

ASSOCIATION OF CLINICAL COURSE OF HEART FAILURE WITH INTERLEUKIN LEVELS IN PATIENTS WITH NON-TOXIC GOITER

Pyvovar S. M., Rudyk Yu. S., Lozyk T. V., Krotova O. B., Galchinska V. Yu., Chenchik T. O.

Abstract. Heart failure (HF), as the final stage of the cardiovascular continuum, is associated with high mortality in most countries of the world. It is known that concomitant diseases and dynamics of a number of hormones, biomarkers, including interleukins (IL), are associated with the course of HF. Some ILs have predictive value that exceeds the accuracy of traditional risk markers. Non-toxic goiter (NTG) is one of the most common thyroid pathologies in our country. ILs play a role in the development of thyroid pathology. We know about the correlation with cytokines and serum levels of thyroid hormones. A study by scientists from Poland showed that human thyrocytes can synthesize ILs that activate T and B lymphocytes. The authors demonstrated that in patients with NTG there is an increase in the concentration of proinflammatory IL. It is possible to assume that there are certain features of the influence of IL on the course of HF in patients with NTG.

Objective: to study the relationship of the clinical course of heart failure (HF) in patients with non-toxic goiter (NTG) with blood levels of interleukins (IL).

Object and research methods. 354 patients with heart failure on the background of post-infarction atherosclerosis were included. In 205 (57.9 %) patients, NS was diagnosed. The levels of tumor necrosis factor- α (TNF α), IL-1 β , IL-4, IL-6, TSH, T_{3f} and T_{4f} were determined. Echocardiography and ultrasound of the thyroid gland (TG) were performed. The course of HF for 2 years was studied.

Results. Compared with the data in the reference group, patients with heart failure have higher levels of TNF α (by 38.8 %, $p < 0.0001$), IL-6 (by 116.4 %, $p < 0.0001$) and low the concentration of IL 4 (by 27.3 %, $p < 0.0001$), as well as a larger value of the ratio of IL-1 β /IL-4 (by 37.9 %, $p < 0.0001$). Patients with heart failure in combination with low triiodothyronine syndrome (LTS) and NTG have significantly lower levels of IL-1 β (by 21.9 %, $p = 0.03$) and IL-4 (by 11.5 %, $p = 0.04$). Patients without NTG who died within two years of observation had a higher level of TNF α (by 29.2 %, $p = 0.01$), and patients with a combined endpoint (CEP) tended to increase the content of IL-1 β (by 16.6 %, $p = 0.05$). In patients with heart failure and with NG who had re-hospitalization, the level of IL-4 was significantly lower (by 14.4 %, $p = 0.04$), compared with that in patients with a favorable course of heart failure. A similar pattern was found in patients who had CEP (by 14.4 %, $p = 0.02$).

Conclusions. Interleukin levels may be associated with HF in patients with NTG. Patients with the above pathologies in combination with TNF have significantly lower levels of IL-1 β and IL-4. In patients with HF in combination with NTG with re-hospitalization or CEP, the level of IL-4 is significantly lower. Patients without NTG who died had a higher level of TNF α , and patients with CEP tended to increase the content of IL-1 β .

Key words: heart failure, non-toxic goiter, low T3 syndrome, tumor necrosis factor, interleukins, the course of the disease.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.

Стаття надійшла 05.02.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2020-1-155-193-199

УДК 616.145.154-065.6+617.7-07-06:[616.126.32:616.132:616.132.2]

Риков С. О., Венедіктова О. А.

МАРКЕРИ ВИНИКНЕННЯ ОКЛЮЗІЇ ВЕН СІТКІВКИ ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ З ВИКОРИСТАННЯМ ШТУЧНОГО КРОВООБИГУ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ)
Olga_eye@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом НДР кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (№ державної реєстрації 0116U002821, 2016-2020 рр.).

Вступ. Оклюзія вен сітківки займає друге місце після діабетичної ретинопатії в світі серед судинних причин втрати зорових функцій [1] та п'яте місце серед причин, що викликають монокулярну сліпоту [2]. За поєднаними даними популяційних досліджень в США, Європі, Азії і Австралії близько 16,4 мільйона дорослого населення мають оклюзію вен сітківки з середньою розповсюдженістю 5,2 на 1000 населення [3]. За даними Гутенберзького дослідження поширеність оклюзії вен сітківки склала

0,40%, а чоловіки в 1,7 рази частіше страждали від цієї патології, ніж жінки [4].

