

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Ковальчук Наталія Ярославівна

УДК: 617.735-06:616.13-007.272:616.126.3-089.168.1]-07-037

ДИСЕРТАЦІЯ

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ОКЛЮЗІЙ АРТЕРІЙ СІТКІВКИ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ НА КЛАПАНАХ СЕРЦЯ

22 – Охорона здоров'я

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

(підпис, ініціали та прізвище здобувача) Н.Я. Ковальчук

Науковий керівник: Панченко Юлія Олександрівна, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Ковальчук Н.Я. Оптимізація діагностики та прогнозування оклюзій артерій сітківки після хірургічних втручань на клапанах серця. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина», 22 – «Охорона здоров'я». – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2025.

Дисертація присвячена вирішенню актуального завдання сучасної офтальмології - оптимізації діагностики та прогнозування оклюзій артерій сітківки після хірургічних втручань на клапанах серця шляхом вивчення ролі компонентів плазміноген/плазмінової системи та матриксних металопротеаз. Була сформована концепція реалізації механізмів судинної оклюзії під час кардіохірургічних втручань та пластики клапанів серця, що визначає потенційні точки терапевтичного впливу для запобігання активації вказаних компонентів системи фібринолізу, ризику судинних оклюзій у пацієнтів із клапанною хворобою серця і розробки заходів профілактики післяопераційної втрати зору.

Важливими факторами ризику розвитку артеріальних оклюзій сітківки є серцево-судинні захворювання. Оклюзії артерії сітківки найчастіше пов'язані із запаленням судин, холестериновою емболією та підвищеною агрегацією тромбоцитів.

За поширеністю серед серцево-судинних захворювань клапанні вади займають третє місце після ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії. В Україні близько 0,4% населення мають набуті вади серця. Основним методом лікування набутих вад є оперативне втручання: своєчасна кардіохірургія дозволяє продовжити життя на десятки років у 75-80% пацієнтів. Огляд останніх літературних даних свідчить про зміну етіології клапанних вад. Більшу частину становлять особи з вадами дегенеративної етіології, а раніше – основною причиною набутих вад був

ревматизм (Frederick J. Schoen et al., 2016; Beohar N. et al., 2017; Coffey S. et al., 2017; Blaser MC. et al., 2021; Clift CL. et al., 2022). За даними Euro Heart Survey, серед набутих вад переважає патологія аортального (44,3%) та мітрального (34,3%) клапанів, комбіновані аортально-мітральні вади трапляються у 20,2% випадків, вади трьохстулкового клапану – в 1,2%. Сучасною тенденцією є зростання хірургічної активності щодо патології серця, тепер практично всі форми враження клапанів можуть бути хірургічно кориговані. Переважна більшість таких операцій проводиться в умовах штучного кровообігу та «відкритим шляхом» – через серединний розріз грудини. Проте, активно впроваджуються різні види хірургії з/та без застосування штучного кровообігу, малоінвазивні та через стегову артерію (транскатетерна заміна аортального клапана). Хірургічні втручання часто проводяться на фоні ішемічної хвороби серця, фібриляції передсердь, стенозу сонних артерій (Sacco RL. et al., 2013). Тобто, це група пацієнтів із підвищеним ризиком ускладнень, серед них і офтальмологічних. Розширюється вікова категорія оперованих осіб у зв'язку з постарінням популяції кардіохірургічних пацієнтів. Оскільки, очна артерія є першою внутрішньочерепною гілкою внутрішньої сонної артерії, слід розглядати, що гострі порушення мозкового кровообігу, втрата зору внаслідок оклюзій судин сітківки та ішемічні враження зорового нерва можуть поєднуватись у пацієнтів з високим ризиком ускладнень.

Ретинальна та церебральна емболія у пацієнтів з вадами серця може відбуватись в до-, інтра- та постопераційному періодах. В фокусі запланованої роботи досліджуваними є інтраопераційні та постопераційні емболії артерій сітківки. В інтраопераційному періоді емболія носить змішаний характер. Субстратом для емболів можуть бути мікротромби, що сформувались в результаті контакту з матеріалами апарату штучного кровообігу (ШК), газові міхурці, краплі жиру, денатурований білок, частини пластичного матеріалу, кальцинати чи холестеринові кристали бляшок каротидних судин та аорти, дегенеративних кальцинованих змін клапанів

серця (Benjamin EJ. et al., 2017; Blaser MC. et al., 2021). В післяопераційному періоді джерелом емболії можуть бути протези клапанів серця. Окрім того, післяопераційний період характеризується високими (близько 75%) ризиками ускладнень у випадку протезування клапанів механічними чи біологічними протезами.

За даними досліджень LaFond E, Bakker J. (2023), джерелом емболії, як причини оклюзії центральної артерії сітківки чи гілки ЦАС є бляшки сонних артерій, аорти та/або дегенеративний кальцинований матеріал клапанів серця (частіше аортального, мітрального). Також є дані, що 74% емболів сітківки – холестеринові, 10,5% кальцинований матеріал і тільки 15,5% тромбоцито-фібрин (Singh S. et al., 2016). Кореляції кальцинуючої хвороби серця та атеросклеротичних змін сонних артерій, початкове звапнення клапанного апарату серця свідчать про значну ймовірність структурної патології зі сторони каротидного басейну.

Отже, клапанні вади серця підвищують ризики виникнення мікроемболій сітківки, а поєднання хірургічної корекції вад серця та аорто-коронарного шунтування значно збільшує ризики. Ускладнений каротидним стенозом, інсультами в анамнезі, діабетичною (збільшує ризики на 30-40%) та гіпертонічною ангіопатією, дегенеративними захворюваннями очного дна, статус кардіологічного пацієнта із клапанною патологією значно впливає на розвиток офтальмологічних ускладнень на фоні кардіохірургії.

Як діагностично-прогностичний маркер порушень фібринолізу та ризику розвитку патологій серцево-судинної системи ішемічного характеру, не втрачає актуальності вивчення інгібітору активатора плазміногену-1 (ІАП-1, англ. Plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) (Cesari M. et al., 2010; Kochtebane N. et al., 2014). Підвищений рівень PAI-1 асоціюється з широким спектром тромботичних станів та є одним з патогенетичних факторів розвитку серцево-судинних захворювань. Зростання концентрації PAI-1 спостерігається за розвитку атеросклерозу та може свідчити про

несприятливі деструктивні зміни атеросклеротичних бляшок, а отже, і посилювати ризик мікроемболій холестериновим та кальцинованим матеріалом. Іншим запобіжником протеолізу виступають плазмін-антиплазмінові комплекси- П- α 2-АП. Це необоротно утворений неактивний комплекс плазміну та його інгібітора α 2 – антиплазміну, є маркером активності фібринолітичної системи та маркером сумарної активації фібринолізу.

Важливу роль у деградації матриксу відіграє система матриксної металопротеази (ММР), яка активується безпосередньо фібрином, плазміном, або через їхнє пригнічення тканинних інгібіторів металопротеаз – ТІМР.

Необхідність дослідження сценарію подій, який передують артеріальній судинній оклюзії, актуалізує вивчення цих протеїнів у пацієнтів кардіохірургічного стаціонару. Залежність активності вказаних елементів від обсягу операційного втручання та післяопераційного ушкодження, створює підґрунтя вивчення компонентів плазміноген/плазмінової системи в групах пацієнтів, у яких розвинулося ускладнення та в тих, у кого не було оклюзії з метою з'ясування факторів прогнозування судинної оклюзії і можливого спрямування фармакологічних стратегій для запобігання розвитку ускладнень після кардіохірургічних втручань.

Мета дослідження Оптимізувати діагностику та прогнозування оклюзій артерій сітківки після хірургічних втручань на клапанах серця шляхом вивчення ролі компонентів плазміноген/плазмінової системи та матриксних металопротеаз.

Відповідно до мети дослідження були вирішені наступні **завдання**:

1. Вивчити частоту і клінічні особливості оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань у пацієнтів з клапанною хворобою серця в ранні (3-10 доба) та віддалені терміни спостереження (3 міс), у випадку виникнення ускладнень до 1 року.

2. Визначити системні фактори ризику розвитку оклюзій артерій

сітківки після кардіохірургічних втручань у пацієнтів із клапанною хворобою серця в ранні та віддалені терміни спостереження.

3. Вивчити діагностичну інформативність маркерів ліпідного метаболізму та показників гемограми як факторів ризику оклюзій артерій сітківки у пацієнтів із клапанною хворобою серця.

4. Вивчити діагностичну та прогностичну роль маркерів плазміноген/плазмінової системи у плазмі крові пацієнтів з оклюзією артерій сітківки після хірургічних втручань на клапанах серця.

5. Вивчити діагностичну та прогностичну роль матриксних металопротеаз (ММР-9) та інгібітору металопротеаз TIMP-3 у плазмі крові пацієнтів з оклюзією артерій сітківки після хірургічних втручань на клапанах серця.

6. Розробити концепцію реалізації механізмів активності елементів плазміноген/плазмінової системи та матриксних металопротеаз у пацієнтів із різними сценаріями післяопераційного стану.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше виявлені та обґрунтовані фактори ризику розвитку оклюзії артерій сітківки різної локалізації (гілки центральної артерії сітківки, центральної артерії сітківки, зі збереженою циліоретинальною артерією). До факторів високого ризику віднесено: вік пацієнта старше 60-ти років, виконання протезування клапанів механічними протезами класичним доступом із використанням штучного кровообігу. До факторів низького ризику віднесено: вік до 60 років, виконання пластики клапанів біологічними імплантатами із використанням міні-доступу або доступом через стегнову артерію.

Доповнено наукові данні про частоту та клінічні особливості оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань у пацієнтів з клапанною хворобою серця. Встановлено, що частота артеріальних оклюзій сітківки після проведених кардіохірургічних втручань протягом 1 року спостережень склала 11,12%. При аналізі типів артеріальних оклюзій

зафіксовано розвиток всіх типів оклюзій на 3 добу, на 10 добу та через 3 місяці спостерігалася тільки оклюзія ЦАС – 0,66% та 0,41% відповідно. Через 1 рік було діагностовано тільки оклюзію гілки ЦАС – 0,32%.

Вперше у пацієнтів із судинною оклюзією вивчений механізм активації плазміноген/плазмінової системи, у вигляді 3 кратного збільшення ІАП-1, зменшення П-а2-АП у 4-6 разів, активації MMP-9 у 2,5 рази на тлі незначного підвищення інгібітор TIMP-3. Цей стан системи підтверджує зниження фібринолізу на тлі активного тромбоутворення, що створює передумови до мікроемболій сітківки.

Вперше сформована концепція реалізації механізмів судинної оклюзії під час кардіохірургічних втручань та пластики клапанів серця. У пацієнтів віком більше 60 років, збільшення травматичної поверхні під час оперативного втручання, на тлі потенційного тромбоутворення, надмірно активує плазміноген/плазмінову систему. Висока функціональна активність плазміну та індивідуальна властивість сполучної тканини експресувати MMP-9, що поєднано із недостатньою активністю інгібітору металопротеаз TIMP-3, створює умови деградації судинного матриксу, який не утримує тромб для розчинення, а сприяє його відриву і подальшій оклюзії в судині меншого діаметру.

Практична значимість отриманих результатів.

Вперше показано, що лабораторні параметри ліпідограми не мали достовірної різниці у пацієнтів із оклюзією артерій сітківки на тлі оперативного втручання з приводу клапанної патології серця у порівнянні із показниками відносно здорових осіб аналогічного віку та статі.

Вперше виявлена невисока діагностична та прогностична цінність показників коагулограми, як патогенетичних чинників судинної емболії у пацієнтів кардіохірургічного стаціонару, яка, ймовірно, обумовлена антикоагулянтною терапією.

Розроблено і запропоновано в практику методику прогнозування розвитку оклюзій артерій сітківки у пацієнтів після кардіохірургічних

втручань на підставі дослідження вмісту в крові плазміну та індукованої протеолізом активності ММР-9.

Вперше показано, що для прогнозування виникнення мікроемболій сітківки у пацієнтів треба враховувати потенційну активність плазміну, фібрину, як чинників активації ММР. При широкому операційному полі, сукупність цих факторів буде сприяти швидкому відриву тромбу, замість його послідовному лізису у продукти деградації фібрину, і призводити до артеріальної оклюзії.

Розуміння сценаріїв реалізації механізмів емболічних ускладнень під час кардіохірургічних втручань та пластики клапанів серця відкривають потенційні точки терапевтичного впливу для запобігання активації вказаних компонентів системи фібринолізу, ризику судинних оклюзій у пацієнтів із клапанною хворобою серця і розробки заходів профілактики післяопераційної втрати зору.

Ключові слова: *оклюзія артерії сітківки, клапанна хвороба серця, плазміноген/плазмінова система, матриксні металопротеази, діагностика, прогнозування.*

Список публікацій здобувача за темою дисертації.

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Риков СО, Петренко ОВ, Ковальчук НЯ. Офтальмологічні втрати при хірургічній корекції клапанної хвороби серця. Архів офтальмології України. 2020;8(2):62-66.

<https://doi.org/10.22141/2309-8147.8.2.2020.209923>

2. Риков СО, Ковальчук НЯ, Дуфинець ВА. Лікування емболії гілки центральної артерії сітківки при комбінованому аортальному стенозі у віддаленому післяопераційному періоді». Архів офтальмології України. 2020;8(3):35-38

<https://doi.org/10.22141/2309-8147.8.3.2020.220453>

3. Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Фактори ризику розвитку оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань при клапанних вадах серця. Архів офтальмології України. 2023; 11 (3):31-35.

