

## Особливості оклюзій судин сітківки після кардіохірургічних втручань із використанням штучного кровообігу

**Резюме.** *Актуальність.* Незважаючи на високу ефективність кардіологічних операцій з використанням штучного кровообігу (ШК), досить часто виникають ускладнення з боку центральної нервової системи й органа зору. До останніх належить оклюзія судин сітківки, зокрема центральної вени (ЦВС) або її гілок. *Метою* даного дослідження було встановити особливості оклюзій судин сітківки після кардіохірургічних втручань із застосуванням ШК. *Матеріали та методи.* У дослідження відібрані дані 137 очей (126 пацієнтів, основна група) з оклюзією ЦВС або її гілок, що виникла після операцій з ШК протягом 180 днів. У контролі (18 очей; 9 пацієнтів) оклюзії судин сітківки за вказаний період не було. Типи оклюзій вен сітківки (неішемічний і ішемічний) оцінювались згідно з міжнародною класифікацією S. Bloom і A. Brucker (1991). Статистичну обробку даних проводили з використанням програми Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). *Результати.* Неішемічний тип був встановлений у 96 (70,0 %) випадках оклюзії, ішемічний — у 41 (30,0 %). За віком і статтю різниці між цими пацієнтами не було, співвідношення чоловіків і жінок становило 1 : 1. Частота оклюзії гілок ЦВС переважала над частотою оклюзії ЦВС у співвідношенні 5 : 1. За анатомічною локалізацією переважала верхньотемпоральна оклюзія (58,33 % при неішемічному типі, 65,85 % — при ішемічному). При ішемічному типі переважала оклюзія гілок 1-го порядку (87,88 %), а при неішемічному поряд з нею відмічені оклюзії гілок ЦВС 2-го (34,18 %) і 3-го (12,66 %) порядків. За наявності оклюзії всі показники оптичної когерентної томографії були вищими за контрольні ( $p < 0,05$ ), що відображало розвиток набряку сітківки й більшою мірою було виражене при ішемічному типі починаючи з 30–60 діб спостереження. Дискримінантний аналіз показав, що тип оклюзії визначали вік, нижча гострота зору, порядок оклюзії гілок ЦВС і збільшення об'єму сітківки за даними оптичної когерентної томографії. Регресійна модель прогнозу типу оклюзії за гостротою зору, порядком оклюзії гілок ЦВС і віком мала точність 82,5 %. *Висновки.* У даному дослідженні подано клінічну характеристику неішемічного й ішемічного типу оклюзії вен сітківки, виявлених упродовж 180 діб після кардіохірургічних втручань із ШК, і показані різні механізми її формування на ранніх і пізніх термінах.

**Ключові слова:** оклюзії судин сітківки; кардіохірургічні операції; штучний кровообіг; ускладнення

### Вступ

Поширеність серцево-судинних захворювань можна вважати масштабною епідемією, на яку в загальній структурі смертності в Україні припадає до 67 %, причому основний внесок (71,1 %) у структуру захворюваності робить ішемічна хвороба серця (ІХС) [1]. На сучасному етапі лікування ІХС, як і інших хвороб серця (вроджені й набуті вади, складні порушення ритму), ґрунтується на хірургічному втручанні, при якому необхідне використання штучного кровообігу (ШК) [1].

Незважаючи на високу ефективність таких операцій, досить часто виникають ускладнення з боку центральної нервової системи й органа зору [2]. Це пов'язано з тривалою гіпотермією, гемодилуцією, гіповолемією, перерозподілом кровообігу, пролонгованою гіпотензією під час операції з застосуванням ШК, вторинним вазоспазмом, анемією тощо [4–6]. Втрата зору після кардіохірургічних операцій викликана двома основними причинами: ішемією зорового нерва й інфарктом унаслідок мікроемболії і/або гіпоперфузії

судин сітківки [4, 5]. Отже, можливими наслідками ШК є ішемія сітківки й ішемічна оптична нейропатія. Поширеність останньої при серцево-легеневому шунтуванні, за даними авторів, становить 0,06 % [6].

Загалом у світі приблизно 16,4 млн людей страждають від оклюзії вен сітківки, поширеність цієї патології становить 5,20 на 1000 населення; при цьому оклюзії центральної вени сітківки (ЦВС) — 0,80 на 1000, а оклюзії гілок ЦВС — 4,42 на 1000 [7]. Основними факторами ризику виникнення оклюзій судин сітківки є похилий вік, підвищення артеріального тиску, атеросклеротичне пошкодження судин сітківки [8]. Також до таких факторів відносять гіпергомоцистемію, цукровий діабет, куріння, патологію згортальної системи крові, кровотворної та імунної систем, хронічну ниркову недостатність, а також глаукому й ретробульбарну компресію очного яблука [9]. Відзначено збільшення частоти розвитку оклюзії судин сітківки з віком [10].