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 [5]. 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%) [4]. 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).

З іншого боку, в літературі описано випадки розвитку оклюзій вен сітківки після виконання кардіологічних операцій, особливо з використанням штучного

кровообігу (ШК) [6,7]. За даними авторів періопераційні ускладнення зору, що пов'язані з серцевою хірургією, є рідкісним, серйозним ускладненням [8,9]. 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) [10] 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 [11]. Наявність ендотеліальної дисфункції у пацієнтів після кардіохірургічних операцій з використанням ШК було показано [12]. 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 [13]. Останній є клітинно-специфічним представником сімейства кадгерінових білків, що регулює з'єднання ендотеліальних адгезивів [14,15].

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.

Мета дослідження – визначити зв'язок 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.

Об'єкт і методи дослідження. Кардіохірургічні операції були проведені в спеціалізованих кардіохірургічних закладах м. Києва, де є можливість проводити втручання з використанням апарату штучного кровообігу (Національному інституту хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова, ДУ «Інститут серця МОЗ України», Національному інституті 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: ішемічна хвороба серця з різним ступенем облітерації коронарних артерій, гіпертонічна хвороба, набуті вади серця (недостатність мітрального або аортального клапанів, комбінована патологія мітрального і аортального клапанів), аневризма аорти. Всім пацієнтам виконувалися кардіохірургічні втручання з застосуванням ШК: ізольоване аортокоронарне шунтування, протезування (пластика) кла-

панів серця, видалення аневризми аорти та їх комбінації.

Всього обстежено 233 ока (174 пацієнта), яких було розподілено на три групи. В основну групу увійшли 137 очей (126 пацієнтів), на 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 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%). Забір крові для подальшого імуноферментного дослідження у пацієнтів основної групи відбувався на момент постановки діагнозу оклюзії вен сітківки.

У якості групи порівняння залучено дані обстеження 86 очей (43 пацієнта), які протягом всього терміну спостереження не мали оклюзії судин 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%). Забір крові у пацієнтів групи порівняння проводився у відповідний термін спостереження. Якщо протягом 180 днів у пацієнта діагностувалася оклюзія судин сітківки, даний пацієнт виключався з групи порівняння (переходив в основну групу).

У якості контролю залучено дані обстеження 10 очей (5 пацієнтів), які мали ту саму ступінь та тривалість основного захворювання, показання до операції з ШК, але були обстежені до операції. Забір крові проводився до проведення оперативного втручання. Протягом 180 діб після операції у цих пацієнтів оклюзії судин сітківки не було виявлено.

Офтальмологічні обстеження виконували через 2, 7, 30, 60, 90 та 180 діб після кардіохірургічного втручання. Всім хворим проводили такі обстеження: візометрія, тонометрія, статична периметрія Humphrey, біомікроскопія, офтальмоскопія, спектральна оптична когерентна томографія (ОКТ), ОКТ-ангіографія. Оптичну когерентну томографію виконували за допомогою спектрального оптичного томографа Revo Nx Optopol (аксіальна розподільна здатність приладу – 5 мкм) за допомогою протоколу сканування Retina 3D для дослідження макулярної товщини. ОКТ-ангіографія виконувалась в режимі Retina Angio 3*3 та 6*6 мм за допомогою приладу Revo Nx Optopol для оцінки стану поверхневого, глибокого судинних сплетень сітківки та хоріокапілярів. Типи оклюзій вен сітківки (неішемічний і ішемічний) оцінювались згідно міжнародної класифікації Bloom S. і Brucker A. (1991).

Вміст IL-6, IL-8 і 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 Зяблицева С. В.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програми Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). Оцінювали характеру розподілу даних вибірки за тестами Колмогорова-Смирнова і хі-квадрат (χ^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 χ^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.

Результати дослідження та їх обговорення. За віком і статтю групи пацієнтів не відрізнялися: у основній групі вік 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 ($p = 0,318$); співвідношення чоловіки/жінки у всіх групах дорівнювало 1:1. З числа спостережень оклюзії вен сітківки після ШК в основній групі ($n=137$), неішемічний тип оклюзії був встановлений у 96 (70,0%), ішемічний – у 41 (30,0%).

