [27, 133].

Ушкодження ендотелію змінює баланс між коагуляційною і антикоагуляційною системами і призводить до тромбозу. Існує припущення, що дисбаланс різних систем, залучених в цей каскад, може бути причиною тромбозу [35, 45]. Ця гіпотеза спонукала до проведення декількох досліджень гематологічних аномалій при різних типах оклюзії ретинальних вен. Так, стійкість активованого протеїну С раніше описувалася як причина венозного тромбозу [8, 28, 30, 133].

Вторинні тромбофілії виникають в результаті набутих умов, як то злякисні новоутворення, вагітність, цукровий діабет або прийом деяких фармакологічних препаратів. В літературі наявні дані щодо участі антифосфоліпідних антитіл в патогенезі тромбозу ЦВС [6, 44, 128]. Антитіла являються поліклональними імуноглобулінами, що зв'язують фосфоліпіди в

мембранах клітин і білків каскаду згортання. Вони сприяють виробці молекул адгезії на поверхні ендотеліальних клітин, що потенційно може призвести до підвищеного згортання крові [24]. Лабораторні дослідження *in vitro* показали, що для розгляду в якості етіологічного фактора захворювання, необхідні великі титри антифосфоліпідних антитіл [115].

Протягом перших 6 місяців розвитку оклюзії ретинальних вен діяльність коагуляційних факторів тромбоцитів збільшується в 2-4 рази, а їх агрегація залишається нормальною [147]. Гематологічні захворювання вимагають лікування антикоагулянтами, або речовинами, які знижують агрегацію тромбоцитів. Ці методи лікування підсилюють ретинальну кровотечу і несприятливо впливають на результат тромбозу вен сітківки. До того ж, у багатьох пацієнтів оклюзія вен сітківки розвивалася на тлі лікування антикоагулянтами. Збільшення в'язкості плазми при оклюзії ретинальних вен відіграє важливу роль в патогенезі даного стану [75, 87]. В'язкість плазми може збільшитися або внаслідок збільшення еритроцитів і лейкоцитів, або внаслідок порушення сироваткових протеїнів, на тлі макроглобулінемії, кріоглобулінемії, множинної мієломи та інших парапротеїнеміях. Деякі дослідники зустрічали поєднання оклюзії вени сітківки з парапротеїнемією, включаючи множинну мієлому і макроглобулінемію. Підвищення в'язкості також може бути пов'язано з іншими системними захворюваннями, такими, як злоякісні утворення, хвороба Бехчета та хронічні захворювання легенів [2, 66, 70, 109, 140, 173].

Існують чотири основні види оклюзій вен сітківки за анатомічною локалізацією, а саме:

- оклюзія в місці артеріовенозного перехрещення;
- на сітківці, що не пов'язана з артеріовенозних перекрестом;
- в області судинної воронки, або екскавації диска зорового нерва;
- безпосередньо в товщі зорового нерва [17].

Переважає більшість дослідників вказує на два типи оклюзій центральної вени сітківки, які, за літературними даними, мають різну термінологію. В

сучасній літературі наявні терміни, такі як ретинопатія венозного стазу і геморагічна ретинопатія, повний і неповний тромбоз, ішемічна і неішемічна ретинопатія, неперфузійна та перфузійна [13, 74, 173, 174, 205].

Неішемічна форма оклюзії вени сітківки, має синоніми в сучасній літературі такі як, перфузійна оклюзія, неповний тромбоз або ретинопатія венозного стазу. Особливістю цієї форми є збереження капілярної перфузії, та значно кращий прогноз щодо збереження зору.

Ішемічна або повна форма оклюзії, яка ще має такі назви як неперфузійна та геморагічна ретинопатія, вважається найбільш важкою формою [54, 137]. Особливістю цієї оклюзії є поширення зон капілярної неперфузії, та загибель клітин, що призводить до значного зниження зору з поганим прогнозом. Ішемічні зони сітківки не відновлюються з часом, а також мають тенденцію до збільшення. За даними різних авторів, 70% оклюзій центральної вени сітківки, становить неішемічна форма і 30% – ішемічна.

Деякі дослідники визначають, що при неішемічній оклюзії капілярна перфузія збережена, або ішемічні зони займають менше 50% площі сітківки, у той час як ішемічний тромбоз характеризується площею зон з відсутністю перфузії більше 50% [88].

Оклюзія неішемічного типу має більш різноманітну клінічну картину і її перебіг більш легкий, ніж при ішемічному типі. За даними літератури початкова гострота зору у переважної більшості хворих 0,4 і вище. Рідко зір погіршується нижче 0,1. Середній вік таких пацієнтів приблизно 63 роки. Офтальмоскопічна картина представлена явищами венозного застою, ретинальними крововиливами, які переважно розташовуються на периферії, одиничними м'якими ексудатами. Зір погіршується внаслідок розвитку набряку і геморагій, розташованих в макулярній області. При неішемічному типі тромбозу нерідко зустрічається набряк диска зорового нерву [54]. При проведенні ангіографії реєструється розширення капілярів та венул, екстравазальний вихід флюоресцину і гіперфлюоресценція диска зорового нерва, сітківки, макулярної області в результаті набряку, а також збільшення

часу венозної перфузії. У подальшому ретинальний набряк та застійні явища у венозній системі поступово, протягом декількох місяців, зменшуються. Частіше дифузний макулярної набряк регресує, але у деяких хворих переходить в кістозну форму, що призводить до повільного зниження зору та формування відносної центральної скотоми [61, 129].

Що стосується пацієнтів з ішемічним типом тромбозу, то вони зазвичай старше, їх середній вік становить 68,5 років. Гострота зору при ішемічному типі складає 0,05, або нижче, і залежить від ступеня ураження макули. Значна кількість поліморфних геморагій формується в поверхневому шарі сітківки, по ходу нервових волокон з переважним розташуванням переважно в задньому полюсі. Множинні точкові геморагії вказують на ураження глибоких шарів сітківки. Венозні судини переповнюються, артеріоли звужуються. Набряк сітківки найбільш виражений в задньому полюсі, а його тривале існування призводить до значних структурних змін. За даними флюоресцентної ангіографії при оклюзії ішемічного типу виявляються великі гіпофлюоресцируючі та нефлюоресцируючі ділянки сітківки, внаслідок розвитку ішемічних зон. Послідовно, геморагії та ретинальний набряк регресують, проте в макулярній області набряк зберігається в кістозній формі протягом багатьох місяців і трансформується в кістозну дистрофію з формуванням в фовеальній зоні розривів, епіретинальних мембран [40]. Низька гострота зору при цій формі ретинальної оклюзії пов'язана з макулярними змінами, а саме з кістозним макулярним набряком, ламеллярним розривом сітківки. Прогноз при ішемічному типі тромбозу ЦВС несприятливий [50]. Внаслідок оклюзії формуються ретинальна, папілярна неоваскуляризація, прогресуюча периферична ішемія та рубеоз райдужки. Гострота зору зазвичай залишається низькою. При диференціальному діагнозі ішемічної і неішемічної оклюзії слід використовувати комплексний підхід, так як ні один з окремо застосовуваних методів не дозволяє точно встановити тип судинних порушень[55].

Літературні дані свідчать про те, що від 60 до 100% хворих з оклюзією

скроневих гілок мають макулярний набряк, причому у 2/3 осіб він зберігається протягом року і стає хронічним, будучи основною причиною зниження гостроти зору. Існування хронічного макулярного набряку призводить до зменшення кількості фоторецепторів і реактивними змінами ретинального пігментного епітелію. Виразність змін в макулі залежить від локалізації оклюзії, калібру ураженої судини і стану перифовеолярних капілярів [119].

При застосуванні існуючих в даний час методів лікування оклюзій вен сітківки, не завжди вдається домогтися повної ремісії захворювання зі збереженням зорових функцій, а також уникнути посттромботичних ускладнень, насамперед неоваскулярних.

Частота, тяжкість проявів та характер неоваскулярних ускладнень залежать від рівня оклюзії і, як правило, корелюють із ступенем порушення ретинальної перфузії. Ризик утворення нових судин дуже високий, якщо сумарна площа ішемічних зон досягає половини площі сітківки. Його частота становить 33% щодо неоваскуляризації заднього відрізка ока, та 45% для неоваскулярної глаукоми [163, 173].

При менш виражених порушеннях кровотоку сітківки частота неоваскулярних ускладнень значно нижче. Якщо загальна площа ретинальних ішемічних зон становить 11-50%, частота виникнення неоваскуляризації заднього відрізка та неоваскулярної глаукоми знижується до 10 і 7% відповідно. В літературі наявні дані щодо тенденції зниження частоти неоваскулярних ускладнень при природному перебігу процесу в останні 30 років. Швидше за все, це може бути пов'язане з досягненнями в області терапії і кардіології при лікуванні пацієнтів, які страждають атеріальною гіпертонією та атеросклерозом [163].

Актуальними для офтальмології представляються дані, що вказують на взаємозв'язок оклюзійних уражень вен сітківки з кардіоваскулярними захворюваннями. При дослідженні різної анатомічної локалізації венозної ретинальної обструкції, з'ясовано, що ризик кардіоваскулярних захворювань у пацієнтів з тромбозом центральної вени сітківки зростає до 40%. Більш того,

при наявності електрокардіографічних порушень, ризик зростає до 60%, в порівнянні з відсутністю таких [136, 150, 173].

## **1.2 Сучасні уявлення про серцево-судинні захворювання, та методи їх лікування**

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються основною причиною інвалідизації, смертності та погіршення якості життя дорослого населення в країнах по всьому світу, та в Україні. Провідне місце серед причин захворюваності серцево-судинні захворювання будуть займати наступні десятиріччя. Статистичні дані свідчать про те, що смертність від ССЗ в Україні в останні роки досягла 68,0% від усіх причин смерті, що є одним із найвищих показників у Європі. Понад 60% смертей від патології ССС припадає на осіб похилого віку [10, 11, 58, 126, 157, 164, 175, 179]. Гострі порушення кровообігу в судинах сітківки та зорового нерва на тлі системних серцево-судинних захворювань найчастіше протікають у вигляді артеріальних або венозних оклюзій, передньої ішемічної нейропатії. На частку ретинопатії при судинних захворюваннях доводиться 34,7-54,9% від загальної кількості захворювань сітківки та зорового нерва [183].

Ішемічна хвороба серця (ІХС) займає перше місце у структурі смертності населення від хвороб серцево-судинної системи [170].

Динаміка смертності в Україні на протязі останніх 50 років має наступний вигляд. Починаючи з 70-х років минулого століття, серцево-судинною патологією було обумовлено більш половини смертей. З часом, у 2016 році, смертність від ССЗ становила 920,3 особи на 100 тис. населення. В останні роки неухильно зростають поширеність та первинна захворюваність на ІХС [169, 172, 204, 206, 211]. Захворюваність на ІХС за 1991-2013 рр зросла у 3,3 рази, за 2014-2016 рр. в 2,1 рази. Прогнозована поширеність ІХС до 2025 року зросте на 63,5%, а первинна захворюваність на 61,1% [169, 172, 206].

ІХС посідає перше місце серед причин інвалідності дорослого населення від 20,1% у 2009 році, до 19,5% у 2012 році. В Україні співвідношення

спостережуваних та очікуваних рівнів втрачених років життя за ІХС у 2015 році становило 3,77, у східній Європі цей показник дорівнює 0,88. Таким чином, тривалість життя достатня, щоб розвинулася ІХС, але доступ хворих до оптимального лікування обмежений [42, 168, 172].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, за період з 2014 р. до 2050 р. частка людей старше 65 років в Європейському регіоні збільшиться з 14% до 25%. Ці тенденції притаманні й нашій країні. У структурі поширеності хвороб серед населення старших вікових груп у 2016 р. перше місце посідали хвороби системи кровообігу (50,3%). Крім медико-соціальних наслідків, ССЗ призводять й до значних економічних втрат. Для країн Євросоюзу цей показник становить приблизно 192 млрд євро на рік [165, 169, 172, 211].

Вивчення динаміки захворюваності та летальності від серцево-судинних захворювань виконується за допомогою застосування моделей, наприклад модель смертності ІМРАСТ [38]. За результатами рандомізованих контрольованих досліджень щодо ефективності різних методів лікування ССЗ отримана інформація про зміни факторів ризику виникнення серцево-судинних захворювань та результатів лікування, що дозволяє оцінити очікуваний вплив на летальність від ІХС залежно від статі та віку [32, 187]. За даною моделлю при досягненні позитивних змін в основних факторах ризику, таких як куріння, рівень артеріального тиску, холестерину, можна знизити смертність від ІХС в більше ніж половини випадків, хоча цей ефект частково нейтралізується за рахунок збільшення поширеності ожиріння та цукрового діабету 2 типу. Також біля 40% зниження смертності від ішемічної хвороби серця обумовлені покращенням лікування серцевої недостатності, гострого інфаркту міокарда та іншої серцево-судинної патології. За результатами клінічних досліджень зниження смертності від ІХС відбувається через невеликий проміжок часу після фіксації позитивних змін у харчуванні та відмові від куріння – як на індивідуальному, так і на популяційному рівні [18].

Клінічні форми ІХС в різних країнах реєструються у 15–20% дорослого населення [43, 152]. В Україні саме ця патологія на 68,9% визначає рівень

передчасної смертності населення від серцево-судинних захворювань. В Італії середня тривалість життя досягає 83,1 роки, в Японії – 83,5 роки, в Швейцарії – 83 роки. Тривалість життя чоловіків та жінок в Україні у 2016 році, яка належить до країн з високим ризиком серцево-судинної смертності, склала 65,9 року, жінок – 76,1 року [22, 176, 182, 210].

Аорто-коронарне та мамарно-коронарне шунтування, або стентування коронарних артерій, а також призначення фармпрепаратів для нормалізації судинного тонуусу, скорочувальної функції міокарда, ліпідного обміну та ін. на сьогодні основні види лікування хворих на ІХС. Перевагами прямої ревааскуляризації міокарда методом коронарного шунтування над ендовааскулярними втручаннями є можливість відновлення кровотоку в оклюзованих артеріях та судинах малого діаметра, що забезпечує повну ревааскуляризацію; можливість проведення контрольованої реперфузії з метою зменшення реперфузійних ускладнень та можливість використання штучного кровообігу [1, 151, 172, 188].

Одна з основних причин смерті від серцево-судинних захворювань у осіб молодше 40 років, це набуті вади серця. Клапанні пороки серця характеризуються морфологічними або функціональними змінами одного, або декількох клапанів, та проявляються як недостатність, стеноз або їх комбінація. Серед захворювань серця патологія клапанів стійко займає третє місце, поступаючись лише ішемічній хворобі серця і порушенням серцевого ритму [9, 95, 160].

За даними дослідження Euro Heart Survey, серед клапанних вад переважають пороки аортального клапана, які складають 44,3%, пороки мітрального клапана зустрічаються у 34,3%, комбіновані пороки аортального та мітрального клапанів серця спостережуються в 20,2%, пороки тристулкового клапана у 1,2% [83].

Патологія клапанів серця зустрічається у розвинених країнах внаслідок високої захворюваності на ревматизм. Також з ростом тривалості життя населення зростає питома вага клапанних вад, пов'язаних з дегенеративними



змiнами сполучної тканини, що розвиваються на тлі атеросклерозу [96].

Консервативне лікування патології клапанів серця направлено на зменшення тяжкості її клінічних проявів. На певному етапі таке лікування стає недостатньо ефективним. Своєчасне звернення до кардіохірурга дозволяє повернути до звичного способу життя і трудової діяльності до 80% пацієнтів з патологією клапанного апарату серця, а також на десятки років продовжити їх життя [160, 171].

Хірургічне лікування набутих вад серця є життєво необхідним. Основними цілями хірургії є продовження життя і поліпшення її якості. Основними методами кардіохірургічного лікування набутої патології клапанів серця є протезування механічним протезом, протезування біологічним протезом, реконструктивні операції (пластика клапана серця). Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів для кожного пороку клапана серця розроблені свої рекомендації з хірургічного лікування. Операція повинна бути виконана у всіх випадках, коли ризик ускладнень в результаті прогресування захворювання перевищує ризик хірургічної летальності [9, 160, 184].

Переважає більшість всіх операцій на клапанах серця традиційно проводиться на «відкритому» серці - через серединний розріз грудної клітини з прямим доступом до клапанів серця, що вимагає використання апарату штучного кровообігу [178].

Штучний кровообіг – це метод, що дозволяє за допомогою апарату штучного кровообігу тимчасово замінити функцію серця та легенів, а також підтримувати системну і церебральну гемодинаміку [159, 167, 185].

Перший пристрій, що складався з механізму оксигенації та нагнітання крові з'явився у 1885 році, але був дуже примітивним. У 1926 російські вчені С. Брюхоненко і С. Чечулін зробили перший апарат ШК, але застосовували його лише в експериментах на собаках. У 1952 році американський кардіохірург Ф. Додрілл провів першу операцію на відкритому серці людини з використанням апарату ШК «Dodrill-GMR». Хоча винахідником штучного

кровообігу все ж таки вважають американського кардіохірурга Д.Х. Гібона, який у 1953 році виконав першу в світі операцію на відкритому серці при дефекті міжпередсердної перегородки з використанням апарату ШК. Далі було проведено п'ять операцій, проте четверо з них були не успішні, пацієнти померли через різні ускладнення, і в подальшому Д. Гібон відмовився від проведення даних операцій. В УРСР вперше розробив і застосував апарат штучного кровообігу відомий кардіохірург М.М. Амосов у 1958 році. Перша успішна операція із застосуванням апарату ШК була виконана М. Амосовим у 1960 році [123, 167, 209].

Використання штучного кровообігу дозволяє спростити виконання хірургічних маніпуляцій і збільшити відносно безпечну тривалість операцій [158].

Принцип роботи апарату ШК ґрунтується на тимчасовому заміщенні функцій серця та легень. Основні складові апарату ШК [123, 167]:

- Оксигенатор. Венозна кров потрапляє в оксигенатор з катетеризованих вен правого передсердя, там вона збагачується киснем і очищається від вуглекислого газу.
- Артеріальний насос, за допомогою якого збагачена киснем кров повертається в артеріальне кров'яне русло.
- Теплообмінник. Функція його заключається в охолодженні або зігріванні крові до необхідної температури.
- Коронарний відсмоктувач, який відсмоктує кров з рани та повертає у контур апарату ШК.
- Фільтр-пастка забезпечує фільтрацію зворотного потрапляння крові у кровоносне русло бульбашок газу, згустків, що можуть утворитися в апараті ШК.

Стандартна методика проведення штучного кровообігу полягає в приєднанні апарату штучного кровообігу до верхньої, нижньої порожнистих вен і аорти. Після канюлювання основних судин починає проводитися перфузія, яка до стискання верхньої і нижньої порожнистих вен і, відповідно,

зупинки припливу крові до камер серця позначається паралельним штучним кровообігом, після стискання – повним штучним кровообігом. Незважаючи на впровадження гіпотермії, гемодилуції та захисту міокарда, які сприяють оптимізації перфузійного протоколу, багато параметрів штучного кровообігу залишаються нефізіологічними, що впливає на всі ланки гомеостазу [160].

### **1.3 Ускладнення кардіохірургічних операцій з використанням штучного кровообігу. Офтальмологічні ускладнення**

Основними негативними факторами штучного кровообігу являються контактна активація системної запальної відповіді і гемостазу, механічна травма формених елементів, гіпероксія, неппульсуючий характер кровотоку і гемодилуція. Контакт формених елементів крові з системою штучного кровообігу призводить до активації численних каскадних реакцій, які реалізуються вивільненням прозапальних цитокінів і розвитком системної запальної реакції [158, 159, 160].

Організм людини при використанні ШК знаходиться в надзвичайних умовах, близьких до геморагічного шоку. Під час ШК відбувається зниження загального периферичного опору, артеріального тиску, ретроградний потік крові в аорті, гіпотермія, що в подальшому може призводити до метаболічного ацидозу та гіпоксії [178, 180].

Штучний кровообіг пов'язаний з порушенням гемостазу та активацією запалення [112]. За даними літератури внаслідок активації клітин крові під час ШК подовжується час кровотечі, збільшується ризик післяопераційних кровотеч та виникає потреба в масивному переливанні крові. При кровотечі знижується кількість тромбоцитів і змінюється їх функція [102, 112]. ШК призводить до тромбоцитопенії [4, 149]. ШК також асоціюється з гемодилуцією, гематокрит знижується від 40% до 25% під час ШК [80]. Кров після потрапляння в екстракорпоральний контур зазнає якісних, кількісних змін гематологічних показників та параметрів згортання крові, що може призводити до періопераційних та післяопераційних ризиків тромбозів,

крововиливів [7, 124].

При порівнянні кардіохірургічних операцій з штучним кровообігом та без штучного кровообігу були знайдені такі відмінності в показниках крові, а саме: менший рівень гемоглобіну, менша кількість еритроцитів, тромбоцитів під час операції, через 2 та 7 днів після кардіохірургії ( $p < 0.05$ ). При порівнянні параметрів гемостазу виявляли статистично значиме підвищення рівня фібриногену, збільшений час кровотечі, часу згортання крові та протромбінового часу під час операції з ШК, через 2 та 7 днів після операції в порівнянні з параметрами гемостазу у пацієнтів після кардіохірургічних втручань без ШК ( $p < 0.05$ ). При чому також мала статистично значима різниця при порівнянні параметрів гемостазу у пацієнтів під час операцій з тривалістю ШК менше 90 хв та більше 90 хв, а саме чим більший був час штучного кровообігу, тим більше виснажувалася система гемостазу і повільніше відновлювалася через 2 та 7 днів [5].

Проте за даними Лихоніна Д.А., Хічева Г.А. вплив штучного кровообігу на систему гемостазу переоцінений та основною причиною порушення гемостазу є об'єм кровотечі під час оперативного лікування (більше 50% ОЦК) і не адекватна інверсія гепарину після штучного кровообігу [177].

Штучний кровообіг проводять в режимі нормотермії, помірної або глибокої гіпотермії. Вибір температурного режиму залишається спірним. Деякі дослідники вважають гіпотермію ефективним методом попередження гіпоксичного пошкодження головного мозку та інших органів під час штучного кровообігу, так як зменшення температури тіла знижує метаболічну потребу організму [180]. Нормотермічний режим перфузії забезпечує кращу церебральну оксигенацію при кардіохірургічному лікуванні придбаної патології клапанів серця у порівнянні з помірною гіпотермією [178].

Частота післяопераційних ускладнень кардіохірургічних операцій залишається високою (до 20%), близько 3% складають ускладнення з боку центральної нервової системи, і їх частота не має суттєвої динаміки протягом більш ніж 10 років [69, 141].

Науково-дослідним консорціумом NeuroARC запропонована класифікація неврологічних порушень при серцево-судинних операціях, в якій виділяють симптомне і асимптомне ушкодження нервової системи з наявністю або відсутністю нейровізуалізаційних змін [78].

Відповідно до класифікації Shaw P.J., ускладнення при кардіохірургічних операціях з боку центральної нервової системи включають:

- фатальне церебральне пошкодження;
- нефатальну дифузну енцефалопатію, яка проявляється депресією рівня свідомості, зміною поведінки, інтелектуальною дисфункцією;
- судомні напади;
- пошкодження спинного мозку;
- інсульт;
- офтальмологічні ускладнення.

У літературі можна знайти невелику кількість джерел щодо ускладнень з боку органа зору у пацієнтів після кардіохірургічних втручань з використанням ШК, а саме: тромбоемболії судин сітківки, оптична ішемічна оптиконеуропатія, ішемія сітківки, атрофія зорового нерва, відшарування сітківки, проліферативна вітреоретинопатія [21, 93, 98, 118, 125, 193]. Основними ризиками для виникнення таких ускладнень є наявність у пацієнта гіперліпідемії, гіперглікемії, артеріальної гіпертензії та застосування пролонгованої гіпотензії під час операції штучного кровообігу, а також вторинний вазоспазм і анемія, які виникають після втручання. Ускладнення органа зору під час ШК виявлялися у 25% пацієнтів [98, 138]. Втрата або зниження зору після кардіохірургічних втручань були пов'язані з ішемією зорового нерва та мікроемболією та/або гіпоперфузією судин сітківки.

Отже, можливими наслідками використання ШК є ішемія сітківки і ішемічна оптична нейропатія. В літературі наявні дані, щодо розвитку оклюзій вен сітківки після виконання кардіологічних операцій, особливо з використанням штучного кровообігу [39, 93, 98, 142].

У дослідженні INFLACOR (INFLAmation in Cardiac Operations) [77]

проведено аналіз 30-денної і 5-річної виживаності пацієнтів після кардіохірургічних операцій, виконаних за допомогою ШК. Показано, що сироваткові рівні прозапальних маркерів – інтерлейкіна-6 (IL-6) та молекули міжклітинної адгезії (ICAM-1), виміряні через три години після операції, були пов'язані з 30-денною і 5-річною смертністю. Показано, що ШК активує запалення, нитоз (позаклітинні пастки нейтрофілів) та ендотеліальну дисфункцію, що приводить до пошкодження органів і збільшення смертності [105]. Наявність ендотеліальної дисфункції у пацієнтів після кардіохірургічних операцій з використанням ШК було показано [14]. Був продемонстрований багаторазовий приріст у крові маркерів ендотеліальної дисфункції, у тому числі – судинного ендотеліального кадгеріну (VE-кадгерін, VE-C) після операції. За даними досліджень ШК в експерименті збільшував проникність мікросудин, нейтрофільну еміграцію та вміст прозапальних цитокінів, у тому числі – IL-6, що корелювало із збільшенням вмісту білку міжклітинної адгезії – VE-C [156]. Останній є клітинно-специфічним представником сімейства кадгерінових білків, що регулює з'єднання ендотеліальних адгезивів [29, 101].

Отже, наведені дані дають змогу заключити, що основними причинами розвитку оклюзії вен сітківки після кардіохірургічних операцій з використанням ШК є гостре запалення, що виникає під час та безпосередньо після операції та ендотеліальна дисфункція.

### **Резюме до розділу 1**

Отже, проведений аналіз літератури показав, що оклюзія ЦВС виникає у 214 осіб на 100 тис. населення, переважно в віці старше 65 років. Частота оклюзії гілок ЦВС складає 67,2%, з яких 82,4% - оклюзії верхньоскроневої гілки центральної вени сітківки. Є дані, що вказують на взаємозв'язок оклюзійних уражень вен сітківки з кардіоваскулярними захворюваннями. Гострі порушення кровообігу в судинах сітківки та зорового нерва на тлі системних серцево-судинних захворювань найчастіше протікають у вигляді

артеріальних або венозних оклюзій, передньої ішемічної нейропатії. На частку ретинопатії при судинних захворюваннях доводиться 34,7-54,9% від загальної кількості захворювань сітківки та зорового нерва. Двостороння оклюзія центральної вени сітківки зустрічається в 10% спостережень у пацієнтів з атеросклерозом, артеріальною гіпертензією. Ризик кардіоваскулярних захворювань у пацієнтів з тромбозом центральної вени сітківки зростає до 40%, при наявності електрокардіографічних порушень він зростає до 60%. Більшість операцій при ІХС вимагає використання апарату штучного кровообігу. Основними причинами розвитку оклюзії вен сітківки після кардіохірургічних операцій з використанням ШК є системна запальна відповідь, що виникає під час та безпосередньо після операції та ендотеліальна дисфункція.

В Україні не проводилося вивчення судинних змін сітківки та хоріоїдеї, факторів ризику, частоти виникнення, особливостей розвитку та клінічного перебігу оклюзій судин сітківки у хворих після кардіохірургічних втручань із застосуванням ШК. Виконання таких досліджень є актуальною задачею сучасної офтальмології.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1 Дизайн та матеріал клінічних досліджень

Всі дослідження проводили з дотриманням основних положень Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р., з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Кардіохірургічні операції виконувалися в спеціалізованих закладах м. Києва, які проводять хірургічні втручання з використанням апарату ШК (Національному інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України, ДУ «Інститут серця МОЗ України», Національному інституті серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України). Офтальмологічні дослідження проводилися з 2016 по 2020 роки на базі Міського науково-практичного центра «Лазерних методів лікування ока» Київської міської клінічної офтальмологічної лікарні «Центр мікрохірургії ока», що є клінічною базою кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика та на базі офтальмологічного кабінету консультативно-діагностичної поліклініки для дорослих ДУ «Інститут серця МОЗ України».

*Критерії включення:* пацієнти з серцево-судинними захворюваннями віком старше 18 років (ішемічною хворобою серця з різним ступенем облітерації коронарних артерій, гіпертонічною хворобою, набутими вади серця (недостатність мітрального або аортального клапанів, комбінована патологія мітрального і аортального клапанів)), аневризмою аорти, яким виконувалися кардіохірургічні втручання з застосуванням штучного кровообігу (ізолюване аортокоронарне шунтування, протезування (пластика) клапанів серця, видалення аневризми аорти та їх комбінації), які підписали



інформовану письмову згоду пацієнта на участь в дослідженні. В основну групу увійшли пацієнти з серцево-судинними захворюваннями після кардіохірургічних операцій з ШК, у яких була виявлена оклюзія ЦВС або її гілки протягом 180 днів. В групу порівняння увійшли пацієнти з серцево-судинними захворюваннями після кардіохірургічних операцій з ШК, у яких не була діагностована оклюзія ЦВС або її гілки протягом 180 днів. В контрольну групу увійшли пацієнти без оклюзії ЦВС або її гілок, які були обстежені перед операцією ШК та після кардіохірургічних втручань з ШК протягом 180 днів не мали оклюзії ЦВС або її гілок.

*Критерії виключення:*

- пацієнти з дифузним атеросклеротичним ураженням коронарних артерій;
- пацієнти з об'ємом крововтрати під час оперативного лікування більше
  - 50% ОЦК;
  - пацієнти з цукровим діабетом;
  - пацієнти з аутоімунними захворюваннями;
  - пацієнти з хронічними запальними захворюваннями;
  - пацієнти з супутніми офтальмологічними захворюваннями (катаракта, вікова макулодистрофія, глаукома, стан після травми ока, перенесених оперативних втручань, в тому числі лазерної коагуляції та інтравітреальної фармакотерапії).

Під нашим спостереженням знаходилося 394 пацієнта (638 очей).

220 пацієнтів (405 очей) з серцево-судинними захворюваннями, яким виконувалися кардіохірургічні втручання з застосуванням ШК. У цих пацієнтів було вивчено характер, частоту і особливості розвитку та клінічного перебігу оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з застосуванням штучного кровообігу в ранні та пізні терміни спостереження.

174 пацієнта (233 ока) з серцево-судинними захворюваннями, яким виконувалися кардіохірургічні втручання з застосуванням ШК було

розподілено на три групи.

Основна група – 126 пацієнтів (137 очей), у яких була діагностована оклюзія ЦВС або її гілок після операції з ШК. За терміном виникнення оклюзії розподіл випадків був таким: через 2 доби після операції оклюзія вен сітківки була виявлена на 14 (10,2%) очах, через 7 діб – на 23 (16,8%), через 30 діб – на 15 (10,9%), через 60 діб – на 29 (21,2%), через 90 діб – на 39 (28,5%) і через 180 діб – на 17 (12,4%). У цих пацієнтів було вивчено особливості розвитку та клінічного перебігу оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з ШК, а також був вивчений зв'язок рівня маркерів запалення (ІЛ-6 та ІЛ-8) та ендотеліальної дисфункції (VE-C) у сироватці крові у хворих з розвитком ОВС після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу; проведений математичний аналіз впливу маркерів запалення (ІЛ-6 та ІЛ-8) та ендотеліальної дисфункції (VE-C) на розвиток ОВС в залежності від терміну після кардіохірургії з ШК; була розроблена математична модель ризику розвитку оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням ШК.

Група порівняння – 43 пацієнта (86 очей), які протягом всього терміну спостереження не мали оклюзій вен сітківки. Розподіл спостережень за термінами був таким: 2 доби – 14 (16,3%) пацієнтів, 7 діб – 15 (17,4%), 30 діб – 15 (17,4%), 60 діб – 17 (19,8%); 90 діб – 12 (14,0%), 180 діб – 13 (15,1%). Якщо протягом 180 днів у пацієнта діагностувалася ОВС, даний пацієнт виключався з групи порівняння (переходив в основну групу). У даної групи було вивчено рівень маркерів запалення (ІЛ-6 та ІЛ-8) та ендотеліальної дисфункції (VE-C) у сироватці крові у пацієнтів без ОВС після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу та порівнювався рівень даних маркерів у пацієнтів з ОВС після кардіохірургії з ШК.

Група контролю – 5 пацієнтів (10 очей), які мали ту саму ступінь та тривалість основного захворювання, показання до операції з ШК, але були обстежені до операції. Протягом 180 діб після операції у цих пацієнтів ОВС не було виявлено. У даної групи було вивчено рівень маркерів запалення (ІЛ-6 та

IL-8) та ендотеліальної дисфункції (VE-C) у сироватці крові пацієнтів без ОВС до кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу та порівнювався рівень даних маркерів у пацієнтів з ОВС після кардіохірургії з ШК та без ОВС після кардіохірургії з ШК.

Вік пацієнтів основної групи склав  $64,6 \pm 10,2$  років, у групі порівняння –  $65,2 \pm 9,1$  років і у контролі –  $69,6 \pm 6,0$  років ( $p=0,318$ ). За статтю групи пацієнтів не відрізнялися: співвідношення чоловіки/жінки дорівнювало 1:1.

Розподіл хворих з серцево-судинною патологією за статтю та віком яким виконувалися кардіохірургічні втручання з застосуванням штучного кровообігу ( $y\%$ ,  $P \pm m$ ) представлено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

**Розподіл хворих з серцево-судинною патологією за статтю та віком яким виконувалися кардіохірургічні втручання з застосуванням штучного кровообігу ( $y\%$ ,  $P \pm m$ )**

Показники		Кількість
Кількість очей		n=638
Стать	Чоловіки	$51,0 \pm 2,0$
	Жінки	$49,0 \pm 2,0$
$p > 0,05$		
Вік	50-59	$32,92 \pm 1,9$
	60-69	$34,48 \pm 1,9$
	70 і старше	$32,6 \pm 1,9$
$p > 0,05$		

Як видно з табл. 2.1, при проведенні аналізу не було виявлено статистично значущої різниці між розподілом хворих за статтю та за віковими категоріями ( $p > 0,05$ ) за критерієм хі-квадрат для всіх показників, групи були статистично однорідні.

Термін спостереження за хворими склав 180 діб після кардіохірургічного втручання.

## 2.2 Методи клінічних досліджень

*2.2.1 Загальноклінічні обстеження.* Загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограма, визначення артеріального тиску, визначення міжнародного нормалізованого співвідношення, визначення рівня вмісту глюкози в крові, клінічний аналіз сечі, дослідження сечі на вміст глюкози, електрокардіографія, рентгенографія органів грудної порожнини, а також консультації терапевта, стоматолога, отолярінголога, при необхідності – невропатолога, кардіолога, уролога, ендокринолога та психотерапевта.