**Метою** даного дослідження було встановити особливості оклюзій судин сітківки після кардіохірургічних втручань із застосуванням ШК.

## Матеріали та методи

Кардіохірургічні операції були проведені в спеціалізованих кардіохірургічних закладах м. Києва, де є можливість проводити втручання на апараті штучного кровообігу (Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова, ДУ «Інститут серця МОЗ України», Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова). Офтальмологічні дослідження проводилися на базі Міського науково-практичного центру 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.

Показаннями до проведення кардіохірургічних втручань були: ІХС із різним ступенем облітерації коронарних артерій, гіпертонічна хвороба, набуті вади серця (недостатність мітрального або аортального клапанів, комбінована патологія мітрального й аортального клапанів), аневризма аорти. Усім пацієнтам виконувалися кардіохірургічні втручання із застосуванням ШК: ізольоване аортокоронарне шунтування, протезування (пластика) клапанів серця, видалення аневризми аорти та їх комбінації.

У дослідження відібрані дані 137 очей (126 пацієнтів) — основна група, у яких була діагностована оклюзія ЦВС або її гілок після операції з ШК протягом 180 днів. У дану групу увійшли пацієнти з виявленими оклюзіями, що планово оглядалися після кардіохірургічних втручань через 2, 7, 90 і 180 днів (63 ока) [2, 3]. А також до основної групи були включені пацієнти з оклюзіями, виявленими упродовж 180 днів після проведення операції з ШК, направлені з різних кардіохірургічних закладів м. Києва. Набір пацієнтів проводився з 2013 по 2019 рік. Як контроль відібрано дані 18 очей (9 пацієнтів), які мали такі самі ступінь і тривалість основного захворювання, зазнали кардіохірургічної операції із

ШК і протягом 180 днів спостереження оклюзії судин сітківки не мали.

Усім хворим проводили такі обстеження: візометрія, тонометрія, статична периметрія Humphrey, біомікроскопія, офтальмоскопія, спектральна оптична когерентна томографія (ОКТ), ОКТ-ангіографія. Оптична когерентна томографія виконувалася за допомогою спектрального оптичного томографа Revo Nx Optopol (аксіальна роздільна здатність приладу — 5 мкм) за допомогою протоколу сканування Retina 3D для дослідження макулярної товщини, товщини хоріоїдеї. ОКТ-ангіографія виконувалась у режимі Retina Angio 3 × 3 мм і 6 × 6 мм за допомогою приладу Revo Nx Optopol для оцінки стану поверхневого, глибокого судинних сплетень сітківки й хоріокапілярів. Типи оклюзій вен сітківки (неішемічний і ішемічний) оцінювалися згідно з міжнародною класифікацією S. Bloom і A. Brucker (1991).

Для подальшого аналізу було відібрано такі показники: вік, стать, гострота зору, вид оклюзії (ЦВС або її гілок), тип оклюзії (ішемічна, неішемічна), анатомічна локалізація і порядок оклюзії гілок ЦВС. Також були проаналізовані показники ОКТ: середня товщина сітківки в квадранті 6 × 6 мм (СТС, мкм), мінімальна товщина сітківки в центрі макули (МТСм, мкм), середня товщина сітківки в центрі макули (СТСм, мкм), середній об'єм сітківки (СОС, мм<sup>3</sup>). Також враховували суму середньої товщини (СТсер, мкм) і суму мінімальної товщини (СТмін, мкм) шарів нервових волокон і гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програми Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). Оцінювали характер 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), залежні — критерію Вілкоксона (W). Для порівняння частот категоріальних змінних використовували непараметричні критерії  $\chi^2$  Пірсона в модифікації Єйтса. Для регресійного аналізу використано обчислювальне середовище GLZ комп'ютерної програми Statistica 10 (StatSoft Inc., USA).

## Результати та обговорення

У першу чергу в дослідженні ми провели перевірку характеру розподілу кількісних показників. Кількісні змінні варіаційних рядів усіх показників статистично значуще відрізнялися від нормального за тестами Колмогорова — Смирнова і  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ ). У зв'язку з цим для їх описової статистики застосували середню (M) і стандартне відхилення (SD) або медіану (Me), перший і третій квартилі ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ).

Встановлено, що за віком і статтю основна й контрольна групи пацієнтів не відрізнялися: вік становив  $64,6 \pm 10,2$  року і  $69,6 \pm 6,0$  року ( $p = 0,318$ ) відповідно; співвідношення чоловіків і жінок дорівнювало 1 : 1. Гострота зору до операції в контролі була дещо вищою (0,70; 0,50–0,80), ніж в основній групі (0,40; 0,15–0,65;  $p < 0,001$ ).