Таблиця 1 – Вміст в крові IL-6, IL-8 і VE-C по групах

Показники	IL-6, пг/мл	IL-8, пг/мл	VE-C, нг/мл
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: формат зображення даних: Me (Q₁; Q₃) – медіана, 1-й і 3-й кватилі; H – критерій Крускала-Уолліса; p – вірогідність між-групових порівнянь.

В результаті перевірки характеру розподілу значень вмісту в крові інтерлейкінів та VE-C було встановлено, 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 кватилі (Q₁; Q₃). У **таблиці 1** наведено результати визначення інтерлейкінів і VE-C у групах пацієнтів.

У основній групі вміст у крові обох інтерлейкінів і VE-C був максимальними. Так вміст IL-6 перевищував контрольний у 2,6 рази ($p < 0,001$) та такий у групі порівняння – у 2,1 рази ($p < 0,001$). Також він був хоч і не значно, але статистично значуще вищим за контрольний у групі порівняння (у 1,2 рази; $p = 0,006$).

Вміст IL-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 IL-8 варіаційні ряди суттєво перекривалися (**див. табл. 1**), отже, вочевидь необхідна була додаткова стратифікація пацієнтів.

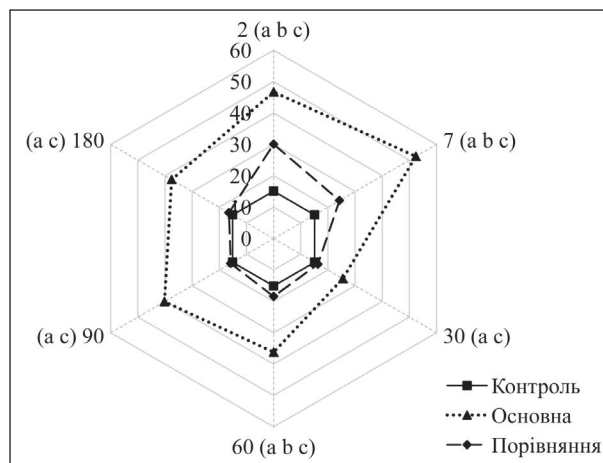


Рисунок 1 – Вміст в крові IL-6 по термінах після операції. По осях діаграми відкладено медіани показника в пг/мл. а і b – вірогідні відмінності показників основної групи і групи порівняння у зіставленні з контрольною групою ($p < 0,05$); c – вірогідні відмінності при порівнянні показників основної групи і групи порівняння ($p < 0,05$).

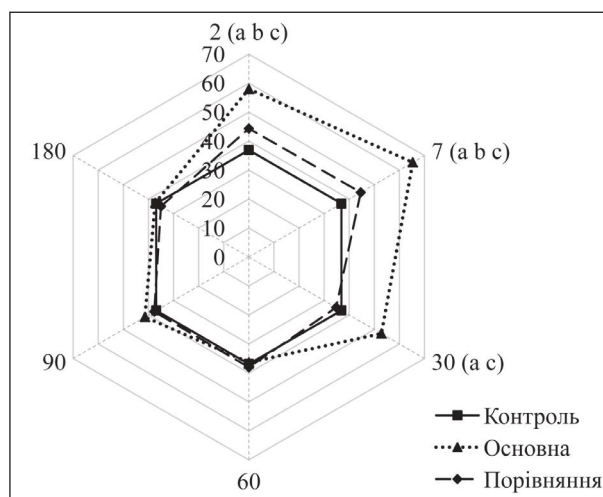


Рисунок 2 – Вміст в крові IL-8 по термінах після операції. По осях діаграми відкладено медіани показника в пг/мл. а і b – вірогідні відмінності показників основної групи і групи порівняння у зіставленні з контрольною групою ($p < 0,05$); c – вірогідні відмінності при порівнянні показників основної групи і групи порівняння ($p < 0,05$).