Пацієнти до операції приймали антикоагулянти (84,5%), антиагреганти (92,7%) та статини (70%). За 5 днів до операції пацієнтам відміняли прийом антикоагулянтів, за 3 дні до операції відмінявся прийом антиагрегантів, але не відмінявся прийом статинів.

Кардіохірургічна операція з використанням штучного кровообігу проходила на повній гепаринізації. До підключення апарату штучного кровообігу пацієнту вводили гепарин з розрахунку 300 МО/ кг маси тіла, після чого вимірювали АСТ (Activated clotting time). Цей показник більше 650 давав можливість підключати апарат ШК. Після завершення етапу операції з штучним кровообігом пацієнту вводився протамін з розрахунку 1 мг/100 МО гепарину. Пацієнти після операції переводилися в реанімацію. Для профілактики тромбозів та кровотечі в післяопераційному періоді в залежності від операції пацієнтам призначалися такі антикоагулянти та антиагреганти: після операцій на клапанах серця – гепарин з безперервною інфузією на інфузематі 3-4 дні під контролем коагулограми та варфарин 2,5 мг/ добу з корекцією на МНО позитивно; після операцій АКШ пацієнтам призначали кардіомагніл 150 мг та клопідогрель 75 мг на 1 рік; при комбінованих операціях – комбінація вищезазначених антикоагулянтів та антиагрегантів.

*2.2.2 Методи офтальмологічних досліджень.* Збір анамнезу. Схема опитування пацієнтів була стандартною. Особлива увага приділялась скаргам,

що свідчили б про виникнення оклюзій судин сітківки, а саме: час, коли пацієнт помітив погіршення в полі зору, зниження гостроти зору вдалину, затуманення зору наявність метаморфопсій (спотворення, викривлення предметів ураженим оком) тощо.

*Візометрія.* Дослідження та визначення гостроти зору проводилось за загальноприйнятою методикою по таблицям Головіна-Сивцева, розміщених в апараті Рота, з відстані 5 метрів. Для проведення візометрії з корекцією використовували стандартний набір коригуючих лінз та пробну оправу.

*Визначення клінічної рефракції.* Об'єктивну рефракцію у пацієнтів визначали за допомогою авторефрактометра RK600 „Reichert Inc“. В умовах зниженої освітленості досліджувалися по черзі обидва ока. Рефракція визначалася для кожного ока триразовим вимірюванням. Реєструвалися середні значення в діоптріях з точністю до -0,25 дптр. Отримані середні показники рефракції використовували у проведенні візометрії з корекцією.

*Статична периметрія.* Поля зору досліджували за допомогою комп'ютерного периметру Oculus Twinfield II (Germany) з використанням техніки статичної периметрії за допомогою стимулів, відтворених світлодіодами. Дослідження проводили в мезопічних умовах в положенні хворого сидячи. Для дослідження використовували програми «Macula Screening», «Macula threshold», «SK Screening >50». Прилад автоматично складав карту поля зору, що допомагала виявити проблемні точки (скотоми) в центральному зорі, які порівнювали зі шкалою скотом і кількісно оцінювали в абсолютних величинах.

Основні показники для оцінки центрального поля зору, які ми аналізували:

- MD (mean deviation) – середнє відхилення – показник, який характеризує середнє зниження світлочутливості сітківки в порівнянні з віковою нормою;
- PSD (pattern standard deviation) – стандартне відхилення – показник, що показує ступінь локальних дефектів поля зору з корекцією та характеризує

розподіл імовірності відхилення від норми в залежності від віку.

*Біомікроскопія переднього відрізка ока.* Проводили в умовах медикаментозного мідріазу за допомогою щілинної лампи ЩЛ 2Б, що об'єднувала в собі функції мікроскопу та освітлювача. Промінь щілинної лампи робив оптичний зріз, що дозволяло роздивитись прозорі тканини ока, оцінити наявність в них патологічних змін. Пацієнтів, що мали патологію рогівки, кришталика, скловидного тіла, яка значно знижувала зір та перешкождала проведенню спеціальних інструментальних офтальмологічних досліджень, а саме: фотографування очного дна, оптичної когерентної томографії, ОКТ-ангіографії, в дослідження не включали.

*Біомікроскопія заднього відрізка ока.* Біомікроскопію проводили за допомогою тієї ж щілинної лампи та асферичної лінзи 90 дптр (OCULAR MaxField®) в умовах медикаментозного мідріазу за загальноприйнятою методикою. Оцінювали стан диска зорового нерву (ДЗН), макулярної ділянки, судин та периферії сітківки. В ході цього дослідження лінза розташовувалася на відстані 10-15 см від поверхні рогівки пацієнта та строго перпендикулярно вісі спостереження. Мікроскоп щілинної лампи відводився на максимальну відстань від досліджуваного ока, потім, після появи рефлексу з очного дна, повільно наближався до появи чіткого зображення сітківки. Біомікроскопія заднього відрізка дозволяла діагностувати наявність оклюзії ретинальних вен або її відсутність. Після огляду сітківки пацієнти обов'язково направлялись для проведення ОКТ макулярної ділянки та ангіо-ОКТ. В деяких випадках для уточнення виду оклюзії проводили флюоресцентну ангіографію сітківки.

*Пневмотонометрія.* Вимірювання внутрішньоочного тиску проводилось безконтактно-оптичним методом за допомогою автоматичного тонометра AT555 „Reichert Inc “(США) за стандартною методикою. Для кожного ока дослідження проводили тричі та визначали усереднене значення. Якщо середній результат вимірювання внутрішньоочного тиску перевищував 23 мм рт.ст., пацієнти вилучались із дослідження.

*Фотографування очного дна* проводилося за стандартною методикою на

ретинальній камері TRC-NW7SF (Торсон Японія) в умовах медикаментозного мідріазу після інстиляції в досліджуване око 1% тропікамідю після попереднього вимірювання внутрішньоочного тиску. При цьому незначне або помірно виражене зниження прозорості оптичних середовищ (наприклад, початкова катаракта) не впливали на дозвільну здатність приладу. Після вводу даних про пацієнта (номер карти, прізвище, ім'я, дата народження пацієнта) пацієнт фіксував погляд на об'єкті в лінзі фундус-камери. Камеру наближали до досліджуваного ока до того моменту, поки зображення сітківки не відображалося на моніторі. Після цього фіксували камеру натисканням кнопки фіксатора та відрегульовували чіткість зображення. На рис. 2.1 зображений приклад кольорового фото очного дна з відображенням оклюзії верхньо-темпоральної гілки ЦВС.



Рис. 2.1 Кольорова фотографія очного дна, яка виконана за допомогою ретинальної камери TRC-NW7SF

За допомогою фотографування очного дна можна було бачити протяжність зони інтравитреальних крововиливів та судити про анатомічну класифікацію оклюзій ретинальних вен, наявності/відсутності ватних ексудатів, артеріо-венозні перехрести, дилатацію вен в зоні порушення кровообігу, стоншення артерій, відсутність/наявність неоваскуляризації.

*Оптична когерентна томографія (ОКТ, optical coherence tomography, OCT) сітківки.* Оптична когерентна томографія сітківки – це найбільш сучасна неінвазивна безконтактна методика діагностики патологій сітчастої оболонки, хоріоїдеї, диска зорового нерва (ДЗН), що дозволяє за допомогою скануючого лазерного променя отримувати зображення оптичних зрізів сітківки, виявляти ранні зміни анатомо-функціонального стану сітківки та оцінювати ступінь цих порушень. В основі роботи приладу лежить діагностична технологія, що дає змогу отримати зображення зрізів оболонок ока з високою роздільною здатністю, виміряти товщину їх за допомогою світлового сигналу, що відбивається від меж біологічних шарів. Згідно даної технології, промінь світла, проінтерферувавши в діапазоні між опорним плечем, отриманими від досліджуваної тканини, диспергується спектрометром і одномоментно фіксується матричним детектором. Ця одномоментна фіксація дозволяє досягнути значно більшої швидкості сканування, аніж традиційні просторово-часові пристрої, в яких дані зчитуються механічно рухомим інтерферометром. Більш висока частота сканування у випадку спектральної ОКТ прискорює час захоплення зображення, що зводить до мінімуму можливість руху очного яблука під час дослідження, особливо у пацієнтів з порушенням фіксації погляду. Більш висока швидкість захоплення зображення також передбачає більш високу вибірккову оптичну щільність при скануванні макули, мінімізуючи ризик пропустити патологію останньої.

Дослідження макулярної ділянки сітківки проводилось за міжнародними стандартними протоколами на спектральному оптичному когерентному томографі SOCT REVO NX (Optopol Technology S.A., Польща) (рис. 2.2), який представляє собою безконтактний офтальмологічний діагностичний прилад,



призначений для перегляду переднього і заднього сегментів ока. Даний неінвазивний метод дозволяє отримати *in vivo* зображення поперечних зрізів біологічних тканин.



Рис. 2.2 Спектральний оптичний когерентний томограф REVO NX (Optopol Technology)

В табл. 2.2 представлені технічні характеристики приладу спектрального оптичного когерентного томографа REVO NX (Optopol Technology), який застосовувався у досліджених пацієнтів для сканування сітківки та ОКТ-ангіографії.

Макулярні карти представляють собою прямими похідними даних як тривимірних, так і радіальних сканів. Вони отримуються у двох формах: багаточисельні зображення, що показують середню товщину сітківки в досліджуваній зоні; кольорові зображення, що показують різницю між даними дослідження і середньовіковими нормативними даними.

**Параметри сканування сітківки за допомогою спектрального оптичного когерентного томографа REVO NX у пацієнтів, які включені в дослідження**

Технічні характеристики приладу	Параметри
Швидкість сканування	110 тис. А сканів/секунду
Роздільна аксіальна здатність	5 мкм в тканини
Роздільна поперечна здатність	12 мкм
Програма сканування	Retina 3d

Досліджувалися такі параметри:

- Area thickness (СТС) – середня товщина центральної області сітківки в квадранті 6\*6 (у мкм);
- Min in fovea (МТС) – мінімальна товщина сітківки в центрі макули (фовеа) (у мкм);
- Central sector (СТСм) – середня товщина сітківки у центрі макули (у мкм);
- Volume (СОС) – середній об'єм сітківки в квадранті 6\*6 (у мм<sup>3</sup>)
- NFC+GCL+IPL average (СТср) – середня товщина шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару (у мкм);
- NFC+GCL+IPL min (СТмін) – мінімальна товщина шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару (у мкм).

Використання ОКТ дозволяло у кожного пацієнта проводити аналіз визначення наявності / або відсутності потовщення сітківки внаслідок оклюзії ретинальних вен (макулярного набряку), потовщення/стоншення окремих

шарів сітківки, шару гангліонарних клітин та шару нервових волокон.

*ОКТ-ангіографія.* ОКТ-ангіографія (ОКТА) – це новий сучасний неінвазивний метод дослідження стану судинних структур сітківки та хоріоїдеї без використання контрастних і флюоресцентних речовин. В основі методу лежить алгоритм декореляційної амплітудної ангіографії з розподіленням спектру (SSADA), який дозволяє реєструвати зміни амплітуди відбитого від еритроцитів потоку світла при русі крові в різних шарах сітківки і хоріоїдеї, що дає можливість сепарувати кровотік у поверхневому капілярному сплетенні, глибокому капілярному сплетенні, зовнішній сітківці та хоріокапілярах. Також дає можливість кількісного аналізу мікроциркуляції, розраховувати щільність капілярів, зони капілярної неперфузії (ішемії). Даний метод не потребує спеціальної підготовки пацієнта та розширення зіниці. Дослідження займає 1,5-2 секунди. Після виконання дослідження ми отримуємо пошарову візуалізацію поверхневого капілярного сплетення сітківки, глибокого капілярного сплетення сітківки, зовнішньої сітківки та хоріокапілярів.

В роботі ми виконували ОКТ-ангіографію на спектральному оптичному когерентному томографі SOCT REVO NX (Optopol Technology S.A., Польща) за допомогою програми Retina Angio 6\*6 та 3\*3. На рис. 2.3 зображений протокол дослідження ОКТА в нормі по програмі Retina Angio 6\*6. При необхідності широкого формату зображення, виявлення зон капілярної неперфузії за межами макулярної ділянки використовували режим Angio Mosaic 10\*10 або Angio Mosaic 10\*6.

При наявності оклюзій ретинальних вен метод ОКТ-ангіографії дозволяв проаналізувати стан мікросудинної сітки сітківки в макулярній області, виявити площу та чіткі межі, глибину зон неперфузії, анатомічну локалізацію оклюзії (порядок оклюзії гілки ЦВС, чи оклюзії ЦВС) та тип оклюзії (не ішемічний/ішемічний), виявити неоваскуляризацію в центральній області сітківки.

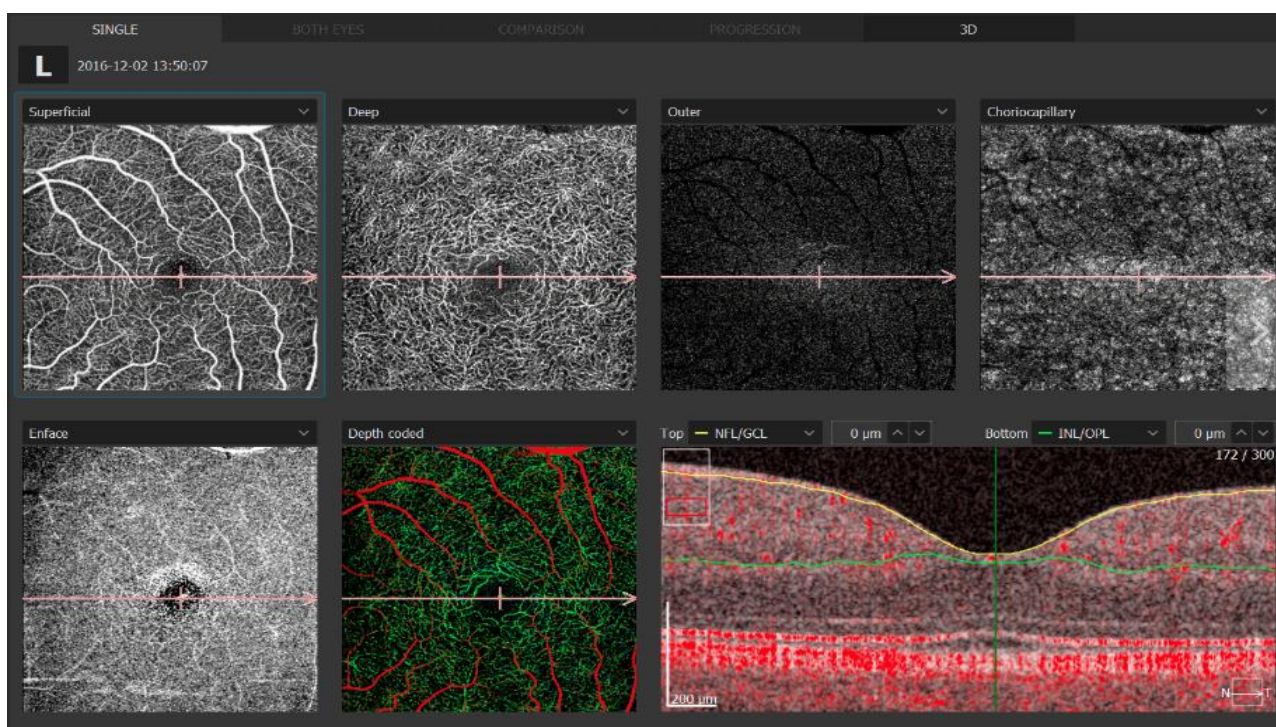


Рис. 2.3 ОКТ-ангіографія на спектральному оптичному когерентному томографі SOCT REVO NX по програмі Retina Angio 6\*6

*Флуоресцентна ангіографія сітківки (ФАГ).* ФАГ проводилася в окремих випадках при задовільному стані пацієнта, відсутності протипоказань до даної методики, при підозрі на приховану неоваскуляризацію, у випадку коли її неможливо виявити за допомогою ОКТ-ангіографії. Флуоресцентна ангіографія виконувалася за стандартною методикою на ретинальній камері TRC-NW7SF (Topcon Японія). Дослідження проводили в умовах медикаментозного мідріазу. Перед початком процедури кожному пацієнтові вимірювали внутрішньоочний тиск та робили фотознімок в без червоному світлі. Як контрастну речовину використовували 10% розчин флуоресцеїну натрію виробництва фірми Алкон Ресеч, Лтд для «Алкон Лабораториз Інк.» США. Спочатку робили внутрішньо шкірну пробу на флуоресцеїн: в/ш вводять 0,1 мл 1% розчин. При негативній пробі виконували ФАГ. Препарат в кількості 5 мл вводили в ліктьову вену протягом 2-3 секунд. Через 6-7с. після ін'єкції починали серійну зйомку очного дна в межах 55 градусів протягом 20-25с. з інтервалом 1.0 с., надалі з інтервалом 5-10 с. по досягненні 60 с.

Наступні фази реєстрували на 3 хв., на 5 хв., на 10 хв. дослідження.

За класифікацією Hayreh S.S. [199], що була доповнена класифікацією Bloom S. і Brucker A. [176] по типу оклюзії ОВС поділяють на:

1. Неішемічний (зі збереженням капілярної перфузії).
2. Ішемічний (з відсутністю капілярної перфузії на площі 10 ДЗН і більше при оклюзії ЦВС і геміцентральної ретинальної оклюзії та на площі 5 ДЗН і більше при оклюзії гілки ЦВС) [139, 200].

Типи оклюзій вен сітківки (неішемічний і ішемічний) оцінювались згідно міжнародної класифікації Bloom S. і Brucker A. (1991), яка представлена на табл. 2.3. [176, 201].

Таблиця 2.3

### Міжнародна класифікація Bloom S. і Brucker A. (1991)

Оклюзія гілки ЦВС	Головної (великої) гілки: уражена область становить 5 і більше діаметрів ДЗН.
	Другого порядку: уражена область становить від 2 до 5 діаметрів ДЗН.
	Третього порядку: уражена область становить менше 2 діаметрів ДЗН.
Геміцентрально ретинальна оклюзія	Неішемічна.
	Ішемічна.
Оклюзія ЦВС	Неішемічна (неповна оклюзія).
	Ішемічна (повна оклюзія): уражена (неперфузуюча) область складає не менше 10 діаметрів ДЗН.

## 2.3 Матеріал і методи імуноферментних досліджень

*2.3.1 Матеріал імуноферментних досліджень.* В основній групі у 126 пацієнтів (137 очей), на яких була діагностована оклюзія ЦВС або її гілок після кардіохірургічної операції з штучним кровообігом забір крові для подальшого імуноферментного дослідження відбувався на момент постановки

діагнозу оклюзії вен сітківки.

У групі порівняння у 43 пацієнтів (86 очей), які протягом всього терміну спостереження не мали оклюзій судин сітківки, забір крові проводився через 2 доби після кардіохірургічних втручань з ШК – у 14 пацієнтів, на 7 добу – у 15 пацієнтів, на 30 день – у 15 пацієнтів, на 60 день - у 17 пацієнтів, через 90 днів – у 12 пацієнтів та через 180 діб – у 13 пацієнтів.

У контрольній групі у 5 пацієнтів (10 очей), які мали ту саму ступінь та тривалість основного захворювання серцево- судинної системи, показання до кардіохірургічної операції з ШК, але були обстежені до операції. Забір крові проводився за 1-2 доби до проведення оперативного втручання. Протягом 180 діб після операції у цих пацієнтів оклюзії судин сітківки не було виявлено.

*2.3.2 Методи імуноферментних досліджень.* Вміст інтерлейкінів ІЛ-6, ІЛ-8 та VE-C у сироватці крові визначали імуноферментним методом, набори реактивів Bender Medsystems (Австрія). Лабораторні дослідження проведені на базі НДІ експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (директор – д.мед.н., проф. Натрус Л.В.) при консультативній допомозі д.м.н, професора Зябліцева С.В.

Методика визначення маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції заснована на імуноферментному твердофазному «сендвіч» аналізі. Специфічними реагентами набору є моноклональні антитіла (АТ) до ІЛ-6, ІЛ-8 і VE-C, які сорбовані на поверхні лунок полістирольного планшета, кон'югат поліклональних антитіл до інтерлейкіну з біотином і калібрувальні зразки, що містять інтерлейкіни.

На першому етапі визначення, досліджувані та контрольні зразки інкубували в лунках планшета з іммобілізованими АТ. Цитокини, які були наявні в зразках, зв'язувалися з іммобілізованими на полістиролі антитілами. Непов'язаний матеріал видаляли відмиванням.

Наступним етапом продукти зв'язування взаємодіяли з біотіновим кон'югатом. Після інкубації і видалення незв'язаних компонентів рідкої фази

на наступній стадії аналізу проводили інкубацію з другим кон'югатом, що містив стрептавідин з пероксидазою хрону. Після третього відмивання зв'язаний другий кон'югат виявляли у кольоровій реакції з використанням субстратів до пероксидази хрону: перекису водню і хромогену тетраметілбензидину.

Реакція зупинялася додаванням стоп-реагенту і вимірювалася оптична щільність розчинів в лунках при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність жовтого забарвлення була пропорційна концентрації відповідного лімфокіну, що містився у зразку. Концентрація кожного лімфокіна визначалася за калібрувальним графіком, який відображав залежність оптичної щільності від вмісту лімфокінів в калібрувальних пробах.

## **2.4 Методи статистичної обробки**

Статистичну обробку даних проводили з використанням програми Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). Оцінювали характеру розподілу даних вибірки за тестами Колмогорова-Смирнова і хі-квадрат ( $\chi^2$ ). Нормальність розподілу підтверджували при  $p > 0,05$ . Дві незалежні вибірки даних порівнювали із застосуванням критерію Манна-Уїтні (U) і критерій Крускала-Уолліса (H), залежні – критерію Вілкоксона (W). Для порівняння частот категоріальних змінних використовували непараметричні критерії  $\chi^2$  Пірсона в модифікації Єйтса. З метою відбору маркерів, що визначають розвиток оклюзії та її типів проведено інтелектуальний аналіз даних (Data Mining) за допомогою модулю FSL з пакету програми Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). Унікальні алгоритми, реалізовані в модулі, відбирають безперервні і категоріальні предиктори з огляду на їхній вплив на незалежні змінні. При цьому залежність від типу моделі (лінійна, нелінійна, біноміальна, тощо) не враховуються.

Для подання кількісних показників розраховувати середнє арифметичне значення (M) і стандартна помилка (m). Для уявлення частоти зустрічальності розраховувалось відсоткове відношення (P) і стандартна помилка (m%). Для

порівняння структури груп у відсотках ( $P \pm m$ ) ми використовували метод арксинус перетворення Фішера. Нульову гіпотезу про відсутність ефекту відкидали і відмінності між показниками вважали статистично значущим при рівні значущості  $p < 0,05$ .

Прогностичні моделі побудовано з використанням багатофакторної логістичної регресії з покроковим залученням незалежних змінних з програмного пакету GLZ Statistica 10 (узагальнені лінійні та нелінійні моделі). Отримана модель призначена для розрахунку прогнозу розвитку ОВС у пацієнтів протягом 180 діб після операції. В якості незалежних змінних використовували показники вмісту прозапальних маркерів в крові (IL-6, IL-8 і VE-C).



## РОЗДІЛ 3

### **ЧАСТОТА, ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ТА УСКЛАДНЕННЯ ОКЛЮЗІЙ ВЕН СІТКІВКИ ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ З ВИКОРИСТАННЯМ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ В НАЙБЛИЖЧІ ТА ВІДДАЛЕНІ ТЕРМІНИ СПОСТЕРЕЖЕННЯ**

В даному розділі наводяться результати дослідження характеру, частоти і особливостей розвитку та клінічного перебігу оклюзій судин сітківки після кардіохірургічних втручань з застосуванням штучного кровообігу в ранні та пізні терміни спостереження у 220 пацієнтів (405 очей).

Також наводяться дані 126 пацієнтів (137 очей) з оклюзіями вен сітківки, у яких вивчалися особливості їх розвитку після кардіохірургічних втручань з застосуванням ШК протягом 180 днів. У якості контролю відібрано дані 5 пацієнтів (10 очей), які мали такі ж покази для кардіохірургічної операції з ШК, були обстежені до операції та протягом 180 днів спостереження після операції з ШК не мали оклюзії вен сітківки.

Детальний розподіл пацієнтів за групами представлений в розділі 2, підрозділі 2.1.

#### **3.1 Оклюзії вен сітківки після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу в найближчі терміни спостереження**

У 220 пацієнтів зі сторони серцево-судинної системи була виявлена така патологія: ішемічна хвороба серця з різним ступенем облітерації коронарних артерій – 181 пацієнт (82,3%), гіпертонічна хвороба – 138 пацієнтів (62,7%), набуті вади серця (недостатність мітрального клапана) – 14 (6,3%), недостатність аортального клапана – 13 (5,9%), комбінована патологія мітрального і аортального клапанів – 12 (5,5%), аневризма аорти – 2 пацієнта (0,9%). Розподіл кардіохірургічних втручань з ШК був таким: ізольоване

аортокоронарне шунтування (АКШ) – 123 операції (55,9%), протезування (пластика) клапанів серця – 39 (17,7%), поєднані операції – одномоментне протезування (пластика) клапана та шунтування коронарних артерій – 56 (25,45%), АКШ у поєднанні з видаленням аневризми аорти – 2 (0,9%). Середній час штучного кровообігу – 52,3 хв, середня гіпотермія – 30,1° С.

Кардіохірургічні операції з використанням штучного кровообігу у всіх пацієнтів пройшли без серйозних ускладнень. Рівень періопераційної кровотечі у всіх пацієнтів не перевищував 20% ОЦК та після операції була відсутня хірургічна кровотеча. Типові післяопераційні ускладнення у вигляді тахікардії (10%), аритмій (11,8%), гіпертензії (14%), гіпотензії (12%), порушення ритму (6,8%) усувалися терапевтично та не потребували додаткових хірургічних втручань. Після операції на клапанах серця в реанімації пацієнтам призначали гепарин з безперервною інфузією на інфузематі 3-4 дні під контролем коагулограми та варфарин 2,5 мг/ добу з корекцією на МНО постійно. Після операцій АКШ пацієнтам призначали кардіомагніл 325 мг постійно та клопідогрель 75 мг на 1 рік; при комбінованих операціях – комбінація вищезазначених антикоагулянтів та антиагрегантів.

При офтальмологічному обстеженні пацієнтів до проведення кардіохірургічних втручань були виявлені такі зміни очного дна: гіпертонічна ангіопатія – 143 ока (35,3%), гіпертонічний ангіосклероз – 76 очей (18,7%), гіпертонічна ретинопатія – 28 (6,9%), нейроретинопатія – 3 (0,7%), посттромботична ретинопатія – 3 (0,7%), преретинальний крововилив - 2 (0,5%). Також на 75 очах (18,5%) була встановлена початкова вікова катаракта.

Офтальмологічні ускладнення у вигляді оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних операцій з використанням штучного кровообігу серед 220 пацієнтів (405 очей) в ранні терміни спостереження (2-7 діб) представлені в табл. 3.1.

**Оклюзії вен сітківки після кардіохірургічних операцій з ШК в ранні терміни спостереження**

Тип оклюзії	Час після кардіохірургії з ШК	
	2 доба (n=405)	7 доба (n=405)
Оклюзія ЦВС	1 (0,25%)	3 (0,74%)
Геміцентрально-ретинальна оклюзія	-	1 (0,25%)
Оклюзія гілки ЦВС 1-го порядку	3 (0,74%)	9 (2,22%)**
Оклюзія гілки ЦВС 2-го порядку	-	2 (0,49%)
Оклюзія гілки ЦВС 3-го порядку	-	1 (0,25%)
Всього оклюзій	4 (0,99%)	16 (3,95%)*

Примітки:

1. \* – статистично значуща відмінність ( $p < 0,05$ ) при використанні  $\chi^2$ -критерія Фішера у порівнянні між усіма типами оклюзій вен сітківки в різні терміни спостереження.

2. \*\* – статистично значуща відмінність ( $p < 0,05$ ) при використанні  $\chi^2$ -критерія Фішера у порівнянні між усіма типами оклюзій вен сітківки на 7 добу

Як видно з табл. 3.1, на другу добу після кардіохірургічних операцій з ШК були виявлені такі оклюзії вен сітківки, що включали: тромбоз ЦВС – на 1 оці (0,25%), тромбоз гілки ЦВС – на 3 очах (0,74%). На 7 добу після кардіохірургічних операцій з ШК були виявлені такі оклюзії вен сітківки: тромбоз ЦВС – 3 ока (0,74%), геміцентрально-ретинальна оклюзія – 1 око (0,25%), тромбоз гілки ЦВС 1-го порядку – 9 (2,22%), тромбоз гілки ЦВС 2-го порядку – 2 (0,49%), тромбоз гілки ЦВС 3-го порядку – 1 (0,25%).

Отже, після проведення кардіохірургічних втручань з використанням ШК виявлено статистично значуще ( $p < 0,05$ ) підвищення частоти розвитку оклюзій вен сітківки на 7 добу до 3,95%, з переважним ураженням гілок ЦВС 1 порядку у 2,22% випадків.

Приклад кольорового фото очного дна у досліджуваного пацієнта після аорто-коронарного шунтування з ШК з приводу ІХС з виявленою геміцентральною ретинальною оклюзією на 7 добу після операції представлений на рис. 3.1.



Рис. 3.1 Фото очного дна хворого після аорто-коронарного шунтування з ШК з приводу ІХС з виявленою геміцентральною ретинальною оклюзією на 7 добу після операції

Також без клінічної картини оклюзій судин сітківки на другу добу були виявлені такі геморагічні ускладнення: перипапільарні геморагії – 16 очей (3,95%), преретинальні крововиливи – 1 око (0,24%), поодинокі інtrarетинальні геморагії – 17 очей (4,1%), частковий гемофтальм – 3 ока (0,74%), сукон'юнктивальні крововиливи – 11 очей (3,7%), гіфема до 1 мм – 2 ока (0,49%). На 16 очах (3,95%) спостерігалася транзиторна гіпертензія, а на 6 очах (1,48%) – гіпотонія.

Приклад кольорового фото очного дна у досліджуваного пацієнта після

аорто-коронарного шунтування з ШК з приводу ІХС з виявленою оклюзією гілки 3-го порядку на 7 добу після операції представлений на рис. 3.2.

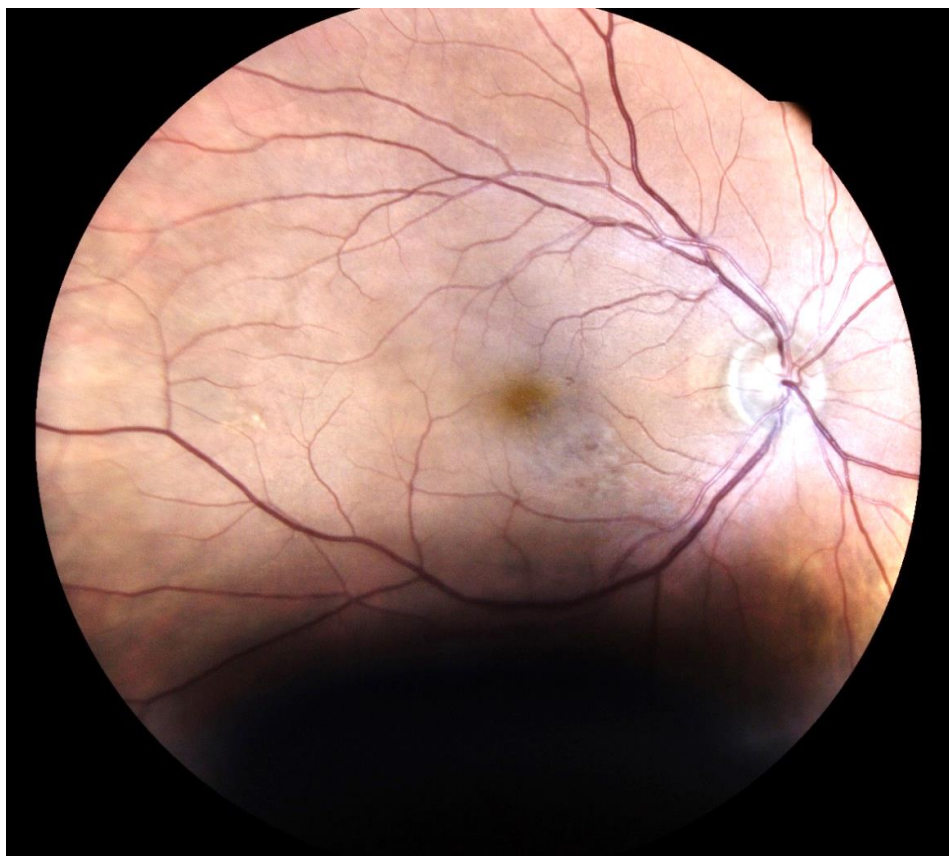


Рис. 3.2 Фото очного дна хворого після АКШ з виявленою оклюзією гілки ЦВС 3-го порядку на 7 день після операції

На 7 добу після кардіохірургічних операцій з ШК на 7 очах (1,7%) був виявлений макулярний набряк внаслідок тромбозу ЦВС або гілок, підтверджений методом спектральної оптичної когерентної томографії: на 4 очах (0,99%) – дифузний макулярний набряк, на 2 очах (0,49%) – кістозний макулярний набряк, на 1 оці (0,24%) – кістозний макулярний набряк у комбінації з відшаруванням нейроепітелію. Окрім оклюзій судин сітківки були виявлені такі геморагічні ускладнення: частковий гемофтальм – 4 ока (0,99%), преретинальні крововиливи – 3 (0,74%), поодинокі штрихоподібні інтраретинальні геморагії – 9 (2,2%), периферичні інтраретинальні крововиливи – 5 очей (1,2%), сукон'юнктивальні крововиливи – 2 очей (0,49%). Також транзиторна гіпертензія була виявлена на 2 очах (0,49%).

Серед пацієнтів з виявленою оклюзією вен сітківки за даними візометрії виявлено зниження зору до 0,7 - 13 очей (65%), до 0,5 – 3 ока (15%), 0,1-0,4 – 1 око (5%), нижче 0,1 – 1 око (5%). За даними комп'ютерної периметрії виявлені відносні та абсолютні парацентральні та центральні скотоми в квадрантах, що відповідають ураженим зонам сітківки. За даними ангіо- ОКТ виявлені такі зміни: зменшена щільність капілярів в поверхневому та глибокому капілярному сплетенні, розширення та деформація фовеальної аваскулярної зони, зміна структури зовнішнього судинного сплетення, наявність зон відсутності кровотоку (капілярної неперфузії) в поверхневому та глибокому капілярному сплетенні, що відповідають ділянкам оклюзії судин сітківки, сегментація судинного кровотоку.

Отже, сумарна кількість оклюзій вен сітківки за перший тиждень після кардіохірургічних втручань з ШК виявлена на 20 очах (4,9%). Макулярний набряк внаслідок тромбозу ЦВС або гілок виявлений на 7 очах (1,7%). Дані, щодо ускладнень оклюзій вен сітківки на 2 та 7 добу представлені у табл. 3.4.