Характеристика основної групи за клінічними показниками залежно від типу оклюзії наведена в табл. 1. Із загального числа спостережень оклюзій вен сітківки після ШК (n = 137) неішемічний тип оклюзії був встановлений у 96 (70,0 %), ішемічний — у 41 (30,0 %).

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 чоловіків і жінок при різних типах оклюзії фактично дорівнювало 1 : 1. Гострота зору вищою була на очах з неішемічним типом оклюзії (p < 0,001).

У даному дослідженні частота оклюзії гілок ЦВС переважала над частотою оклюзій ЦВС у співвідно-

шенні 5 : 1, що не відрізнялося при неішемічному й ішемічному типах оклюзії (p = 0,802). За анатомічною локалізацією оклюзії гілок ЦВС при обох типах оклюзії переважала верхньотемпоральна (58,33 % — при неішемічному, 65,85 % — при ішемічному); розподіл анатомічної локалізації при обох типах оклюзії не відрізнявся (p = 0,528).

При аналізі порядку оклюзії гілок ЦВС встановлено, що загалом переважали оклюзії 1-го порядку; але були виявлені й вірогідні відмінності (p = 0,003): якщо при ішемічному типі абсолютно переважала оклюзія гілок 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.

Таблиця 1. Клінічна характеристика основної групи залежно від типу оклюзії

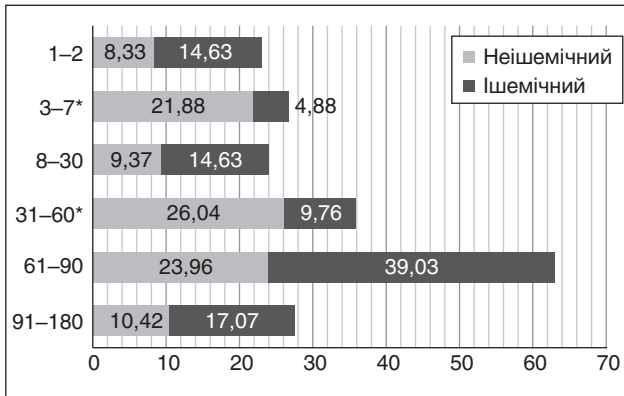
Показники	Тип оклюзії ЦВС		Критерій	p
	Неішемічний (n = 96)	Ішемічний (n = 41)		
Вік (M ± SD), років	65,75 ± 9,15	62,41 ± 12,15	U = 1649	0,134
Гострота зору, Ме (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	0,50 (0,25; 0,80)	0,20 (0,09; 0,30)	U = 834	< 0,001
Стать				
Чоловіки, n ( %)	48 (50,00)	22 (53,66)	χ <sup>2</sup> = 0,15	0,695
Жінки, n ( %)	48 (50,00)	19 (46,34)		
Вид оклюзії				
Окклюзія ЦВС, n ( %)	17 (17,71)	8 (19,51)	χ <sup>2</sup> = 0,06	0,802
Окклюзія гілки ЦВС, n ( %)	79 (82,29)	33 (80,49)		
Анатомічна локалізація				
Верхньотемпоральна, n ( %)	56 (58,33)	27 (65,85)	χ <sup>2</sup> = 2,21	0,528
Нижньотемпоральна, 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)	χ <sup>2</sup> = 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)		
Усього	n = 79 (100,0)	n = 33 (100,0)		

Примітки: M ± SD — середня й стандартне відхилення; n ( %) — кількість і відсотки міжгрупового розподілу; Ме (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>) — медіана, перший і третій кuartилі; U — критерій Манна — Уїтні; χ<sup>2</sup> — критерій Пірсона в модифікації Єйтса; p — вірогідність міжгрупових порівнянь.

Таблиця 2. Розподіл основної групи за часом виникнення оклюзії залежно 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
χ <sup>2</sup> = 13,70; p = 0,018			

Примітки: χ<sup>2</sup> — критерій Пірсона в модифікації Єйтса; p — вірогідність міжгрупових порівнянь.



**Рисунок 1. Розподіл основної групи залежно від типу оклюзії за термінами її виникнення. За вертикальною віссю зазначено періоди після операції, у якій діагностовано оклюзію, за горизонтальною — відсоток кількості випадків відповідно до типу оклюзії; \* — наявність вірогідності міжгрупових порівнянь ( $p < 0,05$ ).**

За часом 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 %). Розподіл основної групи за типом оклюзії і часом її виникнення подано в табл. 2.