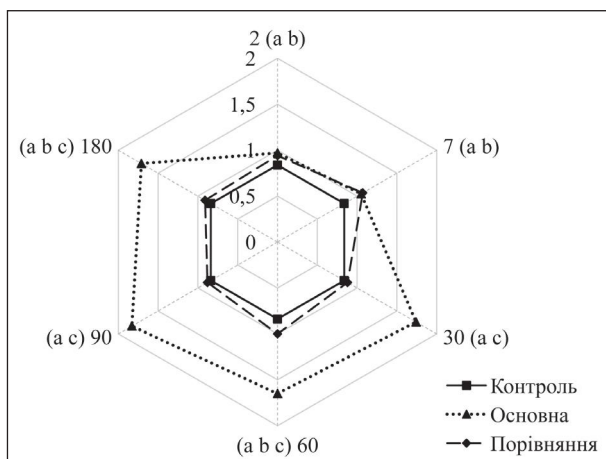
Вміст VE-C також був більшим у основній групі (у 1,9 рази за контроль і у 1,7 рази за групу порівняння; $p < 0,001$). Його вміст у групі порівняння значуще перевищував контрольний у 1,1 рази ($p = 0,002$).

Стратифікацію пацієнтів по групах було проведено за термінами спостереження. На **рисунках 1-3** наведені такі порівняння.

Вміст IL-6 (**рис. 1**) у 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 IL-6 достеменно перевищував контрольний тільки у ранні терміни – на 2 і 7 добу.

При порівнянні вмісту IL-6 у пацієнтів основної групи у залежності від типу оклюзії різниці між неішемічним і ішемічним типами на всіх термінах спостереження встановлено не було.

Вміст IL-8 (**рис. 2**) в основній групі на ранніх термінах спостереження (до 30 днів) значуще перевищував такий у контролі та групі порівняння (у 1,4-1,8 рази;



Рисунк 3 – Вміст в крові VE-C по термінах після операції. По осях діаграми відкладено медіани показника в нг/мл. а і b – вірогідні відмінності показників основної групи і групи порівняння у зіставленні з контрольною групою (p<0,05); c – вірогідні відмінності при порівнянні показників основної групи і групи порівняння (p<0,05).

p<0,01). У групі порівняння вміст IL-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.

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.

Вміст VE-C (рис. 3) 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).

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 IL-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 (табл. 2), який показав наявність достеменного впливу (p<0,001) їх вмісту у крові на виникнення оклюзії.

Таблиця 2 – Результати відбору вірогідних маркерів, які впливали на виникнення оклюзії вен сітківки (за інтелектуальним аналізом)

Показник	F	p
IL-6	8,36	<0,001
IL-8	13,45	<0,001
VE-C	11,23	<0,001

Примітки: F – критерій Фішера; p – вірогідність відмінності від нульової гіпотези (p<0,05).

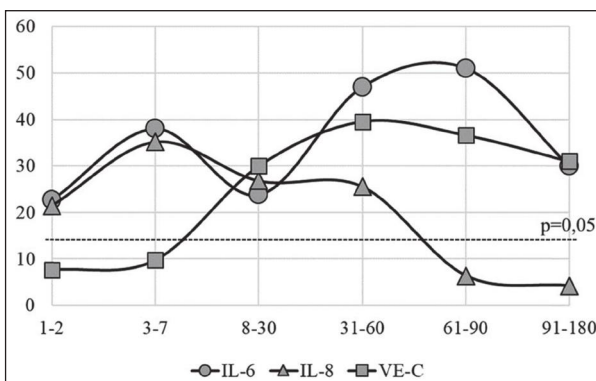
Таблиця 3 – Результати відбору вірогідних маркерів, які впливали на виникнення оклюзії вен сітківки на відповідному терміні (за інтелектуальним аналізом)

Термін (діб)	IL-6		IL-8		VE-C	
	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p
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: χ^2 – критерій Пірсона; p – вірогідність відмінності від нульової гіпотези (p<0,05).

Такий результат продиктував необхідність більш ретельного визначення впливу окремих маркерів по термінах виникнення оклюзії вен сітківки (табл. 3).

Проведення аналізу у такому ракурсі дозволило розподілити маркери за їх значущістю за термінами виникнення оклюзії. Так, IL-6 мав значення на всіх термінах, IL-8 – з 2 до 60 доби, а VE-C – з 30 доби. Такі результати показали певну спадкоємність впливу маркерів: IL-8 на початкових термінах, а VE-C – на пізніх, при наявності постійного впливу IL-6. На термінах 30 і 60 діб всі маркери мали значення. Цю різницю добре ілюструє рисунок 4.