<https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.3.2023.340>

4. Натрус ЛВ, Ковальчук НЯ, Танасійчук ІС, Панченко ЮО. Роль компонентів плазміноген/плазмінової системи та матриксних металопротеаз у розвитку оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань. Офтальмологічний журнал. 2024; 6(521):33-39.

<https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202463339>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Риков СО, Петренко ОВ, Тодуров БМ, Ковальчук НЯ. Офтальмологічні перспективи у пацієнтів з вродженою вадою аортального клапану. ІХ Науково-практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити`2021» Чер 10-12 2021, збірник праць / під редакцією професора С. О. Рикова. Бугаз Одеської області; 2021, 157.

6. Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Вроджена вада серця та дисліпідемія

– фактори ризику оклюзії центральної артерії сітківки та її гілок. X Науково-практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити`22» Чер 11 2022, збірник праць / під редакцією професора С. О. Рикова. Київ; 2022, 30.

7. Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Діагностичне значення показників гемостазу щодо ризику розвитку оклюзій артерій сітківки у пацієнтів із клапанними вадами серця, яким проведено хірургічне втручання на клапанах серця. «Рефракційний пленер`2022»: науково-практична конференція з міжнародною участю, Жов 20-21 2022, збірник праць / за редакцією член-кореспондента НАМН України, професора С. О. Рикова. Київ; 2022, 110.

8. Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Метаболічні порушення при пролапсі мітрального клапану як фактори ризику ретинальних артеріальних оклюзій. «Своє дитинство треба бачити`23»: науково-практична конференція дитячих офтальмологів та Оптометристів України з міжнародною участю Чер 10 2023: збірник праць / під редакцією професора С. О. Рикова. Київ; 2023, 30.

9. Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Фактори ризику розвитку оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань у хворих із клапанними вадами серця в ранні та віддалені терміни спостереження. «Рефракційний пленер`2023»: науково-практична конференція з міжнародною участю, Лист 10-11 2023, збірник праць / за редакцією член-кореспондента НАМН України, професора С. О. Рикова. Київ; 2023, 111.

10. Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Особливості центральної зони сітківки та хоріоїдеї у пацієнтів із клапанними вадами серця та хронічною серцевою недостатністю. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання-2023». Трав 24-26 2023. Одеса; 2023, 276.

ANNOTATION

Kovalchuk N. Ya. Optimization of diagnostics and prediction of retinal artery occlusions after surgical interventions on heart valves. – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 – “Medicine”, 22 – “Health Care”. – P.L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2025.

The dissertation is dedicated to solving the urgent task of modern ophthalmology regarding the optimization of diagnostics and prediction of retinal artery occlusions after surgical interventions on heart valves by studying the role of components of the plasminogen/plasmin system and matrix metalloproteases. A concept of the implementation of vascular occlusion mechanisms during cardiac surgical interventions and heart valve plastic surgery was formed, which identifies potential points of therapeutic influence to prevent the activation of the specified components of the fibrinolysis system, the risk of vascular occlusions in patients with valvular heart disease and the development of measures to prevent postoperative vision loss.

Cardiovascular diseases are important risk factors for the development of retinal arterial occlusions. Retinal arterial occlusions are most often associated with vascular inflammation, cholesterol embolism, and increased platelet aggregation.

In terms of prevalence among cardiovascular diseases, valvular defects rank third after coronary heart disease and arterial hypertension. In Ukraine, about 0.4% of the population has acquired heart defects. The main method of treating acquired defects is surgical intervention: timely cardiac surgery allows to extend life for decades in 75-80% of patients. A review of the latest literature data indicates a change in the etiology of valvular defects. The majority are individuals with defects of degenerative etiology, and previously, the main cause of acquired defects was rheumatism (Frederick J. Schoen et al., 2016; Beohar N. et al., 2017;

Coffey S. et al., 2017; Blaser MC. et al., 2021; Clift CL. et al., 2022). According to the Euro Heart Survey, among acquired defects, the pathology of the aortic (44.3%) and mitral (34.3%) valves prevails, combined aortic-mitral occurs in 20.2% of cases, tricuspid valve defects - in 1.2%. The current trend is the growth of surgical activity in cardiopathology, now almost all forms of valve defects can be surgically corrected. The vast majority of such operations are performed under conditions of artificial blood circulation and "openly" - through a median incision of the sternum. However, various types of surgery with/without the use of artificial blood circulation, minimally invasive and through the femoral artery (transcatheter aortic valve replacement) are actively being implemented. Surgical interventions are often performed against the background of ischemic heart disease, atrial fibrillation, carotid artery stenosis (Sacco RL. et al., 2013). That is, this is a group of patients with an increased risk of complications, including ophthalmological ones. The age category of operated patients is expanding due to the aging of the population of cardiac surgery patients. Since the ophthalmic artery is the first intracranial branch of the internal carotid artery, it should be considered that acute cerebrovascular accidents, vision loss due to retinal vessel occlusions, and ischemic optic nerve damage may be combined in patients with a high risk of complications.

Retinal and cerebral embolism in patients with heart defects can occur in the pre-, intra- and postoperative periods. The focus of the planned work is on intraoperative and postoperative retinal artery embolism. In the intraoperative period, embolism is of a mixed nature. The substrate for emboli can be microthrombi formed as a result of contact with the materials of the artificial circulatory system (AC), gas bubbles, fat droplets, denatured protein, parts of plastic material, calcifications or cholesterol crystals of plaques of the carotid vessels and aorta, degenerative calcified changes in heart valves (Benjamin EJ. et al., 2017; Blaser MC. et al., 2021). In the postoperative period, the source of embolism can be prosthetic heart valves. In addition, the postoperative period is characterized by high (about 75%) risks of complications in the case of valve

replacement with mechanical or biological prostheses.

According to the research of LaFond E, Bakker J. (2023), the source of embolism, as the cause of occlusion of the central retinal artery or a branch of the central retinal artery, is plaques of the carotid arteries, aorta and/or degenerative calcified material of the heart valves (most often aortic, mitral). There is also data that 74% of retinal emboli are cholesterol, 10.5% calcified material and only 15.5% platelet-fibrin (Singh S. et al., 2016). Correlations of calcifying heart disease and atherosclerotic changes in the carotid arteries, initial calcification of the valvular apparatus of the heart indicate a significant probability of structural pathology from the side of the carotid basin.

Therefore, valvular heart disease increases the risk of retinal microembolism, and the combination of surgical correction of heart defects and coronary artery bypass grafting significantly increases the risks. Complicated by carotid stenosis, history of strokes, diabetic (increases the risk by 30-40%) and hypertensive angiopathy, degenerative diseases of the fundus, the status of a cardiac patient with valvular pathology significantly affects the development of ophthalmological complications in the context of cardiac surgery.

As a diagnostic and prognostic marker of fibrinolysis disorders and the risk of developing ischemic cardiovascular pathologies, the study of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) remains relevant (Cesari M. et al., 2010; Kochtebane N. et al., 2014). An elevated level of PAI-1 is associated with a wide range of thrombotic conditions and is one of the pathogenetic factors in the development of cardiovascular diseases. An increase in PAI-1 concentration is observed during the development of atherosclerosis and may indicate adverse destructive changes in atherosclerotic plaques, and therefore increase the risk of microemboli with cholesterol and calcified material. Another safeguard against proteolysis is plasmin-antiplasmin complexes - P- α 2-AP. This is an irreversibly formed inactive complex of plasmin and its inhibitor α 2 – antiplasmin, and is a marker of the activity of the fibrinolytic system and a marker of the total activation of fibrinolysis.

An important role in matrix degradation is played by the matrix metalloprotease (MMP) system, which is activated directly by fibrin, plasmin, or through their inhibition by tissue inhibitors of metalloproteases – TIMP.

The need to study the scenario of events preceding arterial vascular occlusion makes the study of these proteins in patients of a cardiac surgery hospital relevant. The dependence of the activity of these elements on the volume of surgical intervention and postoperative damage creates the basis for studying the components of the plasminogen/plasmin system in groups of patients who developed complications and in those who did not have occlusion - to clarify the factors predicting vascular occlusion and the possible direction of pharmacological strategies to prevent the development of complications after cardiac surgery.

Study objective: To optimize the diagnosis and prediction of retinal artery occlusions after heart valve surgery by studying the role of components of the plasminogen/plasmin system and matrix metalloproteases.

In accordance with the aim of the study, the following tasks were solved:

1. To study the frequency and clinical features of retinal artery occlusions after cardiac surgery in patients with valvular heart disease in early (3-10 days) and long-term follow-up (3 months), in case of complications up to 1 year.
2. To determine systemic risk factors for the development of retinal artery occlusions after cardiac surgery in patients with valvular heart disease in early and long-term follow-up.
3. To study the diagnostic informativeness of lipid metabolism markers and hemogram indicators as risk factors for retinal artery occlusions in patients with valvular heart disease.
4. To study the diagnostic and prognostic role of plasminogen/plasmin system markers in the blood plasma of patients with retinal artery occlusion after surgical interventions on heart valves.
5. To study the diagnostic and prognostic role of matrix metalloproteases (MMP-9) and the metalloprotease inhibitor TIMP-3 in the blood plasma of

patients with retinal artery occlusion after surgical interventions on heart valves.

6. To develop a concept for the implementation of the mechanisms of activity of elements of the plasminogen/plasmin system and matrix metalloproteases in patients with different scenarios of the postoperative state.

Scientific novelty of the results obtained.

For the first time, risk factors for the development of retinal artery occlusion of various locations (branches of the central retinal artery, central retinal artery, with preserved cilioretinal artery) have been identified and substantiated. High-risk factors include: patient age over 60 years, valve replacement with mechanical prostheses using a classic approach using artificial blood circulation. Low-risk factors include: age under 60 years, valve replacement with biological implants using a mini-access or access through the femoral artery.

Scientific data on the frequency and clinical features of retinal artery occlusions after cardiac surgery in patients with valvular heart disease have been supplemented. It was established that the frequency of retinal arterial occlusions after cardiac surgery during 1 year of observation was 11.12%. When analyzing the types of arterial occlusions, the development of all types of occlusions was recorded; on the 3rd day, on the 10th day and after 3 months, only occlusion of the central retinal artery was observed - 0.66% and 0.41%, respectively. After 1 year, only occlusion of the central retinal artery was diagnosed - 0.32%.

For the first time, the mechanism of activation of the plasminogen/plasmin system has been studied in patients with vascular occlusion, in the form of a 3-fold increase in IAP-1, a 4-6-fold decrease in P-a2-AP, and a 2.5-fold activation of MMP-9 against the background of a slight increase in the inhibitor TIMZ-3. This state of the system confirms the decrease in fibrinolysis against the background of active thrombus formation, which creates the prerequisites for retinal microemboli.

For the first time, the concept of implementing vascular occlusion mechanisms during cardiac surgery and heart valve plastic surgery has been formed. In patients over 60 years of age, an increase in the traumatic surface

during surgery, against the background of potential thrombus formation, excessively activates the plasminogen/plasmin system. The high functional activity of plasmin and the individual property of connective tissue to express MMP-9 combined with the insufficient activity of the metalloprotease inhibitor TIMP-3 creates conditions for the degradation of the vascular matrix, which does not hold the thrombus for dissolution, but promotes its detachment and subsequent occlusion in a vessel of smaller diameter.

Practical significance of the results obtained.

It was shown for the first time that laboratory parameters of the lipid profile did not have a significant difference in patients with retinal artery occlusion on the background of surgical intervention for valvular heart disease compared with indicators in relatively healthy individuals of similar age and sex.

For the first time, the low diagnostic and prognostic value of coagulogram indicators as pathogenetic factors of vascular embolism in patients of a cardiac surgery hospital has been revealed, which is probably due to anticoagulant therapy.

A method for predicting the development of retinal artery occlusions in patients after cardiac surgery based on the study of blood plasmin content and proteolysis-induced MMP-9 activity has been developed and put into practice.

It has been shown for the first time that the potential activity of plasmin and fibrin, as factors of MMP activation, should be taken into account to predict the occurrence of retinal microemboli in patients. With a wide surgical field, the combination of these factors will promote rapid detachment of the thrombus, instead of its sequential lysis into fibrin degradation products, and lead to arterial occlusion.

Understanding the scenarios of the mechanisms of embolic complications during cardiac surgery and heart valve replacement surgery opens up potential therapeutic points to prevent the activation of these components of the fibrinolysis system, the risk of vascular occlusions in patients with valvular heart disease, and the development of measures to prevent postoperative vision loss.