По-перше, була виявлена різниця в розподілі частот за часом виникнення оклюзії ( $p = 0,018$ ). По-друге, між типами оклюзії різниця стосувалася терміну 3–7 діб ( $p = 0,013$ ) і 31–60 діб ( $p = 0,040$ ), коли оклюзії виникали частіше при неішемічному типі (у 4,5 раза і 2,7 раза відповідно). В інші терміни вірогідної різниці виявлено не було. Ці тенденції добре ілюструє рис. 1.

Показники ОСТ при порівнянні основної і контрольної груп суттєво розрізнялися: в основній групі всі показники, які було визначено на момент встановлення оклюзії, були вищими ( $p < 0,05$ ). Виняток становив тільки показник СТмін ( $p = 0,112$ ). У табл. 3 наведено результати порівняння таких показників, для контрольної групи наведено дані кінцевої точки спостереження (180 діб), для основної — на момент встановлення оклюзії.

Максимального приросту сягав показник МТС (у 1,8 раза;  $p < 0,001$ ). Порівняння для цього показника за термінами спостереження подано на рис. 2. На всіх строках МТС була вищою при ішемічному типі оклюзії, але така

різниця порівняно з неішемічним типом набувала статистичної значущості тільки починаючи з терміну 30–60 діб після операції (у 1,3–2,7 раза;  $p < 0,05$ ). Необхідно зазначити, що така ж ситуація була характерна й для інших показників ОКТ за термінами визначення оклюзії судин сітківки, наприклад для СОС (рис. 3).

Отже, при оклюзії судин сітківки після ШК мало місце збільшення показників ОСТ, що відображало розвиток набряку сітківки. Ознакою ішемічного типу порівняно з неішемічним виявилось суттєво більше значення показників ОСТ починаючи з 30–60 діб виявлення оклюзії. Відповідно можна було припустити дію різних механізмів формування ранніх і пізніх ішемічних оклюзій судин сітківки після операцій зі ШК.

Проведення дискримінантного аналізу показало, що серед досліджених показників значущий зв'язок із розподілом типів оклюзії мали вік, гострота зору, порядок оклюзії гілок і величина СОС (табл. 4). Перевірка направленості зсувів таких показників (табл. 1) показала, що вік, нижча гострота зору й менший порядок оклюзії визначали ішемічний тип оклюзії судин сітківки. Значення мало також збільшення об'єму сітківки, що відображало розвиток макулярного набряку.

З урахуванням результатів дискримінантного аналізу надалі було проведено регресійний аналіз для з'ясування впливу показників на розвиток оклюзії певного типу (табл. 5).

$\beta$ -коефіцієнти предикторів були статистично значущі для незалежних змінних «вік», «гострота зору» і «порядок оклюзії гілок ЦВС». Як залежну змінну при побудові моделі використано біноміальну змінну «наявність оклюзії», якій при неішемічному типі привласнювали індикаторне значення «0», а при ішемічному типі — «1». За граничне значення ймовірності розвитку ішемічного типу оклюзії приймали стандартну величину, прийняту для моделей бінарної класифікації, — 0,5. Значення ймовірності менше від 0,5 вказувало на ймовірність розвитку оклюзії судин сітківки за неішемічним типом, значення понад 0,5 — на ймовірність розвитку оклюзії за ішемічним типом.

Усі предиктори були обернено пов'язані з розвитком ішемічного й прямо — з розвитком неішемічного типу оклюзії: «гострота зору»  $[-6,036] > \text{«порядок оклюзії гілок ЦВС»}$   $[-0,723] > \text{«вік»}$   $[-0,067]$ . Частка впливу предиктора на залежну змінну була такою: «гострота зору» — 98,57 %, «порядок оклюзії гілок» — 1,41 % і «вік» — 0,01 %. Отже, вирішальний вплив мала гострота зору.

**Таблиця 3. Показники оптичної когерентної томографії в групах**

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, мм <sup>3</sup>	7,67 (7,40; 8,17)	9,44 (7,90; 12,09)	$U = 243$ ; $p = 0,002$
СТсер, 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:** формат відображення даних —  $Me (Q_1; Q_3)$ ;  $U$  — критерій Манна — Уїтні;  $p$  — вірогідність міжгрупових порівнянь.