Рисунк 4 – Вірогідність впливу вмісту в крові маркерів на розвиток оклюзії вен сітківки за термінами їх виникнення (за інтелектуальним аналізом). По горизонтальній осі відображені терміни спостереження, по вертикальній – значення критерію Пірсона (χ^2); пунктирною лінією позначена межа вірогідності (p=0,05).

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.

Отримані нами дані, в цілому, узгоджувалися із наявними в літературі [10,12,16,17], 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) [18]. 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 [10,13,17]. Залучення до запального інтерлейкінового каскаду IL-6 має значення для збільшення проникності судин та рекрутування нейтрофілів [10], а сироватковий рівень IL-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 IL-6 значуще перевищував контроль на 2 і 7 добу спостереження.

Існує думка, що ШК призводить до розвитку системної запальної відповіді та на коротких термінах (до однієї доби після операції) не призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції [19]. Це твердження автори ґрунтують на виявленому збільшенні рівнів у крові прозапальних цитокінів та відсутності реакції з боку молекул міжклітинної адгезії – E-селектину, VE-C і ICAM-1 [19].

З іншого боку, після операції ШК визначили значне підвищення рівнів у крові IL-6, ICAM-1 і p-селектину, що гальмувалося на тлі використання нестероїдного протизапального засобу – блокатору циклооксигенази, що вказувало на важливість запальної відповіді та можливість її корекції в умовах ШК [16].

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 [17]. Нами показана роль підвищення вмісту IL-6 і IL-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 оклюзії судин сітківки. Особливо це стосувалося IL-6, вплив якого на розвиток оклюзії тривав і на ранніх, і на пізніх термінах (до 180 діб).

Каскад запальних реакцій призводить до надмірного рекрутування нейтрофілів з кровообігу внаслідок активації запальних цитокінів після ШК [20]. Механізм такого рекрутування полягає у гальмуванні повільного лейкоцитарного роллінгу на адгезивних комплексах E-селектин/ICAM-1 і P-селектин/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 IL-8. Отже, ШК анулює опосередкований селектинами повільний роллінг лейкоцитів, порушуючи внутрішньоклітинну передачу сигналів, але посилює рекрутування лейкоцитів внаслідок їх зупинки і трансміграції, що викликане 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 [12,13,21]. 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 [21]. 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 призводить 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 [13]. ШК в експерименті збільшував прояви запалення, вміст прозапальних цитокінів (IL-1 β 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 [22].

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 оклюзії вен сітківки пов'язано із значною активацією зазначених патологічних процесів.

У динаміці післяопераційного періоду виникнення оклюзії має різний патогенез – гостре запалення на ранніх термінах і розвиток вторинної ендотеліальної дисфункції – на пізніх. Це відображає 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. Проведення кардіохірургічної операції 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 оклюзії вен сітківки вміст цих маркерів був збільшений більш суттєво (у 1,7-2,6 рази; $p < 0,001$). Вміст IL-8 суттєво не відрізнявся від контролю в обох групах.

2. За термінами виникнення оклюзії вміст IL-6 був збільшеним постійно, але без оклюзії – тільки на 2 і 7 добу спостереження. Вміст IL-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.

3. Проведення математичного аналізу дозволило розподілити маркери за їх значущістю за термінами виникнення оклюзії: IL-6 мав значення на всіх тер-

мінах, 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.

Перспективи подальших досліджень даної проблеми представляються в подальшому вивченні нових ланок патогенезу оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу і на основі цього розробки нових методів їх профілактики та лікування.