Сумарний відсоток геморагічних ускладнень переднього і заднього відрізка ока окрім оклюзій судин сітківки у вигляді часткового гемофтальму, преретинальних крововиливів, поодиноких інтратетинальних геморагій, периферичних геморагій, сукон'юнктивальних крововиливів, гіфеми склав 18,44% (71 око). Транзиторна гіпертензія була зафіксована на 18 очах (4,4%) оці, гіпотонія – на 6 очах (1,48%).

### **3.2 Оклюзії вен сітківки після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу у віддалені терміни спостереження**

Через 3 місяці після проведення кардіохірургічних втручань з застосуванням ШК нами було проведено офтальмологічне обстеження 190 пацієнтів (368 очей).

В табл. 3.2 представлені дані щодо оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних операцій з штучним кровообігом через 3 місяці спостережень.

**Оклюзії вен сітківки після кардіохірургічних операцій з штучним  
кровообігом через 3 місяці спостережень**

Тип оклюзії	Термін після кардіохірургії
	3 місяці (n=368)
1. Оклюзія ЦВС	2 (0,5%)
2. Оклюзія гілки ЦВС 1-го порядку	19 (5,4%)*
3. Оклюзія гілки ЦВС 2-го порядку	13 (3,5%)*
4. Оклюзія гілки ЦВС 3-го порядку	3 (0,8%)
Всього оклюзій	37 (10,2%)
$\phi_{1-2}=4,2, P_{1-2}<0,01; \phi_{1-3}=3,1, P_{1-3}<0,01; \phi_{2-3}=1,1, P_{2-3}>0,05; \phi_{1-4}=0,5, P_{1-4}>0,05;$ $\phi_{2-4}=3,8, P_{2-4}<0,01; \phi_{3-4}=2,7, P_{3-4}<0,01.$	
5. Тромбоз ЦВС	2 (0,5%)
6. Оклюзія верхньо-темпоральної гілки ЦВС	27 (7,3%)*
7. Оклюзія нижньо-темпоральної гілки ЦВС	6 (1,6%)
8. Оклюзія назальних гілок	2 (0,5%)
$\phi_{5-6}=5,4, P_{5-6}<0,01; \phi_{5-7}=1,5, P_{5-7}>0,05; \phi_{5-8}=0, P_{5-8}>0,05; \phi_{6-7}=4,0, P_{6-7}<0,01;$ $\phi_{6-8}=5,4, P_{6-8}<0,01; \phi_{7-8}=1,5, P_{7-8}>0,05.$	
Всього оклюзій	37 (10,2%)

Примітка: \* – статистично значуща відмінність ( $p<0,05$ ) при використанні  $\phi$ -критерія Фішера у порівнянні між усіма типами оклюзій вен сітківки

Як видно з табл. 3.2, були виявлені такі оклюзії вен сітківки, що включали: тромбоз ЦВС – на 2 очах (0,5%), тромбоз гілки ЦВС – на 35 очах (9,5%), з них тромбоз гілки ЦВС 1-го порядку – 19 очей (5,4%), тромбоз гілки ЦВС 2-го порядку – 13 очей (3,5%), тромбоз гілки ЦВС 3-го порядку – 3 очей (0,8%), оклюзія верхньо-темпоральної гілки ЦВС – 27 очей (7,3%), оклюзія нижньо-темпоральної гілки ЦВС була виявлена на 6 очах (1,6%), назальних гілок – 2 ока (0,5%). Всього оклюзій судин сітківки було виявлено на 37 очах (10,1%).

Серед оклюзій гілок ЦВС переважала оклюзія верхньо-темпоральної гілки ЦВС – 27 очей (77,1%). Оклюзія нижньо-темпоральної гілки ЦВС була виявлена на 6 очах (17,1%), назальних гілок – 2 ока (5,8%). Всього оклюзій

гілок вен сітківки було виявлено на 35 очах (9,5%).

Отже, через 3 місяці після проведення кардіохірургічних втручань з використанням ШК найчастіше, статистично значуще ( $p < 0,05$ ) розвиваються оклюзії гілок центральної вени сітківки першого та другого порядків у 5,4% та 3,5% відповідно, з оклюзією переважно верхньо-темпоральної гілки ЦВС у 7,3% випадків.

Приклад кольорового фото очного дна у досліджуваного пацієнта після комбінованого кардіохірургічного втручання - аорто-коронарного шунтування та протезування мітрального клапана серця з використанням штучного кровообігу з виявленою оклюзією гілки ЦВС 1-го порядку на 30 день після операції представлений на рис. 3.3.

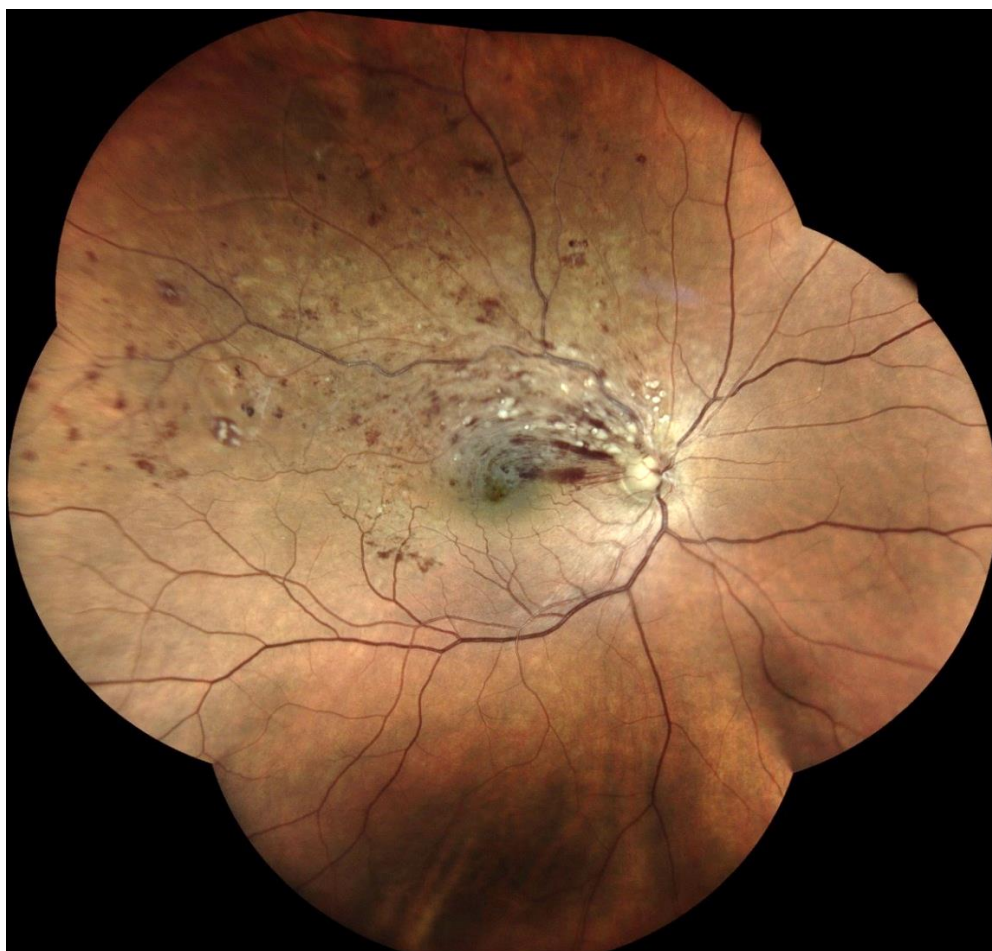


Рис. 3.3 Фото очного дна пацієнта після АКШ та пластики мітрального клапана серця з ШК з виявленою оклюзією гілки ЦВС 1-го порядку на 30 день після операції



Макулярний набряк внаслідок тромбозу ЦВС або її гілок виявлений на 27 очах (73,0%), підтверджений методом спектральної оптичної когерентної томографії. Серед пацієнтів з виявленими оклюзіями судин сітківки виявлено зниження зору 0,9-0,7 – 9 очей (24,3%), 0,6-0,4 – 14 очей (37,8%), 0,3-0,1 – 10 очей (27%), нижче 0,1 – 2 ока (5,5%). За даними комп'ютерної периметрії виявлені відносні та абсолютні пара центральні скотоми в квадрантах, що відповідають ураженим зонам сітківки, зниження центральної світлової чутливості на 3-5 дБ – 10 очей (27%) , 5-8 дБ – 19 очей (51,4%), більше 8 дБ – 8 очей (21,6%). За даними ОКТ-ангіографії виявлено зменшену щільність капілярів в поверхневому та глибокому капілярному сплетенні, розширення та деформація фовеальної аваскулярної зони, наявність зон капілярної неперфузії в поверхневому та глибокому капілярному сплетенні, що відповідають ділянкам оклюзії судин сітківки. Серед ускладнень оклюзій судин сітківки на 3 місяць спостережень окрім розвитку макулярного набряку було виявлено неоваскуляризацію райдужки – 1 око (2,7%) та неоваскуляризацію заднього відрізка ока – 2 ока (5,4%). Дані, щодо ускладнень оклюзій вен сітківки у термін спостереження 3 місяці представлені у табл. 3.4.

Через 6 місяців після проведення кардіохірургічних втручань з застосуванням штучного кровообігу нами було проведено офтальмологічне обстеження 182 пацієнтів (356 очей).

В табл. 3.3 представлені дані щодо оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних операцій з штучним кровообігом через 6 місяців спостережень.

Таблиця 3.3

**Оклюзії вен сітківки після кардіохірургічних операцій з штучним кровообігом через 6 місяців спостережень**

Ускладнення	Термін нагляду після кардіохірургії
	6 місяців (n=356)
1	2
1.Тромбоз гілки ЦВС 1-го порядку	2 (0,56%)*

продовження таб. 3.3

1	2
2.Тромбоз гілки ЦВС 2-го порядку	1 (0,28%)*
3.Рецидив тромбозу ЦВС	1 (0,28%)*
4.Рецидив тромбозу гілки ЦВС	1 (0,28%)*
Всього оклюзій	5 (1,4%)
$\phi_{1-2}=0,6, P_{1-2}>0,05; \phi_{1-3}=0,6, P_{1-3}>0,05; \phi_{2-3}=0, P_{2-3}>0,05; \phi_{1-4}=0,6, P_{1-4}>0,05; \phi_{2-4}=0, P_{2-4}>0,05; \phi_{3-4}=0, P_{3-4}>0,05.$	
5.Рецидив тромбозу гілки ЦВС	1 (0,28%)*
6.Оклюзія верхньо-темпоральної гілки ЦВС	3 (0,84%)*
7.Оклюзія нижньо-темпоральної гілки ЦВС	1 (0,28%)*
Всього оклюзій	5 (1,4%)*
$\phi_{5-6}=1,0, P_{5-6}>0,05; \phi_{5-7}=0, P_{5-7}>0,05; \phi_{6-7}=1,0, P_{6-7}>0,05.$	

Примітка: \* – статистично не значуща відмінність ( $p>0,05$ ) при використанні  $\phi$ -критерія Фішера у порівнянні між усіма типами оклюзій вен сітківки

Як видно з табл. 3.3, через 6 місяць спостережень були виявлені такі оклюзії вен сітківки: тромбоз гілки ЦВС 1-го порядку – 2 (0,56%), тромбоз гілки ЦВС 2-го порядку – 1 (0,28%), рецидив тромбозу ЦВС – 1 око (0,28%) та рецидив тромбозу гілки ЦВС – 1 око (0,28%). Оклюзія верхньо-темпоральної гілки ЦВС була виявлена на 3 очах (0,84%) та оклюзія нижньо-темпоральної гілки-на 1 оці (0,28%). Загальна кількість оклюзій виявлених на 6 місяць становила 1,4% (5 очей). Серед оклюзій гілок ЦВС переважала оклюзія верхньо-темпоральної гілки ЦВС – 3 ока (60%), та оклюзія нижньо-темпоральної гілки-на 1 оці (40%). Всього оклюзій гілок вен сітківки було виявлено на 4 очах (1,12%).

Приклад кольорового фото очного дна у досліджуваного пацієнта після кардіохірургічного втручання АКШ та протезування аортального клапана

серця з використанням штучного кровообігу з виявленою оклюзією гілки ЦВС 2-го порядку на 60 день після операції представлений на рис. 3.4.

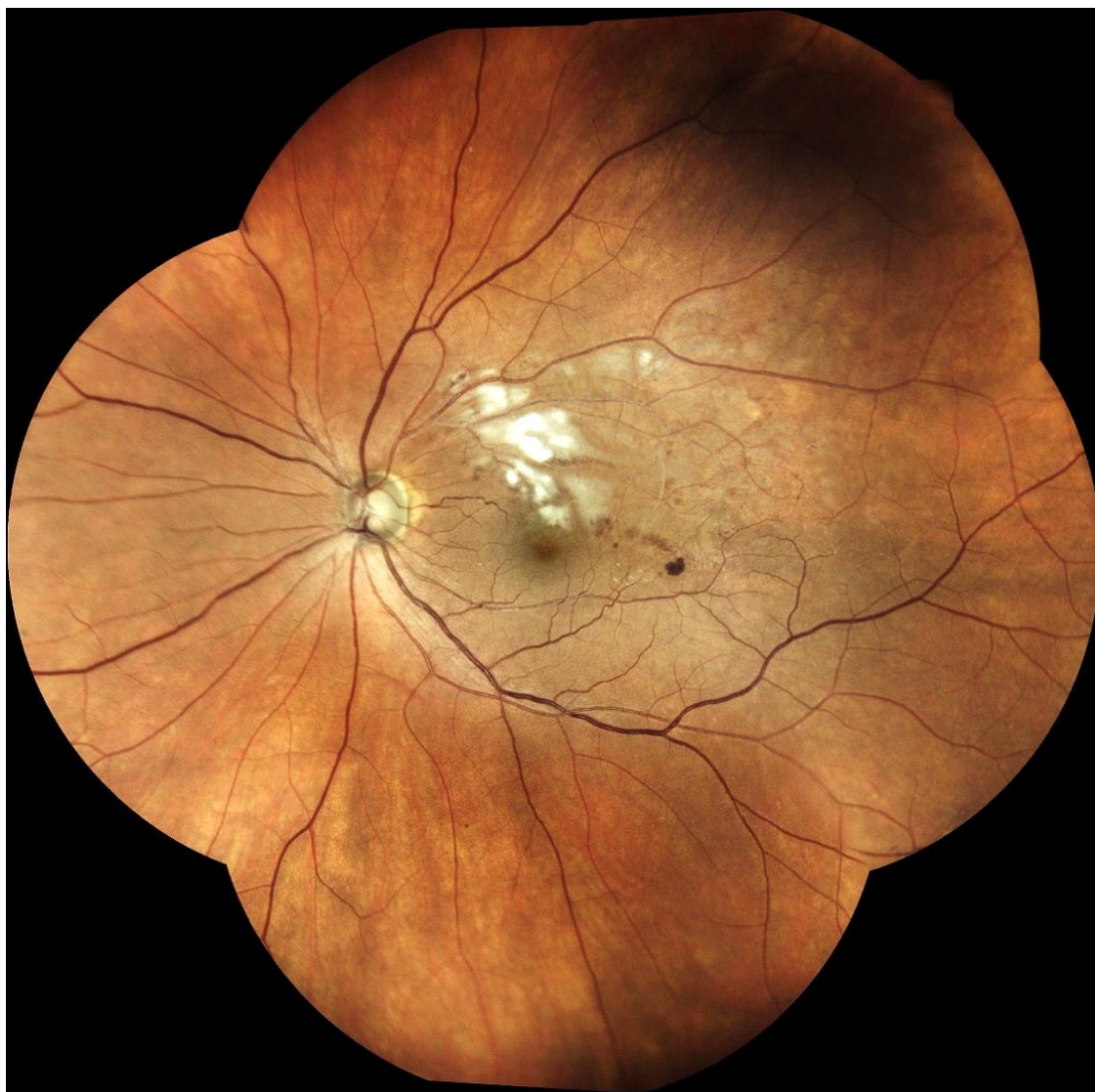


Рис. 3.4 Фото очного дна пацієнта після АКШ та протезування аортального клапана серця з виявленою оклюзією гілки ЦВС 2-го порядку на 60 день після операції

Отже, через 6 місяців після проведення кардіохірургічних втручань з використанням ШК найчастіше розвиваються оклюзії гілок центральної вени сітківки першого порядку у 0,56%, з оклюзією переважно верхньотемпоральної гілки ЦВС у 0,84% випадків, але отримані дані були статистично не значущі ( $p > 0,05$ ).

Макулярний набряк фіксувався по даним спектральної ОКТ на 3 очах (60%). Гострота зору на 2 очах знаходилась в діапазоні 0,7–0,5 (40%), на 2 очах – знижена до 0,3 (40%) та на 1 оці – нижче 0,1 (20%). За даними ОКТ-ангіографії в ділянках оклюзії судин сітківки виявлялась деформація і розширення фовеальної аваскулярної зони, зменшена міжкапілярна щільність в поверхневому та глибокому капілярному сплетенні та наявність зон капілярної неперфузії. Дані, щодо ускладнень оклюзій вен сітківки у термін спостереження 6 місяців представлені у табл. 3.4.

В табл. 3.4 представлені дані щодо ускладнень оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних операцій з штучним кровообігом у ранні та пізні терміни спостережень.

Таблиця 3.4

**Ускладнення оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних операцій з штучним кровообігом у ранні та пізні терміни спостережень**

Ускладнення	Термін нагляду після кардіохірургії			
	2 доба (n=4)	7 доба (n=16)	3 місяці (n=37)	6 місяців (n=5)
Макулярний набряк	–	7 (43,75%)	27 (73,0%)***	3 (60%)
Неоваскуляризація райдужки	–	–	1 (2,7%)	–
Неоваскуляризація заднього відрізка ока	–	–	2 (5,4%)	–

Примітки:

- \* – рівень значущості відмінностей  $p < 0,05$  у порівнянні з 7 добою.
- \*\* – рівень значущості відмінностей  $p < 0,05$  у порівнянні з усіма ускладненнями при спостереженні через 3 місяці

Як видно з табл. 3.4, серед ускладнень оклюзій вен сітківки макулярний набряк розвивався як в ранні, так і в пізні строки спостереження. На 7 добу його частота складала 43,75%, через 3 місяці 73%, через 6 місяців 60% відповідно. Окрім розвитку макулярного набряку через 3 місяці було виявлено неоваскуляризацію райдужки в 2,7% та неоваскуляризацію заднього відрізка

ока в 5,4% випадків.

Отже, через 3 місяці після проведення кардіохірургічних втручань з використанням ШК серед всіх ускладнень, найчастіше статистично значуще розвивається макулярний набряк, його частота складала 73% ( $p < 0,05$ ).

### **3.3 Особливості розвитку та клінічного перебігу оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу у найближчі та віддалені терміни спостереження**

Далі ми проводили дослідження у 174 хворих (233 ока) з оклюзіями та без оклюзій вен сітківки до та після кардіохірургічних втручань з штучним кровообігом в ранні та пізні терміни спостереження, поділених на основну, контрольну групу та групу порівняння. Деталізація пацієнтів за групами спостереження представлена в розділі 2, підрозділ 2.1.

Спочатку ми провели перевірку характеру розподілу кількісних показників. Кількісні змінні варіаційних рядів всіх показників статистично значуще відрізнялися від нормального за тестами Колмогорова-Смирнова і хі-квадрат ( $p < 0,05$ ). У зв'язку з цим, для їх описової статистики застосували середню (M) і стандартне відхилення (SD) або медіану (Me), перший і третій квартилі (Q1; Q3).

Встановлено, що за віком і статтю основна і контрольна групи пацієнтів не відрізнялися: вік склав  $64,6 \pm 10,2$  років і  $69,6 \pm 6,0$  років ( $p = 0,318$ ), відповідно; співвідношення чоловіки/жінки дорівнювало 1:1. Гострота зору до операції у контролі була дещо вищою (0,70; 0,50-0,80), ніж у основній групі (0,40; 0,15-0,65;  $p < 0,001$ ).

Характеристика основної групи за клінічними показниками у залежності від типу оклюзії наведена у табл. 3.5. З загального числа спостережень оклюзій вен сітківки після ШК ( $n = 137$ ), неішемічний тип оклюзії був встановлений у 96 (70,0%), ішемічний – у 41 (30,0%).

**Клінічна характеристика основної групи в залежності від типу оклюзії**

Показники	Тип оклюзії ЦВС		Критерій	p
	Неішемічний (n=96)	Ішемічний (n=41)		
Вік (M±SD), років	65,75±9,15	62,41±12,15	U=1649	0,134
Стать: чоловіки, n (%)	48 (50,00)	22 (53,66)	$\chi^2=0,15$	0,695
жінки, n (%)	48 (50,00)	19 (46,34)		
Гострота зору, Me (Q1; Q3)	0,50(0,25; 0,80)	0,20 (0,09; 0,30)	U=834	<0,001
Вид оклюзії: Оклюзія ЦВС, n (%)	17 (17,71)	8 (19,51)	$\chi^2=0,06$	0,802
Оклюзія гілки ЦВС, n (%)	79 (82,29)	33 (80,49)		
Анатомічна локалізація: верхньо-темпоральна, n (%)	56 (58,33)	27 (65,85)	$\chi^2=2,21$	0,528
нижньо-темпоральна, n (%)	22 (22,92)	6 (14,63)		
нижні гілки, n (%)	2 (2,08)	0 (0,00)		
не встановлено, n (%)	16 (16,67)	8 (19,51)		
Порядок оклюзії гілок: 1-й порядок, n (%)	41 (51,90)	29 (87,88)	$\chi^2=13,51$	0,003
2-й порядок, n (%)	27 (34,18)	4 (12,12)		
3-й порядок, n (%)	10 (12,66)	0 (0,00)		
не встановлено, n (%)	1 (1,27)	0 (0,00)		
всього:	n=79 (100,0)	n=33 (100,0)		

Примітки:

1. M±SD – середня і стандартне відхилення;
2. n (f) – кількість і відсотки міжгрупового розподілення;
3. Me (Q1; Q3) – медіана, перший і третій квартилі;
4. U – критерій Манна-Уїтні;
5.  $\chi^2$  – критерій Пірсона в модифікації Єйтса; p – вірогідність міжгрупових порівнянь

За віком і статтю різниці між випадками з неішемічним і ішемічним типами оклюзії виявлено не було ( $p=0,134$  і  $p=0,695$ , відповідно). Співвідношення чоловіки/жінки при різних типах оклюзії фактично дорівнювало 1:1. Гострота зору вище була на очах з неішемічним типом оклюзії ( $p<0,001$ ).

У даному дослідженні частота оклюзії гілок ЦВС переважала частоту оклюзій ЦВС у співвідношенні 5:1, що не відрізнялося при неішемічному і при ішемічному типах оклюзії ( $p=0,802$ ). За анатомічною локалізацією оклюзії гілок ЦВС при обох типах оклюзії переважала верхньо-темпоральна (58,33% при неішемічному і 65,85% при ішемічному); розподіл анатомічної локалізації при обох типах оклюзії не відрізнялася ( $p=0,528$ ).

Приклад ішемічного типу оклюзії гілки ЦВС після кардіохірургічного втручання з використанням ШК представлений на рис. 3.5, неішемічного типу оклюзії гілки ЦВС – на рис. 3.6.

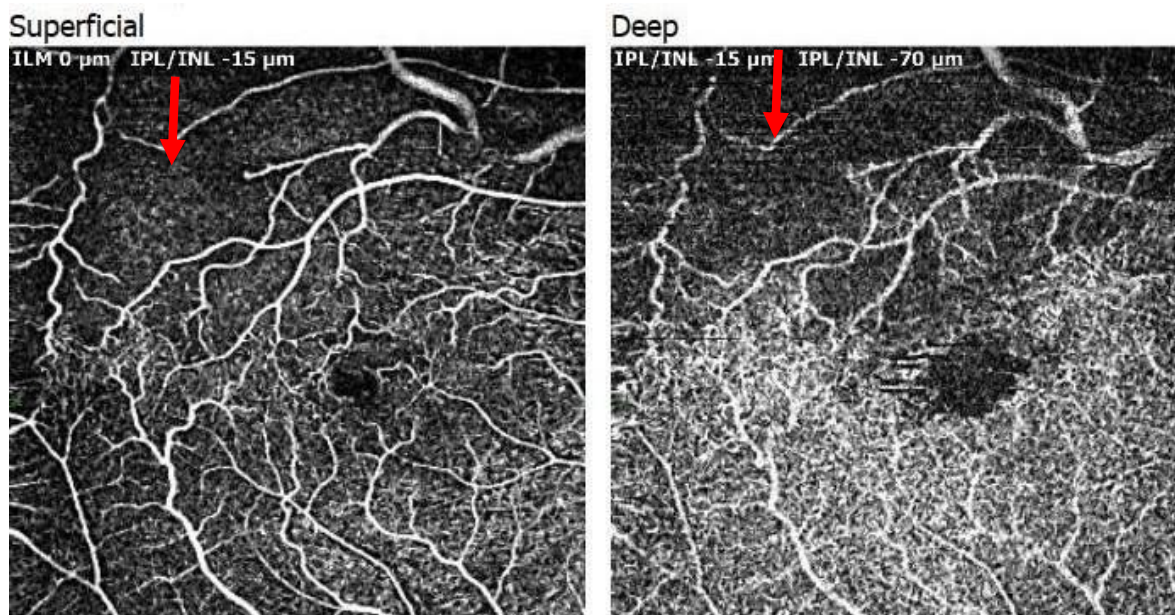


Рис. 3.5 Приклад ангіо-ОКТ пацієнта основної групи після кардіохірургічного втручання з використанням ШК з ішемічним типом оклюзії гілки ЦВС. В поверхневому (superficial) та глибокому (deep) капілярному сплетенні наявне розширення та деформація фовеальної аваскулярної зони, зменшена щільність капілярів, чітко видно зони капілярної неперфузії (червоні стрілки), які за площею складають більше 5 діаметрів ДЗН

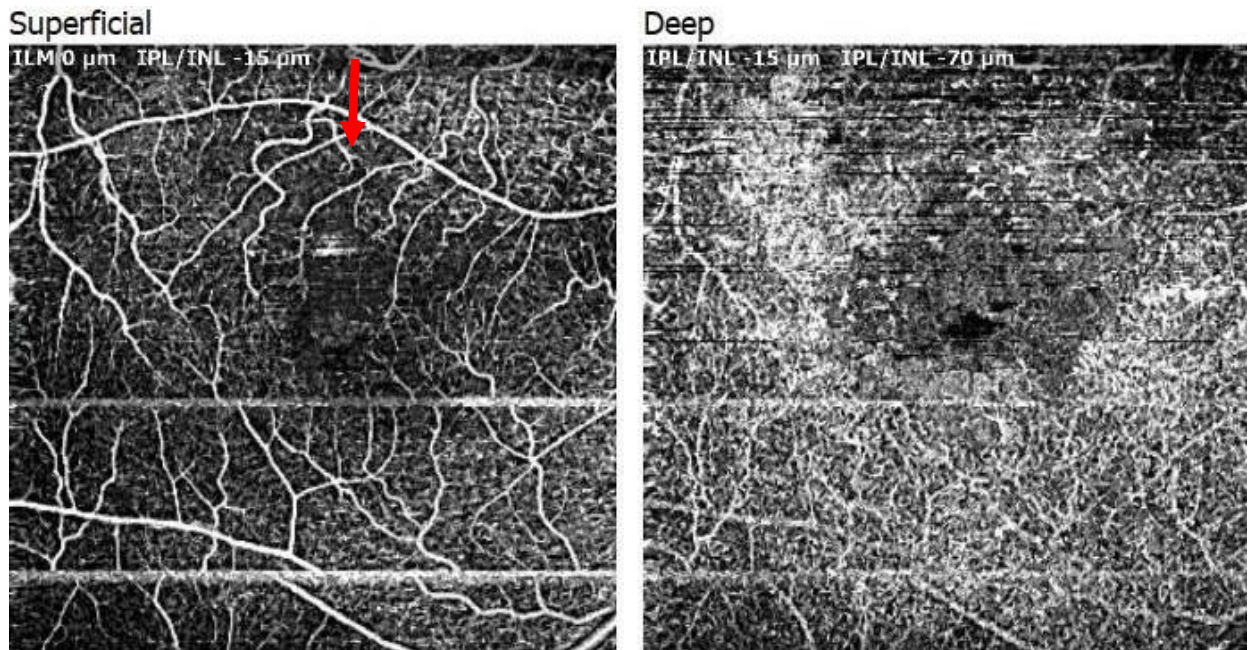


Рис. 3.6 Приклад ангіо-ОКТ у пацієнта основної групи після кардіохірургічного втручання з використанням ШК з неішемічним типом оклюзії гілки ЦВС. В поверхневому та глибокому капілярному сплетенні виявлено зменшену щільність капілярів, розширення та деформація фовеальної аваскулярної зони, зони капілярної неперфузії (червона стрілка) за площею складають менше 5 діаметрів ДЗН

При аналізі порядку оклюзії гілок ЦВС встановлено, що загалом переважали оклюзії гілок вен 1-порядку; але були виявлені й достеменні відмінності ( $p=0,003$ ): якщо при ішемічному типі абсолютно переважала оклюзія гілок вен 1-го порядку (87,88%), то при неішемічному поряд з такими відмічені оклюзії гілок ЦВС 2-го (34,18%) і 3-го (12,66%) порядків.

За терміном виникнення оклюзії розподіл випадків був таким: через 2 доби після операції оклюзія судин сітківки була виявлена на 14 (10,2%) очах, через 7 діб – на 23 (16,8%), через 30 діб – на 15 (10,9%), через 60 діб – на 29 (21,2%), через 90 діб – на 39 (28,5%) і через 180 діб – на 17 (12,4%). Розподілення основної групи за типом оклюзії та термінами її виникнення представлено у табл. 3.6.

По-перше, була виявлена різниця в розподілі частот за термінами виникнення оклюзії ( $p=0,018$ ). По-друге, між типами оклюзії різниця стосувалася термінів 3-7 діб ( $p=0,013$ ) і 31-60 діб ( $p=0,040$ ), коли оклюзії виникали частіше при неішемічному типі (у 4,5 рази і 2,7 рази, відповідно). На



інших термінах 1-2 дні, 8-30 днів, 61-90 днів та 91-180 днів достеменних різниць виявлено не було. Ці тенденції добре ілюструє рис. 3.7.

Таблиця 3.6

**Розподіл основної групи за терміном виникнення оклюзії вен сітківки в залежності від її типу**

Термін після операції, доби	Тип оклюзії ЦВС, n (%)		p
	Неішемічний (n=96)	Ішемічний (n=41)	
1-2	8 (8,33)	6 (14,63)	0,355
3-7	21 (21,88)	2 (4,88)	0,013
8-30	9 (9,37)	6 (14,63)	0,381
31-60	25 (26,04)	4 (9,76)	0,040
61-90	23 (23,96)	16 (39,03)	0,098
91-180	10 (10,42)	7 (17,07)	0,274
$\chi^2=13,70$ ; $p=0,018$			

Примітки:

1.  $\chi^2$  – критерій Пірсона в модифікації Єйтса;
2. p – вірогідність міжгрупових порівнянь.

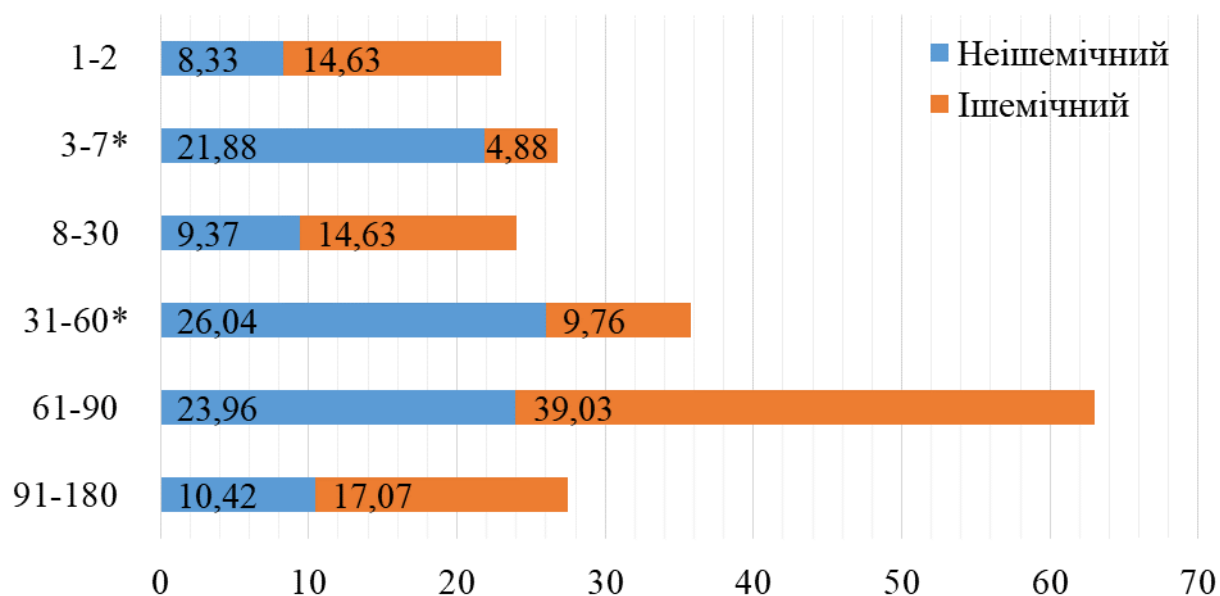


Рис. 3.7 Розподіл основної групи в залежності від типу оклюзії за термінами її виникнення. За вертикальною віссю зазначено періоди після операції, в які діагностовано оклюзія, за горизонтальною – відсотки кількості випадків, відповідно до типу оклюзії;

\* – наявність вірогідності міжгрупових порівнянь ( $p < 0,05$ )

Показники ОСТ при порівнянні основної і контрольної груп суттєво відрізнялися: у основній групі були вищими ( $p < 0,05$ ) показники середньої товщини сітківки в квадранті 6\*6 мм на 24%, мінімальної товщини сітківки в центрі макули на 81%, середньої товщини сітківки в центрі макули на 62%, середнього об'єму сітківки на 23%, суми середньої товщини шарів нервових волокон і гангліонарних клітин та внутрішнього пограничного шару на 4%, суми мінімальної товщини шарів нервових волокон і гангліонарних клітин та внутрішнього пограничного шару на 9%, які було визначено на момент встановлення оклюзій. Виключення склав тільки показник СТмін ( $p = 0,112$ ). У табл. 3.7, наведено результати порівняння таких показників, для контрольної групи наведено дані кінцевої точки спостереження (180 діб), для основної – на момент встановлення оклюзії.