Keywords: *retinal artery occlusion, valvular heart disease, plasminogen/plasmin system, matrix metalloproteases, diagnostics, prognosis.*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	21
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1 АРТЕРІАЛЬНІ ОКЛЮЗІЇ СІТКІВКИ ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ (огляд літератури).....	32
1.1 Оклюзійні судинні захворювання сітківки: статистика, фактори ризик, питання етіології та патогенезу	32
1.2 Захворювання серцево-судинної системи, як фактори розвитку артеріальних оклюзій судин сітківки	34
1.3 Сучасні методи діагностики, прогнозування та лікування оклюзивних захворювань сітківки.....	37
1.4 Оклюзії артерій сітківки як ускладнення кардіохірургічних втручань при захворюваннях клапанів серця.....	45
РОЗДІЛ 2 ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	54
2.1 Загальна характеристика пацієнтів, дизайн дослідження	54
2.2 Загальноклінічні дослідження.....	56
2.3 Методи кардіохірургічних втручань у пацієнтів з клапанною хворобою серця.....	58
2.4 Методи офтальмологічних досліджень	58
2.5 Методи лабораторних досліджень.....	59
2.6 Методи статистичних оцінки результатів.....	61
РОЗДІЛ 3 ЧАСТОТА, КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ОКЛЮЗІЙ АРТЕРІЙ СІТКІВКИ ТА ЇЇ ГІЛОК ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ У ПАЦІЄНТІВ З	

КЛАПАННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ СЕРЦЯ В РАННІ ТА ВІДДАЛЕНІ ТЕРМІНИ СПОСТЕРЕЖЕННЯ.....	63
3.1 Частота та клінічні особливості оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань у пацієнтів з клапанною патологією серця в ранні та віддалені терміни спостереження.....	63
3.1.1 Стан пацієнтів на 3 добу після оперативного втручання.....	65
3.1.2 Стан пацієнтів на 10 добу після оперативного втручання	67
3.1.3 Стан пацієнтів через 3 місяці після оперативного втручання.....	69
3.1.4 Стан пацієнтів через 1 рік після оперативного втручання	71
3.2 Офтальмологічні показники пацієнтів із ретинальними артеріальними оклюзіями та клапанною патологією серця в ранні та віддалені терміни спостереження після кардіохірургічних втручань	74
3.3 Фактори ризику розвитку оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань у пацієнтів із клапанними вадами серця в ранні та віддалені терміни спостереження.....	78
3.4 Морфо-функціональні показники сітківки і зорового нерву за даними ОКТ у пацієнтів з артеріальними оклюзіями сітківки після кардіохірургічних втручань у найближчі та віддалені строки спостереження.....	82
РОЗДІЛ 4 ІНФОРМАТИВНІСТЬ ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО МЕТАБОЛІЗМУ ТА КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ОКЛЮЗІЙ АРТЕРІЙ СІТКІВКИ	94
РОЗДІЛ 5 РОЛЬ КОМПОНЕНТІВ ПЛАЗМІНОГЕН/ПЛАЗМІНОВОЇ СИСТЕМИ ТА МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕАЗ У РОЗВИТКУ ОКЛЮЗІЙ АРТЕРІЙ СІТКІВКИ ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ	107

РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	115
ВИСНОВКИ.....	126
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	129
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	131
ДОДАТКИ.....	161
Додаток № 1. Акти впровадження результатів роботи в науковий обіг та практичну діяльність	161
Додаток № 2. Список публікацій здобувача за темою дисертації.....	166

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ОАО	– оклюзія arteria ophthalmica
РАІ-1	– інгібітор активатора плазміногену
ТАVІ	– трансаортальна імплантація клапана
ТІМР-3	– тканинний інгібітор металопротеїнази
t-РА	– тканинний активатор плазміногену
АКШ	– аортокоронарне шунтування
ГЕБ	– гематоенцефалічний бар'єр
ГПМК	– гостре порушення мозкового кровообігу
ІАП-1	– інгібітор активатора плазміногену-1
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КВС	– клапанні вади серця
ММР-9	– матрична металопротеїназа
ОГАС	– оклюзія гілки центральної артерії сітківки
ОЦАС	– оклюзія центральної артерії сітківки
П-а2-АП	– ковалентний комплекс $\alpha 2$ – антиплазміну
ПМК	– пластика мітрального клапана
РАО	– ретинальна артеріальна оклюзія
СН	– серцева недостатність
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ССС	– серцево-судинна система
ТІАС	– транзиторна ішемічна атака сітківки
ФП	– фібриляції передсердь
ШК	– штучний кровообіг

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Важливими факторами ризику розвитку артеріальних оклюзій сітківки є серцево-судинні захворювання. Оклюзії артерії сітківки найчастіше пов'язані із запаленням судин, холестериновою емболією та підвищеною агрегацією тромбоцитів [20].

За поширеністю серед серцево-судинних захворювань клапанні вади займають третє місце після ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії. В Україні близько 0,4% населення мають набуті вади серця, основними методами лікування яких є оперативне втручання, які дозволяють продовжити життя на десятки років у 75-80% пацієнтів.

Є дані про зміну етіології клапанних вад. Насьогодні, більшу частину становлять особи з вадами дегенеративної етіології, а раніше – домінував ревматизм. За даними Euro Heart Survey, серед набутих вад переважає патологія аортального (44,3%) та мітрального (34,3%) клапанів, комбіновані аортально-мітральні вади трапляються у 20,2% випадків, вади трьохстулкового клапану – в 1,2% [27, 29, 42, 43, 59].

Сучасною тенденцією є зростання хірургічної активності щодо патології серця, натеper практично всі форми враження клапанів можуть бути хірургічно кориговані. Переважна більшість таких операцій проводиться в умовах штучного кровообігу та «відкритим шляхом» – через серединний розріз груднини. Проте активно впроваджуються різні види хірургії з/та без застосування штучного кровообігу, малоінвазивні та через стегнову артерію (транскатетерна заміна аортального клапана).

Хірургічні втручання часто проводяться на фоні ішемічної хвороби серця, фібриляції передсердь, стенозу сонних артерій [155]. Тобто, це група пацієнтів із підвищеним ризиком ускладнень, серед них і офтальмологічних. Часто зустрічається поєднане атеросклеротичне ураження сонних та

вінцевих артерій (5,9-22% кардіохірургічних хворих). Окрім того, розширюється вікова категорія оперованих пацієнтів у зв'язку з постарінням популяції кардіохірургічних пацієнтів.

Оскільки очна артерія є першою внутрішньочерепною гілкою внутрішньої сонної артерії, слід розглядати, що гострі порушення мозкового кровообігу, втрата зору внаслідок оклюзій судин сітківки та ішемічні враження зорового нерва можуть поєднуватись у пацієнтів з високим ризиком ускладнень.

До основних інтраопераційних факторів, як в умовах штучного кровообігу, так і на працюючому серці, відносять гіперперфузію і емболію. До додаткових: неппульсуючий характер мозкового кровотоку, артеріовенозний дисбаланс, ішемічні і реперфузійні пошкодження, системну запальну відповідь, пошкодження гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), генетичну схильність.

Ретинальна та церебральна емболія у пацієнтів з вадами серця може відбуватись в до-, інтра- та постопераційному періодах. В фокусі запланованої роботи досліджуваними є інтраопераційні та постопераційні емболії артерій сітківки. В інтраопераційному періоді емболія носить змішаний характер. Субстратом для емболів можуть бути мікротромби, що сформувались в результаті контакту з матеріалами апарату штучного кровообігу (ШК), газові міхурці, краплі жиру, денатурований білок, частини пластичного матеріалу, кальцинати чи холестеринові кристали бляшок каротидних судин та аорти, дегенеративних кальцинованих змін клапанів серця [26, 29].

В післяопераційному періоді основним джерелом емболії є протези клапанів серця.

Основними причинами кардіоемболічних інсультів, а отже, й ретинальних оклюзій в клапанній хірургії, вважають високі ризики емболії в тому числі, і через високу вірогідність розвитку фібриляції передсердь

(ФП) в післяопераційному періоді. Окрім того, післяопераційний період характеризується високими (близько 75%) ризиками ускладнень у випадку протезування клапанів механічними чи біологічними протезами.

Факторами ризику для оклюзій ретинальних судин в кардіохірургії є гігантський клітинний артеріт, каротидний стеноз, інсульт, міксوما, гіперкоагуляційний стан і діабетична ретинопатія. За даними відповідних досліджень відомо, що джерелом емболії, як причини оклюзії центральної артерії сітківки чи гілки ЦАС, є бляшки сонних артерій, аорти та/або дегенеративний кальцинований матеріал клапанів серця (частіше аортального, мітрального) [106]. Також є дані, що 74% емболів сітківки – холестеринові, 10,5% кальцинований матеріал і тільки 15,5% тромбоцито-фібрин [170]. За даними досліджень кореляції кальцинуючої хвороби серця та атеросклеротичних змін сонних артерій, початкове звапнення клапанного апарату серця свідчить про значну ймовірність структурної патології зі сторони каротидного басейну. Так, за даними Lindroos M. та співавт. серед осіб старших 55 років ішемічна хвороба серця (ІХС) була діагностована в 24,3%, артеріальна гіпертензія – в 36,6%, а кальциноване захворювання клапанів – в 45,8% випадків.

Отже, клапанні вади серця підвищують ризики виникнення мікроемболій сітківки, а поєднання хірургічної корекції вад серця та аорто-коронарного шунтування значно збільшує ризики. Ускладнений каротидним стенозом, інсультами в анамнезі, діабетичною (збільшує ризики на 30-40%) та гіпертонічною ангіопатією, дегенеративними захворюваннями очного дна, статус кардіологічного пацієнта із клапанною патологією значно впливає на розвиток офтальмологічних ускладнень на фоні кардіохірургії.

Як діагностично-прогностичний маркер порушень фібринолізу та ризику розвитку патологій серцево-судинної системи ішемічного характеру, не втрачає актуальності потреба вивчення інгібітора активатора

плазміногену-1 (ІАП-1, англ. Plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) [33, 104]. Підвищений рівень PAI-1 асоціюється з широким спектром тромботичних станів та є одним з патогенетичних факторів розвитку серцево-судинних захворювань. Зростання концентрації PAI-1 спостерігається за розвитку атеросклерозу та може свідчити про несприятливі деструктивні зміни атеросклеротичних бляшок, а отже, і посилювати ризик мікроемболій холестериновим та кальцинованим матеріалом. Іншим запобіжником протеолізу виступають плазмін-антиплазмінові комплекси- П- α 2-АП. Це необоротно утворений неактивний комплекс плазміну та його інгібітора α 2 – антиплазміну, є маркером активності фібринолітичної системи та маркером сумарної активації фібринолізу.

Важливу роль у деградації матриксу відіграє система матриксної металопротеази (ММР), яка активується безпосередньо фібрином, плазміном, або через їхнє пригнічення тканинних інгібіторів металопротеаз – ТІМР. Отже, масивна ранева поверхня створює передумови для активації ММР, що підсилює ступінь деградації позаклітинного матриксу, та сприяє швидкому відриву тромбу, який створює оклюзію.

Необхідність дослідження сценарію подій, який передує артеріальній судинній оклюзії, актуалізує вивчення цих протеїнів у пацієнтів кардіохірургічного стаціонару. Залежність активності вказаних елементів від обсягу операційного втручання та післяопераційного ушкодження, створює підґрунтя вивчення компонентів плазміноген/плазмінової системи в групах пацієнтів, у яких розвинулося ускладнення та в тих, у кого не було оклюзії - для з'ясування факторів прогнозування судинної оклюзії і можливого спрямування фармакологічних стратегій з метою запобігання розвитку ускладнень після кардіохірургічних втручань.

Виконання таких досліджень є актуальним завданням сучасної офтальмології й кардіології, зважаючи на високу частоту кардіохірургічних

втручань, як єдиний ефективний метод лікування клапанних вад серця з ціллю збереження життя.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота була виконана на кафедрі офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика і є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органа зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (номер державної реєстрації 01200105324, термін виконання 2020-2025 роки), в яких дисертант була співвиконавцем.

Мета дослідження Оптимізувати діагностику та прогнозування оклюзій артерій сітківки після хірургічних втручань на клапанах серця шляхом вивчення ролі компонентів плазміноген/плазмінової системи та матриксних металопротеаз.

Відповідно до мети дослідження були вирішені наступні **завдання**:

1. Вивчити частоту і клінічні особливості оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань у пацієнтів із клапанною хворобою серця в ранні (3-10 доба) та віддалені терміни спостереження (3 міс), у випадку виникнення ускладнень до 1 року.

2. Визначити системні фактори ризику розвитку оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань у пацієнтів із клапанною хворобою серця в ранні та віддалені терміни спостереження.

3. Вивчити діагностичну інформативність маркерів ліпідного метаболізму та показників гемограми як факторів ризику оклюзій артерій сітківки у пацієнтів із клапанною хворобою серця.

4. Вивчити діагностичну та прогностичну роль маркерів плазміноген/плазмінової системи у плазмі крові пацієнтів із оклюзією артерій сітківки після хірургічних втручань на клапанах серця.

5. Вивчити діагностичну та прогностичну роль матриксних

металопротеаз (ММР-9) та інгібітора металопротеаз TIMP-3 у плазмі крові пацієнтів з оклюзією артерій сітківки після хірургічних втручань на клапанах серця.

6. Розробити концепцію реалізації механізмів активності елементів плазміноген/плазмінової системи та матриксних металопротеаз у пацієнтів із різними сценаріями післяопераційного стану.

Об'єкт дослідження: оклюзії артерій сітківки (МКХ 10 – H34.2).

Предмет дослідження: діагностика, прогнозування оклюзій артерій сітківки; зорових функцій; системні фактори ризику розвитку оклюзій артерій сітківки; вміст в крові факторів плазміноген/плазмінової системи та матриксних металопротеаз та їх вплив на розвиток оклюзії артерій сітківки.