Література

1. Yuzurihara D, Iijima H. Visual outcome in central retinal and branch retinal artery occlusion. *Jpn J Ophthalmol.* 2004 Sep-Oct;48(5):490-2.
2. 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.
3. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, 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.
4. Ponto KA, Elbaz H, Peto T, Laubert-Reh D, Binder H, Wild PS, et al. 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
5. Ceruti P, Tosi R, Marchini G. Simultaneous bilateral retinal detachment following coronary artery bypass graft: case report. *Eur J Ophthalmol.* 2007 Sep-Oct;17(5):860-3.
6. 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):168-72.
7. Nuttall G, Garrity J. Risk factors for ischaemic optic neuropathy after cardiopulmonary bypass: a matched case /control study/. *Anesth Analg.* 2001;93:1410-6.
8. 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
9. 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.
10. Kowalik MM, Lango R, Siondalski P, Chmara M, Brzeziński M, Lewandowski K, et al. 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
11. Paunel-Görgülü A, Wacker M, El Aita M, Hassan S, Schlachtenberger G, Deppe A, et al. 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
12. Brettner F, Chappell D, Schwartz L, Lukasz A, Kümpers P, Becker BF, et al. 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
13. 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
14. 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
15. Orsenigo F, Giampietro C, Ferrari A, Corada M, Galaup A, Sigismund S, 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
16. Tsakiridis K, Zarogoulidis P, Vretzakis G, Mikroulis D, Mpakas A, Kesisis G, et al. Effect of lornoxicam in lung inflammatory response syndrome after operations for cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Dis.* 2014 Mar;6(1):7-20. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.30
17. Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, Rogers PL, Jawad N, Vincent C, et al. 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
18. Rykov SO, Venediktova OA. Oklyuziyi sudyn sitkivky pislya kardiokhirurhichnykh vtruchan z vykorystannyam shtuchnoho krovoobihu. *Arkhiv oftalmolohiyi Ukrainy.* 2018;2:32-8. [in Ukrainian].
19. Jongman RM, Zijlstra JG, Kok WF, van Harten AE, Mariani MA, Moser J, et al. 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
20. Rossaint J, Berger C, Van Aken H, Scheld HH, Zahn PK, Rukosujew A, et al. 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
21. Feng J, Liu Y, Singh AK, Ehsan A, Sellke N, Liang J, et al. Effects of diabetes and cardiopulmonary bypass on expression of adherens junction proteins in human peripheral tissue. *Surgery.* 2017 Mar;161(3):823-9. DOI: 10.1016/j.surg.2016.08.057
22. 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

МАРКЕРИ ВИНІКНЕННЯ ОКЛЮЗІЇ ВЕН СІТКІВКИ ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ З ВИКОРИСТАННЯМ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ

Риков С. О., Венедіктова О. А.

Резюме. У дослідженні, яке включало 137 очей (126 пацієнтів, основна група) з оклюзією вен сітківки (ОВС) після кардіохірургічних операцій з використанням штучного кровообігу (ШК) визначали зв'язок маркерів запалення (IL-6 та IL-8) та ендотеліальної дисфункції (VE-C) як можливих чинників виникнення ОВС. Група порівняння – 86 очей (43 пацієнта), які протягом всього терміну спостереження (180 днів після операції) не мали ОВС. Контрольну групу склали 10 очей (5 пацієнтів) без ОВС, які були обстежені до операції. В результаті після операцій з ШК підвищувався вміст 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 цих маркерів був збільшений більш суттєво (у 1,7-2,6 рази; $p < 0,001$). Вміст IL-8 суттєво

не відрізнявся від контролю в обох групах. За термінами виникнення оклюзії вміст IL-6 був збільшеним постійно, але без ОВС – тільки на 2 і 7 добу спостереження. Вміст IL-8 був більшим при виникненні ОВС 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). Для виникнення ОВС на всіх термінах мав значення IL-6, з 2 до 60 доби – IL-8, а з 30 доби – VE-C. На термінах 30 і 60 днів всі маркери мали значення, що відображає первинний пошкоджуючий вплив запалення і приєднання на цих термінах ендотеліальної дисфункції та обумовлює необхідність різних діагностичних та лікувальних підходів до ведення таких хворих.

Ключові слова: оклюзія вен сітківки, штучний кровообіг, IL-6, IL-8, VE-кадгерін.

МАРКЕРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОККЛЮЗИИ ВЕН СЕТЧАТКИ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Рыков С. А., Венедиктова О. А.