Таблиця 3.7

### Показники ОКТ в групах хворих на тромбоз вен сітківки

Показники	Контрольна	Основна	Порівняння груп
СТС, мкм	271,0 (271,0; 289,0)	335,0 (285,0; 447,0)	U=274; p=0,005
МТС, мкм	167,0 (150,0; 190,0)	303,0 (234,0; 495,0)	U=142; p<0,001
СТСм, мкм	229,0 (215; 248,0)	372,0 (276,0; 589,0)	U=132; p<0,001
СОС, ммЗ	7,67 (7,40; 8,17)	9,44 (7,90; 12,09)	U=243; p=0,002
СТср, мкм	116,0 (111,0; 120,0)	121,0 (114,0; 146,0)	U=370; p=0,045
СТмін, мкм	69,0 (58,0; 80,0)	75,0 (70,0; 86,0)	U=421; p=0,112

Примітки:

1. Формат відображення даних – Me (Q1; Q3);
2. U – критерій Манна-Уїтні; p – вірогідність міжгрупових порівнянь

Приклад ОКТ у пацієнта основної групи, якому було проведене аортокоронарне шунтування з ШК та виявлена оклюзія гілки ЦВС з розвитком вторинного макулярного набряку на 60 день після кардіохірургічного втручання представлений на рис. 3.8.

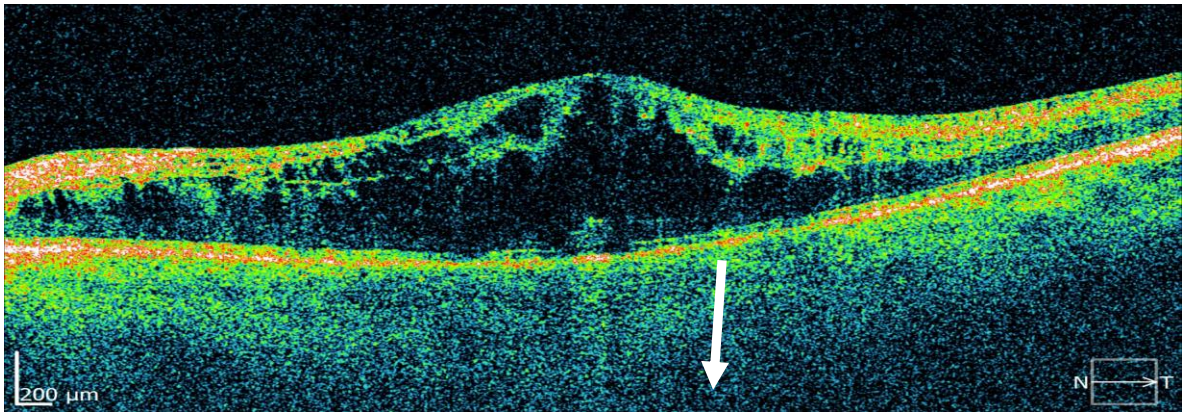


Рис. 3.8 Приклад оптичної когерентної томограми пацієнта основної групи з розвитком макулярного набряку після оклюзії гілки ЦВС, виявленою на 60 день після кардіохірургічного втручання з ШК. В області фовеа візуалізується кістовидний набряк нейроепітелія (біла стрілка), середня товщина сітківки у центрі макули складає 423 мкм

Максимального приросту сягав показник МТС (у 1,8 рази;  $p < 0,001$ ). Порівняння для цього показника за термінами спостереження подано на рис. 3.9.

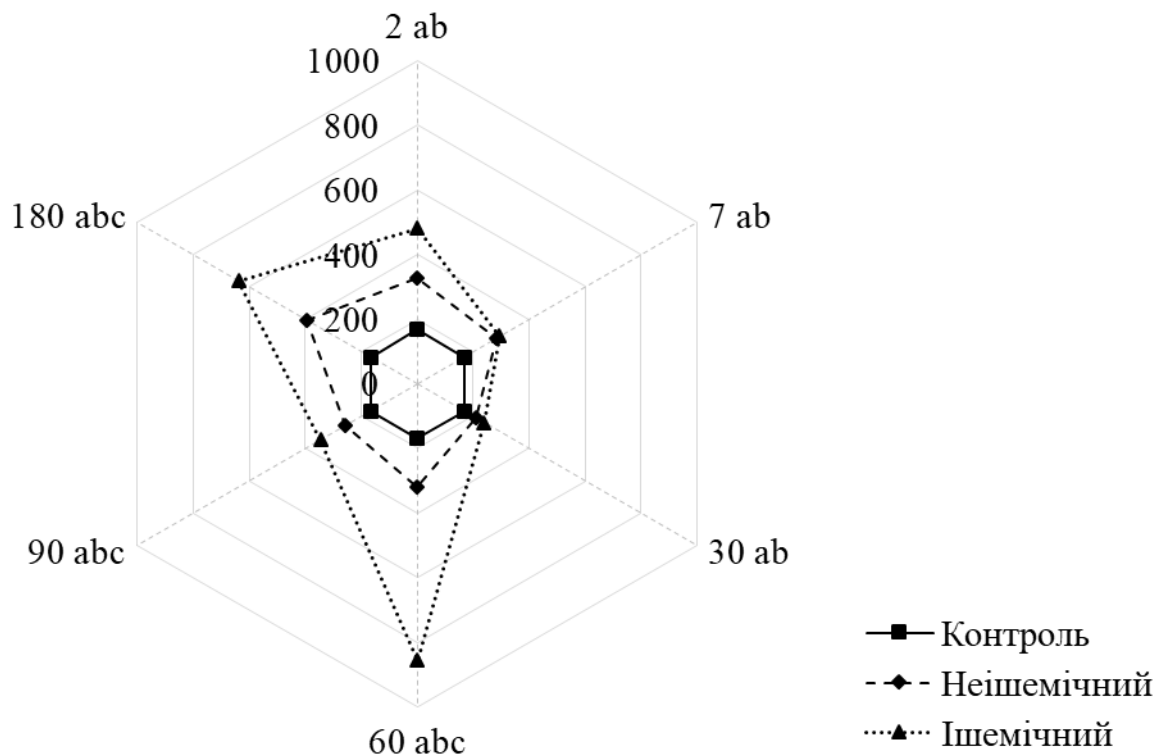


Рис. 3.9 МТС по типах оклюзії за термінами спостереження (діб). По осях діаграми відкладено медіани показника в мкм. а і b – вірогідні відмінності показників неішемічного та ішемічного типів, відповідно, в порівнянні з контролем ( $M_e = 167$  мкм;  $p < 0,05$ ); с – вірогідні відмінності при порівнянні показників неішемічного і ішемічного типів ( $p < 0,05$ )

На всіх термінах МТС була вищою при ішемічному типі оклюзії, але така різниця, у порівнянні з неішемічним типом, набувала статистичної значущості тільки починаючи з терміну 30-60 діб після операції (в 1,3-2,7 рази;  $p < 0,05$ ). Необхідно зазначити, що така ж сама ситуація була характерна і для інших показників ОКТ по термінам визначення оклюзії судин сітківки, наприклад, – для середнього об'єму сітківки (СОС) (рис.3.10).

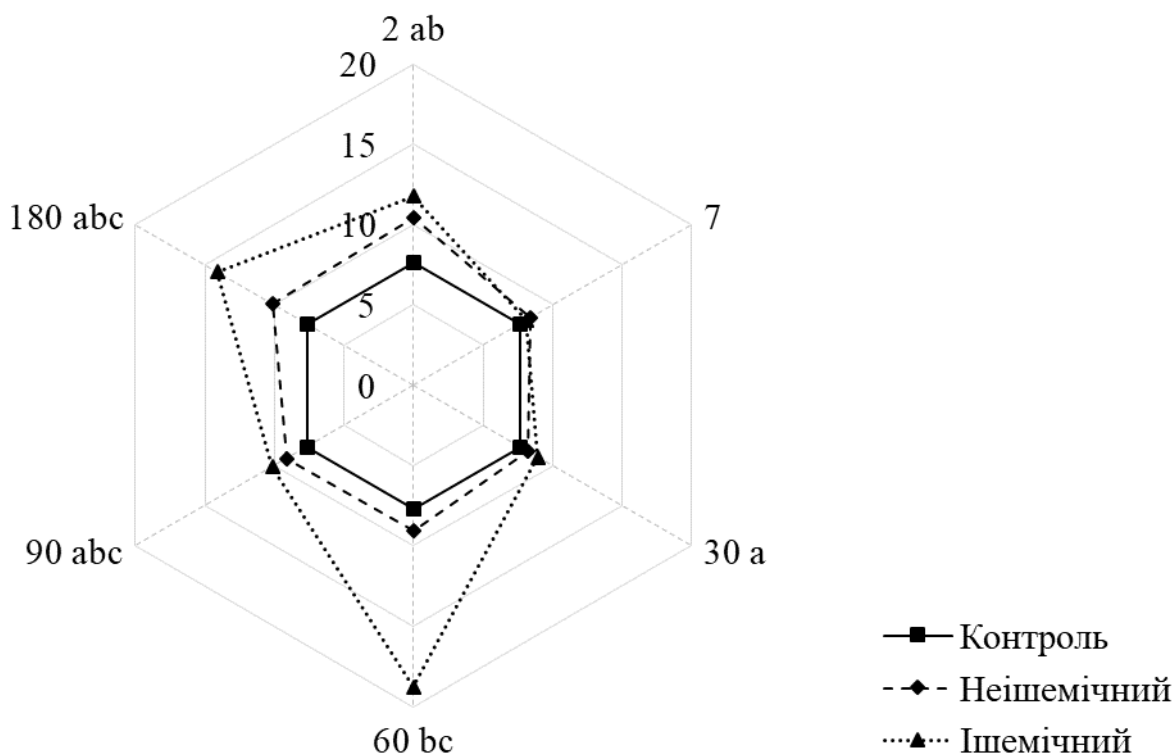


Рис. 3.10 СОС по типах оклюзії за термінами спостереження (діб). По осях діаграми відкладено медіани показника в мм<sup>3</sup>; а і b – вірогідні відмінності показників неішемічного та ішемічного типів, відповідно, в порівнянні з контролем ( $Me=7,67$  мм<sup>3</sup>;  $p < 0,05$ ); с – вірогідні відмінності при порівнянні показників неішемічного і ішемічного типів ( $p < 0,05$ )

Отже, при оклюзії судин сітківки після ШК мало місце збільшення показників ОСТ, що відображало розвиток набряку сітківки. Ознакою ішемічного типу у порівнянні з неішемічним, виявилось суттєво більше значення показників ОСТ, починаючи з терміну 30-60 діб виявлення оклюзії. Відповідно, можна було припустити різні механізми формування ранніх і пізніх ішемічних оклюзій судин сітківки після операцій ШК.

Проведення дискримінантного аналізу показало, що серед досліджених

показників значуще відношення до розподілу типів оклюзії мали вік, гострота зору, порядок оклюзії гілок і величина СОС (табл. 3.8). Перевірка направленості зсувів таких показників показала, що вік, нижча гострота зору і менший порядок оклюзії визначали ішемічний тип оклюзії судин сітківки. Значення мало також і збільшення об'єму сітківки, що відображало розвиток макулярного набряку.

Таблиця 3.8

**Вплив клінічних показників і даних ОКТ на визначення типу оклюзії (за результатами дискримінантного аналізу)**

Показники	Wilk`s Lambda	F	p
Вік	0,661	2,41	0,009
Стать	0,624	0,51	0,476
Гострота зору	0,759	27,45	<0,001
Вид оклюзії	0,634	2,55	0,113
Порядок оклюзії гілок	0,691	13,77	<0,001
Анатомічна локалізація	0,622	0,06	0,806
Термін оклюзії	0,628	1,29	0,258
СТС	0,630	1,65	0,201
МТС	0,637	3,00	0,086
СТСм	0,623	0,27	0,601
СОС	0,648	5,24	0,024
СТср	0,623	0,32	0,573

Примітки:

1. Wilk`s Lambda – лямбда-розподіл Вілкса;
2. F – критерій Фішера; p – вірогідність відмінності від нульової гіпотези (p<0,05)

Враховуючи результати дискримінантного аналізу надалі було проведено регресійний аналіз для з'ясування впливу показників на розвиток типу оклюзії (табл. 3.9).

$\beta$ -коефіцієнти предикторів були статистично значущі для незалежних змінних «Вік», «Гострота зору» і «Порядок оклюзії гілок ЦВС». В якості залежної змінної при побудові моделі використано біноміальну змінну «Наявність оклюзії», якій при неішемічному типі привласнювали індикаторне значення «0», а при ішемічному типі – «1». В якості граничного значення ймовірності розвитку ішемічного типу оклюзії приймали стандартну величину, прийняту для моделей бінарної класифікації – 0,5. Значення ймовірності менше 0,5 вказувало на ймовірність розвитку оклюзії судин сітківки за неішемічним типом, значення більше 0,5 – на ймовірність розвитку оклюзії за ішемічним типом.

Таблиця 3.9

**Параметри для предикторів регресійного рівняння моделі прогнозу типу оклюзії ЦВС**

Предиктори	$\beta$	$\pm SE$	Wald	95% BI	p
Вік	-0,067	0,025	7,01	-(0,116-0,017)	0,008
Порядок оклюзії гілок	-0,723	0,227	10,11	-(1,168-0,277)	0,001
Гострота зору	-6,036	1,196	25,47	-(8,380-3,691)	<0,001
Вільний показник	79,111	23,865	10,99	32,336-125,886	0,001

Примітки:

1.  $\beta \pm SE$  – бета коефіцієнти незалежних змінних регресійного рівняння;
2. Wald – критерій Wald статистики;
3. 95% BI – 95 відсотковий вірогідний інтервал для  $\beta$  коефіцієнтів;
4. p – вірогідність відмінності від нульової гіпотези ( $p < 0,05$ )

Всі предиктори були зворотно зв'язані з розвитком ішемічного і прямо – неішемічного типу оклюзії: «Гострота зору»  $|-6,036| >$  «Порядок оклюзії гілок ЦВС»  $|-0,723| >$  «Вік»  $|-0,067|$ . Відсотки впливу предикторів на залежну змінну були такими: «Гострота зору» – 98,57%, «Порядок оклюзії гілок» – 1,41% і «Вік» – 0,01%. Отже, вирішальний вплив мала гострота зору.

Регресійне рівняння прогнозу ймовірності розвитку неішемічного чи ішемічного типів оклюзії (P(ТО)) мало такий вигляд:

$$P(\text{ТО}) = 1 / (1 + e^{-(79,111 - 0,067 * \text{В} - 0,7231 * \text{ПО} - 6,036 * \text{ГЗ})}), \quad (3.1)$$

де: В – вік пацієнта, років; ПО – порядок оклюзії гілок ЦВС, ГЗ – гострота зору, од.

Операційні властивості моделі, які були розраховані у ROC-аналізі, мали задовільні характеристики: площа під ROC-діаграмою  $\text{AUC} = 0,852$ ;  $-2 * \log = 116,28$ ;  $\chi^2 = 50,93$ ;  $p < 0,001$ . Точність прогнозу типів оклюзії дорівнювала 82,5%.

### Резюме до розділу 3

Отже, в результаті наших досліджень було встановлено, що частота оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з застосуванням штучного кровообігу на 2 добу склала 0,99%, на 7 добу – 3,95%, через 3 місяці – 10,2%, через 6 місяців – 1,4%.

Також, після проведення кардіохірургічних втручань з використанням ШК встановлено, що на 7 добу спостерігається переважне ураження гілок ЦВС 1 порядку у 2,22% випадків, через 3 місяці розвивалися оклюзії гілок центральної вени сітківки першого та другого порядків у 5,4% та 3,5% відповідно, з оклюзією переважно верхньо-темпоральної гілки ЦВС у 7,3% випадків ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців оклюзії гілок центральної вени сітківки першого порядку у 0,56%, з оклюзією переважно верхньо-темпоральної гілки ЦВС у 0,84% випадків, але отримані дані були статистично не значущі ( $p > 0,05$ ). Серед всіх ускладнень через 3 місяці найчастіше розвивався макулярний набряк, його частота склала 73% ( $p < 0,05$ ).

З загального числа випадків оклюзії вен сітківки неішемічний тип оклюзії був встановлений у 70,0%, ішемічний – у 30,0% випадків. За віком і статтю різниць між цими пацієнтами не було, а співвідношення чоловіки/жінки дорівнювало 1:1. Частота оклюзії гілок ЦВС переважала частоту оклюзій ЦВС у співвідношенні 5:1. За анатомічною локалізацією при обох типах оклюзії переважала верхньо-темпоральна (58,33% при неішемічному і 65,85% при ішемічному). При ішемічному типі абсолютно переважала оклюзія гілок 1-го

порядку (87,88%), а при неішемічному поряд з такими відмічені оклюзії гілок ЦВС 2-го (34,18%) і 3-го (12,66%) порядків. Дискримінантний аналіз показав, що тип оклюзії визначали вік, нижча гострота зору і порядок оклюзії гілок ЦВС. Значення мало також і збільшення макулярного об'єму сітківки, що відображало розвиток макулярного набряку. Регресійна модель прогнозу типу оклюзії за гостротою зору, порядком оклюзії гілок ЦВС та віком мала точність прогнозу 82,5%.

За термінами виникнення між типами оклюзії різниця стосувалася термінів 3-7 діб ( $p=0,013$ ) і 31-60 діб ( $p=0,040$ ), коли оклюзії виникали частіше при неішемічному типі (у 4,5 рази і 2,7 рази, відповідно).

Показники ОКТ при порівнянні основної і контрольної груп суттєво відрізнялися: у основній групі були вищими ( $p<0,05$ ) показники середньої товщини сітківки в квадранті 6\*6 мм на 24%, мінімальної товщини сітківки в центрі макули на 81%, середньої товщини сітківки в центрі макули на 62%, середнього об'єму сітківки на 23%, суми середньої товщини шарів нервових волокон і гангліонарних клітин та внутрішнього пограничного шару на 4%, суми мінімальної товщини шарів нервових волокон і гангліонарних клітин та внутрішнього пограничного шару на 9%, які було визначено на момент встановлення оклюзій. Ці дані відображали розвиток набряку сітківки. Ознакою ішемічного типу у порівнянні з неішемічним, виявилися суттєво більші значення показників ОКТ починаючи з терміну 30-60 діб.

### **Основні положення розділу опубліковано в роботах:**

1. [197] Риков С.О., Венедіктова О.А. Оклюзії судин сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу. Архів офтальмології України. 2018; 2: 32-38.

2. [198] Риков С.О., Венедіктова О.А. Оклюзії судин сітківки після кардіохірургічних втручань: 6 місяців спостереження. Архів офтальмології України. 2018;. 3: 29-36.

3. [195] Риков С.О., Венедіктова О.А., Могилевський С.Ю. Особливості



оклюзій судин сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу. Архів офтальмології України. 2020; 1: 60-67.

4. [199] Риков С.О., Могілевський С.Ю., Сук С.А., Венедіктова О.А. Зміни органа зору після кардіохірургічних операцій з використанням апарату штучного кровообігу. Матеріали науково-практичної конференції офтальмологів з міжнародною участю «Філатовські читання», присвяченої 80-річчю заснування Інституту ім. В.П. Філатова 19-20 травня 2016 року. - Одеса, Україна, 2016; 115-116.

5. [200] Риков С.О., Тодуров Б.М., Петренко О.В., Сук С.А., Венедіктова О.А. Зміни органу зору та нутрицевтична підтримка хворих після кардіохірургічних операцій з використанням штучного кровообігу. Матеріали науково-практичної конференції офтальмологів з міжнародною участю «Філатовські читання 2017». Одеса, Україна, 2017; 296-297.

6. [143] Venediktova O, Rykov S, Todurov B, Mogilevskiy S, Denisiuk L, Suk S. Changes in the eyes in patients after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass. Free paper 16 th Euretina congress Copenhagen 2016 Session 25: Vasc Disease and Diabetic Ret 7 2016-09-10. <http://abstracts.euretina.org/>.

7. [194] Риков С.О., Тодуров Б.М., Єпачинцева О.А., Ковтун Г.І., Сук С.А., Венедіктова О.А. Зміни внутрішньоочного тиску під час кардіохірургічних операцій з використанням штучного кровообігу // Збірник праць «Рефракційний пленер 2017».-Київ 2017.-С.114-115.

8. [189] Риков С.О., Венедіктова О.А., Могілевський С.Ю., Сук С.А. Ранні офтальмологічні ускладнення після кардіохірургічних операцій з використанням штучного кровообігу // Збірник праць «Рефракційний пленер 2018».-Київ 2018.-С.78-81.

9. [191] Риков С.О., Могілевський С.Ю., Сук С.А., Венедіктова О.А. Оклюзії судин сітківки у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після кардіохірургічних втручань кровообігу // Збірник праць «Рефракційний пленер 2019».-Київ 2019.-С.84-86.

10. [190] Риков С.О., Могилевський С.Ю., Венедіктова О.А. Оклюзії судин сітківки: віддалені результати спостереження після кардіохірургічних втручань // Збірник праць «Шевальовські читання 2019».-Запоріжжя 2019.-С. 47-49.

11. [145] Olga Venediktova, Sergey Rykov. Retinal vein occlusion after cardiac surgery: distant observation // Abstracts of 17 th Congress of the Black Sea Ophthalmological Society 19-21 April 2019.- Istanbul, Turkey.-p.46.

12. [192] Риков С.О., Могілевський С.Ю., Сук С.А, Венедіктова О.А. Зміни хоріоретинального комплексу ока після кардіохірургічних операцій з використанням штучного кровообігу // Збірник праць VII науково-практичної конференції дитячих офтальмологів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити».-Київ 2018.-С.114-116.

## РОЗДІЛ 4

### ДІАГНОСТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В ВИНИКНЕННІ ОКЛЮЗІЙ ВЕН СІТКІВКИ ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ З ВИКОРИСТАННЯМ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ

В даному розділі наводяться результати дослідження вмісту ІЛ-6, ІЛ-8 і VE-C у сироватці крові та їх вплив на формування оклюзій вен сітківки. Дослідження проводилося у 174 хворих (233 ока) з оклюзіями ЦВС або її гілок, без оклюзій судин сітківки до, та після кардіохірургічних втручань з застосуванням штучного кровообігу в ранні та пізні терміни спостереження.

Основну групу складала 126 пацієнтів (137 очей), у яких була діагностована оклюзія ЦВС або її гілок після кардіохірургічного втручання з штучним кровообігом.

До групи порівняння залучено дані обстеження 43 пацієнтів (86 очей), які протягом всього терміну спостереження не мали оклюзій судин сітківки. Якщо протягом 180 днів у пацієнта діагностувалася оклюзія судин сітківки, даний пацієнт виключався з групи порівняння (переходив в основну групу).

У якості контролю обстежено 5 пацієнтів (10 очей), які мали ту саму ступінь та тривалість основного захворювання, показання до операції з ШК, але були обстежені до операції. Протягом 180 діб після операції у цих пацієнтів оклюзії судин сітківки не було виявлено. Якщо протягом цього періоду спостереження у пацієнта діагностувалася оклюзія судин сітківки, даний пацієнт виключався з групи контролю (переходив в основну групу).

Детальний розподіл пацієнтів за групами представлений в розділі 2, підрозділі 2.1.

Офтальмологічні обстеження виконували через 2, 7, 30, 60, 90 та 180 діб після кардіохірургічного втручання.

Імунологічні обстеження з визначення інтерлейкінів ІЛ-6, ІЛ-8 та VE-C у пацієнтів основної групи проводилися на момент постановки діагнозу

ретинальної венозної оклюзії. У пацієнтів групи порівняння забір крові на імунологічні обстеження проводився на 2 добу після кардіохірургічної операції з штучним кровообігом – у 14 пацієнтів, на 7 добу – у 15 пацієнтів, на 30 день – 15 (17,4%), 60 день – 17 пацієнтів, 90 день - 12 пацієнтів, 180 день – 13 осіб.

У пацієнтів групи контролю забір крові на імунологічні обстеження з визначенням ІЛ-6, ІЛ-8 і VE-C проводився за 1-2 дні до кардіохірургічної операції з ШК.

#### **4.1 Рівень маркерів ІЛ-6, ІЛ-8 і VE-C у хворих оклюзіями вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу**

В основній групі вік пацієнтів склав  $64,6 \pm 10,2$  років, у групі порівняння –  $65,2 \pm 9,1$  років і у контролі –  $69,6 \pm 6,0$  років. Співвідношення чоловіки/жінки у всіх групах дорівнювало 1:1. За віком і статтю групи пацієнтів не відрізнялися ( $p=0,318$ ). З числа спостережень оклюзій вен сітківки після ШК в основній групі ( $n=137$ ), неішемічний тип оклюзії був встановлений у 96 (70,0%), ішемічний – у 41 (30,0%).

Перевірка характеру розподілу значень вмісту в крові інтерлейкінів та VE-C встановила, що варіаційні ряди статистично значуще відрізнялися від нормального (тести Колмогорова-Смирнова і хі-квадрат –  $p < 0,05$ ). У зв'язку з цим, для їх описової статистики ми застосували медіану (Me), перший і третій квартилі (Q1; Q3).

У табл. 4.1 наведено рівень цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8 та білка міжклітинної адгезії VE-C в основній групі, групі порівняння та контрольній групі пацієнтів.

Як видно із табл. 4.1, в основній групі вміст у крові ІЛ-6, ІЛ-8 і VE-C був максимальними. Вміст ІЛ-6 перевищував контрольний у 2,6 рази ( $p < 0,001$ ) та такий у групі порівняння – у 2,1 рази ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 4.1

**Рівень цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8 та білка міжклітинної адгезії VE-C в основній групі, групі порівняння та контрольній групі пацієнтів**

<b>Показники</b>	<b>ІЛ-6, пг/мл</b>	<b>ІЛ-8, пг/мл</b>	<b>VE-C, нг/мл</b>
Основна (n=137)	39,68 (32,50; 47,11)	48,40 (31,80; 55,08)	1,580 (1,170; 1,832)
Порівняння (n=86)	18,80 (15,96; 22,06)	40,19 (34,99; 44,58)	0,944 (0,858; 1,042)
Контрольна (n=10)	15,10 (11,30; 17,70)	36,90 (29,40; 41,80)	0,838 (0,811; 0,881)
Порівняння між групами	H=142,13; p<0,001	H=18,16; p<0,001	H=109,68; p<0,001

Примітки:

1. Формат зображення даних: Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>) – медіана, 1-й і 3-й квартилі;
2. H – критерій Крускала-Уолліса;
3. p – вірогідність міжгрупових порівнянь

Також він був хоч і не значно, але статистично значуще вищим за контрольний у групі порівняння (у 1,2 рази; p=0,006). Вміст ІЛ-8 у основній групі також був найвищим по групах, але він статистично значуще не відрізнявся при порівнянні основної групи і групи порівняння (p=0,057) та групи порівняння і контролю (p=0,280). Статистично значуще різниця відмічена тільки при порівнянні основної групи і контрольної (p<0,001). Необхідно зазначити, що по вмісту ІЛ-8 варіаційні ряди суттєво перекривалися, отже, вочевидь необхідна була додаткова стратифікація пацієнтів. Вміст VE-C також був більшим у основній групі (у 1,9 рази за контроль і у 1,7 рази за групу порівняння; p<0,001). Його вміст у групі порівняння значуще перевищував контрольний у 1,1 рази (p=0,002).

Стратифікацію пацієнтів по групах в залежності від вмісту ІЛ-6, ІЛ-8 та VE-C було проведено за термінами спостереження (рис. 4.1, 4.3, 4.5 відповідно) та порівняння відповідних маркерів при ішемічному та неішемічному типі ОВС пацієнтів основної групи у порівнянні з групою порівняння по термінах спостереження (рис. 4.2, 4.4, 4.6 відповідно).

На рис. 4.1 представлено вміст в крові маркера запалення ІЛ-6 по

термінах після операції.

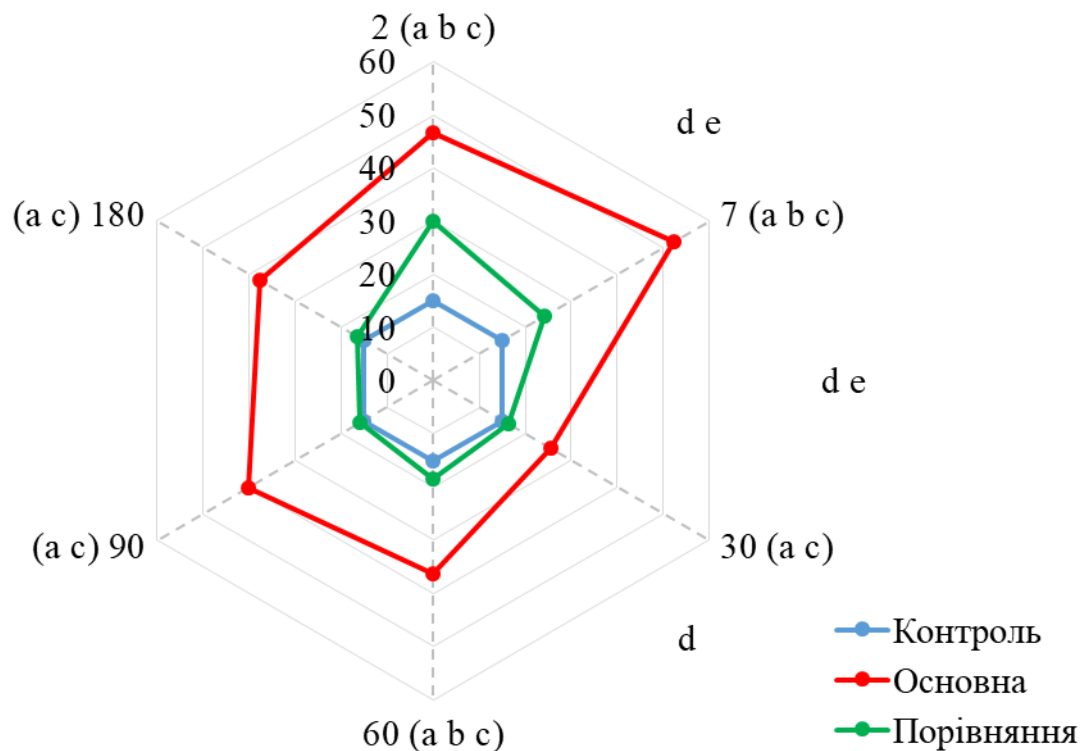


Рис. 4.1 Вміст в крові маркера запалення ІЛ-6 по термінах після кардіохірургічних операцій з ШК у пацієнтів основної групи та групи порівняння у зіставленні з контрольною групою

Примітки:

1. По осях діаграми відкладено медіани показника в пг/мл. Червоним зазначено показники основної групи, зеленим – групи порівняння, блакитним – контрольної групи.

2. a і b – вірогідні відмінності показників основної групи і групи порівняння у зіставленні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

3. c – вірогідні відмінності при порівнянні показників основної групи і групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

4. d і e – вірогідні відмінності показників основної групи і групи порівняння, відповідно, між двома термінами ( $p < 0,05$ )

Як видно на рис. 4.1, вміст ІЛ-6 в основній групі на всіх термінах спостереження був значуще більшим за такий у групах порівняння та у контролі (у 1,6-3,5 рази;  $p < 0,001$ ), що максимально було виражено на 7 добу, а

мінімально – на 30 добу. Щодо групи порівняння, то вміст ІЛ-6 достеменно перевищував контрольний тільки у ранні терміни – на 2 і 7 добу.

На рис. 4.2 представлено вміст в крові маркера запалення ІЛ-6 по термінах після операції з ШК в залежності від типу ОВС (ішемічний/неішемічний) у пацієнтів основної групи у зіставленні з групою порівняння.

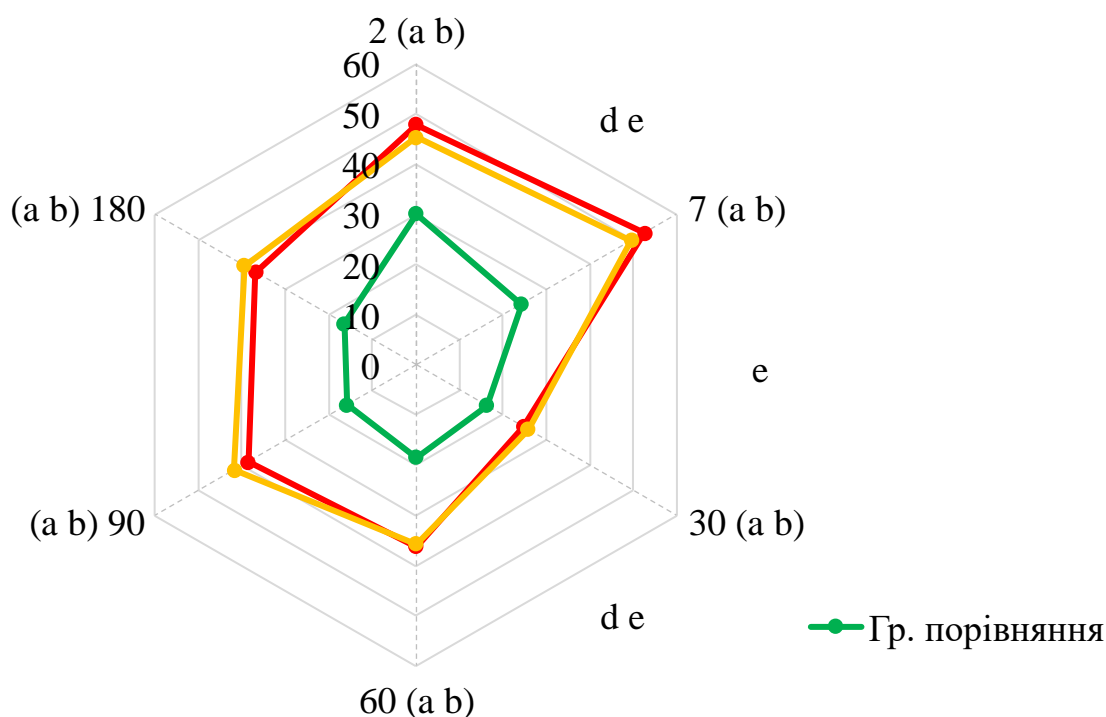


Рис. 4.2 Вміст в крові ІЛ-6 по термінах після кардіохірургічних операцій з ШК у пацієнтів з неішемічним та ішемічним типами ОВС основної групи у зіставленні з групою порівняння

Примітки:

1. По осях діаграми відкладено медіани показника в пг/мл. Червоним презентовано показники основної групи з неішемічним типом оклюзії ЦВС, помаранчевим – тієї ж групи з ішемічним типом оклюзії ЦВС, зеленим – групи порівняння.
2. a і b – вірогідні відмінності показників неішемічного та ішемічного типів, відповідно у зіставленні з групою порівняння ( $p < 0,05$ ).
3. d і e – вірогідні відмінності показників неішемічного та ішемічного типів, відповідно, між двома термінами ( $p < 0,05$ )

Як видно на рис. 4.2, при порівнянні вмісту ІЛ-6 у пацієнтів основної

групи у залежності від типу оклюзії різниці між неішемічним і ішемічним типами на всіх термінах спостереження встановлено не було.