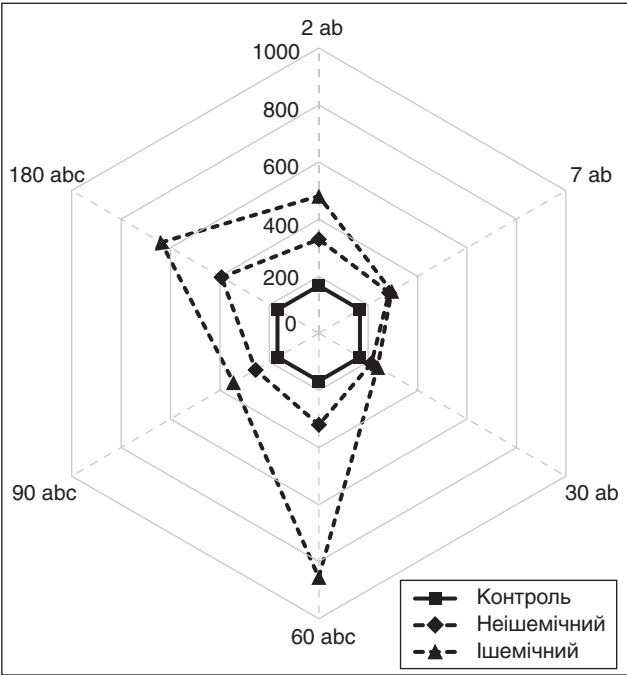


Рисунок 2. МТС за типами оклюзії і термінами спостереження (діб)

Примітка: за осями діаграми відкладено медіани показника (мкм); а і b — вірогідні відмінності показників неішемічного й ішемічного типів оклюзії відповідно порівняно з контролем ( $Me = 167$  мкм;  $p < 0,05$ ); с — вірогідні відмінності при порівнянні показників неішемічного й ішемічного типів ( $p < 0,05$ ).

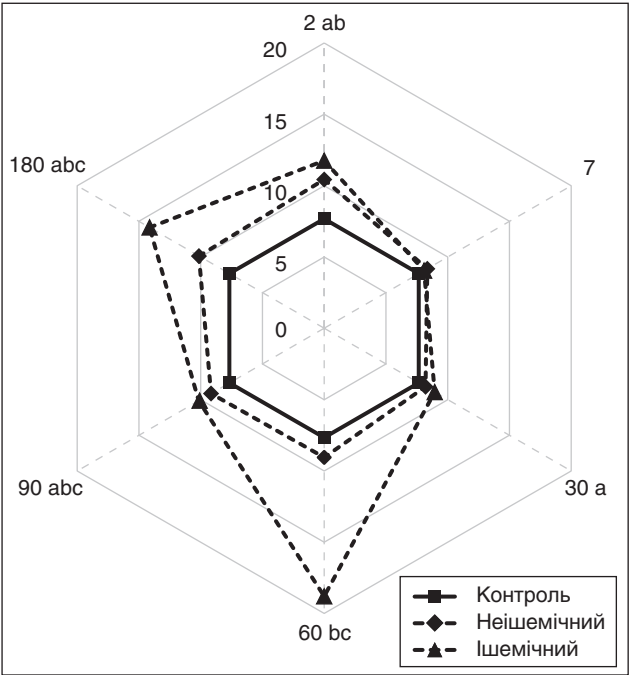


Рисунок 3. СОС за типами оклюзії і термінами спостереження (діб)

Примітки: за осями діаграми відкладено медіани показника (мм<sup>3</sup>); а і b — вірогідні відмінності показників неішемічного й ішемічного типів відповідно порівняно з контролем ( $Me = 7,67$  мм<sup>3</sup>;  $p < 0,05$ ); с — вірогідні відмінності при порівнянні показників неішемічного й ішемічного типів ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4. 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
СТсер	0,623	0,32	0,573

Примітки: Wilk's Lambda — лямбда-розподіл Вілкса; F — критерій Фішера; p — вірогідність відмінності від нульової гіпотези ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5. 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:  $\beta \pm SE$  — бета-коефіцієнти незалежних змінних регресійного рівняння; Wald — критерій Wald-статистики; 95% BI — 95-відсотковий вірогідний інтервал для  $\beta$ -коефіцієнтів; p — вірогідність відмінності від нульової гіпотези ( $p < 0,05$ ).

Регресійне рівняння прогнозу ймовірності розвитку неішемічного або ішемічного типів оклюзії ( $P_{(то)}$ ) мало такий вигляд:

$$P_{(то)} = 1/(1 + e^{-(79,111 - 0,067 \times B - 0,7231 \times ПО - 6,036 \times ГЗ)}), \quad (1)$$

де  $B$  — вік пацієнта, років;  $ПО$  — порядок оклюзії гілок ЦВС;  $ГЗ$  — гострота зору, од.