Методи дослідження: Загальноклінічні (загальний аналіз крові, коагулограма, біохімічний аналіз крові, ліпидограма); спеціальні (ЕКГ, ехокардіографія серця та доплерографія брахіоцефальних судин); офтальмологічні (візометрія, кінетична периметрія, тонометрія, рефрактометрія, біомікроскопія, гоніоскопія, офтальмоскопія, фотографування очного дна, оптична когерентна томографія диску зорового нерва та макули); біохімічні (вміст в крові ІАП-1, П- α 2-АП, тканинного інгібітору металопротеїнази (TIMP-3) та активність ММР-9); статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше виявлені та обґрунтовані фактори ризику розвитку оклюзії артерій сітківки різної локалізації (гілки центральної артерії сітківки, центральної артерії сітківки, зі збереженою циліоретинальною артерією). До факторів високого ризику віднесено: вік пацієнта старше 60-ти років, виконання протезування клапанів механічними протезами класичним доступом із використанням штучного кровообігу. До факторів низького ризику віднесено: вік до 60 років, виконання пластики клапанів біологічними імплантами із використанням міні-доступу або доступом

через стегнову артерію.

Доповнено наукові данні про частоту та клінічні особливості оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань у пацієнтів із клапанною хворобою серця. Встановлено, що частота артеріальних оклюзій сітківки після проведених кардіохірургічних втручань протягом 1 року спостережень склала 11,12%. При аналізі типів артеріальних оклюзій зафіксовано розвиток всіх типів оклюзій на 3 добу, на 10 добу та через 3 місяці спостерігалася тільки оклюзія ЦАС – 0,66% та 0,41% відповідно. Через 1 рік було діагностовано тільки оклюзію гілки ЦАС – 0,32%.

Вперше у пацієнтів із судинною оклюзією вивчений механізм активації плазміноген/плазмінової системи, у вигляді 3 кратного збільшення ІАП-1, зменшення П-а2-АП у 4-6 разів, активації ММР-9 у 2,5 рази на тлі незначного підвищення інгібітора ТІМР-3. Цей стан системи підтверджує зниження фібринолізу на тлі активного тромбоутворення, що створює передумови до мікроемболій сітківки.

Вперше сформована концепція реалізації механізмів судинної оклюзії під час кардіохірургічних втручань та пластики клапанів серця. У пацієнтів віком більше 60 років, збільшення травматичної поверхні під час оперативного втручання, на тлі потенційного тромбоутворення надмірно активує плазміноген/плазмінову систему. Висока функціональна активність плазміну та індивідуальна властивість сполучної тканини експресувати ММР-9 поєднано із недостатньою активністю інгібітору металопротеаз ТІМР-3 створює умови деградації судинного матрикса, який не утримує тромб для розчинення, а сприяє його відриву і подальшій оклюзії в судині меншого діаметру.

Практична значимість отриманих результатів.

Вперше показано, що лабораторні параметри ліпідограми не мали достовірної різниці у пацієнтів із оклюзією артерій сітківки на тлі

оперативного втручання з приводу клапанної патології серця у порівнянні із показниками відносно здорових осіб аналогічного віку та статі.

Вперше виявлена невисока діагностична та прогностична цінність показників коагулограми, як патогенетичних чинників судинної емболії у пацієнтів кардіохірургічного стаціонару, яка, ймовірно, обумовлена антикоагулянтною терапією.

Розроблена і запропонована в практику методика прогнозування розвитку оклюзій артерій сітківки у пацієнтів після кардіохірургічних втручань на підставі дослідження вмісту в крові плазміну та індукованої протеолізом активності ММР-9.

Вперше показано, що для прогнозування виникнення мікроемболій сітківки у пацієнтів треба враховувати потенційну активність плазміну, фібрину, як чинників активації ММР. При широкому операційному полі, сукупність цих факторів буде сприяти швидкому відриву тромбу, замість його послідовному лізису у продукти деградації фібрину, і призводити до артеріальної оклюзії.

Розуміння сценаріїв реалізації механізмів емболічних ускладнень під час кардіохірургічних втручань та пластики клапанів серця відкривають потенційні точки терапевтичного впливу для запобігання активації вказаних компонентів системи фібринолізу, ризику судинних оклюзій у пацієнтів із клапанною хворобою серця і розробки заходів профілактики післяопераційної втрати зору.

Впровадження в практику. Наукові положення дисертації були впроваджені в навчальний процес кафедри офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, кафедри офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України. Практичні результати роботи були впроваджені в ДНП «Інститут серця МОЗ України» (м. Київ), КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня» (м.

Дніпро), офтальмологічному центрі ТОВ «Ексімер-Київ» (м. Київ).

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою працею здобувача.

Вибір теми дисертації, спрямованість дослідження належать здобувачеві. Мета, завдання та методологія дослідження обговорені і остаточно сформульовані разом із науковим керівником д.мед.н., професором Панченко Ю.О.

Дисертант самостійно провела інформаційний та патентний пошук, аналіз наукової літератури.

Клінічні спостереження за пацієнтами автор проводила самостійно на базі ДНП «Інститут серця МОЗ України» (м. Київ). Дисертантом особисто створена комп'ютерна база даних пацієнтів та проведений аналіз її показників.

Лабораторні дослідження були виконані в Науково-дослідному інституті експериментальної та клінічної медицини (в.о. директора – к.біол.н., ст/досл. Клись Ю.Г.) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України при консультативній допомозі наукового консультанта НДІ, завідувача кафедри сучасних технологій медичної діагностики та лікування д.мед.н., проф. Натрус Л.В.

Статистична обробка результатів клінічних та лабораторних досліджень виконана здобувачем самостійно.

Остаточне обговорення та узагальнення результатів дослідження, формулювання положень наукової новизни, практичної значущості та висновків проведено разом з науковим керівником д.мед.н., професором Панченко Ю.О.

У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації в співавторстві, здобувачу належала провідна роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження, статистичній обробці та аналізі

результатів.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи були представлені та заслухані на науково-практичній конференції дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити`2021/22/23» (2021, Бугаз; 2022, 2023, Київ); на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер`22/23» (2022, 2023, Київ); на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання-2023» (2023, Одеса).

Публікації. Основні результати дисертації опубліковані у 10 наукових працях, які відповідають вимогам Постанови Кабінету міністрів України № 44 від 12.01.2022 р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», зокрема 4 статті в журналах з «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», станом на 10 березня 2025 року, з них 1 стаття – у виданні, яке входить до наукометричної бази SCOPUS; 6 робіт – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, де засвідчена апробація матеріалів дисертації.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою, на 168 сторінках друкарського тексту, складається з анотації, вступу, 6-ти розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, 2-х додатків. Робота ілюстрована 15 таблицями і 19 рисунками. Список літератури займає 29 сторінок та включає 202 джерела.

РОЗДІЛ 1

АРТЕРІАЛЬНІ ОКЛЮЗІЇ СІТКІВКИ ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ (огляд літератури)

1.1 Оклюзійні судинні захворювання сітківки: статистика, фактори ризику, питання етіології та патогенезу

Гостра артеріальна ішемія сітківки, яка включає судинну транзиторну монокулярну втрату зору (або транзиторну ішемічну атаку сітківки (ТІАС)), оклюзію гілки центральної артерії сітківки (ОГАС), оклюзію центральної артерії сітківки (ОЦАС) і оклюзію *arteria ophthalmica* (ОАО), є класичною причиною гострої безболісної монокулярної втрати зору [47].

Як клінічне захворювання, ОЦАС відоме з 1859 року, коли фон Грефе вперше описав випадок ОЦАС внаслідок емболії. Після цього Schweigger в 1864 році описав офтальмоскопічну картину даної патології [163, 184]. Типовою офтальмоскопічною ознакою ОЦАС є симптом «вишневої кісточки», оскільки фовеола не має внутрішнього шару і пігментний епітелій сітківки та судини хоріоїдеї проявляються яскравіше, як темно-червона пляма, оточена білуватою ішемізованою сітківкою, яка, навпаки, стає менш прозорою [47, 73, 78, 163].

Центральна артерія сітківки походить від *arteria ophthalmica* (першої внутрішньочерепної гілки внутрішньої сонної артерії), головним чином постачає кров до внутрішньої частини сітківки, включаючи макулу [69, 71, 77, 80, 82]. ОЦАС – це ішемічна ретинопатія з раптовою та масивною втратою зору, спричиненою різким зниженням артеріальної перфузії внутрішніх шарів сітківки [1, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 77, 78, 80].

Найпоширенішою причиною гострої ішемії сітківки є ембол з віддаленого джерела. Емболії сітківки найчастіше походять з іпсилатеральної сонної артерії, за якою йдуть дуга аорти та серце. Емболи судин сітківки можуть бути утворенні з холестерину (74%), кальцифікованого матеріалу (10,5%) і тромбоцитарно-фібринного комплексу (15,5%) [39, 40, 66, 69, 71, 104, 124].

Втрата зору, яка пов'язана з ТІАС, зазвичай триває хвилини, але інколи може тривати годину або більше. Оскільки, зір повертається до норми, обстеження при ТІАС в більшості випадків не виявляє жодних відхилень. Таким чином, діагноз і потенційна етіологія ТІАС базуються на ретельному анамнезі [62]. На відміну від ТІАС, ОГАС та ОЦАС викликають стійке порушення зору (втрату гостроти зору та/або звуження поля зору) [47]. Як правило, ОЦАС викликає масивне порушення зорових функцій (дуже низьку гостроту зору та/або сильне звуження поля зору), тоді як ОГАС викликає менш виражені зміни. Функціональний прогноз для ОЦАС є руйнівним у 93,2% [47, 69, 111, 94].

ТІАС є найпоширенішою формою гострої артеріальної ішемії сітківки; захворюваність на ТІАС оцінюється приблизно в 14 на 100 000 осіб на рік, тоді як в останні роки рівень захворюваності на ОЦАС становить 1,8 на 100 000. Серед чоловіків рівень захворюваності вищий, ніж серед жінок [19, 49]. Частота гострої артеріальної ішемії сітківки зростає з віком і серед осіб віком 80-84 років становить 10,08 на 100 000 осіб на рік. Ймовірно таку тенденцію можна пояснити збільшенням поширеності серцево-судинних захворювань, пов'язаних зі старінням [19, 26, 109].

Раніше в нашій країні були проведені дослідження щодо нових патологічних та патогенетичних чинників прогнозування оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного

кровообігу. Була встановлена роль вмісту у крові IL-6, IL-8 та судинного ендотеліального кадгеріну в розвитку цього ускладнення [10, 11, 180].

1.2 Захворювання серцево-судинної системи, як фактори розвитку артеріальних оклюзій судин сітківки

Серцево-судинні захворювання є важливими факторами ризику для розвитку артеріальних оклюзій сітківки. Оклюзії артерії сітківки найчастіше пов'язані із запаленням судин, холестериновою емболією та підвищеною агрегацією тромбоцитів [20].

Гостру ішемію сітківки можна в цілому класифікувати як артеріальну, тобто внаслідок васкуліту, яка зустрічається лише у 5% випадків, та неартеріальну, яка складає 95% усіх випадків і не пов'язана з васкулітом [38, 74, 107].

Аутоімунні захворювання можуть викликати васкуліт, який може призвести до оклюзії артерій сітківки. Гіганто-клітинний артеріїт (ГКА) зустрічається у близько 2% пацієнтів похилого віку з оклюзією центральної артерії сітківки. Втрата зору при ГКА, зазвичай, зумовлена ішемічною оптичною нейропатією. Проте, у 10 % пацієнтів, причиною втрати зору при ГКА, є оклюзія ЦАС [38, 39, 47, 78, 84, 168]. Незважаючи на те, що ГКА є нечастою причиною ОЦАС, важливо діагностувати артеріїт через його наслідки для прогнозу та лікування. ГКА слід розглядати як потенційну причину ОЦАС у будь-якого пацієнта віком старше 50 років, у якого немає видимих емболій сітківки. Рідкісний васкуліт – синдром Сузака – ще одна потенційна причина оклюзії ЦАС або її гілки [52, 86, 136, 188]. Це захворювання характеризується втратою зору, супроводжується сенсоневральною втратою слуху та підгострою енцефалопатією. Інші аутоімунні патології такі як: системний червоний вівчак, вузликовий

поліартеріїт та гранулематоз Вегенера – захворювання, які також можуть бути пов'язані з оклюзією артерій сітківки [39, 58, 69, 71].

Описані поодинокі випадки інфекційних процесів, пов'язаних з розвитком вторинного васкуліту артерій сітківки, що, відповідно, можуть підвищувати ризики ОЦАС. Патогенами можуть бути грибки, зокрема мукормікоз, віруси – хвороба котячих подряпин, вітряна віспа, а також *Toxoplasma gondii* [53, 78, 125, 164].

В літературі є дані, що визначають системні стани, які відіграють роль у розвитку ОЦАС. Одним із таких є підвищення рівня холестерину, особливо ліпопротеїдів низької щільності [26]. Це призводить до накопичення холестеринових бляшок на стінках сонних артерій, які є поширеним джерелом емболії, що спричиняє ОЦАС. Описують три механізми патогенезу для даного процесу. Значний стеноз ($\geq 70\%$ просвіту судини) або повна оклюзія внутрішньої сонної артерії, помітно зменшуючи очний кровотік, може призвести до розвитку ОЦАС. Вивільнення серотоніну, який є потужним вазоконстриктором, агрегацією тромбоцитів на атеросклеротичних бляшках у сонній артерії, викликає тимчасовий спазм, що може спричинити тимчасову повну оклюзію або порушення кровотоку в ЦАС. І, безпосередньо емболія сонної артерії, яка є найпоширенішою причиною ОЦАС [36, 47, 68, 69, 73, 78, 189].