На рис. 4.3 представлено вміст в крові маркера запалення ІЛ-8 по термінах після операції з ШК у пацієнтів основної групи та групи порівняння у зіставленні з контрольною групою.

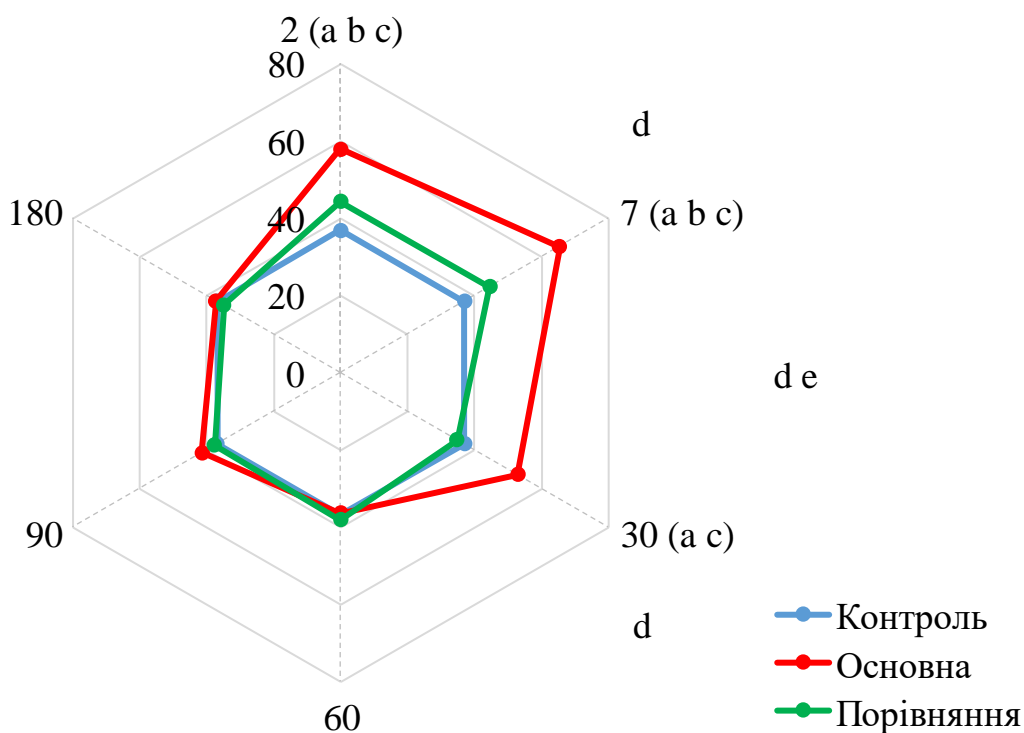


Рис. 4.3 Вміст в крові маркера запалення ІЛ-8 по термінах після кардіохірургічних операцій з ШК у пацієнтів основної групи та групи порівняння у зіставленні з контрольною групою

Примітки:

1. По осях діаграми відкладено медіани показника в пг/мл. Червоним зазначено показники основної групи, зеленим – групи порівняння, блакитним – контрольної групи.
2. a і b – вірогідні відмінності показників основної групи і групи порівняння у зіставленні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).
3. c – вірогідні відмінності при порівнянні показників основної групи і групи порівняння ( $p < 0,05$ ).
4. d і e – вірогідні відмінності показників основної групи і групи порівняння, відповідно, між двома термінами ( $p < 0,05$ )



Як видно на рис. 4.3, вміст ІЛ-8 в основній групі на ранніх термінах спостереження (до 30 діб) значуще перевищував такий у контролі та групі порівняння (у 1,4-1,8 рази;  $p < 0,01$ ). У групі порівняння вміст ІЛ-8 перевищував контрольний меншою мірою і тільки на 2 і 7 доби (у 1,2 рази;  $p < 0,05$ ). На термінах 60-180 діб фактичної різниці між групами встановлено не було.

На рис. 4.4 представлено вміст в крові маркера запалення ІЛ-8 по термінах після операції з ШК в залежності від типу ОВС (ішемічний/неішемічний) у пацієнтів основної групи у зіставленні з групою порівняння.

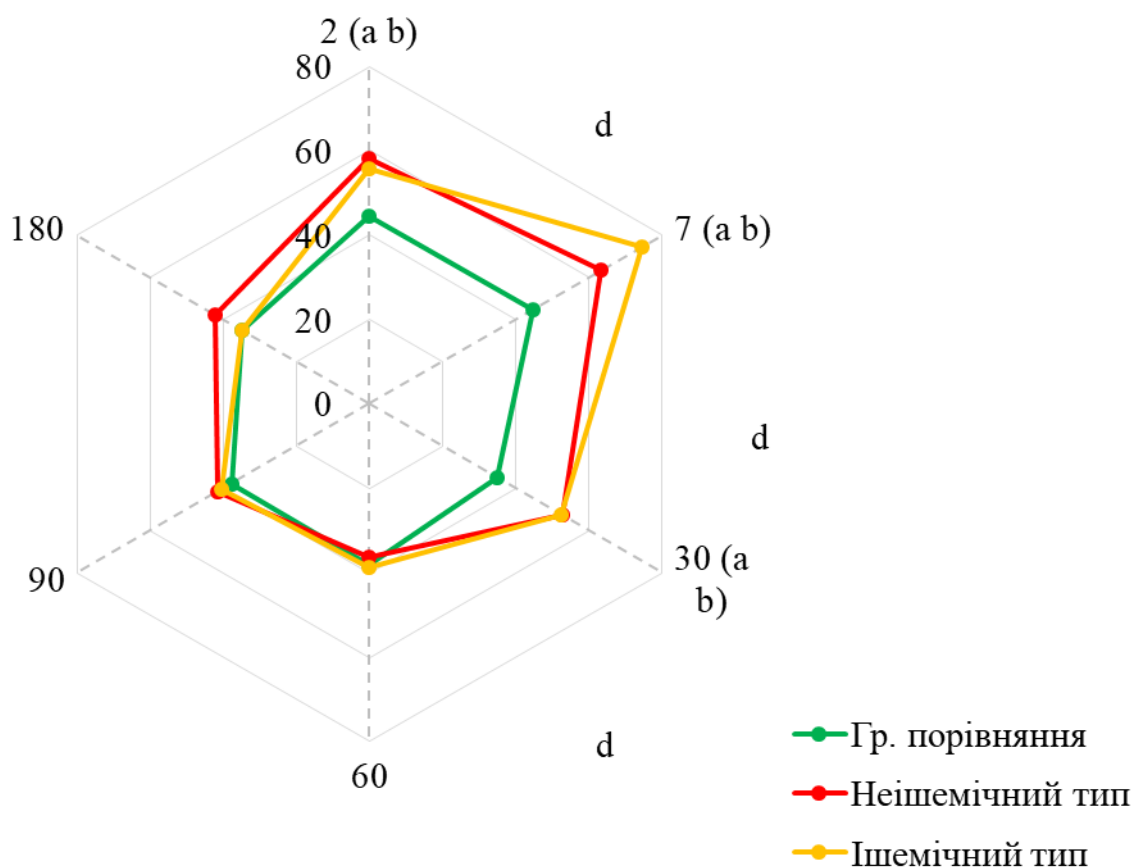


Рис. 4.4 Вміст в крові ІЛ-8 по термінах після кардіохірургічних операцій з ШК у пацієнтів з неішемічним та ішемічним типами ОВС основної групи у зіставленні з групою порівняння

### Примітки:

1. По осях діаграми відкладено медіани показника в пг/мл. Червоним презентовано показники основної групи з неішемічним типом оклюзії ЦВС, помаранчевим – тієї ж групи з ішемічним типом оклюзії ЦВС, зеленим – групи порівняння.
2. a і b – вірогідні відмінності показників неішемічного та ішемічного типів, відповідно у зіставленні з групою порівняння ( $p < 0,05$ ).
3. d – вірогідні відмінності показників неішемічного типу між двома термінами ( $p < 0,05$ )

Як видно на рис. 4.4, при порівнянні вмісту IL-8 у пацієнтів основної групи в залежності від типу оклюзії було встановлено, що при ішемічному типу значення були дещо вищими (у 1,2 рази) через 7 діб, але ця різниця не набувала статистичної значущості ( $p = 0,173$ ). На інших термінах спостереження різниці між типами оклюзії встановлено не було.

На рис. 4.5 представлено вміст в крові маркера ендотеліальної дисфункції VE-C по термінах після операції.

Як видно на рис. 4.5, вміст VE-C в основній групі на всіх термінах спостереження достеменно перевищував контрольний, що максимально було виражено після 30 доби спостереження (у 2,0-2,2 рази;  $p < 0,001$ ). У групі порівняння вміст VE-C також перевищував контрольний, але меншою мірою – у 1,1-1,3 рази ( $p < 0,05$  крім 30 і 90 діб).

На рис. 4.6 представлено вміст в крові маркера ендотеліальної дисфункції VE-C по термінах після кардіохірургічних операцій з ШК у пацієнтів основної групи та групи порівняння у зіставленні з контрольною групою.

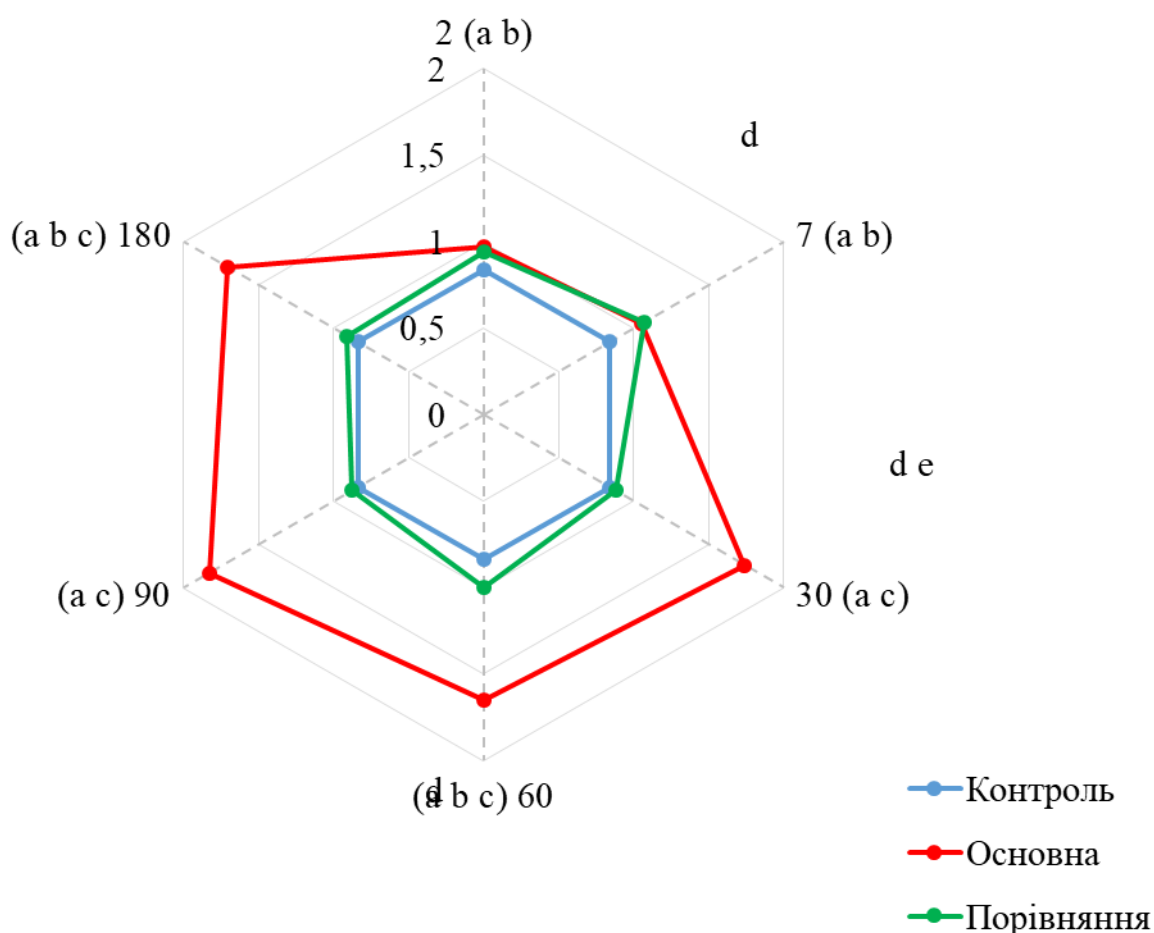


Рис. 4.5 Вміст в крові маркера ендотеліальної дисфункції VE-C по термінах після кардіохірургічних операцій з ШК у пацієнтів основної групи та групи порівняння у зіставленні з контрольною групою

Примітки:

1. По осях діаграми відкладено медіани показника в нг/мл. Червоним зазначено показники основної групи, зеленим – групи порівняння, блакитним – контрольної групи.

2. a і b – вірогідні відмінності показників основної групи і групи порівняння у зіставленні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

3. c – вірогідні відмінності при порівнянні показників основної групи і групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

4. d і e – вірогідні відмінності показників основної групи і групи порівняння, відповідно, між двома термінами ( $p < 0,05$ )

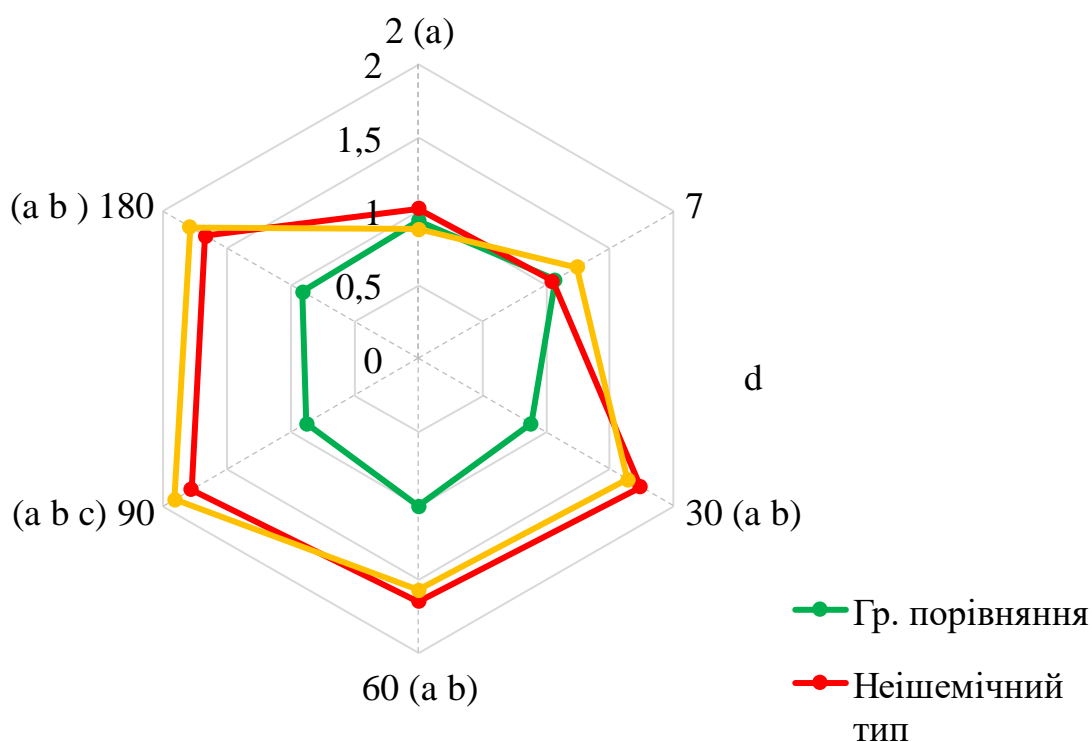


Рис. 4.6. Вміст в крові VE-C по термінах після кардіохірургічних операцій з ШК у пацієнтів з неішемічним та ішемічним типами ОВС основної групи у зіставленні з групою порівняння

Примітки:

1. По осях діаграми відкладено медіани показника в нг/мл. Червоним презентовано показники основної групи з неішемічним типом оклюзії ЦВС, помаранчевим – тієї ж групи з ішемічним типом оклюзії ЦВС, зеленим – групи порівняння.

2. a і b – вірогідні відмінності показників неішемічного та ішемічного типів, відповідно у зіставленні з групою порівняння ( $p < 0,05$ ).

3. c – вірогідні відмінності при порівнянні показників неішемічного і ішемічного типів ( $p < 0,05$ ).

4. d – вірогідні відмінності показників неішемічного типу між двома термінами ( $p < 0,05$ ).

Як видно на рис. 4.6 при порівнянні вмісту VE-C у пацієнтів основної групи в залежності від типу оклюзії було встановлено, що при ішемічному типу значення були дещо вищими (у 1,1 рази) тільки через 90 діб ( $p = 0,037$ ). На

інших термінах спостереження різниці між типами оклюзії встановлено не було.

Таким чином, було встановлено, що вміст досліджуваних речовин був, в цілому, вищим у пацієнтів основної групи, що більшою мірою стосувалося ІЛ-6. При цьому, за термінами вміст обох інтерлейкінів переважав на ранніх термінах, а вміст VE-C – на пізніх.

Для вирішення питання про значення маркерів для формування оклюзії вен сітківки був проведений інтелектуальний аналіз.

В табл. 4.2 представлено інтелектуальний аналіз вірогідних маркерів впливу на виникнення оклюзій вен сітківки.

Таблиця 4.2

**Інтелектуальний аналіз вірогідних маркерів впливу на виникнення оклюзій вен сітківки**

<b>Показник</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
ІЛ-6	8,36	<0,001
ІЛ-8	13,45	<0,001
VE-C	11,23	<0,001

Примітки:

1. F – критерій Фішера;
2. p – вірогідність відмінності від нульової гіпотези ( $p < 0,05$ )

Як видно із табл. 4.2, інтелектуальний аналіз показав наявність достеменного впливу ( $p < 0,001$ ) вмісту ІЛ-6, ІЛ-8 і VE-C у сироватці крові на виникнення оклюзій вен сітківки.

Такий результат продиктував необхідність більш ретельного визначення впливу окремих маркерів по термінах виникнення оклюзії вен сітківки.

В табл. 4.3 представлено інтелектуальний аналіз вірогідних маркерів впливу на виникнення оклюзій вен сітківки на відповідному терміні спостереження після кардіохірургічних втручань з ШК.

Як видно із табл. 4.3, проведення аналізу у такому ракурсі дозволило

розподілити маркери за їх значущістю за термінами виникнення оклюзії. Так, ІЛ-6 мав значення на всіх термінах, ІЛ-8 – з 2 до 60 доби, а VE-C – з 30 доби. Такі результати показали певну спадкоємність впливу маркерів: ІЛ-8 на початкових термінах, а VE-C – на пізніх, при наявності постійного впливу ІЛ-6. На термінах 30 і 60 діб всі маркери мали значення.

Таблиця 4.3

**Інтелектуальний аналіз вірогідних маркерів впливу на виникнення оклюзій вен сітківки на відповідному терміні спостереження**

Термін (діб)	ІЛ-6		ІЛ-8		VE-C	
	$\chi^2$	p	$\chi^2$	p	$\chi^2$	p
1	2	3	4	5	6	7
2	22,67	0,002	21,47	0,003	7,68	0,263
7	38,00	<0,001	35,21	<0,001	9,82	0,200
30	23,80	0,002	26,80	<0,001	30,00	<0,001
60	47,00	<0,001	25,57	0,001	39,54	<0,001
90	51,00	<0,001	6,37	0,497	36,61	<0,001
180	30,00	<0,001	4,21	0,648	30,00	<0,001

Примітки:

1.  $\chi^2$  – критерій Пірсона;
2. p – вірогідність відмінності від нульової гіпотези (p<0,05)

На рис. 4.7 відображена вірогідність впливу вмісту ІЛ-6, ІЛ-8 і VE-C у сироватці крові на розвиток оклюзій вен сітківки за термінами їх виникнення після кардіохірургічних втручань з ШК (за інтелектуальним аналізом).

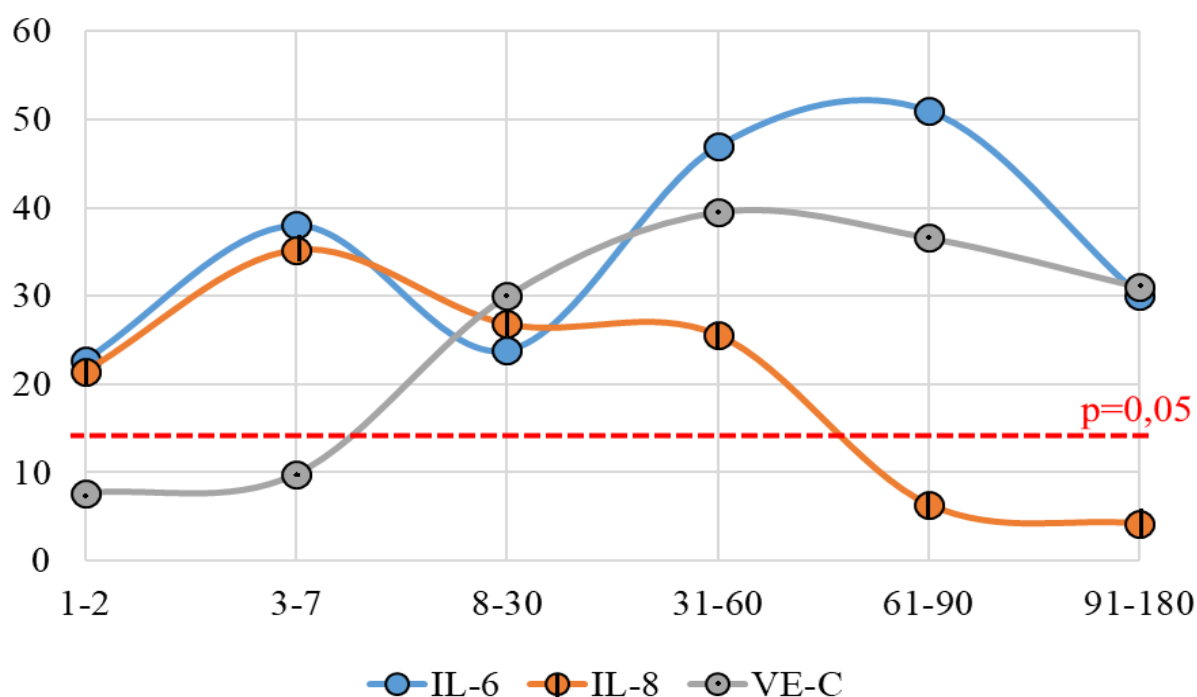


Рис. 4.7. Вірогідність впливу вмісту IL-6, IL-8 і VE-C у сироватці крові на розвиток оклюзій вен сітківки за термінами їх виникнення (за інтелектуальним аналізом)

Примітки:

1. По горизонтальній осі відображені терміни спостереження, по вертикальній – значення критерію Пірсона ( $\chi^2$ );
2. Пунктирною лінією позначена межа вірогідності ( $p=0,05$ )

Як видно із рис. 4.7, спостерігається вплив на розвиток оклюзій вен сітківки IL-8 на початкових термінах виникнення оклюзії вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням ШК, а білка міжклітинної адгезії VE-C – на пізніх термінах. При цьому прозапальний цитокін IL-6 проявляє свій постійний вплив на розвиток оклюзій вен сітківки протягом всього періоду спостереження. На термінах 30 і 60 діб всі маркери мали значення.

Відбір вірогідних маркерів, які впливали на виникнення неішемічного або ішемічного типу оклюзії вен сітківки, показав, що тільки через 90 і 180 діб статистично значущий вплив ( $p<0,05$ ) на розвиток ішемічного типу був виявлений для VE-C.

Таким чином, отримані дані показали, по-перше, суттєве підвищення вмісту вивчених маркерів у крові пацієнтів з оклюзіями вен сітківки після операції з використанням ШК, а по-друге, – різне значення певних маркерів відповідно до термінів виникнення оклюзії вен сітківки.

#### **4.2 Зв'язок інтерлейкінів (ІЛ-6, ІЛ-8) і маркера ендотеліальної дисфункції (VE-C) з розвитком оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу**

Раніше нами була виявлена залежність рівня прозапальних маркерів ІЛ-6, ІЛ-8 та білка міжклітинної адгезії VE-C в сироватці крові від часу, що пройшов після кардіохірургічних операцій з ШК. У зв'язку з великою варіабельністю і різноманітністю трендів у зміні даних було прийнято рішення про розробку окремих регресійних рівнянь для їх використання в залежності від терміну післяопераційного спостереження. Ще один встановлений факт вплинув на розробку цієї моделі, а саме відсутність істотних відмінностей між показниками прозапальних маркерів у пацієнтів з неішемічним і ішемічним типами ОВС. Тому при побудові регресійних рівнянь ці дані були об'єднані.

Прогностичні моделі побудовано з використанням технології заснованої на багатофакторній логістичній регресії з покроковим залученням незалежних змінних з програмного пакету GLZ (узагальнені лінійні та нелінійні моделі).

Модель призначена для розрахунку прогнозу розвитку ОВС у пацієнтів протягом 180 діб після виконання кардіохірургічних операцій з ШК. В якості незалежних змінних використовували показники прозапальних маркерів в крові (ІЛ-6, ІЛ-8 і VE-K), які, як було показано раніше, впливають на наявність або відсутність ОВС. Цей біномінальний показник використано в якості залежної змінної при побудові моделі. У розрахунки були включені дані пацієнтів, які перенесли різноманітні кардіохірургічні втручання з штучним кровообігом із основної групи (137 хворих), у яких в ході післяопераційного моніторингу діагностовано оклюзії вен сітківки та групи порівняння (87 хворих) – без розвитку ОВС.

На рис. 4.8 відображено вміст у сироватці крові прозапального цитокіна



IL-6 по термінам спостереження в основній групі, групі порівняння та контрольній групі пацієнтів.

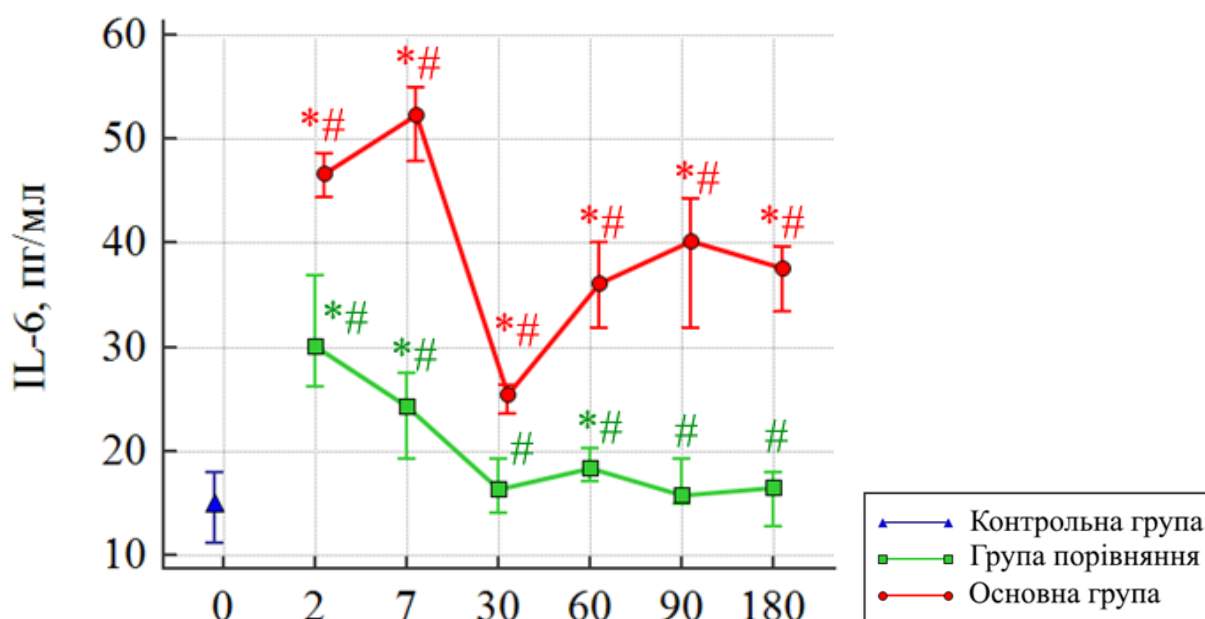


Рис. 4.8 Вміст у сироватці крові прозапального цитокіну IL-6, по термінам спостереження в основній групі, групі порівняння та контрольній групі пацієнтів

Примітки:

1. За горизонтальною віссю, доби;
2. За вертикальною віссю відображено медіани, 1-й та 3-й кватилі;
3. Статистична значущість порівнянь: \* – з контролем, # – показників основної групи з групою порівняння на відповідному терміні.

Як видно на рис. 4.8, вміст IL-6 у крові пацієнтів групи порівняння був вище контрольного на 2 і 7 добу після операції штучного кровообігу (відповідно, у 2,0 та 1,6 рази;  $p < 0,001$ ). У пацієнтів основної групи вміст IL-6 був значно підвищений за контрольний на всіх термінах (у 1,7-3,5 рази;  $p < 0,001$ ) і за такий у групі порівняння (у 1,6-2,5 рази;  $p < 0,001$ ).

На рис. 4.9 відображено вміст у сироватці крові прозапального цитокіну IL-8 по термінам спостереження в основній групі, групі порівняння та контрольній групі пацієнтів.

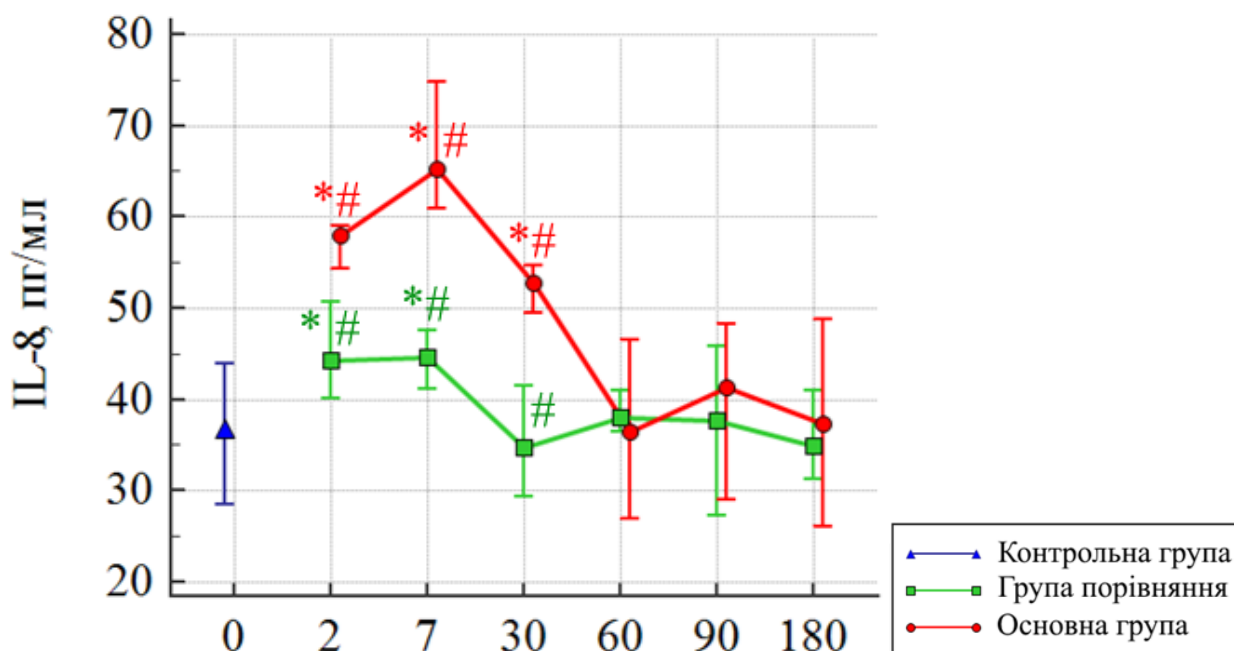


Рис. 4.9 Вміст у сироватці крові прозапального цитокіну ІЛ-8 по термінам спостереження в основній групі, групі порівняння та контрольній групі пацієнтів

Примітки:

1. За горизонтальною віссю, доби;
2. За вертикальною віссю відображено медіани, 1-й та 3-й квантилі;
3. Статистична значущість порівнянь: \* – з контролем, # – показників основної групи з групою порівняння на відповідному терміні.

Як видно на рис. 4.9, вміст ІЛ-8 у групі порівняння статистично не відрізнявся від контрольного, але на 2 і 7 добу був вищим за такий на інших термінах спостереження ( $p < 0,05$ ). У основній групі вміст ІЛ-8 перевищував вміст у контролі та у групі порівняння тільки на 2-30 добу (у 1,5-1,8 рази;  $p < 0,01$ ).

На рис. 4.10 відображено вміст у сироватці крові білка міжклітинної адгезії VE-C по термінам спостереження в основній групі, групі порівняння та контрольній групі пацієнтів.

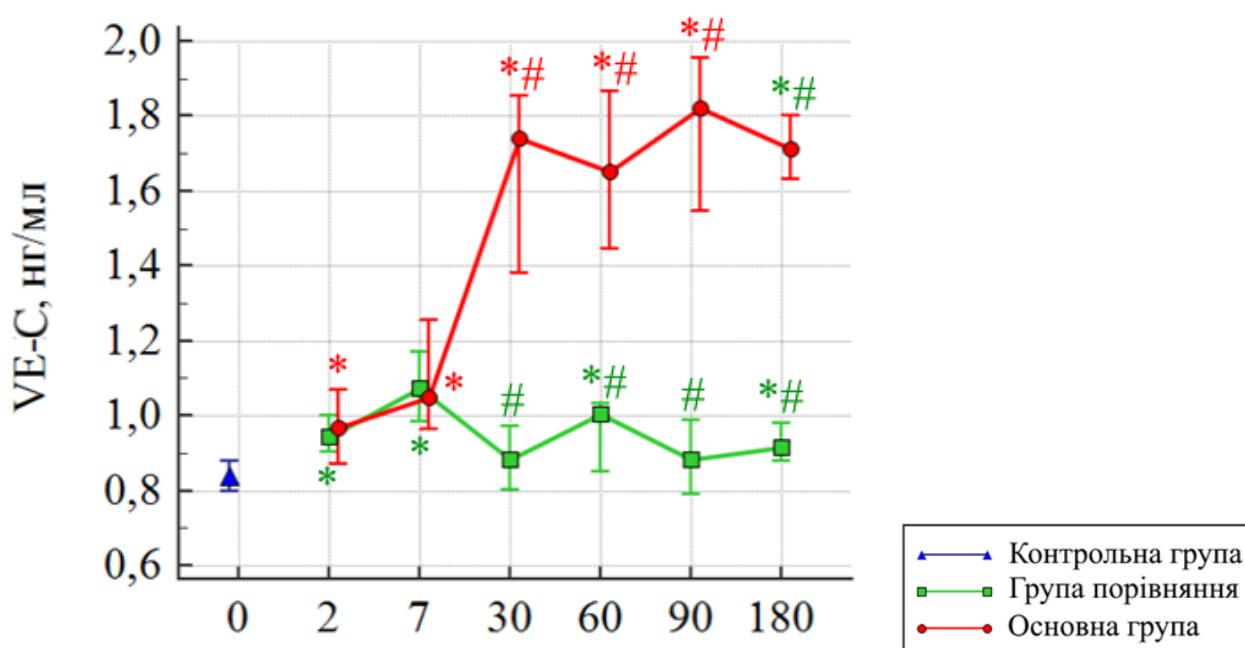


Рис. 4.10 Вміст у сироватці крові білка міжклітинної адгезії VE-C по термінам спостереження в основній групі, групі порівняння та контрольній групі пацієнтів

Примітки:

1. За горизонтальною віссю, доби;
2. За вертикальною віссю відображено медіани, 1-й та 3-й квартилі;
3. Статистична значущість порівнянь: \* – з контролем, # – показників основної групи з групою порівняння на відповідному терміні

Як видно на рис. 4.10, вміст VE-C у групі порівняння перевищував контрольний на 2, 7, 60 і 180 добу ( $p < 0,05$ ), але таке збільшення було не значним (у 1,1-1,3 рази). Натомість вміст VE-C у основній групі суттєво перевищував контроль та такий у групі порівняння, особливо з терміну 30 діб (у 1,6-2,2 рази;  $p < 0,001$ ).