Резюме. В исследовании, которое включало 137 глаз (126 пациентов, основная группа) с окклюзией вен сетчатки (ОВС) после кардиохирургических операций с использованием искусственного кровообращения (ИК) определяли связь маркеров воспаления (IL-6 и IL 8) и эндотелиальной дисфункции (VE-C) как возможных факторов возникновения ОВС. Группа сравнения – 86 глаз (43 пациента), которые в течение всего срока наблюдения (180 дней) не имели ОВС. Контрольную группу составили 10 глаз (5 пациентов) без окклюзии, которые были обследованы до операции. В результате после операций с ИК увеличилось содержание в крови IL-6 и VE-C в 1,1-1,2 раза ($p < 0,05$) в сравнении с уровнем до операции. При наличии окклюзии вен сетчатки содержание этих маркеров было увеличено более существенно (в 1,7-2,6 раз; $p < 0,001$). Содержание IL-8 существенно не отличалось от контроля в обеих группах. По срокам возникновения окклюзии содержание IL-6 было увеличенным постоянно, а без окклюзии – только на 2 и 7 сутки. Содержание IL-8 было выше при возникновении окклюзии в срок до 30 суток, а содержание VE-C существенно (в 2,0-2,2 раз; $p < 0,001$) превышало контроль на поздних сроках (после 30 суток). Для возникновения окклюзии на всех сроках имел значения IL-6, с 2 до 60 суток – IL-8, а с 30 суток – VE-C. На сроках 30 и 60 суток все маркеры имели значение, что отражает первичное повреждающее влияние воспаления и присоединения на этих сроках эндотелиальной дисфункции и обуславливает необходимость различных диагностических и лечебных подходов к ведению таких больных.

Ключевые слова: окклюзия вен сетчатки, искусственное кровообращение, IL-6, IL-8, VE-кадгерин.

MARKERS OF APPEARANCE OF RETINAL VEIN OCCLUSION AFTER CARDIOSURGICAL INTERVENTIONS USING ARTIFICIAL BLOOD CIRCULATION

Rykov S. O., Venediktova O. A.

Abstract. The main reasons for the development of retinal vein occlusion after cardiac surgery using artificial blood circulation (AC) is acute inflammation that occurs during and immediately after surgery and endothelial dysfunction.

Aim of this study: to establish a relationship between markers of inflammation (IL-6 and IL-8) and endothelial dysfunction (VE-C) as possible factors for the occurrence of retinal vein occlusion after cardiac surgery using AC.

Object and methods. The study included data from examination of 137 eyes (126 patients, the main group) with retinal vein occlusion after surgery with AC. The comparison group included examination data of 86 eyes (43 patients), which during the entire observation period (180 days) did not have retinal vascular occlusion. The control group consisted of 10 eyes (5 patients) without occlusion, which were examined before surgery. Patients were examined by an ophthalmologist 2, 7, 30, 60, 90 and 180 days after cardiac surgery. The content of IL-6, IL-8 and VE-C in blood serum was determined by enzyme immunoassay (Bender Medsystems, Austria). Statistical data processing was performed using the Statistica 10 software (StatSoft, Inc., USA).

Results. Cardiac surgery using AC contributed to an increase in blood levels of IL-6 and VE-C in 1.1-1.2 times ($p < 0.05$) compared with the level before the operation. In the presence of retinal vein occlusion, the content of these markers was increased more significantly (1.7–2.6 times; $p < 0.001$). The content of IL-8 did not differ significantly from the control in both groups. In terms of the occurrence of occlusion, the content of IL-6 was constantly increased, and without occlusion, only on the 2nd and 7th day. The content of IL-8 was higher when occlusion occurred up to 30 days, and the content of VE-C significantly (2.0-2.2 times; $p < 0.001$) exceeded the control in the later stages (after 30 days). For the occurrence of occlusion at all periods, IL-6 was important, from 2 to 60 days – IL-8, and from 30 days – VE-C. At 30 and 60 days, all markers were significant, which reflects the primary damaging effect of inflammation and endothelial dysfunction on these dates.

Conclusions. In the postoperative period after cardiac surgery with AC, retinal vein occlusion has a different pathogenesis – acute inflammation in the early stages and secondary endothelial dysfunction – in the late ones, which necessitates various diagnostic and therapeutic approaches to the management of such patients.

Key words: retinal vein occlusion, artificial blood circulation (cardiopulmonary bypass), IL-6, IL-8, VE-cadherin.

Рецензент – проф. Безкорвайна І. М.

Стаття надійшла 06.02.2020 року