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

У наших попередніх дослідженнях ми показали, що сумарний відсоток оклюзії судин сітківки за перший тиждень спостереження в пацієнтів після кардіохірургічних операцій із ШК (405 очей; 220 пацієнтів) становив 5,2 % (21 око), а в пізні терміни 3 і 6 місяців — 10,2 % (37 очей) і 1,4 % (5 очей) відповідно [2, 3]. У даному дослідженні ми надали клінічну характеристику випадків оклюзії вен сітківки після ШК протягом 180 діб спостереження.

У плані обговорення отриманих даних можна зазначити, що встановлений нами факт розвитку оклюзії судин сітківки після ШК узгоджувався з даними інших авторів [4–6]. Причину цього автори вбачають у розвитку ішемії сітківки й ішемічної зорової нейропатії, які є можливими ускладненнями ШК, що розвиваються внаслідок погіршення гемодинаміки в судинному руслі сітківки й зорового нерва [4]. Опосередковано це положення підтверджують дані про більший ризик ретинальної мікроемболії при виконанні операції з шунтування коронарної артерії без ШК (off-pump coronary artery bypass) [5]. Ризик розвитку ішемічної оптичної невропатії після ШК автори пов'язують з низьким рівнем гемоглобіну в крові після операції та атеросклерозом судин ока [6]. Збільшення частоти розвитку оклюзії судин сітківки автори пов'язують з віком, причому в чоловіків вона зустрічається в 1,47 раза частіше, ніж у жінок [10].

Розвиток передньої ішемічної зорової невропатії при кардіологічних операціях із використанням ШК був пов'язаний із тривалим часом серцево-легеневого шунтування, низьким рівнем гематокриту, надмірною масою тіла, застосуванням адреналіну [11]. 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 зі статтю нами не встановлено. Уточнено особливості частоти оклюзії гілок ЦВС і їх анатомічної локалізації при тривалому спостереженні після ШК. При цьому оклюзія більш крупних гілок (1-го порядку) сприяє розвитку ішемічної оклюзії, вочевидь, унаслідок більшої зони ураження.

Нами встановлено, що розвиток оклюзії, особливо її ішемічного типу, пов'язаний з розвитком набряку сітківки (за показниками ОСТ). На думку деяких авторів,

ШК активує запалення, нетоз і ендотеліальну дисфункцію, що призводить до пошкодження органів і збільшення смертності [12]. Було показано суттєве збільшення в крові рівня циркулюючої безклітинної ДНК (cf-DNA) при тривалості ШК понад 100 хвилин порівняно з пацієнтами з меншими періодами ШК. Відзначено наявність ендотеліальної дисфункції в пацієнтів після кардіохірургічних операцій з використанням ШК [13]. Був продемонстрований багаторазовий приріст у крові рівня ангіопетину 1-го і 2-го типів, судинного ендотеліального (VE) кадгерину і ендокану після операції. Збільшенню проникності периферичних судин і розвитку ендотеліальної дисфункції сприяє посилення фосфорилування VE-кадгерину й деградації  $\beta$ -катеніну в умовах ШК [14].

Існує думка, що застосування ШК на короткий термін призводить до розвитку системної запальної відповіді, а на тривалий термін — до розвитку ендотеліальної дисфункції [15]. Це твердження ґрунтується на виявленні авторами збільшення рівнів прозапальних цитокінів у крові, особливо фактора некрозу пухлини альфа, інтерлейкіну-10 і мієлопероксидази, і відсутності реакції з боку молекул міжклітинної адгезії — E-селектину, VE-кадгерину й ICAM-1 на ранніх строках.

Уже під час операції ШК викликає системне запалення, обумовлене збільшенням концентрації запальних маркерів у крові й активацією імунних клітин [16]. Крім того, каскад запальних реакцій призводить до надмірного рекрутування лейкоцитів із кровообігу внаслідок їх активації запальними цитокінами й адгезивними молекулами, що відбувається саме після ШК [17].

На нашу думку, такі дані пояснюють виявлений нами факт збільшення набряку сітківки (за даними ОСТ) на тривалий термін (понад 30 діб після операції), що більшою мірою було визначено при ішемічному типі оклюзії порівняно з неішемічним. Вочевидь, на ранніх строках оклюзія судин сітківки визначається явищами гострого запального пошкодження, а на пізніх — ендотеліальної дисфункції. Отже, такий результат обґрунтовував подальше вивчення причин розвитку оклюзії на різних строках після операції із залученням маркерів запальних процесів (наприклад, інтерлейкінів) і ендотеліальної дисфункції (наприклад, VE-кадгерину).

## Висновки

1. З загального числа випадків оклюзії вен сітківки після ШК ( $n = 137$ ) неішемічний тип оклюзії був встановлений у 96 (70,0 %), ішемічний — у 41 (30,0 %). За віком і статтю різниці між цими пацієнтами не було, а співвідношення чоловіків і жінок дорівнювало 1 : 1.