Таким чином, порівнянні вмісту досліджених маркерів запалення та ЕДФ показало певні відмінності. Кардіохірургічна операція з використанням ШК сприяла підвищенню вмісту інтерлейкінів тільки у ранньому періоді (IL-6 на 2 і 7 добу, а IL-8 – до 30 доби), тоді як вміст VE-C був не значно підвищений протягом майже всього періоду спостереження. За наявності ОВС вміст IL-6

на всіх термінах виникнення оклюзії був значно вищим, вміст ІЛ-8 – до 30 доби, а вміст VE-C – більшою мірою після 7 доби.

Отже, вважаючи інтерлейкіни маркерами гострого запалення, а VE-C – маркером ЕДФ, можна встановити спадкоємність цих патологічних процесів. В ранні терміни після ШК було виражено гостре запалення, яке згодом регресувало та поступалося розвитку ендотеліальної дисфункції. При ОВС динаміка процесу була той же самою, однак, його вираженість була значно вищою. Такі результати обумовлювали необхідність доказового наукового встановлення зв'язку підвищеного вмісту у крові досліджених маркерів з розвитком ОВС.

Для вирішення цієї задачі ми застосували багатофакторний логістичний регресійний аналіз з покроковим залученням незалежних змінних.

В табл. 4.4 предсталено незалежні змінні регресійних рівнянь по термінах виникнення оклюзій вен сітківки (відібрані в процесі регресійного аналізу).

Таблиця 4.4

**Незалежні змінні регресійних рівнянь по термінах виникнення оклюзій вен сітківки (відібрані в процесі регресійного аналізу)**

Термін (діб)	Маркер	$\beta$	$\pm SE$	Wald	95% ВІ	p
1	2	3	4	5	6	7
1-2	ІЛ-6	0,286	0,045	39,64	0,197-0,375	<0,001
	ІЛ-8	0,163	0,035	21,69	0,095-0,232	<0,001
	ВП	-19,007	2,825	45,27	-(24,544-13,471)	<0,001
3-7	ІЛ-8	0,277	0,035	61,13	0,208-0,346	<0,001
	ВП	-16,342	2,067	62,51	-(20,393-12,291)	<0,001
8-30	ІЛ-6	0,580	0,163	12,70	0,261-0,899	<0,001
	ІЛ-8	0,190	0,063	9,08	0,066-0,313	0,002
	VE-C	11,660	2,589	20,28	6,585-16,735	<0,001
	ВП	-35,452	6,678	28,182	-(45,542-22,364)	<0,001

1	2	3	4	5	6	7
31-60	IL-6	-0,299	0,042	50,96	-(0,381-0,217)	<0,001
	VE-C	5,757	0,765	56,57	4,257-7,258	<0,001
61-90	IL-6	0,206	0,028	52,37	0,150-0,262	<0,001
	VE-C	-3,966	0,581	46,63	-(5,105-2,828)	<0,001
91-180	IL6	0,493	0,059	70,47	0,378-0,609	<0,001
	VE-C	-8,786	1,068	67,61	-(10,880-6,691)	<0,001

Примітки:

1. ВП – вільний показник;
2.  $\beta \pm SE$  – бета коефіцієнти незалежних змінних регресійного рівняння;
3. Wald – критерій Wald статистики;
4. 95% ВІ – 95% вірогідний інтервал для  $\beta$  коефіцієнтів;
5. p – вірогідність відмінності від нульової гіпотези ( $p < 0,05$ )

Як видно із табл. 4.4, на терміні 1-2 доби виникнення ОВС було прямо пов'язано з вмістом у крові обох інтерлейкінів, на 3-7 добу – з вмістом тільки ІЛ-8, на 8-30 добу – з вмістом всіх маркерів, на 31-60, 61-90 та на 91-180 добу – з вмістом ІЛ-6 і VE-C.

Регресійні рівняння прогнозу ймовірності розвитку ОВС по термінах після операції мають наступний вигляд:

Для 1-2 доби:

$$P_{(1-2)} = 1/(1+e^{-(19,007+0,286*IL6+0,163*IL8)}) \quad (4.1);$$

для 3-7 доби:

$$P_{(3-7)} = 1/(1+e^{-(16,342+0,277*IL8)}) \quad (4.2);$$

для 8-30 доби:

$$P_{(8-30)} = 1/(1+e^{-(35,452+0,580*IL6+0,190*IL8+11,660*VEK)}) \quad (4.3);$$

для 31-60 доби:

$$P_{(31-60)} = 1/(1+e^{-(0,299*IL6+5,757*VEK)}) \quad (4.4);$$

для 61-90 доби:

$$P_{(61-90)} = 1/(1+e^{-(0,206*IL6-3,966*VEK)}) \quad (4.5);$$

для 91-180 доби:

$$P_{(91-180)} = 1/(1+e^{-(0,493*IL6-8,786*VEK)}) \quad (4.6);$$

де (для всіх формул):  $P_{(1-2)}$ ;  $P_{(3-7)}$ ;  $P_{(8-30)}$ ;  $P_{(31-60)}$ ;  $P_{(61-90)}$ ;  $P_{(91-180)}$  – ймовірність розвитку ОВС за відповідними термінами; IL6 – вміст у крові IL-6, пг/мл; IL-8 – вміст у крові IL-8, пг/мл; VE-C – вміст у крові VE-C, нг/мл.

В табл. 4.5 представлені показники якості регресійних моделей прогнозу розвитку оклюзій вен сітківки за термінами їх виникнення. Наведені дані свідчили про їх задовільні операційні характеристики.

Таблиця 4.5

**Показники якості регресійних моделей прогнозу розвитку оклюзій вен сітківки за термінами їх виникнення**

Формула	Термін (діб)	AUC	-2*log	$\chi^2$	P
1	1-2	0,960	102,2	175,1	<0,001
2	3-7	0,954	131,4	205,1	<0,001
3	8-30	0,950	138,2	377,7	<0,001
4	31-60	0,856	145,8	256,1	<0,001
5	61-90	0,869	139,4	222,8	<0,001
6	91-180	0,922	165,1	333,5	<0,001

Примітки:

1. AUC – площа під діаграмою операційної характеристики моделі (ROC);
2. -2\*log – коефіцієнт максимальної правдоподібності;
3.  $\chi^2$  – критерій хі-квадрат Пірсона;
4. p – вірогідність відмінностей від нульової гіпотези

Як видно із табл. 4.5, в якості граничного значення ймовірності розвитку у пацієнтів після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу приймали стандартну величину, прийняту для моделей бінарної класифікації – більше 0,5. Тобто всі значення ймовірностей отримані в ході розрахунку за розробленими формулами, які були більше ніж 0,5

встановлювали позитивний прогноз у плані розвитку ОВС у відповідний термін післяопераційного періоду. Тоді, як значення, які були не більше ніж 0,5 вказували на малу ймовірність такого прогнозу.

На рис. 4.11 відображені діаграми операційних характеристик регресійних моделей прогнозу ймовірності розвитку оклюзій вен сітківки по термінах після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу у відповідні терміни після кардіохірургії з ШК.

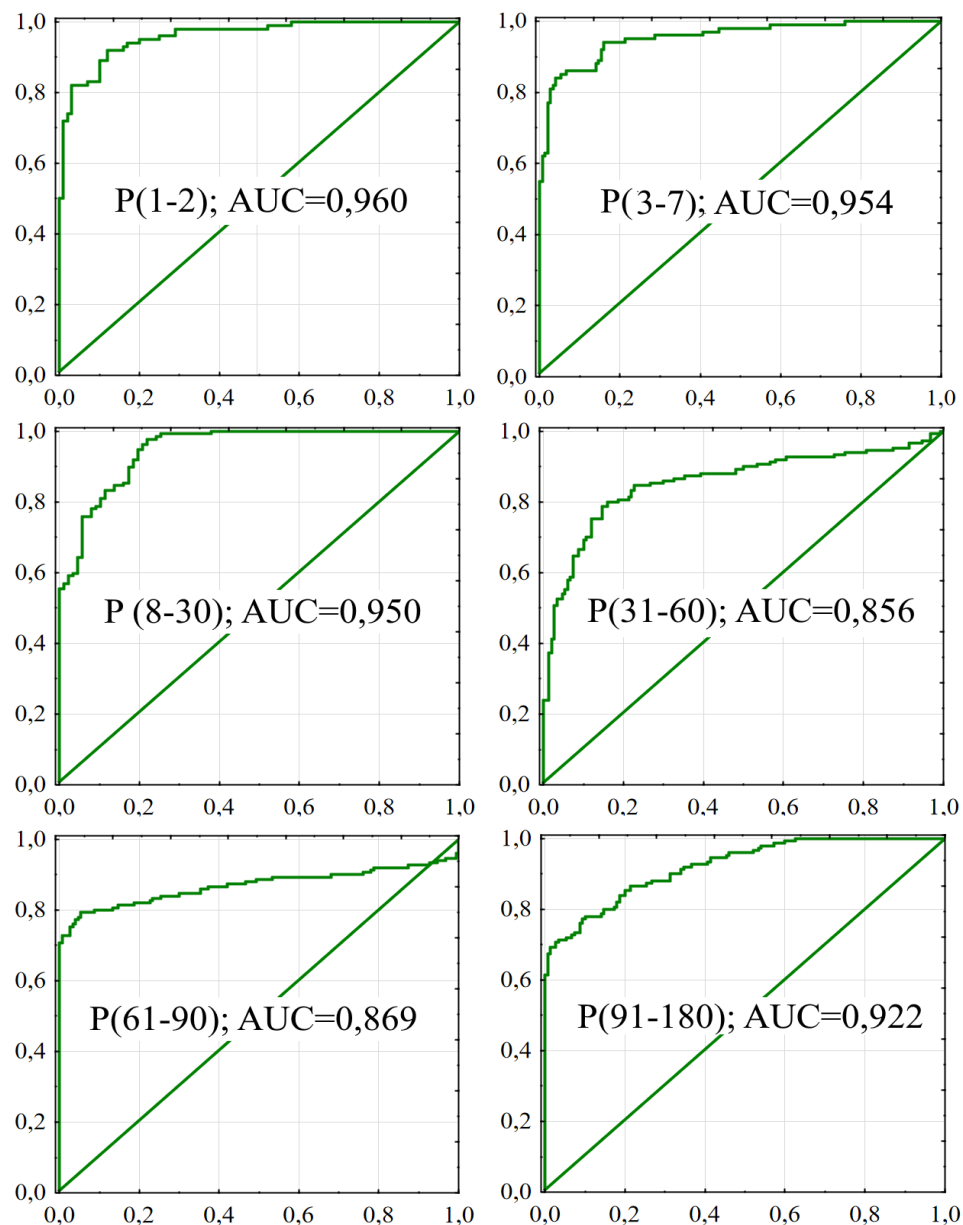


Рис. 4.11 Діаграми операційних характеристик регресійних моделей прогнозу ймовірності розвитку ОВС по термінах після кардіохірургічних втручань з ШК

Примітки:

1. По вертикальних осях відображена чутливість, по горизонтальних – 1 - специфічність.
2. P(...) – ймовірності для відповідних термінів після кардіохірургії (зазначено у дужках);
3. AUC-площа під діаграмою, яка характеризує якість моделей

Кількісні характеристики класифікаційних властивостей регресійних моделей прогнозу розвитку оклюзій вен сітківки за термінами їх виникнення наведені в табл. 4.6.

Таблиця 4.6

**Класифікаційні характеристики регресійних моделей прогнозу розвитку оклюзій вен сітківки за термінами їх виникнення**

Формула	Кількість результатів за фактом		Кількість результатів за прогнозом		Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %
	+	-	+	-			
1	14	14	13	12	92,9	85,7	89,3
2	23	15	19	14	82,6	93,3	86,6
3	15	15	14	12	93,3	80,0	86,7
4	29	18	26	11	89,7	61,1	78,7
5	39	12	33	8	84,6	66,7	80,4
6	17	13	15	10	88,2	76,9	83,3

Примітки:

1. + - наявність у пацієнтів оклюзії ЦВС;
2. - - відсутність у пацієнтів оклюзії ЦВС

Як видно із табл. 4.6, точність прогнозу наявності або відсутності ОВС на відповідному терміні після кардіохірургічних втручань з ШК за запропонованою технологією складає не менш 78% (78-89%), що поруч із



показниками якості регресійних моделей (див. табл. 4.5), доказово доведе вплив певних маркерів на розвиток ОВС.

#### **Резюме до розділу 4**

Отже, проведення кардіохірургічної операції з використанням ШК сприяло збільшенню вмісту у крові ІЛ-6 і VE-C у 1,1-1,2 рази ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з рівнем до операції. За наявності оклюзії вен сітківки вміст цих маркерів був збільшений більш суттєво (у 1,7-2,6 рази;  $p < 0,001$ ). Вміст ІЛ-8 суттєво не відрізнявся від контролю в обох групах.

За термінами виникнення оклюзії вміст ІЛ-6 був збільшеним постійно, але без оклюзії – тільки на 2 і 7 добу спостереження. Вміст ІЛ-8 був більшим при виникненні оклюзії у термін до 30 доби, а вміст VE-C суттєво (у 2,0-2,2 рази;  $p < 0,001$ ) перевищував контроль на пізніх термінах (після 30 доби). При порівнянні неішемічного і ішемічного типів оклюзії різниця виявлена тільки для VE-C, який був вищим при ішемічному типі при виникненні оклюзій на 60-90 добу.

Проведення математичного аналізу дозволило розподілити маркери за їх значущістю за термінами виникнення оклюзії: ІЛ-6 мав значення на всіх термінах, ІЛ-8 – з 2 до 60 доби, а VE-C – з 30 доби. На термінах 30 і 60 діб всі маркери мали значення, що відображає первинний пошкоджуючий вплив запалення і приєднання на цих термінах ендотеліальної дисфункції.

Проведення кардіохірургічних операцій з використанням ШК викликало підвищення вмісту інтерлейкінів у ранньому періоді (ІЛ-6 на 2 і 7 добу, а ІЛ-8 – до 30 доби), тоді як вміст VE-C був незначно підвищений протягом майже всього періоду спостереження. За наявності ОВС вміст ІЛ-6 на всіх термінах виникнення оклюзії був значно вищим, вміст ІЛ-8 – до 30 доби, а вміст VE-C – більшою мірою після 7 доби.

Регресійний аналіз показав, що через 1-2 доби виникнення ОВС було

прямо пов'язано з вмістом у крові ІЛ-6 і ІЛ-8, на 3-7 добу – з вмістом тільки ІЛ-8, на 8-30 добу – з вмістом всіх маркерів, а згодом – з вмістом ІЛ-6 і VE-C. Точність прогнозу наявності або відсутності ОВС на відповідному терміні за розрахованими регресійними моделями складає не менш 78% ( $p < 0,001$ ), що доводить вплив маркерів на розвиток оклюзій вен сітківки.

### **Основні положення розділу опубліковано в роботах:**

1. [196] Риков СО, Венедиктова ОА. Маркери виникнення оклюзії вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу. Вісник проблем біології і медицини. 2020; 1 (155): 193-199.

2. [144] Venediktova OA. Influence of acute inflammation and endothelial dysfunction on the retinal vein occlusion formation after cardiac surgical interferences with the use of cardiopulmonary bypass. Eureka: HEALTH SCIENCES. 2020; 2: 32-39.

3. [120] Rykov Sergey, Venediktova Olga, Mogilevskiy Sergey. Retinal vein occlusion after cardiosurgery using artificial blood circulation and markers of acute inflammation and endothelial dysfunction // Abstracts of XVII International Scientific and Practical Conference “SCIENCE, TRENDS AND PERSPECTIVES”, 18-19 may 2020.- Tokyo, Japan.-p.103-105.

4. [121] Rykov Sergey, Venediktova Olga, Mogilevskiy Sergey. Some markers of occurrence of retinal vein occlusion after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass // Abstracts of XVIII International Scientific and Practical Conference “MODERN SCIENCE, PRACTICE, SOCIETY” , 25-26 may 2020.- Boston, USA.-p.145-147.

5. [202] Рыков С.А., Венедиктова О.А. Маркеры возникновения окклюзии вен сетчатки после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения // Сучасний рух науки: тези доп. X міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, 2-3 квітня 2020 р. – Дніпро, 2020. – Т.2 –С. 321-323.

6. [201] Рыков С.А., Венедиктова О.А., Могилевский С.Ю., Денисюк Л.И., Сук С.А. Роль маркеров острого воспаления и эндотелиальной дисфункции в формирование окклюзии вен сетчатки после кардиохирургических вмешательств // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання офтальмології» 23-24 вересня 2020 р. Телеміст Одеса-Тернопіль.- Одеса, 2020.- С. 144-146.

7. [203] Рыков СА, Венедиктова ОА, Могилевский СЮ. Некоторые маркеры возникновения окклюзии вен сетчатки после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения. Український журнал «Офтальмологія». 2020;(1(11)):82-85.

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Окклюзія вен сітківки займає друге місце після діабетичної ретинопатії в світі серед судинних причин втрати зорових функцій та п'яте місце серед причин, що викликають монокулярну сліпоту [103, 154]. За поєднаними даними популяційних досліджень в США, Європі, Азії і Австралії близько 16,4 мільйона дорослого населення мають окклюзію вен сітківки з середньою розповсюдженістю 5,2 на 1000 населення [21]. За даними Гутенбергського дослідження поширеність оклюзії вен сітківки склала 0,40%, а чоловіки в 1,7 рази частіше страждали від цієї патології, ніж жінки [106].

Хронологія вивчення оклюзій вен сітківки виглядає наступним чином:

- 1854 рік – Liebreich, вперше зробив опис картини оклюзії вен сітківки, та використав для неї термін – "апоплексія сітківки";
- 1877 рік – Leber, описав цей патологічний стан як "геморагічний ретиніт";
- 1976 рік – S.S. Hayreh, пропонує термін «ретинопатія венозного стазу» для легких форм захворювання та «геморагічна ретинопатія »для більш тяжких;
- 1977 рік – P.Walsh, використовує в клінічній практиці терміни «часткові» або «неповні» тромбози вен сітківки;
- 1997 рік – Gass, впроваджує аналогічним чином, терміни «Ішемічний» і «неішемічний» тромбоз центральної вени сітківки.

В сучасній літературі на сьогодні частіше використовується термін «окклюзія вен сітківки», який відображає найбільш повну картину захворювання, а так само «окклюзія центральної вени сітківки » і « окклюзія гілки центральної вени сітківки» [40, 57, 173].

Віддалений прогноз оклюзій вен сітківки різниться від повного відновлення зору до збереження лише світлопроекції. Серед причин, що

викликають зниження зору, найбільш важливими є ретинальна ішемія та макулярний набряк.

Ураження макулярної області при венонній оклюзії можна поділити на наступні типи:

- набряк в результаті патологічної проникності мікросудин сітківки;
- ішемія при оклюзії перифовеолярних капілярів;
- змішаний тип при одночасному існуванні набряку та ішемії [205].

Перебіг ретинального набряку дуже різноматний. Він може повністю піддатися резорбції, або в цьому місці можуть розвиватися преретинальний фіброз, атрофічні вогнища, відкладення пігменту та ламеллярні розриви сітківки [41].

Запровадження в практику високоточного неінвазивного методу діагностики – оптичної когерентної томографії (ОКТ) стало істотним прогресом в клініко-діагностичних дослідженнях макулярного набряку при ретинальних оклюзіях. За допомогою томографії на сучасному етапі розвитку отримується зображення зрізу сітківки із здатністю менш 3 мкм. Програма створення кольорового картування макулярної області дозволяє аналізувати товщину сітківки в цій області та отримувати детальну характеристику набряку. Додатково досліджуються радіальні зрізи сітківки в області вогнища макулярного набряку, які дають інформацію про вміст кістозних порожнин, стан склоподібного тіла. За даними різних авторів зміни товщини сітківки при макулярному набряку більшою мірою корелюють з даними гостроти зору, ніж судинна рідина, яка виявляється за допомогою ФАГ [3, 59, 79].

Особливості формування кістозного макулярного набряку (КМН) виражаються в утворенні мікрокіст, кількість і розміри яких поступово збільшуються [132]. Поява КМН пояснюється підвищенням капілярного тиску. При невираженому набряку зникає нормальний фовеальний рефлекс, судини піднімаються над пігментним епітелієм. У фовеальній зоні

кістовидний набряк має зірчасту форму (порожнини радіально розходяться від центральної мікроцисти). У пара- та перифовеальній області він має сотовидну форму. У фовеа нервові волокна мають косий, а в пара- і перифовеолярній зоні вертикальний напрямок. Нерідко в кістозних порожнинах накопичується геморагічний вміст, що ускладнює перебіг патологічного процесу [111].

В довгоіснуючих великих кістах нерідко виникає розрив її внутрішньої стінки. У цьому випадку формується ламеллярний макулярний розрив, що клінічно проявляється значним і стійким зниженням гостроти зору. При кістозному набряку макули без порушення цілісності її внутрішньої стінки зір після закінчення основного процесу може частково або повністю відновлюватися. Тривале існування кістовидного набряку іноді веде до розвитку центрального розриву сітківки в результаті порушення цілісності внутрішньої і зовнішньої стінок кісти [41].

За останнє десятиліття, дослідження, що проводяться в області патофізіології оклюзій ретинальних вен, підтверджують головну роль судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) в розвитку макулярного набряку. Рівні VEGF у внутрішньоочній рідині при оклюзії вен сітківки збільшуються, і це підвищення прямо пропорційно висоті макулярного набряку [104, 208].

Раніше для лікування МН внаслідок тромбозу вен сітківки виконували лазеркоагуляцію (ЛК) макулярної області за типом «підкови» або «решітки», проте макула, і, особливо фовеолярна зона залишаються «забороненими областями» для ЛК у зв'язку з небезпекою незворотньої втрати центрального зору як безпосередньо від коагуляції нейроепітелія, так і внаслідок прогресування атрофії пігментного епітелію сітківки навколо зони опіку. При неоваскуляризації секторів райдужки на протязі 2 годин, та при виявленні новоутворених судин у куті передньої камери необхідно виконувати панретинальну ЛК [20].

Впровадження в клінічну практику препаратів для інтравітреального введення змінило підхід до лікування пацієнтів з МН, обумовленим тромбозом вен сітківки. Відмічається позитивна терапевтична дія кортикостероїдів в лікуванні набряку після ретинальних оклюзій, однак описані випадки виникнення ряду побічних ефектів при терапії кортикостероїдами, таких як розвиток катаракти і вторинної стероїдної глаукоми [46].

Функціональні і структурні зміни в сітківці, на фоні ретинальної оклюзії, в тому числі і зниження кровотоку в ретинальних капілярах, призводять до гіпоксії, яка, в свою чергу, призводить до посилення активності фактора росту ендотелію судин (VEGF). VEGF порушує судинний бар'єр сітківки, стимулює зростання ендотелію судин і підвищує судинну проникність. У пацієнтів з тромбозом вен сітківки було виявлено підвищення концентрації цього фактора у внутрішньоочній рідині, при цьому відзначалася кореляція концентрації VEGF з важкістю перебігу макулярного набряку. Антиангіогенна терапія в даний час є патогенетично орієнтованим методом лікування, внаслідок того, що провідна роль відводиться гіперпродукції VEGF в розвитку макулярного набряку та неоваскуляризації після оклюзії вен сітківки [71, 208].

При цьому чітко простежується зв'язок оклюзії судин сітківки з серцево-судинною патологією: серед пацієнтів, які перенесли оклюзійні захворювання вен сітківки, протягом останніх 12 років кожен п'ятий (26%) помирає від гострого інфаркту міокарда, а кожен вісімнадцятий (5,3%) – від цереброваскулярних захворювань [21]. Серед осіб з оклюзією вен сітківки у 91,5% був один чи декілька серцево-судинних факторів ризику в порівнянні з особами без оклюзії (75,9%) [106]. Оклюзія гілок центральної вени сітківки (ЦВС) була пов'язана з артеріальною гіпертензією (відношення шансів 2,69, 95% вірогідний інтервал 1,27-5,70) і фібриляцією передсердь (відповідно, 3,37; 1,24-9,12).

В літературі описано випадки розвитку оклюзій вен сітківки після виконання кардіологічних операцій, особливо з використанням штучного кровообігу (ШК) [93, 98]. За даними авторів періопераційні ускладнення зору, що пов'язані з серцевою хірургією, є рідкісним, серйозним ускладненням [110, 117]. Основними їх причинами є ішемічна оптична нейропатія та оклюзія судин сітківки, рідше – кортикальна сліпота, гостра глаукома, та гемофтальми.

У дослідженні INFLACOR (INFLAmation in Cardiac OpeRations) [77] був проведений аналіз 30-денної і 5-річної виживаності пацієнтів після кардіохірургічних втручань, виконаних за допомогою ШК. І було показано, що сироваткові рівні прозапальних маркерів – інтерлейкіна-6 (IL-6) та молекули міжклітинної адгезії (ICAM-1), які вимірялися через 3 години після операції, були пов'язані з 30-денною і 5-річною смертністю. Показано, що штучний кровообіг активує запалення, нитоз (позаклітинні пастки нейтрофілів) та ендотеліальну дисфункцію, що приводить до пошкодження органів і збільшення смертності [105].

Проведені нами дослідження частоти оклюзій вен сітківки у пацієнтів після кардіохірургічних операцій з використанням ШК показали, що за перший тиждень спостереження у 220 пацієнтів (405 очей) вона складала 5,2% та у пізні терміни 3 і 6 місяців – 10,2% та 1,4% відповідно [197, 198]. У даному дослідженні ми надали клінічну характеристику випадків оклюзії вен сітківки після ШК протягом 180 діб спостереження.

Встановлений нами факт розвитку оклюзій судин сітківки після ШК узгоджувався з даними закордонної літератури [93, 98, 108]. Автори вважають, що причина цього – розвиток ішемії сітківки і ішемічної зорової нейропатії, які є можливими ускладненнями ШК, що розвиваються внаслідок погіршення гемодинаміки в судинному руслі сітківки і зорового нерва [93]. Опосередковано це положення підтверджують дані про більший ризик ретинальної мікроемболії при виконанні операції з шунтування



коронарної артерії без ШК («off-pump» coronary artery bypass) [98]. Ризик розвитку ішемічної оптичної невропатії після ШК автори пов'язують з низьким рівнем гемоглобіну у крові після операції та атеросклерозом судин ока [108]. Збільшення частоти розвитку оклюзії судин сітківки автори зв'язують з віком, причому у чоловіків вона зустрічається в 1,47 рази частіше, ніж у жінок [103].

Розвиток передньої ішемічної зорової нейропатії при кардіологічних операціях з використанням ШК було пов'язано з тривалим часом серцево-легеневого шунтування, низьким рівнем гематокриту, надмірною масою тіла, застосуванням адреналіну [125]. До гіпотетичних факторів ризику автори включають системну гіпотермію, анемію, підвищений внутрішньоочний тиск і мікроемболізацію.

У нашому дослідженні ми підтвердили вплив віку на розвиток ішемічної оклюзії судин сітківки. Встановлений факт зв'язку низької гостроти зору з розвитком ішемічної оклюзії вказує на загальне значення початкового стану сітківки. Зв'язку типу оклюзії із статтю нами не встановлено. Уточнено особливості частоти оклюзії гілок ЦВС та їх анатомічної локалізації при тривалому спостереженні після ШК. При цьому оклюзія більш крупних гілок (1-го порядку) сприяє розвитку ішемічної оклюзії, вочевидь, – внаслідок більшої зони ураження.

Нами встановлено, що розвиток оклюзії й, особливо, її ішемічного типу, пов'язаний з розвитком набряку сітківки (за показниками ОКТ).

Оптична когерентна томографія широко використовуються в діагностиці та моніторингу, перш за все, патології макулярної зони сітківки. Сучасні томографи дозволяють будувати тривимірні моделі досліджуваної області і карти товщини окремих шарів сітківки, що дозволяє об'єктивно оцінювати динаміку патологічного процесу і ефективність лікування. Томографи останнього покоління, завдяки використанню інноваційних технологій, дозволяють візуалізувати кровообіг сітківки та диска зорового

нерву, що відкриває принципово нові можливості в діагностиці та лікуванні захворювань сітківки. Завдяки збільшенню швидкості сканування, використання інноваційних режимів (сканування сітківки у фронтальній площині, 3D сканування з застосуванням технології корекції рухів) і алгоритмів (спліт-спектральна ангиографія з декорреляцією амплітуди) стало можливим дослідження судинного русла [63]. Новий метод отримав назву ОКТ-ангиографія (ОКТА) і останнім часом реалізований в різних спектральних оптичних томографах. Використовуючи метод ангиографії можливо диференціювати кровоносні судини від навколишніх тканин на всій глибині сканування без використання контрастної речовини. Візуалізація судинного русла сітківки та хоріоїдеї заснована на реєстрації руху крові в просвіті судини і представляється в вигляді карт судинних структур [81]. ОКТА - неінвазивний, безконтактний, а тому і безпечний, та інформативний метод оцінки мікроциркуляції при судинних захворюваннях і процесах неоваскуляризації на очному дні, що дозволяє визначати локалізацію, форму, структуру і площу патологічних судинних змін. На відміну від флуоресцентної ангиографії, ОКТ-ангиографія відображає картину судинного русла з урахуванням сегментації сітківки. На ангиограмах сітківки інформація представлена у вигляді карт поверхневої капілярної мережі, розташованої на рівні шару нервових волокон, глибокого судинного сплетіння (між внутрішнім ядерним і зовнішнім плексиформним шарами), зовнішньої (аваскулярної зони) сітківки та хоріоїдального кровотоку. Оцінка площі аваскулярних зон, є основним критерієм ішемічного ураження сітківки у пацієнтів з оклюзією ретинальних вен, дозволяючи прогнозувати результат захворювання [173].

Ще до недавня оцінка площі зон неперфузії (зон ретинальної ішемії) можлива була лише за допомогою методу флуоресцентної ангиографії, проте цей метод інвазивний, пов'язаний з внутрішньовенним введенням контрасту розчину флуоресцеїну та має ряд протипоказань і побічних реакцій. Також

метод ФАГ не дає можливості для детального пошарового аналізу пара- і перифовеальної сітківки, а тому і визначення функціонального прогнозу [64]. Зважаючи на те, що пацієнти після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу достатньо важкі соматично, тому проведення ФАГ у даної групи пацієнтів обмежене. З появою ОКТ-ангіографії змінилась парадигма в оцінці типу оклюзії лише по даним ФАГ, так як ОКТА дозволяє пошарово аналізувати стан мікросудинної мережі сітківки в макулі, визначати площу, чіткі кордони і глибину неперфузуючих зон [82]. Так за даними авторів Гаглюев Б.В., Паштаев Н.П. та ін. для визначення достовірності ОКТА в діагностиці ішемічної макулопатії при тромбозі гілок центральної вени сітківки порівнювалися знімки ФАГ з результатами ОКТА. Особливості форми і топографії ділянок ішемії сітківки по даним ФАГ і ОКТА були повністю співставні. ОКТА показала високу точність виявлення неперфузуючих зон сітківки, яка порівняна з ФАГ за умови збільшення в деяких випадках зони сканування сітківки в режимі ангіо-ОКТ [166].

За отриманими нашими даними із загального числа випадків оклюзії вен сітківки переважав неішемічний тип (70,0%), ішемічний був встановлений у 30,0% випадків. За анатомічною локалізацією при обох типах оклюзії переважала оклюзія верхньо-темпоральної гілки ЦВС (58,33% при неішемічному і 65,85% при ішемічному). При ішемічному типі абсолютно переважала оклюзія гілок 1-го порядку (87,88%), а при неішемічному поряд з такими відмічені оклюзії гілок ЦВС 2-го (34,18%) і 3-го (12,66%) порядків. Дискримінантний аналіз показав, що тип оклюзії визначали вік, нижча гострота зору і порядок оклюзії гілок ЦВС. Значення мало також і збільшення макулярного об'єму сітківки, що відображало розвиток макулярного набряку. Регресійна модель прогнозу типу оклюзії за гостротою зору, порядком оклюзії гілок ЦВС та віком мала точність прогнозу 82,5%.

За думкою деяких авторів штучний кровообіг активує запалення, нитоз та ендотеліальну дисфункцію, що призводить до пошкодження органів і збільшення смертності [105]. Було показано суттєве збільшення у крові рівню циркулюючої безклітинної ДНК (cf-DNA) при тривалості ШК більше 100 хвилин, порівняно з пацієнтами з меншими періодами ШК. Наявність ендотеліальної дисфункції у пацієнтів після кардіохірургічних операцій з використанням ШК було показано [14]. Був продемонстрований багаторазовий приріст у крові ангіопоетинів-1 і -2, судинного ендотеліального (VE)-кадгеріну і ендокану після операції. Збільшенню проникності периферичних судин і розвитку ендотеліальної дисфункції сприяє посилення фосфорилування VE-кадгеріну і деградації  $\beta$ -катенину в умовах ШК [37]. За даними досліджень ШК в експерименті збільшував проникність мікросудин, нейтрофільну еміграцію та вміст прозапальних цитокінів, у тому числі – IL-6, що корелювало із збільшенням вмісту білку міжклітинної адгезії – VE-C [156]. VE-C є клітинно-специфічним представником сімейства кадгерінових білків, що опосередковує кальцій-залежну агрегацію і злипання клітини з клітиною та зменшує міжклітинну проникність для молекул з високою молекулярною масою, і ступінь міграції клітин через пошкоджену область. Таким чином, VE-кадгерін може відігравати важливу роль у функціонуванні ендотелію, контролюючи утворення та з'єднання міжклітинних ендотеліальних адгезивних сполук [29, 101].