Ще одним із суттєвих факторів, що може бути пов'язаний з ОЦАС, є цукровий діабет у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Цей зв'язок був виявлений у великій кількості досліджень з ОЦАС [36, 37].

Низка гематологічних захворювань пов'язана з оклюзією артерій сітківки. Серед таких захворювань, що можуть викликати артеріальну оклюзію, виділяють серпоподібно-клітинну анемію. Гіперкоагулянтні стани, пов'язані з оклюзією артерії сітківки, включають антифосфоліпідний синдром, мутацію фактора V Лейдена, дефіцит протеїну S, а також дефіцит протеїну C. Лейкемія та лімфома також пов'язані з оклюзією артерії сітківки

або через гіперкоагулопатію або синдром гіперв'язкості [66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83].

Загальновідомо, що під час гемодіалізу часто спостерігається виражене зниження артеріального тиску, окрім того, ці пацієнти майже завжди мають виражену васкулопатію, що теж може впливати на виникнення ОЦАС [36, 71].

Також повідомлялося про виникнення ОЦАС в періопераційний період і після різноманітних хірургічних процедур. ОЦАС може ускладнювати офтальмологічні операції, а також інтравітреальні або ретробульбарні ін'єкції, ймовірно, через пряме пошкодження центральної артерії сітківки. Описаний клінічний випадок розвитку ОЦАС під час авіаперельоту у пацієнта після задньої закритої вітректомії з ендотампонадою газо-повітряною сумішшю [71]. Також описані клінічні випадки ОЦАС після інтравітреальних ін'єкцій анти-VEGF препаратами. Церебральна ангіографія та каротидна ендартеректомія можуть призвести до тромбоемболії та оклюзії артерій сітківки [106, 123]. Серед причин ОЦАС виділяють також мікроемболізацію внаслідок випадкового потрапляння тальку або іншого емболічного матеріалу в кровоносне русло, жирову емболію та емболію амніотичною рідиною. Також описані випадки ОЦАС після хірургічних маніпуляцій на шиї [71, 94, 110].

Крім того, є повідомлення про розвиток ОЦАС після інвазивних серцево-судинних процедур [27, 35, 40, 46, 52, 53, 62, 156, 178]. Хірургічне втручання, на відкритому серці і післяопераційна кровотеча підвищували ризик ОЦАС. В кардіохірургії виділяють певні фактори ризику для ОЦАС, такі як: гігантоклітинний артеріїт, каротидний стеноз, інсульт, стан гіперкоагуляції, цукровий діабет з офтальмологічними ускладненнями, гострий коронарний синдром, фібриляція передсердь, застійна серцева недостатність, а також паління [26, 59, 67, 69, 95, 116, 140, 155, 172, 175, 189, 194].

1.3 Сучасні методи діагностики, прогнозування та лікування оклюзивних захворювань сітківки

Для діагностики даної патології важливе значення мають як методи оцінки функціональних порушень, так і методи оцінки структурних змін, пов'язаних з ішемією сітківки. Функціональні порушення виявляються шляхом оцінки гостроти зору за таблицею Снелена та периметрією. Гострота зору, по суті, представляє функцію макулярної області, а поля зору надають інформацію про функцію всієї сітківки. Структурні зміни виявляються за типовою офтальмоскопічною картиною, на ОСТ, ОСТ-А та ФАГ.

Понад 90% пацієнтів із ОЦАС відчують стійке зниження зору на рівні рахунку пальців біля обличчя або світлопроекції, а центральна скотома часто спостерігається, як основний дефект поля зору [14, 20, 22, 38, 94]. Окрім цього, спостерігається також зниження кольоросприйняття. В ураженому оці наявний відносний аферентний дефект зіниці. Повний або відносний аферентний пупілярний дефект виникає незалежно від наявності ураження макулярної ділянки.

Кровопостачання відкритої циліоретинальної артерії при ОЦАС може мати великий вплив на функціональний результат. Пацієнти із збереженням циліоретинальної артерії зазвичай мають хороший прогноз. Це залежить від розміру судини та площі, що забезпечується відкритою циліоретинальною артерією [111]. У пацієнтів, у яких збережена перфузія макули за рахунок циліоретинальної артерії, офтальмоскопічна картина показує ішемічне побіління сітківки, чітко оточене зоною збереженої циліоретинальної циркуляції. Циліоретинальна артерія, яка збережена у 15-30% населення, починається із заднього циліарного кровообігу, а не з ЦАС. Таким чином, циліоретинальна артерія не ушкоджується при ОЦАС, і центральна гострота зору може бути близькою до норми, якщо циліоретинальна артерія

кровопопоставляє макулярну ділянку. Початкова гострота зору у 20% при ОЦАС із збереженням циліоретинальної артерії становить 20/40 або вище [14, 47, 71, 94, 102, 103]. Однак, уражене око може мати серйозне порушення периферичного зору.

Функціональний прогноз для оклюзії гілки артерії (ОГАС) досить різний і залежить від місця оклюзії, тобто, чи охоплює ураження фовеа. Початкова гострота зору приблизно у 40-50% становить 20/40 або вище, а у 80% покращується до 20/40, або вище під час подальшого спостереження [47, 79, 94, 100].

За даними літератури близько 20% пацієнтів з ОГАС мають центральну скотому, до 15% мають нижній центральний дефект поля зору, а у понад 50% фіксується периферичний дефект поля зору з назального боку [47, 94].

Оскільки щільність фоторецепторів найвища в макулі, сітківка в центральній області має найвищу потребу в кисні. Отже, є найбільш вразливою до ішемічного ураження при гострій ОЦАС. Оскільки ішемічне пошкодження сітківки поширюється, носова сторона диска зорового нерва стає останньою збереженою ділянкою, яка постачається ретинальною та циліарною артеріями, що призводить до репрезентативного «скроневого острова» за результатами периметрії [79, 101, 102].

Є випадки, коли при ОЦАС може визначатись лише центральна скотома зі збереженими периферичними полями зору. Механізм вибіркового розвитку центральної скотоми без дефекту периферичного поля зору наступний. Добре відомо, що макулярна область має більше одного шару гангліозних клітин сітківки, на відміну від решти сітківки, і це найтовстіша частина сітківки — максимальна її товщина знаходиться поблизу фовеоли. У зв'язку з цим, виділяють два механізми розвитку центральної скотоми. Постійне ішемічне пошкодження гангліозних клітин сітківки в центральній макулярній області призводить до центральної скотоми. В очах із транзиторною ОЦАС, коли відбувається відновлення

кровообігу в центральній артерії сітківки, капіляри сітківки в центральній, найтовстішій частині макулярної області, можуть не заповнюватися повторно через стиснення навколишньою тканиною, внаслідок набряку сітківки, що призводить до «феномену відсутності повторного кровотоку», і, як наслідок, до прогресуючої загибелі гангліозних клітин ішемізованої сітківки [79, 111]. Площа незаповнення капілярів центральних відділів сітківки може варіювати залежно від вираженості набряку сітківки в області макули. Це призводить до змін розміру стійкої центральної скотоми. Постачання кисню та живлення від хоріоїдального судинного русла більш тонкої периферичної сітківки сприяють її значно довшому виживанню та підтримці периферичних полів зору. Отже, ішемічне пошкодження сітківки внаслідок порушення артеріальної перфузії сприяє втраті центрального зору та змін поля зору [1, 20, 28, 47, 111, 199].

При ОЦАС відмічається повільний сегментарний кровотік в артеріолах сітківки (відомий як «box-carring»), звуження артеріол сітківки та відсутність змін зорового нерва [47, 59]. Крім того, можуть візуалізуватися емболи в ЦАС або його гілках. Емболію сітківки можна побачити на очному дні у 11-40 % пацієнтів з ОЦАС [40, 52, 124]. Емболи можуть проявлятися як яскраві, блискучі бляшки холестерину (бляшки Холенхорста), сірі / білі стовпчики тромбоцитів або у вигляді яскравих білих кальцифікатів. Офтальмоскопічні ознаки змін сітківки можуть бути відсутніми або неочевидними в гострому стані, і для їх розвитку може знадобитися кілька годин [39, 68, 104, 126, 142, 145, 184].

Оптична когерентна томографія (ОКТ), ОКТ-ангіографія (ОКТ-А) або флюоресцентна ангіографія (ФАГ) можуть бути інформативними для деталізації патологічних змін при оклюзії артерії сітківки (ОЦАС та ОГАС) або для підтвердження діагнозу, коли результати інших методів обстеження сумнівні [1, 14, 25, 48, 138, 173, 180, 193]. Пошкодження сітківки внаслідок припинення кровотоку в ЦАС на ОКТ в гострій фазі проявляється набряком

сітківки, як уже зазначалось вище. Серія знімків ОКТ показує потовщення ішемізованих ділянок внутрішніх шарів сітківки одразу після оклюзії центральної артерії або гілки центральної артерії сітківки, з подальшим стоншенням, яке з'являється через кілька тижнів [1, 14, 34, 68, 98, 102, 120, 187]. Зовнішні шари сітківки залишаються неушкодженими при даній патології. Це пояснюється тим, що сітківка отримує кисень і живлення від двох незалежних систем кровообігу: внутрішня сітківка забезпечується системою артерії сітківки, тоді як зовнішня сітківка отримує кисень і живлення від хоріоїдальної системи кровообігу. Затримку або відсутність ретинального артеріального кровотоку, або ретинальної перфузії можна побачити на ФАГ і ОСТ-А. ОСТ-А є новим методом неінвазивної візуалізації судин сітківки, який дозволяє окремо відображати судини сітківки в різних шарах. Оскільки ОЦАС є результатом гострої артеріальної оклюзії сітківки, зменшення щільності судин у поверхневому капілярному сплетінні (SCP), глибокому капілярному сплетінні (DCP) та щільності фовеальних судин (FD-300), а також потовщення внутрішнього шару сітківки очевидні. У літературі є дані, що у більшості пацієнтів з ОЦАС на ОКТ-А якісно виявлене зниження судинної перфузії як у SCP, так і в DCP [138]. Крім того, знижена судинна перфузія відповідала ділянкам уповільненої перфузії барвника при ФАГ [48, 180, 193]. Це можна розцінювати як потенційний фактор прогнозування ОЦАС. У ОЦАС та ОГАС зазвичай не спостерігається суттєвих змін у фовеальній аваскулярній зоні (FAZ), але навколо виявлено збільшення щільності судин (VD). Зменшення щільності ретинальних перипапільарних капілярів (RPC) внаслідок ішемії може призводити до зменшення товщини шару нервових волокон сітківки (RNFL). Крім того, у дослідженнях було виявлено позитивну кореляцію між центральною товщиною сітківки (CMT) та гостротою зору, а також зменшення щільності судин у півполі, ураженому ОГАС [1, 14, 34, 68, 173].

Ангіографія надає дуже цінну інформацію про місце оклюзії, що є важливим фактором для прогнозу та лікування пацієнтів. Загальноприйнятою є точка зору, що емболія - найпоширеніша причина ОЦАС, а місце оклюзії в ОЦАС незмінно знаходиться на рівні *lamina cribrosa*. Детальне анатомічне дослідження центральних артерій сітківки людини показало, що найвужчий просвіт артерії знаходиться там, де вона пронизує тверду мозкову оболонку оболонки зорового нерва. Таким чином, у випадках ОЦАС внаслідок емболії, шанси ембола потрапити в це місце набагато вищі, ніж у будь-яке в іншому місці артерії. Коли місце оклюзії знаходиться в дуральній оболонці, множинні анастомози всіх піальних і інтраневральних колатералей центральної артерії сітківки, дистальніше місця оклюзії, залишаються інтактними і, саме вони, відіграють важливу роль у кількості залишкового кровообігу в сітківці [68-83].

Дослідження ОЦАС показали, що хоча центральна артерія сітківки повністю оклюдована, флюоресцентна ангіографія сітківки на цих очах спочатку майже завжди показує сильно варіабельну кількість залишкового ретинального кровообігу з повільним заповненням судинної системи сітківки. Це помилково призвело до поширеної думки про те, що артерія зазвичай закупорена лише частково, що, у свою чергу, використовується як аргумент для потенційної ефективності багатьох консервативних методів лікування, навіть розпочатого через багато годин та/або навіть днів після виникнення ОЦАС. Але дана гіпотеза не підтверджувалась в експериментальних дослідженнях на тваринах. В них не було виявлено кореляції між залишковим кровообігом сітківки та відновленням зорових функцій, згідно з електрофізіологічними та морфологічними дослідженнями [69, 71, 78, 79, 100].

ОЦАС має різний ступінь важкості та може бути класифікована відповідно до ступеня ішемії сітківки та діагностичних ознак різних методів офтальмологічного обстеження.

Шмідт і колеги класифікували ОЦАС як неповну, субтотальну або тотальну [162].

Гіперперфузія та ішемія сітківки можуть відрізнятися залежно від ділянки сітківки відносно відстані від головки зорового нерва та фовеоли. Маклеод зобразив область гіперперфузії сітківки як 3 відділи тканини на основі оксигенації: аноксичний задній полюс (область інфаркту), гіпоксична середня периферія, названа «ішемічна півтінь», і нормоксична периферична тканина сітківки [121].