2. Частота оклюзії гілок ЦВС переважала над частотою оклюзії ЦВС у співвідношенні 5 : 1. За анатомічною локалізацією при обох типах оклюзії переважала верхньотемпоральна (58,33 % — при неішемічному, 65,85 % — при ішемічному). При ішемічному типі абсолютно переважала оклюзія гілок 1-го порядку (87,88 %), а при неішемічному поряд з нею відмічені оклюзії гілок ЦВС 2-го (34,18 %) і 3-го (12,66 %) порядків.

3. За часом 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 і 2,7 раза відповідно).

4. За наявністю оклюзії всі показники ОСТ, які було визначено на момент встановлення оклюзії, були вищими, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ), що відображало розвиток набряку сітківки. Ознакою ішемічного типу порівняно з неішемічним виявилися суттєво більші значення показників ОКТ починаючи з терміну 30–60 діб.

5. Дискримінантний аналіз показав, що тип оклюзії визначали вік, нижча гострота зору й 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 і віком мала точність прогнозу 82,5 %.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз: аналітично-статистичний посібник. К., 2013. 239 с.
2. Риков С.О., Венедиктова О.А. Окклюзії судин сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу. Архів офтальмології України. 2018. 2. 32–38.
3. Риков С.О., Венедиктова О.А. Окклюзії судин сітківки після кардіохірургічних втручань: 6 місяців спостереження. Архів офтальмології України. 2018. 3. 32–36.
4. Nenekidis I., Pournaras C., Tsironi E., Tsilimangas N. Vision impairment during cardiac surgery and extracorporeal circulation: current understanding and the need for further investigation. *Acta Ophthalmologica*. 2012. 90(3). 168–72.
5. Rainio A., Hautala N., Pelkonen O. Risk of retinal microembolism after off-pump and on-pump coronary artery bypass surgery. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2007. 48. 773–9.
6. Nuttall G., Garrity J. Risk factors for ischaemic optic neuropathy after cardiopulmonary bypass: a matched case /control study. *Anesth. Analg.* 2001. 93. 1410–6.
7. Rogers S., McIntosh R.L., Cheung N., Lim L., Wang J.J., Mitchell P. International Eye Disease Consortium. The prevalence of retinal vein occlusion: Pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010. 117. 313–9.
8. Cugati S., Wang J.J., Rochtchina E., Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch. Ophthalmol.* 2006 May. 124(5). 726–32.
9. Астахов Ю.С., Тульцева С.Н. Окклюзии вен сетчатки: методические рекомендации. СПб.: Эко-Вектор, 2017. 82 с.
10. 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.
11. Shapira O., Kimmel W., Lindsey P., Shahian D. Anterior ischemic optic neuropathy after open heart operations. *Ann. Thorac. Surg.* 1996. 61. 660–6.
12. Paunel-Görgülü A., Wacker M., El Aita M., Hassan S., Schlachtenberger G., Deppe A., Choi Y.H., Kuhn E., Mehler T.O., 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.
13. Brettner F., Chappell D., Schwartz L., Lukasz A., Kümpers P., Becker B.F., 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). 354–368. doi: 10.1159/000480431.
14. Feng J., Liu Y., Singh A.K., Ehsan A., Sellke N., Liang J., Sellke F.W. 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.
15. Jongman R.M., Zijlstra J.G., Kok W.F., van Harten A.E., Mariani M.A., Moser J., Struys M.M., Absalom A.R., Molema G., Scheeren T.W., 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.0000000000000190.
16. Warren O.J., Smith A.J., Alexiou C., Rogers P.L., Jawad N., Vincent C., Darzi A.W., 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.
17. Rossaint J., Berger C., Van Aken H., Scheld H.H., Zahn P.K., 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.

Отримано/Received 18.12.2019

Рецензовано/Revised 03.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 16.01.2020 ■

Рыков С.А., Венедиктова О.А., Могилевский С.Ю.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.А. Шупика МЗ Украины, г. Киев, Украина

## Особенности окклюзий сосудов сетчатки после кардиохирургических операций с использованием искусственного кровообращения

**Резюме. Актуальность.** Несмотря на высокую эффективность кардиологических операций с использованием искусственного кровообращения (ИК), достаточно часто возникают осложнения со стороны ЦНС и органа зрения. К последним относится и окклюзия сосудов сетчатки, в частности центральной вены (ЦВС) и ее ветвей. **Целью** данного исследования было установить особенности окклюзий