Існує думка, що ШК призведе на коротких термінах до розвитку системної запальної відповіді, а на тривалих термінах – до розвитку ендотеліальної дисфункції [65]. Це твердження автори ґрунтують на виявленому збільшенні рівнів у крові прозапальних цитокінів, особливо TNF $\alpha$ , IL-10 і мієлопероксидази та відсутності реакції з боку молекул міжклітинної адгезії – E-селектину, VE-кадгеріну і ICAM-1 на ранніх термінах.

Вже під час операції, ШК викликає системне запалення, яке обумовлено збільшенням концентрації запальних маркерів у крові та активацією імунних клітин [148]. Крім того, каскад запальних реакцій призведе до надмірного рекрутування лейкоцитів з кровообігу внаслідок їх активації запальними цитокінами та адгезивними молекулами, що відбувається саме після ШК [116].

На нашу думку, такі дані пояснюють отриманий нами факт про збільшення набряку сітківки (за даними OCT) на тривалих термінах (більше 30 діб після операції), що більшою мірою було визначено при ішемічного типу оклюзії у порівнянні з неішемічним. Вочевидь, на ранніх термінах оклюзія судин сітківки визначається явищами гострого запального пошкодження, а на пізніх – ендотеліальної дисфункції. Отже, такий результат обґрунтовував подальше вивчення причин розвитку оклюзії на різних термінах після операції із залученням маркерів запальних процесів (наприклад, інтерлейкінів) і ендотеліальної дисфункції (наприклад, VE-кадгеріну).

Отже, наведені дані дають змогу заключити, що основними причинами розвитку оклюзії вен сітківки після кардіохірургічних операції з використанням ШК є гостре запалення, що виникає під час та безпосередньо після операції та ендотеліальна дисфункція.

Наступним кроком нашого дослідження було визначення зв'язку маркерів запалення (IL-6 та IL-8) та ендотеліальної дисфункції (VE-C) як можливих чинників виникнення оклюзії вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням ШК. Отримані нами дані, в цілому, узгоджувалися із наявними в літературі [14, 77, 139, 148], але одночасно суттєво їх уточнювали і доповнювали. Дані більшості публікацій у цьому плані висвітлювали стан сітківки та вміст імунологічних маркерів під час або відразу після операції з використанням ШК в гострому періоді (як правило не більше 30 діб). У нашому попередньому дослідженні було

показано, що сумарний відсоток оклюзії судин сітківки за перший тиждень спостереження у пацієнтів після кардіохірургічних операцій з ШК (405 очей; 220 пацієнтів) склав 5,2% (21 око) [197]. У даному дослідженні ми продовжили термін спостереження до 180 діб.

Виявлене збільшення у крові вмісту прозапальних цитокінів після операції з використанням ШК відмічено й іншими авторами, що віддзеркалює гостре запалення, яке розвивається відразу після операції [77, 148, 156]. Залучення до запального інтерлейкінового каскаду ІЛ-6 має значення для збільшення проникності судин та рекрутування нейтрофілів, а сироватковий рівень ІЛ-6, виміряний через три години після операції, був пов'язаний з 30-денною і 5-річною смертністю, а, отже, може розглядатися як маркер післяопераційного перебігу. Це підтверджують і наші результати: у групі порівняння (без оклюзії) рівень ІЛ-6 значуще перевищував контроль на 2 і 7 добу спостереження [77].

Існує думка, що ШК призведе до розвитку системної запальної відповіді та на коротких термінах (до однієї доби після операції) не призведе до розвитку ендотеліальної дисфункції [65]. Це твердження автори ґрунтують на виявленому збільшенні рівнів у крові прозапальних цитокінів та відсутності реакції з боку молекул міжклітинної адгезії – Е-селектину, VE-C і ICAM-1 [65].

З іншого боку, після операції ШК визначили значне підвищення рівнів у крові ІЛ-6, ICAM-1 і р-селектину, що гальмувалося на тлі використання нестероїдного протизапального засобу – блокатору циклооксигенази, що вказувало на важливість запальної відповіді та можливість її корекції в умовах ШК [139].

Таким чином, ці дані, як і наші дослідження встановлюють, що ШК викликає системне запалення, яке обумовлено збільшенням концентрації запальних маркерів у крові та активацією імунних клітин [148]. Нами показана роль підвищення вмісту ІЛ-6 і ІЛ-8 у виникненні оклюзії вен

сітківки після ШК. Математично доведено, що їх приріст у крові мав значення на ранніх термінах після операції, що дозволяло розглядати їх як маркери гострого запалення та було доказом його патогенного впливу на розвиток оклюзій судин сітківки. Особливо це стосувалося ІЛ-6, вплив якого на розвиток оклюзії тривав і на ранніх, і на пізніх термінах (до 180 діб).

Регресійний аналіз показав, що через 1-2 доби виникнення ОВС було прямо пов'язано з вмістом у крові ІЛ-6 і ІЛ-8, на 3-7 добу – з вмістом тільки ІЛ-8, на 8-30 добу – з вмістом всіх маркерів, а згодом – з вмістом ІЛ-6 і VE-C. Точність прогнозу наявності або відсутності ОВС на відповідному терміні за розрахованими регресійними моделями складає не менш 78% ( $p < 0,001$ ), що доводить вплив маркерів на розвиток ОВС.

Каскад запальних реакцій призводить до надмірного рекрутування нейтрофілів з кровообігу внаслідок активації запальних цитокінів після ШК [116]. Механізми такого рекрутування полягає у гальмуванні повільного лейкоцитарного роллінгу на адгезивних комплексах E-селектін/ICAM-1 і P-селектін/ICAM-1, що викликано порушеннями внутрішньоклітинної передачі сигналів зі зниженим фосфорилування фосфоліпази C (PLC)  $\gamma 2$ , Akt і p38 MAP-кінази. На противагу цьому, під дією цитокінового сигналу відбувається швидка трансміграція лейкоцитів, що особливо характерно для дії ІЛ-8. Отже, ШК анулює опосередкований селектинами повільний роллінг лейкоцитів, порушуючи внутрішньоклітинну передачу сигналів, але посилює рекрутування лейкоцитів внаслідок їх зупинки і трансміграції, що викликано цитокінами.

Отже, більш виражене запалення, що відбиває максимальне збільшення вмісту інтерлейкінів, впливає на розвиток оклюзії на ранніх термінах, що в наших дослідженнях підтверджували результати математичного аналізу.

Аналіз наших і літературних даних дозволяє припустити, що після 30 доби починає проявлятися ендотеліальна дисфункція [14, 37, 156]. На це

вказує збільшення вмісту та патогенне значення VE-C, що було показано у даному дослідженні. Також, мають значення дані про наявність впливу VE-C на розвиток ішемічного типу оклюзії на пізніх термінах (90-180 діб).

У пацієнтів після ШК суттєво збільшується рівень у крові фосфорильованого білку міжклітинної адгезії – VE-C [37]. Посилення фосфорилування VE-C вказує на порушення цих білків і пошкодження клітин ендотелію, що сприяє збільшенню проникності периферичних судин і розвитку ендотеліальної дисфункції. На нашу думку, прогресуюче запалення внаслідок збільшення проникності судин та активації нейтрофілів призведе до вторинного пошкодження ендотеліальних клітин і розвитку ендотеліальної дисфункції. Наші дані показують, що остання починає формуватися з пізніх термінів (більше 30 діб) та згодом прогресує, що через 90 діб має зв'язок з розвитком ішемічного типу оклюзії вен сітківки.

Інше дослідження висвітлює можливий зв'язок між дією інтерлейкінів і VE-C [156]. ШК в експерименті збільшував прояви запалення, вміст прозапальних цитокінів (IL-1 $\beta$  і IL-6) та активував Src-кіназу, що корелювало із збільшенням вмісту VE-C. Сімейство Src-кіназ грає важливу роль у внутрішньоклітинній передачі сигналу при гострих запальних реакціях та широко експресується макрофагами, моноцитами, нейтрофілами, ендотеліальними клітинами в яких активує експресію VE-C [100].

Таким чином, можна вважати, що використання ШК запускає в ранні терміни після операції гостре запалення, яке згодом сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції. IL-6 збільшує проникність капілярів та завдяки активації Src-кінази активує експресію VE-C, тоді як IL-8 активує швидку трансміграцію нейтрофілів; ці процеси запускають розвиток ендотеліальної дисфункції. Виникнення оклюзій вен сітківки пов'язано із значною активацією зазначених патологічних процесів.

У динаміці післяопераційного періоду виникнення оклюзії вен сітківки



має різний патогенез – гостре запалення на ранніх термінах і розвиток вторинної ендотеліальної дисфункції – на пізніх.

Отже, проведені нами дослідження відображають загальні патогенетичні процеси, що розвивається після ШК, та показує причино-наслідкові зв'язки розвитку оклюзії вен сітківки. Таке твердження обумовлює необхідність різних діагностичних та лікувальних підходів до ведення таких хворих як взагалі, так і з метою попередження офтальмологічних ускладнень.

## ВИСНОВКИ

1. Оклюзії ЦВС розвиваються у 214 осіб на 100 000 населення, переважно в віці старше 65 років. Частота оклюзій гілок ЦВС складає 67,2%, з яких 82,4% – оклюзії верхньо-скроневої гілки. Є дані о взаємозв'язку оклюзійних уражень вен сітківки з кардіоваскулярними захворюваннями. Гострі порушення кровообігу в судинах сітківки та зорового нерва на тлі системних серцево-судинних захворювань зустрічається в 10% спостережень. Ризик кардіоваскулярних захворювань у пацієнтів з тромбозом ЦВС зростає до 40%, при наявності електрокардіографічних порушень він зростає до 60%. Більшість операцій при ІХС вимагає використання апарату штучного кровообігу. Основними причинами розвитку оклюзії вен сітківки після кардіохірургічних операцій з використанням ШК є системна запальна відповідь та ендотеліальна дисфункція. В Україні не проводилося вивчення частоти виникнення, факторів ризику та клінічного перебігу оклюзій судин сітківки у хворих після кардіохірургічних втручань із застосуванням ШК. Виконання таких досліджень є актуальною задачею сучасної офтальмології.
2. Частота оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з ШК на 2 добу склала 0,99%, на 7 добу – 3,95% ( $p < 0,05$ ), з переважним ураженням гілок ЦВС 1 порядку у 2,22% випадків; через 3 місяці – 10,2% ( $p < 0,05$ ), з переважним ураженням гілок ЦВС 1 та 2 порядків у 5,4% та 3,5% відповідно; через 6 місяців – 1,4% ( $p > 0,05$ ). Серед всіх ускладнень через 3 місяці найчастіше розвивається макулярний набряк, його частота складала 73% ( $p < 0,05$ ). Неішемічний тип оклюзії був встановлений у 70,0%, ішемічний – у 30,0% випадків. За термінами виникнення між типами оклюзії різниця стосувалася термінів 3-7 діб ( $p = 0,013$ ) і 31-60 діб ( $p = 0,040$ ), коли оклюзії виникали частіше при неішемічному типі (у 4,5 рази і 2,7 рази, відповідно).
3. Дискримінантний аналіз показав, що тип оклюзії визначали вік, нижча гострота зору і порядок оклюзії гілок ЦВС, а також збільшення

макулярного об'єму сітківки. Регресійна модель прогнозу типу оклюзії за гостротою зору, порядком оклюзії гілок ЦВС та віком мала точність прогнозу 82,5%.

4. Проведення кардіохірургічної операції з використанням ШК сприяло збільшенню вмісту у крові ІЛ-6 і VE-C у 1,1-1,2 рази ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з рівнем до операції. За наявності оклюзії вен сітківки вміст цих маркерів був збільшений більш суттєво (у 1,7-2,6 рази;  $p < 0,001$ ). Вміст ІЛ-8 суттєво не відрізнявся від контролю в обох групах.
5. За термінами виникнення оклюзій вен сітківки вміст ІЛ-6 був збільшеним постійно у порівнянні з групою контролю та порівняння (у 1,7-3,5 рази та 1,6-2,5 рази відповідно;  $p < 0,001$ ). Вміст ІЛ-8 був більшим при виникненні оклюзії у термін до 30 доби та перевищував такий у контролі та групі порівняння (у 1,4-1,8 рази,  $p < 0,01$ ), а вміст VE-C суттєво (у 2,0-2,2 рази;  $p < 0,001$ ) перевищував контроль на пізніх термінах (після 30 доби). При порівнянні неішемічного і ішемічного типів оклюзії різниця виявлена тільки для VE-C, який був вищим при ішемічному типі при виникненні оклюзій на 60-90 добу.
6. Проведення математичного аналізу дозволило розподілити маркери за їх значущістю за термінами виникнення оклюзій вен сітківки: ІЛ-6 мав значення на всіх термінах ( $p < 0,001$ ), ІЛ-8 – з 2 до 60 доби ( $p < 0,01$ ), а VE-C – з 30 доби ( $p < 0,001$ ). На термінах 30 і 60 діб всі маркери мали значення, що відображає первинний пошкоджуючий вплив запалення і приєднання на цих термінах ендотеліальної дисфункції.
7. Проведення кардіохірургічних операцій з використанням ШК викликало підвищення вмісту інтерлейкінів у ранньому періоді (ІЛ-6 на 2 і 7 добу ( $p < 0,001$ ), а ІЛ-8 – до 30 доби ( $p < 0,05$ )), тоді як вміст VE-C був незначно підвищений протягом майже всього періоду спостереження ( $p < 0,05$ ). За наявності оклюзій вен сітківки вміст ІЛ-6 на всіх термінах виникнення оклюзії був значно вищим, вміст ІЛ-8 – до 30 доби, а вміст VE-C – більшою мірою після 7 доби.

8. Регресійний аналіз показав, що через 1-2 доби виникнення ОВС було прямо пов'язано з вмістом у крові ІЛ-6 і ІЛ-8, на 3-7 добу – з вмістом тільки ІЛ-8, на 8-30 добу – з вмістом всіх маркерів, а згодом – з вмістом ІЛ-6 і VE-C. Точність прогнозу наявності або відсутності оклюзій вен сітківки на відповідному терміні за розрахованими регресійними моделями складає не менш 78% ( $p < 0,001$ ), що доводить вплив маркерів на розвиток оклюзії.
9. Практичні результати дисертації впроваджені в роботу Київської міської клінічної офтальмологічної лікарні «Центр мікрохірургії ока» та ДУ «Інститут серця МОЗ України». Основні наукові положення роботи включені в програму лекцій і практичних занять кафедри офтальмології Національного університету охорони здоров'я України П. Л. Шупика МОЗ України; кафедри офтальмології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України; кафедри очних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України; кафедри хірургії та трансплантології НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України; кафедри офтальмології Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Виконання кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу у хворих з серцево-судинними захворюваннями є фактором ризику розвитку оклюзій вен сітківки у найближчі та віддалені терміни спостереження.

Рекомендується для впровадження в практику метод дослідження в крові маркерів запалення (IL-6, IL-8) та ендотеліальної дисфункції (VE-C) після виконання кардіохірургічних втручань з використанням ШК, що дозволить прогнозувати ризик розвитку оклюзій вен сітківки в ранні та пізні терміни після оперативного лікування, а також достовірно підвищити ефективність лікування пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* [Internet] 2013; 34(38): 2949-3003. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh296>.
2. Abu El-Asrar AM, Al Rashaed SA, Abdel Gader AGM. Anterior ischemic optic neuropathy associated with central retinal vein occlusion. *Eye*. 2000; (4): 560-562.
3. Ach T. Predictive factors for changes in macular edema in intravitreal bevacizumab therapy of retinal vein occlusion. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2010; 248(2): 155–159.
4. Aftabuddin M, Rajbhandhari N, Rahman MZ, Islam N, Khan OS. Cardiopulmonary bypass-induced hematological changes in patients undergoing cardiac surgery. *Bangladesh Heart J*. 2015; 30: 53-57.
5. Ahmad, J., Ranjan, R., Saha, H., Saklayen, S. M. G., Begum, M., & Adhikary, A. (2018). Effect of cardiopulmonary bypass on hemostasis in patients undergoing cardiac surgery. *Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University Journal*. 2018; 11: 134-138.
6. Andrews A, Hickling P. Thrombosis associated with antiphospholipid antibody in juvenile chronic arthritis. *Lupus*. 1997; 6 (6): 556-7.
7. Ascione R, Williams S, Lloyd CT, Sundaramoorthi T, Pitsis AA, Angelini GD. Reduced post-operative blood loss and transfusion requirement after beating-heart coronary operations: A prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 121: 689-96.
8. Bassam Al-Nawaiseh. Risk Factors for Central and Branch Retinal Vein Occlusion. *Middle East Journal of Family Medicine*. 2006; (4): 29-32.
9. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Europ. Heart J*. 2017; 38(36): 2739-2791.
10. Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017, Mar. 7; 135 (10):

- e146–e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
11. Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018. Mar. 20; 137 (12): e67–e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558.
  12. Bertelsen M, Linneberg A, Christoffersen N. Mortality in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2014; 121(3): 637-642.
  13. Bloom SM, Brucker AJ. Laser surgery of the posterior segment. Philadelphia: J. B. Lippincott Company; 1991: 124 p.
  14. Brettner F, Chappell D, Schwartz L, Lukasz A, Kämpers P, Becker BF, Reichart B, Rehm M, Bruegger D. Vascular Endothelial Dysfunction during Cardiac Surgery: On-Pump versus Off-Pump Coronary Surgery. *Eur Surg Res*. 2017;58(5-6):354-68. doi: 10.1159/000480431.
  15. Brian S, Berger Jeffrey S. Anesthesiology Core Review: Part Two-ADVANCED Exam. McGraw-Hill Education, 06-May-2016; 768p.
  16. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. for the CRUISE investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: Six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010; 117(6): 1124-1133.
  17. Browning DJ. Retinal Vein Occlusions: Evidence-Based Management. NY. Springer, 2012; 387 p.
  18. Capewell S, O’Flaherty M. Rapid mortality falls after risk-factor changes in populations. *Lancet* 2011;378:752–753.
  19. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J. Diabetes Complications*. 2001; 15: 44–54.
  20. Central Vein Occlusion Study Group: A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion: the Central Vein Occlusion Study Group N Report. *Ophthalmology*. 1995; 102: 1434-1444.
  21. Ceruti P, Tosi R, Marchini Simultaneous bilateral retinal detachment following coronary artery bypass graft: case report. *Eur J Ophthalmol* 2007; 17: 860–863.
  22. Chan A, Saito Y, Robine JM. International perspectives on summary measures

- of population health in an aging world. *J Aging Health*. 2016 Oct;28(7):1119-23. doi: 10.1177/0898264316656513.
23. Christoffersen NLB, Larson M. Pathophysiology and hemodynamics of BRVO. *Ophthalmology*. 1999; 106: 2054–62.
  24. Cobo-Soriano R, Sanchez-Ramon S, Aparicio MJ. Antiphospholipid antibodies and retinal thrombosis in patients without risk factors: a prospective casecontrol study. *Am. J. Ophthalmol*. 1999; 128: 725-32.
  25. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:726-732.
  26. Cugati SI, Wang JJ, Knudtson MD, et al. Retinal vein occlusion and vascular mortality: pooled data analysis of 2 population-based cohorts. *Ophthalmology*. 2007; 114(3): 520-524.
  27. Dahlbäck B. Inherited resistance to activated protein C, a major cause of venous thrombosis, is due to a mutation in the factor V gene. *Haemostasis*. 1994; 24(2): 139-51.
  28. Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W. The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. 1991; 29, 30: (43): 10363-70.
  29. Dejana E, Orsenigo F, Lampugnani MG. The role of adherens junctions and VE-cadherin in the control of vascular permeability. *J Cell Sci*. 2008;121:2115-22. doi: 10.1242/jcs.017897.
  30. Dhote R, Buohmeyer C, Horrellou MM, et al. Central retinal vein thrombosis associated with resistance to activated protein. *Am. J. Ophthalmol*. 1995; 120: 388.
  31. Di Capua M, Coppola P, Albisinni R, et al. Cardiovascular risk factors and outcome in patients with retinal vein occlusion. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2010; 30: 16-22.
  32. Di Chiara A, Vanuzzo D. Does surveillance impact on cardiovascular prevention? *Eur Heart J* 2009; 30:1027–1029.
  33. Dodson PM, Kubicki AJ, Taylor KG, Kritzinger EE. Medical conditions



- underlying recurrence of retinal vein occlusion. *Br. J. Ophthalmol.* 1985; 69: 493.
34. Dodson PM, Westwick J, Marks G, et al. Beta-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in retinal vein occlusion. *Br. J. Ophthalmol.* 1983; 67: 143-6.
  35. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1997; 39 (4): 287-324.
  36. Feist RM, Ticho BH, Shapiro MJ, Farber M. Branch retinal vein occlusion and quadratic variation in arteriovenous crossings. *Am. J. Ophthalmol.* 1992; 113: 664–8.
  37. Feng J, Liu Y, Singh AK, Ehsan A, Sellke N, Liang J, Sellke FW. Effects of diabetes and cardiopulmonary bypass on expression of adherens junction proteins in human peripheral tissue. *Surgery.* 2017 Mar;161(3):823-829. doi: 10.1016/j.surg.2016.08.057.
  38. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med* 2007; 356:2388–2398.
  39. Fosnot J, Glazer-Hockstein C, Tolentino MJ. Central retinal vein occlusion immediately following cardiac surgery. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2003;34(3): 215-6.
  40. Gass JM. Stereoscopic atlas of macular disease diagnosis and treatment. CV Mosby. St. Louis. 1997; 546-563.
  41. Georgalas I, Rouvas A, Kotsolis A, et al. Full Thickness Macular Hole Formation in a Patient with Cystoid Macular Edema Caused by CRVO Treated with Intravitreal Bevacizumab. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging.* 2010; 9:1-4.
  42. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388:1459-544. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1).
  43. Gołba KS, Biernat J. Socioeconomic status and cardiovascular health in the changing world. *Cardiol J.* 2015; 22(5): 477-8. doi: 10.5603/CJ.2015.0066.

44. Gumus K. Pathogenesis and risk factors of retinal vein occlusions. *Erciyes Medical Journal*. 2007; 29(4): 312-321.
45. Haefliger IO, Meyer P, Flammer J, Lüscher TF: The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation: A new concept in ophthalmology? *Surv Ophthalmol* 1994;39:123–132.
46. Haller JA, Bandello F, Belfort R, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010; 117(6): 1134–1146.
47. Hayreh S. Ischemic optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res*. 2009; 28: 34–62.
48. Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, et al. Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 1990; 228 (3): 201-217.
49. Hayreh SS, MB Zimmerman, P Podhajsky. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *American journal of ophthalmology*. 1994; 117 (4), 429-441.
50. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2011; 118(1): 119-133.e1-2.
51. Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P, et al. Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*; 1983; 90: 488–506.
52. Hayreh SS, Zimmerman B, Mccarthy MJ, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am. J. Ophthalmol*. 2001; 1: 61-77.
53. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Hematologic abnormalities associated with various types of retinal vein occlusion. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2002; 240: 80-96.
54. Hayreh SS. Management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 2001; 217(3): 167-88.
55. Hayreh SS. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: role of systemic corticosteroid therapy. *Surv. Ophthalmol*. 2010; 55(4): 399-400.

56. Hayreh SS. Retinal vein occlusion. *Indian. J. Ophthalmol.* 1994; 42 (3): 109-132.
57. Hayreh SS. So-called central retinal vein occlusion. II. Venous stasis retinopathy. *Ophthalmologica.* 1976; 172: 14–37.
58. Head SJ, et al. Current practice of state-of-the-art surgical coronary revascularization. *Circulation.* 2017; 136 (14): 1331–1345. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022572.
59. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch. Ophthalmol.* 1995; 113: 1019-1029.
60. Ho JD, Liou SW, Lin HC. Retinal vein occlusion and the risk of stroke development: a five-year follow-up study. *Am. J. Ophthalmol.* 2009; 147: 283–90.
61. Janssen MC, den Heijer M, Cruysberg JR, et al. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost.* 2005; 93(6): 1021-6.
62. Jefferies P, Clemett R, Day T. An anatomical study of retinal arteriovenous crossings and their role in the pathogenesis of retinal branch vein occlusion. *Aust. NZ. J. Ophthalmol.* 1993; 21: 213–7.
63. Jia Y, Tan O, Tokayer J, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Optics Express.* 2012; 20(4): 4710–4725.
64. Johnson R.N., Fu A.D., McDonald H.R., et al. *Fluorescein Angiography: Basic Principles and Interpretation* / Ryan S.J., Sadda S.R., Hinton D.R., editors. Retina. — London: Elsevier Saunders, 2013. — P. 2-50.
65. Jongman RM, Zijlstra JG, Kok WF, van Harten AE, Mariani MA, Moser J, Struys MM, Absalom AR, Molema G, Scheeren TW, van Meurs M. Off-pump CABG surgery reduces systemic inflammation compared with on-pump surgery but does not change systemic endothelial responses: a prospective randomized study. *Shock.* 2014 Aug;42(2):121-8. doi: 10.1097/SHK.000000000000190.
66. Jousen AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ. Retinal vascular disease.

- Berlin/Heidelberg: Springer. 2007; 779 p.
67. Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology*. Elsevier Urban&Partner. 2009; 587-592.
  68. Kanski JJ. *Clinical ophthalmology: a systematic approach*. London: Butterworth-Heinemann, 2007; 852 p.
  69. Kaplan JA, Cronin B, Maus T, et al. *Kaplan's essentials of cardiac anesthesia for cardiac surgery*. 2nd ed. - Philadelphia: Elsevier, 2018; 891 p.
  70. Kapoor KG, Wagner MS. Bevacizumab in macular serous detachments associated with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina*. 2015; 46(1): 95-7.
  71. Karia N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. *Clin. Ophthalmol*. 2010; 4: 809–816.
  72. Klein BA, Olwin JH. Survey of the pathogenesis of retinal venous occlusion, emphasis upon choice of therapy and an analysis of the therapeutic results in fifty-three patients. *AMA Arch. Ophthalmol*. 1956; 56(2): 207–247.
  73. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch. Ophthalmol*. 2008; 126: 513-518.
  74. Kleiner RC, Najarian LV, Schatten S. Vasco-occlusive retinopathy associated with antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant retinopathy). *Ophthalmology*. 1989; 96 (6): 896–904.
  75. Kohner EM, Cappin JM. Do medical conditions have an influence on central retinal vein occlusion? *Proc. Roy Soc. Med*. 1974; 67: 1052–1054.
  76. Koizumi H, Ferrara D, Brue C, et al. Central retinal vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144:858-863
  77. Kowalik MM, Lango R, Siondalski P, Chmara M, Brzeziński M, Lewandowski K, Jagielak D, Klapkowski A, Rogowski J. Clinical, biochemical and genetic risk factors for 30-day and 5-year mortality in 518 adult patients subjected to cardiopulmonary bypass during cardiac surgery - the INFLACOR study. *Acta Biochim Pol*. 2018;65(2): 241-50. doi: 10.18388/abp.2017\_2361.
  78. Lansky AJ, Messé SR, Brickman AM, et al. Proposed standardized neurological

- endpoints for cardiovascular clinical trials: An academic research consortium initiative. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2017; 69(6): 679-691.
79. Lerce RC, Shauding U, Schlotz F, et al. Structural changes of the retina in retinal vein occlusion with optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg. Lasers.* 2001. 32: 272-280.
80. Linden MD. The hemostatic defect of cardiopulmonary bypass. *J Thromb Thrombolysis.* 2003; 16: 129-47.
81. Lumbroso B, Huang D, Jia Y, et al. *Clinical Guide to Angio-OCT – Non Invasive Dyeless OCT Angiography.* New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publisher, 2015; 100 p.
82. Lumbroso B., Huang D., Souied E., Rispoli M. *Practical Handbook of OCT Angiography.* — London: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2016. — 209 p.
83. Lungu B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Europ. Heart J.* 2003; 24: 1231-1243.
84. Magargal LE, Brown GC, Augsburger JJ, Parrish RK. 2nd. Neovascular glaucoma following central retinal vein obstruction. *Ophthalmology.* 1981; 88:1095.
85. Magargal LE, Donoso LA, Sanborn GE. Retinal ischemia and risk of neovascularization following central retinal vein obstruction. *Ophthalmology.* 1982; 89:1241.
86. Mandel ER, Schwartz PL, Rosen DA. Bilateral retinal branch vein occlusion. *Ann. Ophthalmol.* 1982; 14: 387-90.
87. Mannini L, Cecchi E, Fatini C, et al. Clinical haemorheology and microcirculation. *Ann. Ist. Super Sanità.* 2007; 43: 144-155.
88. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, et al. Natural History of Central Retinal Vein Occlusion: An Evidence-Based Systematic Review *Ophthalmology.* 2010; 117: 1113-1123. e15.
89. Minturn J, Brown GC. Progression of nonischemic central retinal vein obstruction to the ischemic variant. *Ophthalmology.* 1986; 93: 1158–1162.

90. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1996; 114: 1243–1247.
91. Murdoch IE, Rosen PH, Shilling JS. Neovascular response in ischaemic central retinal vein occlusion after panretinal photocoagulation. *Br. J. Ophthalmol.* 1991; 75: 459–461.
92. Musa Abdelaziz, Mahdi Rostamizadeh, Baseer Ahmad, Jennifer I Lim, Koushik Tripathy, Marcus M. Marcet. Branch retinal vein occlusion. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: [https://eyewiki.aao.org/Branch\\_retinal\\_vein\\_occlusion](https://eyewiki.aao.org/Branch_retinal_vein_occlusion).
93. Nenekidis I, Pournaras C, Tsironi E, Tsilimingas N. Vision impairment during cardiac surgery and extracorporeal circulation: current understanding and the need for further investigation. *Acta Ophthalmologica* 2012; 90 (3): 168-172.
94. Newman-Casey PA, Stem M, Talwar N, et al. Risk factors associated with developing branch retinal vein occlusion among enrollees in a United States managed care plan. *Ophthalmology* 2014; 121:1939.
95. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2014; 63(22): 57-185.
96. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: A population-based study. *Lancet.* 2006; 368(9540): 1005-1011.
97. Noma H, Funatsu H, Sakata K, et al. Macular microcirculation in hypertensive patients with and without branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol.* 2009; 87: 638–42.
98. Nuttall G, Garrity J. Risk factors for ischaemic optic neuropathy after cardiopulmonary bypass: a matched case/control study. *Anesth Analg* 2001; 93: 1410–1416.
99. O'Mahoney P, Wong T, Ray J. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch. Ophthalmol.* 2008. 126: 692–699.

100. Okutani D, Lodyga M, Han B, Liu M. Src protein tyrosine kinase family and acute inflammatory responses. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;291:L129–L141. doi: 10.1152/ajplung.00261.2005.
101. Orsenigo F, Giampietro C, Ferrari A, Corada M, Galaup A, Sigismund S, Ristagno G, Maddaluno L, Koh GY, Franco D, et al. Phosphorylation of VE-cadherin is modulated by haemodynamic forces and contributes to the regulation of vascular permeability in vivo. *Nat Commun*. 2012;3:1208. doi: 10.1038/ncomms2199.
102. Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass. A review. *Intensive Care Med*. 2004; 30: 1837-81.
103. Park S, Choi N, Seo K, Park K, Woo S. Nationwide incidence of clinically diagnosed central retinal artery occlusion in Korea, 2008 to 2011. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1933-8.
104. Park SP, Ahn JK, Mun GH. Aqueous vascular endothelial growth factor levels are associated with serous macular detachment secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2010; 30(2): 281-286.
105. Paunel-Görgülü A, Wacker M, El Aita M, Hassan S, Schlachtenberger G, Deppe A, Choi YH, Kuhn E, Mehler TO, Wahlers T. cfDNA correlates with endothelial damage after cardiac surgery with prolonged cardiopulmonary bypass and amplifies NETosis in an intracellular TLR9-independent manner. *Sci Rep*. 2017 Dec 12;7(1):17421. doi: 10.1038/s41598-017-17561-1.
106. Ponto KA, Elbaz H, Peto T, Laubert-Reh D, Binder H, Wild PS, Lackner K, Pfeiffer N, Mirshahi A. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. *J Thromb Haemost*. 2015 Jul;13(7):1254-63. doi: 10.1111/jth.12982.
107. Quinlan PM, Elman MJ, Bhatt AK, Mardesich P, Enger C. The natural course of central retinal vein occlusion. *Am. J. Ophthalmol*. 1990; 110 (2): 118-123.
108. Rainio A, Hautala N, Pelkonen O. Risk of retinal microembolism after off-pump and on-pump coronary artery bypass surgery. *J CardiovascSurg (Torino)*. 2007; 48:773-9.

109. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenstrom macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81(5): 693-703.
110. Raphael J, Moss HE, Roth S. Perioperative Visual Loss in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019 May;33(5):1420-9. doi: 10.1053/j.jvca.2018.11.035.
111. Reyes ME, Barr CC, Gamel JW. Blood levels in macular cystoid spaces and their relationship to retinal vein obstruction. *Retina.* 1994; 14: 14-18.
112. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery: Multicenter study of peri-operative ischemia Research Group and Ischemia Research and Education Foundation Investigator. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1857-63.
113. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010; 117(2):313-319.
114. Rogers S.L., McIntosh R.L., Lim L. et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidencebased systematic review // *Ophthalmology*, 2010, v.117(6), p.1094-1101.
115. Rosenbaum JT, Smith JR. Ocular features associated with anticardiolipin antibodies: a descriptive study. *Am. J. Ophthalmol.* 2002; 133: 293-4.
116. Rossaint J, Berger C, Van Aken H, Scheld HH, Zahn PK, Rukosujew A, Zarbock A. Cardiopulmonary bypass during cardiac surgery modulates systemic inflammation by affecting different steps of the leukocyte recruitment cascade. *PLoS One.* 2012;7(9):e45738. doi: 10.1371/journal.pone.0045738.
117. Roth S, Moss HE. Update on Perioperative Ischemic Optic Neuropathy Associated With Non-ophthalmic Surgery. *Front Neurol.* 2018 Jul 10;9:557. doi: 10.3389/fneur.2018.00557. eCollection 2018.
118. Roth S. The effects of isovolumic hemodilution on ocular blood flow. *Exp Eye Res* 1992; 55: 59–63.