Тривалість ОЦАС – це, безумовно, найважливіший фактор прогнозу відновлення зорових функцій. Тривала артеріальна оклюзія призводить до необоротної втрати зору. Після ішемії, яка триває менше 100 хвилин, сітківку можна відновити. В літературі є дані, що при експериментальному дослідженні ОЦАС на маках резус, які подібно до більшості пацієнтів із ОЦАС були літнього віку, хворіли на артеріальну гіпертензію і атеросклероз, було виявлено, що сітківка не зазнає помітного пошкодження при тривалості ОЦАС до 97 хвилин, але після цього, чим довше ОЦАС, тим більші незворотні пошкодження. У цьому дослідженні також було показано, що якщо ОЦАС триває близько 240 хвилин, це призводить до масивного, незворотного пошкодження сітківки [66, 79, 176].

Теоретично шанс покращення зорових функцій має зростати зі скороченням терміну відновлення кровотоку в артеріях сітківки і, відповідно, зі зменшенням тривалості ішемії сітківки. Виходячи з досліджень гострої ішемії сітківки на приматах, лікування потрібно проводити протягом 3 годин після втрати зору, щоб запобігти тривалій ішемії сітківки, подібно до рекомендацій щодо гострої ішемії головного мозку. Лікування, розпочате між 6 та 12 годинами від моменту втрати зору, може мати певний позитивний вплив на відновлення функцій. Але, якщо початок лікування відбувся через 12 або більше годин після втрати зору, будь-яке покращення зорових функцій вкрай малоймовірно [66, 79, 100, 111,

162].

Лікування ОЦАС або ОГАС можна розділити на невідкладне лікування, спрямоване на усунення ОГАС/ОЦАС та покращення зорових функцій, і вторинну профілактику подальших ішемічних подій. Незважаючи на те, що після ОГАС/ОЦАС робили численні втручання для відновлення перфузії сітківки ока та покращення зорового результату, але на жаль, жоден з сучасних терапевтичних методів не може допомогти відновити зорові функції понад очікувані, відповідно анамнезу ОГАС/ОЦАС [79, 107]. Низка консервативних методів лікування спрямовані на відновлення кровотоку сітківки та покращення зорових функцій після ОГАС або ОЦАС. Дані методи направлені на розширення артерій сітківки, підвищення перфузійного тиску, підвищення парціального тиску кисню в крові, на фізичне витіснення емболу, включаючи масаж очного яблука, який саме підвищує перфузійний тиск в артерії сітківки через розширення артеріол сітківки та зміну ВОТ, а також використання YAG-лазера для фізичного витіснення видимого емболу [37, 64, 113, 160]. Були спроби застосувати методи лікування, спрямовані на посилення перфузії артерії сітківки за допомогою використання препаратів для зниження ВОТ і виконання парацентезу передньої камери. Згідно результатів експериментальних досліджень, дані методи лікування не впливають на зоровий результат після гострої ішемії сітківки. Використання масажу очного яблука, як окремого методу, так і в поєднанні з препаратами, що знижують ВОТ, не показало значного покращення функцій зору після гострої ішемії сітківки. Застосування YAG-лазера для лікування гострої ішемії сітківки є суперечливою тактикою та не вважається стандартом лікування. Це пов'язано із значними ускладненнями, такими як крововилив у склоподібне тіло та утворення псевдоаневризм у ЦАС [22, 23, 56, 57, 65, 99, 106].

Ефективність методики консервативної терапії, яка зосереджена на

дилатації артеріол сітківки та зменшенні індукованої киснем вазоконстрикції судин сітківки, як наприклад, гіпервентиляція, інгаляція карбогену (суміш 95% кисню та 5% вуглекислого газу) та використання певних ліків (іzosорбїду динїтрату та пентоксифіліну), за даними літератури, на жаль, також не підтверджується [22, 23, 64, 113].

Європейська група оцінки тромболізису при оклюзіях судин ока (EAGLE) провела багатоцентрове проспективне рандомізоване контрольоване дослідження 84 пацієнтів з ОЦАС протягом 20 годин після появи симптомів. В даному дослідженні порівнювали внутрішньоартеріальний тромболізис з рекомбінантним тканинним активатором плазміногену та стандартну консервативну терапію і не виявили різниці у результатах гостроти зору між цими двома групами (60,0 проти 57,1%) [115]. Кращі результати були відмічені при початку лікування не пізніше 6,5 годин після ОЦАС в одній серії випадків [29]. Існує мало інформації про використання системного введення тромболітичної терапії при ОЦАС [144]. Однак, на сьогодні ризики, пов'язані з системним тромболізисом (внутрішньомозкові та системні кровотечі), вважаються вкрай несприятливими порівняно з потенційними перспективами відновлення зорових функцій при ОЦАС. Локальне (внутрішньоартеріальне) введення має значні переваги: введення тромболітичного агенту у безпосередній близькості до оклюзії та можливість титрувати дозу для досягнення реваскуляризації, оптимізуючи ефективність та мінімізуючи ускладнення [65, 115, 124, 133, 141, 160, 162]. Рекомендованою технікою є методика мікрокатетеризації проксимальної *arteria ophthalmica*, що широко використовується для внутрішньоартеріального введення хіміотерапії ретинобластоми, однак технічні проблеми посилюються за наявності атеросклерозу, який є у більшості пацієнтів з неартеріальним ОЦАС [198]. Хоча дистальна мікрокатетеризація офтальмологічної артерії можлива, загалом її не

рекомендують, оскільки це підвищує ризик артеріальної дисекції та тромбоемболічних подій. При суперселективній мікрокатетеризації очної артерії розміщують мікрокатетер діаметра 0,60 мм у просвіті артерії. У випадках оклюзії або високого ступеня стенозу внутрішньої сонної артерії активатор плазміногену тканинного типу (t-PA) можна ввести в зовнішню сонну артерію та доставити в очну артерію через колатеральний потік із дистальної середньої менінгеальної артерії. При ОЦАС t-PA доставляється з кроком по 15 мг із супроводом серійних офтальмологічних оглядів біля ліжка пацієнта до відновлення гостроти зору, набуття рожевого кольору сітківкою або досягнення дози 50 мг. У літературі зафіксовані позитивні результати внутрішньоартеріального tPA на ранніх термінах, тому і надалі є перспективи для вивчення і покращення даного методу. Однак, єдиної думки щодо лікування фібринолітичним тромболізисом на даний час немає. Для вибору тактики лікування і прогнозу важливе значення має матеріал емболу. Теоретично, тромболітична терапія не повинна вплинути на кальцифіковані емболи або запобігати їх повторному виникненню [115, 121, 133, 142, 143, 159].

1.4 Оклюзії артерій сітківки як ускладнення кардіохірургічних втручань при захворюваннях клапанів серця

Клапанні вади серця (КВС) – серцево-судинні захворювання, які є поширеною причиною інвалідності та смертності у світі [16, 127]. Велике популяційне епідеміологічне дослідження із систематичним використанням ехокардіографії, проведене у США, показало загальну поширеність серед населення клінічно діагностованої (помірної або тяжкої) клапанної вади серця на рівні 1,8 %. Є дані, що кількість оперативних втручань на клапанах серця за останні роки мали тенденцію до зростання з 79 719 до 102 425 [127,

169]. Клапанні патології часто пов'язані з ревматичними вадами серця (РВС), частота яких з 1990 року стабільно зростає, досягнувши 40,5 мільйонів у 2019 році. [16]. Подібним чином, поширеність первинної мітральної регургітації (ПМР) значно зросла за останні 20 років (на 70% між 1990 і 2017 роками) [27, 28, 62, 120, 135, 192, 196]. Відповідно до Euro Heart Survey on Valvular Disease, аортальний стеноз є найпоширенішою КВС у розвинених країнах, і його етіологія є дегенеративно-кальцифікуючою у більшості пацієнтів (81,9%), ревматичною у 11,2%, вродженою у 5,6% та післястендокардитною у 1,3%. Поширеність склерозу аорти в осіб старше 75 років становить близько 40%, і, оскільки, дегенеративний процес дуже повільний, лише 2% щороку прогресують до гемодинамічно значущого АС. Трикуспідальна регургітація (ТР) є зростаючою проблемою громадського здоров'я, оскільки понад 4% людей старше 75 років мають клінічно значущу регургітацію [16, 116, 117, 135, 156, 157].

Оскільки медикаментозного лікування для даних захворювань не існує, хірургічні втручання при клапанних вадах серця складають понад 20% усіх кардіохірургічних процедур [127, 132, 156]. Удосконалення хірургії клапанів і поява транскатетерних процедур пластики і заміни клапанів тепер є рутинними кардіохірургічними процедурами з високим рівнем безпечності та стабільності результатів, а також сприяють більшому виживанню пацієнтів із КВС. За останнє десятиліття кількість транскатетерних втручань при КВС стрімко зросла, що дозволяє успішно лікувати літніх пацієнтів і пацієнтів із високим хірургічним ризиком [59, 118, 135, 148, 157]. Поширеність транскатетерних втручань при КВС у 2019 році в європейських країнах складала в середньому 60,0 процедур транскатетерної імплантації аортального клапана та 5,4 черезшкірної пластики мітрального клапана (ПМК) на мільйон жителів [59, 148, 179].

Незважаючи на стрімкий розвиток технологій в кардіохірургії, втручання при КВС мають певний відсоток ускладнень, в тому числі і з боку

органу зору.

За даними літератури поширеність післяопераційної втрати зору сягає від 0,06% до 4,5%, залежно від операції. Тому, щоб в подальшому зменшити ризики ускладнень після хірургічних втручань, необхідно виявити фактори ризику, що призводять до виникнення ретинальної артеріальної оклюзії (РАО). Національна стаціонарна вибірка (США) визначила на основі проведених досліджень потенційні фактори ризику даної патології, такі як цукровий діабет з офтальмологічними ускладненнями, стеноз сонної артерії, емболічний інсульт, міксома, аортальна недостатність і стан гіперкоагуляції. Також є дані, що ризик РАО підвищується після хірургії при клапанних вадах серця, міксомі, пластиці овальних отворів, всіх видах хірургії на аорті та операціях на відкритому серці [27, 32, 95, 122, 132, 153, 154, 155, 175]. Спонтанна РАО пов'язана з інсультом, ішемічною хворобою серця, фібриляцією передсердь і стенозом сонної артерії, а також станами, що часто діагностують у пацієнтів, яким показана операція на серці, особливо аортокоронарного шунтування (АКШ) [19, 41, 54, 60, 139, 140, 149, 165]. Серцево-судинні фактори ризику, включаючи стеноз сонної артерії та інсульт, вже давно пов'язані зі спонтанною РАО, але немає документального підтвердження будь-якого зв'язку цих станів з периопераційною РАО [26, 87, 92, 124, 155, 158, 185, 189, 190, 191].

Периопераційна втрата зору є рідкісним, але руйнівним ускладненням, яке частіше виникає при хірургічних операціях на хребті та серці порівняно з іншими хірургічними втручаннями [41]. Вважається, що артеріальні оклюзії сітківки частіше виникають після операції на серці, переважно внаслідок емболії [39, 126, 142, 184].

Частота післяопераційної втрати зору коливається від 0,0008%-0,002% серед усіх неофтальмологічних операцій і до 0,06-4,5% в кардіохірургії серед втручань з використанням штучного кровообігу [145, 146, 152]. Але дані про вплив штучного кровообігу на розвиток артеріальної оклюзії

сітківки на даний момент суперечливі.

Найпоширеніші причини післяопераційної втрати зору пов'язані з ішемічною оптиконейропатією (ІОН), ОЦАС та корковою сліпотою [146]. Є дані, що частота ОЦАС в кардіохірургії приблизно в 10 разів вище, ніж при операціях на хребті та інших хірургічних втручаннях, при яких втрата зору внаслідок різних причин зустрічається частіше. За даними літератури останніх років частота ретинальних артеріальних оклюзій становила 7,77 на 10 000 кардіохірургічних процедур [53, 62, 145].

Потенційною причиною периопераційної РАО є тромбоз артеріального кровообігу, внаслідок гіперкоагуляції, зниження перфузії в мікроциркуляторному руслі або пошкодження ендотелію судин - станів, які можуть виникнути при кардіохірургічному втручанні [26, 40, 46, 89, 116]. Причому більш високий ризик судинних оклюзій буде очікуватися в процедурах, при яких можливий розвиток емболії, наприклад, при повітряній емболії під час операції на відкритому серці [32, 116, 145, 146, 152].

Існування мікроемболізації судин сітківки в кардіохірургії добре відомо, однак довгострокові наслідки цього явища та фактори ризику РАО потребують подальшого вивчення [32].

Кальцинуюча хвороба аортального клапана (CAVD) знаходиться в центрі особливої уваги, оскільки це найпоширеніша хвороба серцевого клапана серед старіючого населення розвинених країн світу, з прогнозованим тягарем захворюваності до 4,5 мільйонів людей до 2030 року [16, 29]. Дисфункція клапана при CAVD виникає в результаті жорсткості тканин через рубцювання і кальцифікацію стулок клапана, при цьому вузлики часто локалізуються на фіброзному кільці аортальної сторони клапана. Прогресування до стенозу аорти, при якому ускладнюється відтік з лівого шлуночка, виникає у 5% пацієнтів літнього віку і несе у 80% 5-річний ризик прогресування серцевої недостатності [104, 178, 192].