ЦВС и ее ветвей после кардиохирургических вмешательств с применением ИК. **Материалы и методы.** В исследование отобраны данные 137 глаз (126 пациентов, основная группа) с окклюзией ЦВС или ее ветвей после операций с ИК. В контроле (18 глаз; 9 пациентов) окклюзии сосудов сетчатки не было. Пациенты осматривались офтальмологом после кардиохирургического вмешательства на протяжении

180 дней. Типы окклюзий вен сетчатки (неишемический и ишемический) оценивали согласно международной классификации S. Bloom и A. Brucker (1991). Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). **Результаты.** Неишемический тип был установлен в 96 (70,0 %) случаях окклюзии, ишемический — в 41 (30,0 %). По возрасту и полу разницы между этими пациентами не было, соотношение мужчин и женщин составило 1 : 1. Частота окклюзии ветвей ЦВС преобладала над частотой окклюзии ЦВС в соотношении 5 : 1. По анатомической локализации преобладала верхнетемпоральная окклюзия (58,33 % — при неишемическом типе, 65,85 % — при ишемическом). При ишемическом типе преобладала окклюзия ветвей 1-го порядка (87,88 %), а при неишемическом типе кроме нее отмечены окклюзии ветвей ЦВС 2-го (34,18 %) и 3-го (12,66 %) порядков. При наличии окклюзии все показатели оптической когерентной томографии были

выше контрольных ( $p < 0,05$ ), что отражало развитие отека сетчатки и в большей степени было выражено при ишемическом типе начиная с 30–60 суток наблюдения. Дискриминантный анализ показал, что тип окклюзии определяли возраст, меньшая острота зрения, порядок окклюзии ветвей ЦВС и увеличение объема сетчатки по данным оптической когерентной томографии. Регрессионная модель прогноза типа окклюзии по остроте зрения, порядку окклюзии ветвей ЦВС и возрасту имела точность 82,5 %. **Выводы.** В данном исследовании представлена клиническая характеристика неишемического и ишемического типа окклюзии вен сетчатки, выявленных в течение 180 суток после кардиохирургических вмешательств с ИК, и показаны различные механизмы ее формирования на ранних и поздних сроках.

**Ключевые слова:** окклюзии сосудов сетчатки; кардиохирургические операции; искусственное кровообращение; осложнения

S.O. Rykov, O.A. Venediktova, S.Yu. Mogilevskyy

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Features of retinal vascular occlusion after cardiac surgeries using artificial blood circulation

**Abstract. Background.** Despite the high efficiency of cardiac surgeries using artificial circulation, complications in the central nervous system and the organ of vision are quite often. The latter include retinal vascular occlusion, in particular of central retinal vein or its branches. The purpose of this study was to establish the clinical features of retinal vascular occlusion after cardiac surgeries using artificial circulation. **Materials and methods.** The study materials were 137 eyes (126 patients, the main group) with occlusion of the central retinal vein or its branches after cardiac surgery with artificial circulation. In the control group (18 eyes; 9 patients), there was no retinal occlusion. Patients were examined by an ophthalmologist within 180 days after cardiac surgery. The types of retinal vein occlusion (non-ischemic and ischemic) were evaluated according to the international classification of S. Bloom and A. Brucker (1991). Statistical data processing was performed using Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). **Results.** Non-ischemic type was detected in 96 (70.0 %) cases of occlusion, ischemic type — in 41 (30.0 %). There were no differences in terms of age and gender between these patients; the male/female ratio was 1 : 1. The frequency of occlusion of central retinal vein branches exceeded the incidence of central retinal vein occlusion — the ratio was 5 : 1. In terms of anatomic localization, the

upper temporal occlusion dominated (58.33 % for non-ischemic type and 65.85 % — for ischemic). In the ischemic type, occlusion of the branches of the first order (87.88 %) was predominant, and in the non-ischemic type, the occlusions of the branches of the second (34.18 %) and third (12.66 %) orders were also noted. In the presence of occlusion, all optical coherence tomography parameters were higher than that of controls ( $p < 0.05$ ), which reflected the development of retinal edema and was more pronounced in the ischemic type starting from 30–60 days. Discriminant analysis showed that the type of occlusion was determined by age, lower visual acuity, the order of occlusion of the central retinal vein branches and increased retinal volume according to optical coherence tomography. The regression model for the prediction of occlusion type by visual acuity, the order of occlusion of central retinal vein branches and age had an accuracy of 82.5 %. **Conclusions.** This study provided a clinical description of the non-ischemic and ischemic types of retinal vein occlusion detected within 180 days after cardiac surgery with artificial circulation and showed the possibility of different mechanisms of its formation in the early and late terms.

**Keywords:** retinal vascular occlusion; cardiac surgeries; artificial circulation; complications