119. Rotsos TG, Moschos MM. Cystoid macular edema. *Clin. Ophthalmol.* 2008; 2(4): 919–930.
120. Rykov Sergey, Venediktova Olga, Mogilevskiy Sergey. Retinal vein occlusion after cardiosurgery using artificial blood circulation and markers of acute inflammation and endothelial dysfunction // Abstracts of XVII International Scientific and Practical Conference “SCIENCE, TRENDS AND PERSPECTIVES”, 18-19 may 2020.- Tokyo, Japan.-p.103-105.
121. Rykov Sergey, Venediktova Olga, Mogilevskiy Sergey. Some markers of occurrence of retinal vein occlusion after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass // Abstracts of XVIII International Scientific and Practical Conference “MODERN SCIENCE, PRACTICE, SOCIETY” , 25-26 may 2020.-Boston, USA.-p.145-147.
122. Sanborn GE, Magargal LE. Venous macroaneurysm associated with branch retinal vein obstruction. *Ann. Ophthalmol.* 1984; 16: 464.
123. Sarkar M., Prabhu V. Basics of cardiopulmonary bypass // *Indian Journal of Anaesthesia.* 2017. Vol. 61 (9). P. 760–767.  
URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5613602/>
124. Scrascia G, Rotunno C, Guida P, Conte M, Amorese L, Margari V, de Luca L, TupputiSchinosa T, Paparella D. Haemostasis alterations in coronary artery bypass grafting: Comparison between the off -pump technique and a closed coated cardiopulmonary bypass system. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013; 16: 636-42.
125. Shapira O, Kimmel W, Lindsey P, Shahian D. Anterior ischemic optic neuropathy after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1996 61: 660–666.
126. Shekera O. Voronenko Yu, Medvedovskaya N. Problematic issues of system of training for primary link of health care and a way of their decision. *Здоров’я суспільства.* 2016; 3-4: 78-80.
127. Sinclair SH, Gragoudas ES. Prognosis for rubeosis iridis following central retinal vein occlusion. *Br. J. Ophthalmol.* 1979; 63: 735–743.
128. Snyers B, Lambert M, Hardy JP. Retinal and choroidal vaso-occlusive disease

- in systemic lupus erythematosus associated with antiphospholipid antibodies. *Retina*. 1990; 10: 255-260.
129. Sodi A, Giambene B, Marcucci R, et al. Atherosclerotic and thrombophilic risk factors in patients with recurrent central retinal vein occlusion. *Eur. J. Ophthalmol*. 2008; 18(2): 233-8.
130. Spalton DJ, Roger AH, Paul AH, et al. *Atlas of Clinical Ophtalmology*. Elsevier Mosby. 2005; 453-457.
131. Sperduto RD, Hiller R, Chew E, Seigel D, et al. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: the eye disease case-control study. *Ophthalmology*. 1998; 105:765-71.
132. Suzuma K, Kita M, Yamana T, et al. Quantitative assessment of macular edema with retinal vein occlusion. *Am. J. Ophthalmol*. 1998; 126: 409-416.
133. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med*. 1994 Feb 24; 330(8): 517-22.
134. Tang WM, Han DP. A study of surgical approaches to retinal vascular occlusions. *Arch. Ophthalmol*. 2000; 118: 138-43.
135. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for branch retinal vein occlusion. *Am. J. Ophthalmol*. 1993; 116: 286-296.
136. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch. Ophthalmol*. 1996; 114: 545-554.
137. Tobarı I. Central retinal vein occlusion (CRVO), visual disorder in patients of middle and advanced age. *JAMA*. 2001; 44(6): 268-273.
138. Trethowan B, Gilliland H, Popov A. A case report and brief review of the literature on bilateral retinal infarction following cardiopulmonary bypass for coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Surg*. 2011; 6: 154.
139. Tsakiridis K, Zarogoulidis P, Vretzkakis G, Mikroulis D, Mpakas A, Kesisis G, Arikas S, Kolettas A, Moschos G, Katsikogiannis N, Machairiotis N, Tsiouda T, Siminelakis S, Belevlis T, Zarogoulidis K. Effect of lornoxicam in lung inflammatory response syndrome after operations for cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Dis*. 2014 Mar;6 Suppl 1:S7-S20. doi:

- 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.30.
140. Tsaloumas MD, Kirwan J, Vinall H, et al. Nine year follow-up study of morbidity and mortality in retinal vein occlusion. *Eye*. 2000; 14: 821-7.
141. Udesh R, Natarajan P, Jeevanantham V, et al. Perioperative strokes following surgical correction of mitral valves: A systematic review and meta-analysis. *Europ. Neurol.* 2017; 78 1-2: 63-70.
142. Ufuk Ciloglu, Mustafa Aldag, Sebnem Albeyoglu, Veysel Aykut, Canan Karakaya, Burcu Gonul Central retinal vein occlusion after coronary artery bypass surgery: A case report. *Acta Med Acad.* 2017 May; 46(1): 59-62. doi: 10.5644/ama2006-124.188.
143. Venediktova O, Rykov S, Todurov B, Mogilevskiy S, Denisiuk L, Suk S. Changes in the eyes in patients after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass. Free paper 16 th Euretina congress Copenhagen 2016 Session 25: Vasc Disease and Diabetic Ret 7 2016-09-10 [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://abstracts.euretina.org/>
144. Venediktova OA. Influence of acute inflammation and endothelial dysfunction on the retinal vein occlusion formation after cardio-surgical interferences with the use of cardiopulmonary bypass. *Eureka:HEALTH SCIENCES.* 2020;2:32-39.
145. Venediktova Olga, Rykov Sergey. Retinal vein occlusion after cardiac surgery: distant observation // Abstracts of 17 th Congress of the Black Sea Ophthalmological Society 19-21 April 2019.- Istanbul, Turkey.-p.46.
146. Vine AK. Investigation of patients with retinal arterial or venous occlusive disease. *Compr. Ophthalmol. Update.* 2003; 4: 193–9.
147. Walsh PN, Goldberg RE, Tox RL, Magargal LE. Platelet coagulant activities in retinal vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1977; 38: 399-406.
148. Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, Rogers PL, Jawad N, Vincent C, Darzi AW, Athanasiou T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1 – mechanisms of pathogenesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009 Apr;23(2):223-31. doi: 10.1053/j.jvca.2008.08.007.
149. Weerasinghe A, Taylor KM. The platelet in cardiopulmonary bypass. *Ann*

- Thorac Surg. 1998; 66: 2145 -52.
150. Werther W, Chu L, Holekamp N, et al. Myocardial Infarction and cerebrovascular accident in patients with retinal vein occlusion. Arch. Ophthalmol. 2011; 129: 326-31.
151. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). European Heart Journal. 2014;35:2541-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278.
152. Yang CF. Clinical manifestations and basic mechanisms of myocardial ischemia/reperfusion injury. Ci Ji Yi Xue Za Zhi. 2018 Oct-Dec; 30(4): 209-15. doi: 10.4103/tcmj.tcmj\_33\_18.
153. Yasuda M, Kiyohara Y, Arakawa S. Prevalence and systemic risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama study. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010; 51: 3205-9.
154. Yuzurihara D, Iijima H. Visual outcome in central retinal and branch retinal artery occlusion. Jpn J Ophthalmol. 2004 Sep-Oct;48(5):490-2.
155. Zegarra H, Gutman FA, Conforto J. The natural course of central retinal vein occlusion. Ophthalmology. 1979; 86: 1931-1942.
156. Zhang J, Jiang Z, Bao C, Mei J, Zhu J. Cardiopulmonary bypass increases pulmonary microvascular permeability through the Src kinase pathway: Involvement of caveolin-1 and vascular endothelial cadherin. Mol Med Rep. 2016 Mar;13(3):2918-24. doi: 10.3892/mmr.2016.4831.
157. Zipes DP, et al. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 11th ed. New York: Elsevier, 2018; 2040 p.
158. Аверина Т.Б, Самуилова Д.Ш. Что необходимо знать кардиологу об искусственном кровообращении? Креативная кардиология. 2007;1-2:102-118.
159. Аверина Т.Б. Искусственное кровообращение. Анналы хирургии. 2013; 2:

5-12.

160. Андреев Р.В. Особенности послеоперационной мозговой дисфункции при операциях на клапанах сердца [диссертация]. Место защиты: ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, 2018; 155 с.
161. Астахов Ю.С., Тульцева С.Н. Окклюзии вен сетчатки: методические рекомендации. С-Пб.: Эко-Вектор, 2017; 82 с.
162. Бобр Т.В. Окклюзия центральной вены сетчатки (особенности патогенеза, клиники и лечения): практическое пособие для врачей. Гомель: ГУ «РНПЦ РмиЭЧ», 2017; 48с.
163. Будзинская М.В., Мазурина Н.К., Егоров А.Е., и др. Алгоритм ведения пациентов с ретинальными венозными окклюзиями. Сообщение 3. Неоваскулярные осложнения. Вестник офтальмологии. 2015; 6: 67-75.
164. Ватага В.В. Оцінка факторів ризику та профілактика гострих форм ішемічної хвороби серця у осіб без дисліпідемії в практиці лікаря загальної практики - сімейного лікаря [дисертація]. Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ. 2018; 151с.
165. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро [Интернет]. [Цитировано 2018]. Доступно на: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/Life-stages/healthy-ageing/healthy-ageing>.
166. Гаглоев Б.В., Паштаев Н.П., Поздеева Н.А., Маслова Н.А., Тихонов Н.М. Возможности ОКТ-ангиографии в диагностике ишемической макулопатии при тромбозе ветвей центральной вены сетчатки // Современные технологии в офтальмологии. 2018; 1: 71-74.
167. Галлетти П.М., Бричер Г.А. Основы и техника экстракорпорального кровообращения: Пер. с англ. Москва: Медицина, 1966; 295 с.
168. Гандзюк В.А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні. Український кардіологічний журнал. 2014;3:45-52.
169. Дудник С. Серцево-судинні захворювання в Україні: прогнози – невтішні.

Ваше здоров'я. [Інтернет]. 2015 Січ; [Цитовано 2015 Січ. 09]; Доступно на: <http://www.vz.kiev.ua/sercevo-sudinni-zaxvoryuvannya-v-ukrayini-prognozi-nevtishni/>.

170. Дядик О.І., Багрій А.Е., Циба І.Н., Щукіна О.В., Хоменко М.В., Гнілицька В.Б., та ін. Ішемічна хвороба серця у людей похилого віку: діагностика, лікування, спостереження: для сімейних лікарів, кардіологів, терапевтів. Донецьк: Кусум Фарм. 2013; 28 с.
171. Желтовский Ю.В, Чепурных Е.Е. Хирургическое лечение клапанных пороков сердца: Учебное пособие для аудиторной работы студентов и ординаторов. Иркутск: Б.и., 2015; 56 с.
172. Журба О.О. Операції аортокоронарного шунтування на працюючому серці в умовах штучного кровообігу [дисертація]. Нац. акад. мед. наук України, Держ. установа "Нац. ін-т серцево-судин. хірургії ім. М. М. Амосова НАМН України". Київ, 2019; 154 с.
173. Злобин И.В. Прогнозирование эффективности антиангиогенного лечения макулярного отека, обусловленного окклюзией вен сетчатки [диссертация]. Место защиты: ФГАУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, 2017; 157с.
174. Кацнельсон Л.А., Форофонова Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаз. Москва: Медицина, 1990; 272 с.
175. Коваленко В.М., Корнацький В.М., редактори. Проблеми здоров'я і тривалості життя в сучасних умовах: посіб. Київ, 2017; 209 с.
176. Коваленко В.М., Корнацький В.М., редактори. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема: аналітично-статистичний посібник. Київ: Коломіцин В.Ю.; 2014. 278 с.
177. Купряшов А.А., Лихонин Д.А., Хичева Г.А. (сост.) Рекомендации по интенсивной терапии кардиохирургических пациентов: гемодинамический мониторинг и сердечно-сосудистая система (редакция 2010 г., пересмотр

- 2018 г.). Новости сердечно-сосудистой хирургии. 2018; 2 (2): 112–20. DOI: 10.24183/ 2588-0284-2018-2-2-112-120
178. Ленъкин А.И., Захаров В.И., Смёткин А.А., и др. Влияние температурного режима перфузии на транспорт кислорода и церебральную оксигенацию при комплексных вмешательствах на клапанах сердца. Вестн. анестезиологии и реаниматологии. 2012; 9(5): 8-15.
179. Лобач Л.Є. Клініко-гемодинамічні особливості перебігу ІХС, постінфарктного кардіосклерозу у хворих з поліморфізмом гена альдостерон синтетази (СYP11B2) [дисертація]. Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ. 2018; 178с.
180. Лоенко В.Б, Сорокина Е.А., Морова Н.А., и др. Принципы защиты пациентов от внекардиальных осложнений при операциях на сердце и сосудах. Бюл. Сиб. медицины. 2010; 9(1): 103-112.
181. Мамаев А.Н. Коагулопатии: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012; 264 с.
182. Мельник П.С., Слабкий Г.О., Дзюба О.М., Чепелевська Л.А., Кудренко М.В., редактори. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності систем охорони здоров'я України. 2016 рік. Київ: Коломіцин В.Ю.; 2017. 516с.
183. Михайлова М.А., Плюхова А.А., Балацкая Н.В., Будзинская М.В. Особенности развития окклюзионных поражений сосудов сетчатки и зрительного нерва на фоне сердечно-сосудистых заболеваний. Практическая Медицина. 2012; 4 (59): 71-74.
184. Олофинская И.Е., Гончарук Ю.В. Качество жизни больных пожилого возраста после хирургической коррекции аортального порока сердца. Креативная кардиология. 2012; 2: 13-21.
185. Осипов В.П. Основы искусственного кровообращения. Москва: Медицина, 1976; 320 с.
186. Осокин И.Г. Оптимизация хирургического лечения исходов тромбозов вен сетчатки [диссертація]. Место защиты: ФГБУ МНТК "Микрохирургия

- глаза" им. акад. С.Н. Федорова" Минздрава России. Москва, 2014; 132 с.
187. Профілактика серцево-судинних захворювань. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах. Міністерство охорони здоров'я України, Асоціація кардіологів України, Українська Асоціація сімейної медицини. 2016; [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016\\_564\\_PSSZ/2016\\_564\\_AKN\\_PSSZ](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_564_PSSZ/2016_564_AKN_PSSZ).
188. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014. Рабочая группа по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS).Российский кардиологический журнал.2015;2(118):5-81.
189. Риков С.О., Венедіктова О.А., Могилевський С.Ю., Сук С.А. Ранні офтальмологічні ускладнення після кардіохірургічних операцій з використанням штучного кровообігу // Збірник праць «Рефракційний пленер 2018».-Київ 2018.-С.78-81.
190. Риков С.О., Могилевський С.Ю., Венедіктова О.А. Оклюзії судин сітківки: віддалені результати спостереження після кардіохірургічних втручань // Збірник праць «Шевальовські читання 2019».-Запоріжжя 2019.- С. 47-49.
191. Риков С.О., Могилевський С.Ю., Сук С.А., Венедіктова О.А. Оклюзії судин сітківки у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після кардіохірургічних втручань кровообігу // Збірник праць «Рефракційний пленер 2019».-Київ 2019.-С.84-86.
192. Риков С.О., Могилевський С.Ю., Сук С.А., Венедіктова О.А. Зміни хоріоретинального комплексу ока після кардіохірургічних операцій з використанням штучного кровообігу // Збірник праць VII науково-практичної конференції дитячих офтальмологів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити».-Київ 2018.-С.114-116.
193. Риков С.О., Петренко О.В., Венедіктова О.А. Зміни органа зору у хворих на ішемічну хворобу серця після кардіохірургічних операцій [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <https://kleemed.com.ua/zmini-organa-zoru-u->



- hvorih-na-ishemichnu-hvorobu-sertsya-pislya-kardiohirurgichnih-operatsiy/
194. Риков С.О., Тодуров Б.М., Єпачинцева О.А., Ковтун Г.І., Сук С.А., Венедіктова О.А. Зміни внутрішньоочного тиску під час кардіохірургічних операцій з використанням штучного кровообігу // Збірник праць «Рефракційний пленер 2017».-Київ 2017.-С.114-115.
195. Риков С.О., Венедіктова О.А., Могилевський С.Ю. Особливості оклюзій судин сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу. Архів офтальмології України. 2020; 1: 60-67.
196. Риков С.О., Венедіктова О.А. Маркери виникнення оклюзії вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу. Вісник проблем біології і медицини. 2020; 1 (155): 193-199.
197. Риков С.О., Венедіктова О.А. Оклюзії судин сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу. Архів офтальмології України. 2018; 2: 32-38.
198. Риков С.О., Венедіктова О.А. Оклюзії судин сітківки після кардіохірургічних втручань: 6 місяців спостереження. Архів офтальмології України. 2018;. 3: 29-36.
199. Риков С.О., Могилевський С.Ю., Сук С.А., Венедіктова О.А. Зміни органа зору після кардіохірургічних операцій з використанням апарату штучного кровообігу. Матеріали науково-практичної конференції офтальмологів з міжнародною участю «Філатовські читання», присвяченої 80-річчю заснування Інституту ім. В.П. Філатова 19-20 травня 2016року. - Одеса, Україна, 2016; 115-116.
200. Риков С.О., Тодуров Б.М., Петренко О.В., Сук С.А., Венедіктова О.А. Зміни органу зору та нутрицевтична підтримка хворих після кардіохірургічних операцій з використанням штучного кровообігу. Матеріали науково-практичної конференції офтальмологів з міжнародною участю «Філатовські читання 2017». Одеса, Україна, 2017; 296-297.
201. Рыков С.А., Венедиктова О.А., Могилевский С.Ю., Денисюк Л.И., Сук С.А. Роль маркеров острого воспаления и эндотелиальной дисфункции в

- формирование окклюзии вен сетчатки после кардиохирургических вмешательств // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання офтальмології» 23-24 вересня 2020 р. Телеміст Одеса-Тернопіль.- Одеса, 2020.- С. 144-146.
202. Рыков С.А., Венедиктова О.А. Маркеры возникновения окклюзии вен сетчатки после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения // Сучасний рух науки: тези доп. Х міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, 2-3 квітня 2020 р. – Дніпро, 2020. – Т.2 –С. 321-323.
203. Рыков С.А., Венедиктова О.А., Могилевский С.Ю. Некоторые маркеры возникновения окклюзии вен сетчатки после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения. Український журнал «Офтальмологія». 2020;(1(11)):82-85.
204. Саханда І.В., Негода Т.С., Сятиня М.Л. Фактори ризику виникнення, структура і динаміка розвитку серцево-судинної захворюваності населення України. Ліки України. 2015; 4(25): 116-8.
205. Танковский В.Э. Тромбозы вен сетчатки Москва: 4-й филиал Воениздата, 2000: 262с.
206. Геренда Н.О. Основні тенденції та прогнозні оцінки загальної та первинної захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2016;3(69):31-5.
207. Тульцева С.Н. Окклюзия вен сетчатки (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение)/ С.Н. Тульцева, Ю.С. Астахов.- СПб.: «Изд-во Н-Л», 2010.- 112 с.
208. Цихончук Т.В. Тромбоз ретинальных вен: особенности патогенеза, профилактика осложнений [диссертация]. Москва: ФГБОУДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2018:123 с.
209. Черенько М.П., Ваврик Ж.М. Загальна хірургія з анестезіологією,

- основами реаніматології та догляду за хворими. Київ: Здоров'я, 2000. 614 с.
210. Шаповаленко І.С. Особливості перебігу ішемічної хвороби серця у осіб похилого та старечого віку в залежності від наявності факторів кардіоваскулярного ризику [дисертація]. Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика. Київ, 2019; 220 с.
211. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік. Київ: МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України»; 2017. 516 с.

## ДОДАТКИ

## Додаток № 1. Акти впровадження результатів роботи у науковій та практичній діяльності

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар  
КМКОЛ «Центр мікрохірургії ока»  
к.мед.н. Денисюк Д.

« 29 » 09



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб прогнозування ризику розвитку оклюзій вен сітківки у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу.
2. **Установа – розробник, автор:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Венедіктова Ольга Анатоліївна.
3. **Джерело інформації:** 1) Риков С.О., Венедіктова О.А. Маркери виникнення оклюзії вен сетчатки после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения. Вісник пролем біології і медицини. 2020; 1 (155): 193-199.  
2) Venediktova O.A. Influence of acute inflammation and endothelial dysfunction on the retinal vein occlusion formation after cardio-surgical interferences with the use of cardiopulmonary bypass. Eureka: HEALTH SCIENCES. 2020; 2: 32-39.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока».
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.
6. **Термін впровадження:** січень 2019 – квітень 2020 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** Впровадження дозволить підвищити ефективність діагностики та прогнозування оклюзій вен сітківки у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу на основі вивчення маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції, отримані дані доповняють зміст навчальних матеріалів для лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, аспірантів за спеціальністю «офтальмологія».

Заступник головного лікаря  
з медичної частини  
КМКОЛ «ЦМХО»

Радченко Ю.А.

## Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Генеральний директор  
 ДУ «Інститут серця МОЗ України»  
 д.мед.н. проф. Б.М. Тодуров  
 « 23 » \_\_\_\_\_ 2020 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб прогнозування ризику розвитку оклюзій вен сітківки у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу.
2. **Установа – розробник, автор:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Венедіктова Ольга Анатоліївна.
3. **Джерело інформації:** 1) Риков С.О., Венедіктова О.А. Маркеры возникновения окклюзии вен сетчатки после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения. Вісник проблем біології і медицини. 2020; 1 (155): 193-199. 2) Venediktova O.A. Influence of acute inflammation and endothelial dysfunction on the retinal vein occlusion formation after cardio-surgical interferences with the use of cardiopulmonary bypass. Eureka: HEALTH SCIENCES. 2020; 2: 32-39.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ДУ «Інститут серця МОЗ України» та кафедра кардіохірургії, рентгеноваскулярних та екстракорпоральних технологій.
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі та в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять.
6. **Термін впровадження:** січень 2019 – вересень 2020 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** Впровадження дозволить підвищити ефективність діагностики та прогнозування оклюзій вен сітківки у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу на основі вивчення маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції; отримані дані доповнять зміст навчальних матеріалів для лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, аспірантів за спеціальністю «кардіохірургія».

Заступник генерального директора  
 з кардіохірургії  
 к.мед.н.

В.Б. Дем'янчук

## Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Перший проректор  
 Національної медичної  
 академії післядипломної освіти  
 імені П.Л. Шупика  
 НАМН України,  
 професор Здовиченко Ю.П.



2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб прогнозування ризику розвитку оклюзій вен сітківки у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу.
2. **Установа – розробник, автор:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Венедіктова Ольга Анатоліївна.
3. **Джерело інформації:** 1) Риков С.О., Венедіктова О.А. Маркеры возникновения окклюзии вен сетчатки после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения. Вісник пролем біології і медицини. 2020; 1 (155): 193-199. 2) Venediktova O.A. Influence of acute inflammation and endothelial dysfunction on the retinal vein occlusion formation after cardio-surgical interferences with the use of cardiopulmonary bypass. Eureka: HEALTH SCIENCES. 2020; 2: 32-39.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.
6. **Термін впровадження:** січень 2019 – квітень 2020 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** Впровадження дозволить підвищити ефективність діагностики та прогнозування оклюзій вен сітківки у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу на основі вивчення маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції під час викладання теми «Методи діагностики в офтальмології».
8. **Протокол засідання кафедри №4 від 01 квітня 2020 року.**

Завідувач кафедри офтальмології  
 НМАПО імені П.Л. Шупика  
 д. мед. н., професор

Риков С.О.

## Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор  
 Національного медичного  
 університету імені О. О. Богомольця  
 МОЗ України, д.мед.н.,  
 професор Кучин Ю.Л.



« 08 вересня 2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб прогнозування ризику розвитку оклюзій вен сітківки у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу.
  2. **Установа – розробник, автор:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Венедіктова Ольга Анатоліївна.
- Джерело інформації:** 1) Риков С.О., Венедіктова О.А. Маркеры возникновения окклюзии вен сетчатки после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения. Вісник пролем біології і медицини. 2020; 1 (155): 193-199.  
 2) Venediktova O.A. Influence of acute inflammation and endothelial dysfunction on the retinal vein occlusion formation after cardio-surgical interferences with the use of cardiopulmonary bypass. Eureka: HEALTH SCIENCES. 2020; 2: 32-39.
3. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра офтальмології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.
  4. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.
  5. **Термін впровадження:** січень 2019 – вересень 2020 року.
  6. **Зауваження та пропозиції:** Впровадження дозволить підвищити ефективність діагностики та прогнозування оклюзій вен сітківки у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу на основі вивчення маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції під час викладання теми «Методи діагностики в офтальмології».
  7. **Протокол засідання кафедри № 1 від 08 вересня 2020 року.**

Завідувач кафедри офтальмології  
 Національного медичного університету  
 імені О. О. Богомольця МОЗ України  
 д. мед. н., доцент

Д. Г. Жабєєдов

## Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з науково-педагогічної

(навчальної) роботи

Вінницького національного

медичного університету

імені М.І. Пирогова

д. мед. н., професор

Гумінський Ю. Й.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб прогнозування ризику розвитку оклюзій вен сітківки у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу.
2. **Установа – розробник, автор:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Венедіктова Ольга Анатоліївна.
3. **Джерело інформації:** 1) Риков С.О., Венедіктова О.А. Маркеры возникновения окклюзии вен сетчатки после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения. Вісник пролем біології і медицини. 2020; 1 (155): 193-199.  
2) Venediktova O.A. Influence of acute inflammation and endothelial dysfunction on the retinal vein occlusion formation after cardij-surgical interferences with the use of cardiopulmonary bypass. Eureka: HEALTH SCIENCES. 2020; 2: 32-39.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра очних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.
6. **Термін впровадження:** січень 2019 – вересень 2020 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** Впровадження дозволить підвищити ефективність діагностики та прогнозування оклюзій вен сітківки у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу на основі вивчення маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції під час викладання теми «Методи діагностики в офтальмології».
8. **Протокол засідання кафедри № 14 від 28 квітня 2020 року.**

Завідувач кафедри очних хвороб  
к. мед. н., доцент

  
Н. В. Малачкова



## Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з науково-педагогічної роботи

ДЗ «ДМА» МОЗ України

д. мед. в., професор

Науменко Л.Ю.



2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб прогнозування ризику розвитку оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу.
2. **Установа – розробник, автор:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Венедіктова Ольга Анатоліївна.
3. **Джерело інформації:** 1) Риков С.О., Венедіктова О. А. Маркери виникнення окклюзії вен сетчатки после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения. Вісник пролем біології і медицини. 2020; 1 (155): 193-199.  
2) Venediktova O.A. Influence of acute inflammation and endothelial dysfunction on the retinal vein occlusion formation after cardij-surgical interferences with the use of cardiopulmonary bypass. Eureka: HEALTH SCIENCES. 2020; 2: 32-39.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра офтальмології Дніпропетровської державної медичної академії.
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.
6. **Термін впровадження:** січень 2019 – червень 2020 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** Впровадження дозволить підвищити ефективність діагностики та прогнозування оклюзій вен сітківки у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу на основі вивчення маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції під час викладання теми «Методи діагностики в офтальмології».
8. **Протокол засідання кафедри № 2 від 02 вересня 2020 року.**

Професор кафедри  
офтальмології  
д. мед. н., професор

*В. М. Сакович*

В. М. Сакович



## Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Заступник директора з наукової роботи  
 ДУ «Національний інститут  
 хірургії та трансплантології»  
 імені О.О. Шалімова НАМН України  
 д.мед.н., проф. М.В. Кости́лев  
 « 07 » березня 2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Пропозиція для впровадження:** Спосіб прогнозування ризику розвитку оклюзій вен сітківки у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу.
- Установа – розробник, автор:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Венедіктова Ольга Анатоліївна.
- Джерело інформації:** 1) Риков С.О., Венедіктова О.А. Маркеры возникновения окклюзии вен сетчатки после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения. Вісник пролем біології і медицини. 2020; 1 (155): 193-199. 2) Venediktova O.A. Influence of acute inflammation and endothelial dysfunction on the retinal vein occlusion formation after cardij-surgical interferences with the use of cardiopulmonary bypass. Eureka: HEALTH SCIENCES. 2020; 2: 32-39.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології» імені О.О. Шалімова НАМН України, кафедра хірургії та трансплантології.
- Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.
- Термін впровадження:** січень 2019 – квітень 2020 року.
- Зауваження та пропозиції:** Впровадження дозволить підвищити ефективність діагностики та прогнозування оклюзій вен сітківки у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу на основі вивчення маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції; отримані дані доповняють зміст навчальних матеріалів для лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, аспірантів за спеціальністю «кардіохірургія».

Професор кафедри  
 хірургії та трансплантології  
 д. мед. н., професор



В.Й. Смержевський

## Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

/ Заступник директора з наукової роботи  
ДУ «Національний інститут  
серцево-судинної хірургії  
імені М.М. Амосова НАМН України»

д.мед.н., проф. А.В. Руденко

« 15 » \_\_\_\_\_ 2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб прогнозування ризику розвитку оклюзій вен сітківки у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу.
2. **Установа – розробник, автор:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), кафедра офтальмології, Риков Сергій Олександрович, Венедіктова Ольга Анатоліївна.
3. **Джерело інформації:** 1) Риков С.О., Венедіктова О.А. Маркеры возникновения окклюзии вен сетчатки после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения. Вісник пролем біології і медицини. 2020; 1 (155): 193-199.  
2) Venediktova O.A. Influence of acute inflammation and endothelial dysfunction on the retinal vein occlusion formation after cardio-surgical interferences with the use of cardiopulmonary bypass. Eureka: HEALTH SCIENCES. 2020; 2: 32-39.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», кафедра хірургії серця та магістральних судин.
5. **Форми впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.
6. **Термін впровадження:** січень 2019 – вересень 2020 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** Впровадження дозволить підвищити ефективність діагностики та прогнозування оклюзій вен сітківки у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу на основі вивчення маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції; отримані дані доповнюють зміст навчальних матеріалів для лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, аспірантів за спеціальністю «кардіохірургія».

Професор кафедри  
хірургії серця та магістральних судин  
д. мед. н., професор

Р.М. Вітовський

**Додаток № 2. Список публікацій здобувача за темою дисертації.**

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Риков С.О., Венедіктова О.А. Оклюзії судин сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу. Архів офтальмології України. 2018; 2: 32-38.

2. Риков С.О., Венедіктова О.А. Оклюзії судин сітківки після кардіохірургічних втручань: 6 місяців спостереження. Архів офтальмології України. 2018;. 3: 29-36.

3. Риков С.О., Венедіктова О.А., Могілевський С.Ю. Особливості оклюзій судин сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу. Архів офтальмології України. 2020; 1: 60-67.

4. Риков С.О., Венедіктова О.А. Маркеры возникновения окклюзии вен сетчатки после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения. Вісник проблем біології і медицини. 2020; 1 (155): 193-199.

5. Venediktova O.A. Influence of acute inflammation and endothelial dysfunction on the retinal vein occlusion formation after cardio-surgical interferences with the use of cardiopulmonary bypass. Eureka: health sciences. 2020; 2: 32-39.

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

6. Риков С.О., Могілевський С.Ю., Сук С.А., Венедіктова О.А. Зміни органа зору після кардіохірургічних операцій з використанням апарату штучного кровообігу. Матеріали науково-практичної конференції офтальмологів з міжнародною участю «Філатовські читання», присвяченої 80-річчю заснування Інституту ім. В.П. Філатова 19-20 травня 2016 року. - Одеса, Україна, 2016; 115-116. (Форма участі: усна доповідь, публікація тез)

7. Venediktova O., Rykov S., Todurov B., Mogilevskiy S., Denisiuk L., Suk S. Changes in the eyes in patients after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass. Free paper 16 th Euretina congress Copenhagen 2016 Session 25: Vasc

Disease and Diabetic Ret 7 2016-09-10. <http://abstracts.euretin.org/> (Форма участі: усна доповідь, публікація тез)

8. Риков С.О., Годуров Б.М., Петренко О.В., Сук С.А., Венедіктова О.А. Зміни органу зору та нутрицевтична підтримка хворих після кардіохірургічних операцій з використанням штучного кровообігу. Матеріали науково-практичної конференції офтальмологів з міжнародною участю «Філатовські читання 2017». Одеса, Україна, 2017; 296-297. (Форма участі: публікація тез)

9. Риков С.О., Годуров Б.М., Єпачинцева О.А., Ковтун Г.І., Сук С.А., Венедіктова О.А. Зміни внутрішньоочного тиску під час кардіохірургічних операцій з використанням штучного кровообігу // Збірник праць «Рефракційний пленер 2017».-Київ 2017.-С.114-115. (Форма участі: публікація тез)

10. Риков С.О., Могілевський С.Ю., Сук С.А., Венедіктова О.А. Зміни хоріоретинального комплексу ока після кардіохірургічних операцій з використанням штучного кровообігу // Збірник праць VII науково-практичної конференції дитячих офтальмологів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити».-Київ 2018.-С.114-116. (Форма участі: публікація тез)

11. Риков С.О., Венедіктова О.А., Могілевський С.Ю., Сук С.А. Ранні офтальмологічні ускладнення після кардіохірургічних операцій з використанням штучного кровообігу // Збірник праць «Рефракційний пленер 2018».-Київ 2018.-С.78-81. (Форма участі: публікація тез, стендова доповідь).

12. Риков С.О., Могілевський С.Ю., Сук С.А., Венедіктова О.А. Оклюзії судин сітківки у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після кардіохірургічних втручань кровообігу // Збірник праць «Рефракційний пленер 2019».-Київ 2019.-С.84-86. (Форма участі: публікація тез)

13. Риков С.О., Могілевський С.Ю., Венедіктова О.А. Оклюзії судин сітківки: віддалені результати спостереження після кардіохірургічних втручань // Збірник праць «Шевальовські читання 2019».-Запоріжжя, 2019.-С. 47-49. (Форма участі: публікація тез)

14. Venediktova Olga, Rykov Sergey. Retinal vein occlusion after cardiac surgery: distant observation // Abstracts of 17 th Congress of the Black Sea Ophthalmological Society 19-21 April 2019.- Istanbul, Turkey.-p.46. (Форма участі: публікація тез)

15. РЫКОВ С.А., Венедиктова О.А. Маркеры возникновения окклюзии вен сетчатки после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения // Сучасний рух науки: тези доп. X міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, 2-3 квітня 2020 р. – Дніпро, 2020. – Т.2 –С. 321-323. (Форма участі: публікація тез)

16. Rykov Sergey, Venediktova Olga, Mogilevskiy Sergey. Retinal vein occlusion after cardiosurgery using artificial blood circulation and markers of acute inflammation and endothelial dysfunction // Abstracts of XVII International Scientific and Practical Conference “Science, trends and perspectives”, 18-19 may 2020.- Tokyo, Japan.-p.103-105. (Форма участі: публікація тез)

17. Rykov Sergey, Venediktova Olga, Mogilevskiy Sergey. Some markers of occurrence of retinal vein occlusion after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass // Abstracts of XVIII International Scientific and Practical Conference “Modern science, practice, society”, 25-26 may 2020.-Boston, USA.-p.145-147. (Форма участі: публікація тез)

18. РЫКОВ С. А., Венедиктова О. А., Могилевский С. Ю., Денисюк Л. И., Сук С. А. Роль маркеров острого воспаления и эндотелиальной дисфункции в формирование окклюзии вен сетчатки после кардиохирургических вмешательств // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання офтальмології» 23-24 вересня 2020 р., Телеміст Одеса-Тернопіль.- Одеса, 2020.- С. 144-146. (Форма участі: публікація тез)

19. РЫКОВ С.А., Венедиктова О.А., Могилевский С.Ю. Некоторые маркеры возникновения окклюзии вен сетчатки после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения. Український журнал «Офтальмологія». 2020;(1(11)):82-85. (Форма участі: публікація тез).