Хірургічна/транскатетерна заміна аортального клапана на даний момент є єдиною терапевтичною стратегією, а нелікований стеноз аорти має дуже високу смертність [16, 42, 129, 131].

Поширеність кальцифікації мітрального кільця (МАС) становить близько 23% у загальній популяції згідно з опублікованими результатами досліджень [16, 120, 132]. Дана патологія характеризується наявністю щільного кальцинату в основі мітральних стулок між лівим передсердям і лівим шлуночком. Ініціація та прогресування захворювання відбувається під впливом великої кількості чинників. Запалення, акумулювання ліпідів, міофіброгенез, остеогенез, остеохондрогенез, біосинтез та агрегація позаклітинних везикул, активація тромбоцитів, ремоделювання позаклітинного матриксу, обмін фосфатів, клітинне старіння та біомеханічні фактори впливають на розвиток хвороби [86, 93, 155]. За даними літератури, системна емболізація кальцинатом може спостерігатись після кардіохірургічних втручань при клапанних вадах серця [141, 155]. Є думка, що ризик емболізації артерій сітківки пов'язаний саме із кількістю кальцію, а не з тяжкістю ураження, яке призвело до необхідності хірургічної заміни кальцинованих серцевих клапанів, і не залежить від гемодинамічних параметрів або важкості симптомів [155].

За результатами дослідження, яке оцінювало ризики ретинальної артеріальної оклюзії у пацієнтів, з післяопераційними кровотечами, які часто супроводжувались анемією та гіпоксією, системні гемодинамічні фактори можуть сприяти РАО, особливо, при наявності періопераційної гіпотензії зі значним стенозом сонної артерії [140]. Фактично, хронічний вплив гіпоксії збільшує ішемічні шлуночкові аритмії та подальшу загибель клітин [29]. У той час, як інтермітуючий вплив гіпоксії позитивно впливає на серцевий ритм, а також стимулює захисні ефекти від інфаркту міокарда, що було доведено у експериментальному дослідженні на гризунах [45, 51, 183, 201]. Гіпоксично-індукований фактор-1 (HIF-1) є центральним

регулятором, що опосередковує клітинну відповідь в умовах гіпоксії. Для серцево-судинних функцій в кінцевому підсумку має в основному негативні наслідки і проявляється в патології [45]. Він складається з гетеродимера конститутивно виражених субодиниць, якими є O₂-регульовані субодиниці HIF- α і HIF- β [51, 183]. HIF-1 α є чутливим до O₂ транскрипційним фактором, який регулює адаптивні метаболічні реакції на гіпоксію і відіграє вирішальну роль при різних ССЗ, таких як ішемічна хвороба серця (ІХС) і серцева недостатність (СН) [45, 51, 183, 201]. Останні дослідження продемонстрували вплив сигнального шляху HIF-1 α на прогресування серцевих розладів або його кардіопротекторну роль після ішемії/реперфузії (I/R) на тваринній моделі дефіциту кардіоміоцитів PND3 та HL-1 [45]. У експериментальному дослідженні, проведеному на трансгенних мишах із виснаженням PND2, було показано, що PND2 є ключовим регулятором HIF-1 α в кардіоміоцитах та його дисфункція може призвести до розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема дилатаційної кардіоміопатії [45]. HIF-1 α також може впливати на функцію мітохондрій і полегшувати тяжкість ішемії. Дослідження показують, що HIF-1 α може стимулювати мітофагію, механізм якої залежить від взаємодії між HIF-1 α і BNIP3 (BCL2 /Adenovirus E1B 19-kDa-interacting protein 3) [183, 201]. У кардіоваскулярній системі HIF-1 є важливим регулятором гіпоксичної вазодилатації, підтримки гомеостазу ендотелію та підтримки макрофагів. Численні лінії доказів свідчать про те, що HIF-1 α індукує VEGF, який відіграє ключову роль у ангіогенезі та ремоделюванні судин в умовах гіпоксії [45]. Оскільки HIF-1 є ключовим білком в багатьох біологічних процесах, його використання може мати великий потенціал у розвитку нових терапевтичних препаратів у контексті кардіоваскулярних захворювань, діабету, ішемії та нейродегенеративних захворювань [45, 51, 183, 201].

Відомо, що матрична металопротеїназа (ММР) регулює активність колагенази і желатинази, руйнує колаген і індукує ремоделювання судин. У

деяких статтях припускають, що підвищена експресія ММР та знижена експресія тканинного інгібітора металопротеїнази (TIMP) та білків щільного з'єднання (zonula occluden-1) вказують на ремоделювання судин. Гомоцистеїн (Hcy) сприяє експресії профіброгенних цитокінів і впливає на баланс ММР/TIMP. Дані процеси можуть призводити до розвитку атеросклерозу [88].

Атеросклеротичні фактори, пов'язані зі стенозом сонної артерії, емболічним інсультом, транзиторною ішемією головного мозку та аортальною недостатністю, можуть впливати на виникнення РАО як спонтанної, так і періопераційної [49, 98]. Фібринолітична система відіграє важливу роль у патогенезі атеросклерозу за кількома механізмами. Зокрема, зниження активності фібринолітичної системи призводить до збільшення відкладення фібрину на ендотеліальних клітинах судин та сприяє розвитку тромбозу та атеросклерозу. Крім того, фібринолітичний потенціал ендотелію зумовлює його здатність регулювати процес ремоделювання позаклітинного матриксу, що впливає на міграцію клітин та процеси запалення [104].

У біології серцевого клапана організація структури позаклітинного матриксу безпосередньо корелює з функцією клапана. Дезадаптивне ремоделювання позаклітинного матриксу (ЕСМ) тепер визнано не просто віковою дегенерацією, а активно регульованим клітино-опосередкованим процесом [42].

Активація фібринолітичної системи може привести до руйнування атеросклеротичної бляшки та зміни її структури, що може стати причиною судинної оклюзії. Центральною реакцією фібринолітичної системи є перетворення плазміногену в плазмін за допомогою t-РА і u-РА (урокіназа). Плазмін, серинова протеаза, руйнує фібрин і ряд інших білків у плазмі, позацелюлярному матриксі та на плазматичній мембрані клітин судин. РАІ-1 (інгібітор-активатор плазміногену-1), первинний інгібітор t-РА і u-РА, є

ключовим регулятором фібринолізу і міграції клітин. Надмірна експресія PAI-1 пов'язана з атеросклерозом, особливо в осіб з метаболічним синдромом, який характеризується вісцеральним ожирінням, резистентністю до інсуліну, дисліпідемією, гіпертензією та підвищеною експресією PAI-1. Крім того, на процеси фібринолітичної системи можуть впливати генетичні фактори, наприклад, поліморфізм гена, SERPINE1, що кодує PAI-1 і пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку атеросклерозу та інших серцево-судинних захворювань[97, 104, 148, 172].

Резюме

Оклюдійні судинні розлади сітківки – одна з найпоширеніших причин інвалідності по зору серед людей середнього та літнього віку, хоча для даної патології жодна вікова категорія не є виключенням. Сучасні методи діагностики такі як ОСТ-А та ФА дозволяють кількісно оцінити патологічні зміни сітківки у пацієнтів з гострими РАО, а також потенційно можуть бути цінними для прогнозування і визначення ризиків зниження перфузії в судинах сітківки у кардіологічних пацієнтів.

Клапанні вади серця – серцево-судинні захворювання, які є поширеною причиною інвалідності та смертності у світі. Їх хірургічне лікування є найбільш часто виконуваною процедурою. Незважаючи на стрімкий розвиток технологій в кардіохірургії, втручання при клапанних вадах серця мають певний відсоток ускладнень, в тому числі і з боку органу зору, включаючи і ретинальні артеріальні оклюзії. Периопераційну РАО важко успішно лікувати, і розуміння її механізмів може допомогти у виявленні пацієнтів високого ризику. Це, в свою чергу, може призвести до змін в інформованій згоді та в хірургічній тактиці. Крім того, периопераційна РАО може служити моделлю для вивчення природного перебігу судинної

патології сітківки, так як відбувається в ретельно контрольованих умовах лікарні.

Визначення біохімічних маркерів, пов'язаних з даною патологією, як предикторів станів, що спричинюють мікроемболізацію при кардіохірургічних втручаннях, так і для оцінки змін сітківки внаслідок ішемії при артеріальних оклюзіях є актуальним і перспективним напрямком наукових досліджень для сучасної офтальмології.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика пацієнтів, дизайн дослідження

Робота ґрунтується на результатах обстеження 380 пацієнтів (760 очей) з клапанними вадами серця після кардіохірургічних втручань для виявлення у них оклюзій артерій сітківки (рис. 2.1), з подальшим визначенням ступеню ушкодження сітківки та стадії захворювання.



Рис. 2.1 Оклюзія центральної артерії сітківки.

У пацієнтів був детально вивчений офтальмологічний статус, супутні захворювання та дані ехокардіографії, доплерографії брахіоцефальних судин, визначення рівня плазміноген/плазмінової системи (вміст в крові ІАП-1, П- α 2-АП) та матриксних металопротеаз (активність MMP-9, TIMP-3) до проведення кардіохірургічних втручань, та досліджена їх роль, як факторів ризику розвитку ретинальних артеріальних оклюзій в ранній післяопераційний період (3-10 доба) та віддалені терміни спостереження (3 міс., а у випадку виникнення ускладнень – до 1 року). Детально була проаналізована тривалість операції, спосіб проведення операції – на працюючому серці чи з використанням штучного кровообігу, прийом антиатерогенних препаратів, наявність супутніх захворювань, дані біохімічних показників крові (ліпідограми).

Дослідження було проспективним, одноцентровим, когортним, по типу «випадок-контроль».

Всі дослідження виконувались в ДНП «Інститут серця МОЗ України» (м. Київ).

Клінічні дослідження виконували відповідно до біоетичних вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародної ради медичних наукових товариств, міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України та наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 р. № 690.

Всі пацієнти, дані яких використовували у дисертаційному дослідженні, давали інформовану згоду.

Критеріями включення пацієнтів до дослідження були:

- ✓ пацієнти старше 18 років;
- ✓ пацієнти із клапанною хворобою серця, яким було показано виконання кардіохірургічного втручання:

- недостатність мітрального або аортального клапанів;
- комбінована патологія мітрального і аортального клапанів.

Критеріями виключення пацієнтів до дослідження були:

- ✓ дифузне атеросклеротичне ураження коронарних артерій;
- ✓ крововтрата під час оперативного втручання об'ємом більше 50%

ОЦК;

- ✓ цукровий діабет I типу;
- ✓ цукровий діабет II типу;
- ✓ аутоімунні захворювання;
- ✓ хронічні запальні захворювання;
- ✓ супутні офтальмологічні захворювання, які можуть впливати на

точність і адекватність досліджуваних показників:

- катаракта;
- вікова макулодистрофія будь-якого ступеня;
- глаукома;
- будь-які посттравматичні стани ока;
- перенесені раніше інші офтальмологічні оперативні втручання, в тому числі лазерні та ін'єкції інтравітреальних препаратів протягом останніх 5 років.

2.2 Загальноклінічні дослідження

Всім пацієнтам виконували стандартний протокол загальноклінічних досліджень, а саме:

- ✓ загальний аналіз крові;
- ✓ біохімічний аналіз крові;
- ✓ коагулограму;
- ✓ визначення артеріального тиску;

- ✓ визначення міжнародного нормалізованого співвідношення;
- ✓ визначення Д-димеру;
- ✓ визначення рівня вмісту глюкози в крові;
- ✓ клінічний аналіз сечі;
- ✓ дослідження сечі на вміст глюкози;
- ✓ електрокардіографію;
- ✓ ехокардіографію;
- ✓ доплерографію брахіоцефальних судин;
- ✓ рентгенографію органів грудної порожнини;
- ✓ консультації терапевта, кардіолога, кардіохірурга, стоматолога, оториноларинголога, невропатолога, уролога, ендокринолога та психотерапевта.

Всі пацієнти до кардіохірургічного оперативного втручання приймали антикоагулянти (83,95%), які відміняли за 5 днів до операції, антиагреганти (92,6%), які відміняли за 3 дні до операції та статини (69,2%) (без відміни).

Загальноклінічні дослідження проводилися на наступному обладнанні:

- ✓ ультразвукова діагностична система (ехокардіограф) GE Healthcare Vivid S70 (General Electric Medical System, США);
- ✓ електрокардіограф Heart Screen 112 Clinic (Innomed, Угорщина);
- ✓ імунохімічний аналізатор газів крові та електролітів Cobas e 411 (ROCHE, Швейцарія);
- ✓ автоматичний біохімічний аналізатор AU 480 (Beckman Coulter, США);
- ✓ автоматичний коагулометричний аналізатор CA-500 (Sysmex Corporation, Японія).

2.3 Методи кардіохірургічних втручань у пацієнтів з клапанною хворобою серця

Розподіл пацієнтів із клапанними вадами серця за видом кардіохірургічних втручань представлено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл пацієнтів із клапанними вадами серця за видом кардіохірургічних втручань із клапанними вадами серця ($P \pm m$, в %)

	Тип операційного доступу		
	Класичний доступ	Міні-доступ	Доступ через стегнову артерію
Кількість пацієнтів	128	157	95
рівень значущості розбіжностей, p	p>0,05		

2.4 Методи офтальмологічних досліджень

Всім пацієнтам на початку дослідження та через 1 рік були виконані загальноприйняті офтальмологічні дослідження.

1. Візометрія. Гостроту зору досліджували без корекції та з максимальною корекцією із застосуванням автоматизованого робочого місця, комп'ютеризованого фороптера, проектора оптичних знаків.

2. Рефрактометрія. Дослідження об'єктивної рефракції виконували за допомогою автоматичного кераторефрактометру TRK-2P (Topcon Corporation, Японія).

3. Дослідження внутрішньоочного тиску. Вимірювання ВОТ здійснювали із застосуванням безконтактного пневмотонометра (AT 555,

Reichert, Німеччина). При необхідності, для точного визначення ВОТ використовували тонометрію за Маклаковим. Рівень ВОТ оцінювали з поправкою на товщину рогівки, яку встановлювали методом пахіметрії.

4. Дослідження поля зору. Кінетичну та статичну периметрію виконували на приладі Humphrey HFA 2i (Carl Zeiss Meditec, Німеччина).

5. Гоніоскопія. Дослідження структур кута передньої камери ока виконували за допомогою контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана (Volk, США).

6. Біомікроскопія. Дослідження структур переднього відрізка ока та оптичних середовищ виконували на щілинній лампі (SL 115, Carl Zeiss Meditec, Німеччина).

7. Офтальмоскопія. Виконували за допомогою лінз Volk Double aspheric або Ocular Small Pupil. Також виконували контакту офтальмоскопію за допомогою лінзи Гольдмана.

8. Оптико-когерентна томографія (ОКТ). Всім пацієнтам виконували спектральнодоменну оптичну когерентну томографію на оптичному когерентному томографі Cirrus HD OCT 400 (Carl Zeiss Meditec, Німеччина).

9. Дослідження очного дна на фундус-камері. При необхідності виконували фундус фотографування очного дна на фундус камері Visucam 500 (Carl Zeiss Meditec, Німеччина).

2.5 Методи лабораторних досліджень

Пацієнтам стаціонарного відділення виконували лабораторні дослідження в об'ємі протоколу дослідження. Пацієнтам контрольної групи проводили забір венозної крові в умовах маніпуляційного кабінету. Усім пацієнтам забирали кров у пробірки із активатором згортання для дослідження біохімічних компонентів сироватки, та для виконання

коагулограми у пробірки із блакитною кришкою об'ємом 9 мл з цитратом натрія (3,8%).

У лабораторії відокремлювали плазму і виконували дослідження коагулограми: протромбіновий тест (ПТ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), фібриноген, Д-димер, МНВ. Залишки плазми відбирали в окрему пробірку типу Епендорф і зберігали при температурі -20°C для подальшого спрямування на дослідження в наукову лабораторію.

В складі плазми визначали параметри ліпідограми: загальний холестерин, ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ) тригліцериди. За цими даними розраховували індекс атерогенності (ІА).

Методом твердофазного імуноферментного аналізу визначали вміст ІАП-1 за допомогою набору SERPINE1 (FineTest, Китай, EH0538), вміст П-α2-АП – за допомогою набору PAP/PIC (FineTest, Китай, EH3419), вміст тканинного інгібітору металопротеїнази-3 (TIMP-3) – за допомогою набору TIMP-3 (FineTest, Китай, EH0296). Вимірювання проводили на фотометрі для мікропланшетів HiPo MPP-96, («Biosan», Латвія) із використанням планшетного промивача 3D-IW8 Inteliwasher, («Biosan», Латвія) та термошейкера PST-60HL-4, («Biosan», Латвія).

Рівень активності матриксних металопротеаз (ММР) визначали методом ензим-форезу (желатинова зимографія) [27]. Концентрацію загального протеїну в зразках плазми крові вимірювали спектрофотометрично за методом Калькара, визначаючи поглинання при довжині хвилі 260, 280 і 320 нм. Плазму змішували з буфером Леммлі для нанесення на електрофорез. Електрофоретичне розділення протеїнових проб проводили за допомогою денатуруючого гелі-електрофорезу (SDS-PAGE) у сополімері поліакриламіді та желатину (5 мг/мл) у трис-

гліциновому буфері (pH 8,6), за напруги 70 В. Кількість загального протеїну складала 100 мкг/трек. Після електрофорезу гель виймали та відмивали від SDS в охолодженому 2,5% розчині Triton X-100. Колагенолітичну активність проявляли у developing-буфері (pH 7,4) протягом 20 год. при 37 С, після чого гель забарвлювали у розчині Кумассі R-250. Після знебарвлення отримані зимограми сканували для проведення кількісного денситометричного аналізу з використанням програмного забезпечення TL-120 (TotalLab Ltd., США). Відносну активність MMP виражали в умовних одиницях оптичної густини (arbitrary units, AU).

2.6 Методи статистичних оцінки результатів

Статистичний аналіз проводили за допомогою програм IBM SPSS Statistics 23 та MedStat. Розподіл результатів перевіряли на відповідність Гаусовському за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Дані, що відповідали нормальному розподілу, аналізували одностороннім тестом ANOVA з урахуванням поправки Бонфероні. Різницю вважали статистично значущою, коли $p < 0,05$. Всі дані були виражені як (M), стандартне відхилення ($\pm m$). Діаграми надавали у вигляді стовпчиків із вказанням довірчого інтервалу (ДІ 95%).

Непараметричні дані аналізували за допомогою критерію Манна-Уїтні для незалежних вибірок, або методом множинних порівнянь за допомогою рангового однофакторного аналізу за критерієм Крускала-Уолліса, для попарного порівняння використовували критерій Данна або Манна-Уїтні з урахуванням поправки Бонфероні. Наводили ці дані через медіану та стандартну похибку із вказанням 95% вірогідний інтервал (ВІ). Для інтервальної оцінки медіани розраховували 95% довірчий інтервал, який вказували при наведенні графічного матеріалу у вигляді діаграм, або Box-

plot-діаграм.

Порівняльний аналіз в групах також проводився з використанням t-критерію Стюдента для незв'язаних сукупностей.

Для порівняння частот категоріальних змінних використовували непараметричні критерії χ^2 Пірсона. Для уявлення частоти зустрічальності розраховували відсоткове відношення (P) і стандартну помилку (m%).

Кореляційний аналіз виконували за критеріями Пірсона та Спірмена.

РОЗДІЛ 3

ЧАСТОТА, КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ОКЛЮЗІЙ АРТЕРІЙ СІТКІВКИ ТА ЇЇ ГІЛОК ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ У ПАЦІЄНТІВ З КЛАПАННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ СЕРЦЯ В РАННІ ТА ВІДДАЛЕНІ ТЕРМІНИ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

В даному розділі наводяться результати дослідження характеру, частоти і особливостей розвитку та клінічного перебігу оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань у пацієнтів з клапанною патологією серця в ранні та віддалені терміни спостереження у 380 пацієнтів (760 очей).

Також наводяться дані 74 пацієнтів (74 ока) з клапанною патологією серця після кардіохірургічних втручань, у яких розвинулися артеріальні оклюзії сітківки на 3, 10 добу спостереження та через 3 місяці і 1 рік. У цих пацієнтів вивчалися морфо-функціональні показники сітківки і зорового нерва за даними ОКТ. У пацієнтів з артеріальними оклюзіями сітківки після кардіохірургії з приводу клапанних вад протягом 1 року проводились ОКТ дослідження в динаміці .

3.1 Частота та клінічні особливості оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань у пацієнтів з клапанною патологією серця в ранні та віддалені терміни спостереження

При огляді 380 пацієнтів (760 очей) до кардіохірургічного втручання некоригована гострота зору в середньому складала $0,55 \pm 0,01$, максимально

коригована гострота зору в середньому складала $0,62 \pm 0,02$. Рівень внутрішньоочного тиску в середньому був $15,9 \pm 0,13$ мм рт. ст. При проведенні периметрії нормальні межі поля зору були на 638 очах (83,95%), мінімальні зміни в полі зору у вигляді відносних парацентральных скотом були на 92 очах (12,11%), звуження периферичних меж поля зору до 5° на 30 очах (3,95%).

При біомікроскопії – очі спокійні, рогівка прозора, передня камера середньої глибини, волога прозора. Райдужка рельєфна, зіничні реакції в нормі. Кришталіки прозорі на 680 очах (89,47%), на 65 очах (8,55%) змутнення кришталіків різного ступеню вираженості, артіфакія спостерігалася на 15 очах (1,97%). ДЗН блідо-рожевий, межі чіткі, екскавація фізіологічна. В макулярній області диспигментація та поодинокі друзи на 150 очах (19,74%), на 40 очах (5,26%) зливні друзи, на 38 очах (5,0%) незначний епімакулярний фіброз, на 532 очах (70,0%) патології макулярної області не виявлено. Гіпертонічний ангіосклероз спостерігався на 162 очах (21,32%), гіпертонічна ретинопатія на 64 очах (8,42%). На периферії сітківки офтальмоскоповані дистрофічні зміни різного ступеня виразності, а саме синильний ретиношизис на 8 очах (1,05%), «бруківкоподібна» дегенерація на 10 очах (1,32%), «інєсподібна» дегенерація на 15 очах (1,97%), на 5 очах (0,66%) «гратоподібна» дегенерація відмежована пігментованими лазеркоагулятами.

У всіх пацієнтів кардіохірургічні операції пройшли без ускладнень.

На наступний день після операції пацієнтам призначали прийом антиагрегантів та антикоагулянтів. Післяопераційні ускладнення у вигляді фібриляцій передсердь були у 44 пацієнтів (11,57%), тахікардія у 39 пацієнтів (10,26%), гіпертензії у 52 пацієнтів (13,68%), гіпотензії у 45 пацієнтів (11,8%), інші порушення ритму у 27 пацієнтів (7,1%). Пацієнтам було призначене консервативне лікування. Потреби в додаткових

хірургічних втручаннях не було.

3.1.1 Стан пацієнтів на 3 добу після оперативного втручання

При огляді 380 пацієнтів (760 очей) пацієнтів на третю добу після кардіохірургічного втручання некоригована гострота зору в середньому складала $0,52 \pm 0,01$, максимально коригована гострота зору в середньому складала $0,59 \pm 0,02$. Рівень внутрішньоочного тиску в середньому був $15,8 \pm 0,13$ мм рт. ст.

У 7 пацієнтів (7 очей; 0,9%) відзначалася різка втрата зору до сліпоты або світлопроекції, 12 пацієнтів (12 очей; 1,58%) скаржилися на «завісу» або "туман" перед оком, 21 пацієнт (21 очей; 2,76%) вказували на раптове випадіння половини чи сектора поля зору, 16 пацієнтів (16 очей; 2,1%) скаржилися на «темну пелену» у верхньо-внутрішньому відділі, 18 пацієнтів (18 очей; 2,4%) відмічали відсутність нижньої половини поля зору та випадіння нижньо-внутрішнього сектору.

При проведенні периметрії нормальні межі поля зору були на 602 очах (79,21%), мінімальні зміни в полі зору у вигляді відносних парацентральных скотом були на 84 очах (11,05%), звуження периферичних меж поля зору до 5° на 12 очах (1,58%), звуження периферичних меж поля зору від 5° до 10° на 16 очах (2,11%), звуження периферичних меж поля зору від 10° до 30° на 15 очах (1,97%), звуження периферичних меж половини поля зору на 18 очах (2,37%), секторальне звуження периферичних меж поля зору на 6 очах (0,79%), на 7 очах (0,92%) поле зору не визначалося.

При біомікроскопії – очі спокійні, рогівка прозора передня камера середньої глибини, волога прозора. Райдужка рельєфна, зіничні реакції в нормі. Кришталіки прозорі на 680 очах (89,47%), на 65 очах (8,55%) змутнення кришталіків різного ступеню вираженості, артіфакія спостерігалася на 15 очах (1,97%). ДЗН блідо-рожевий, межі чіткі, екскавація фізіологічна на 686 очах (90,26%). В макулярній області диспигментація та поодинокі друзи на 150 очах (19,74%), на 40 очах (5,26%)

зливні друзи, на 38 очах (5,0%) незначний епімакулярний фіброз, на 458 очах (60,26%) патології макулярної області не виявлено. Гіпертонічний ангіосклероз спостерігався на 162 очах (21,32%), гіпертонічна ретинопатія на 64 очах (8,42%). На периферії сітківки офтальмоскоповані дистрофічні зміни різного ступеня виразності, а саме синильний ретиношизис на 8 очах (1,05%), «бруківкоподібна» дегенерація на 10 очах (1,32%), «інєєподібна» дегенерація на 15 очах (1,97%), на 5 очах (0,66%) «гратоподібна» дегенерація, відмежована пігментованими лазеркоагулятами.

На 7 очах (0,92%) зіниця амавротична. При біомікроскопії очного дна: ДЗН блідий, межі чіткі, екскавація фізіологічна. В макулярній області помаранчевий рефлекс, симптом “вишневої кісточки», розповсюджений ішемічний набряк сітківки, парафовеолярно поодинокі мікрогеморагії, звуження судин, нерівномірний калібр, симптом «срібної проволочки», сегментарний кровотік в артеріолах сітківки («box-carthing»), вени розширені, звивисті.

На 18 очах (2,37%) зіниця амавротична. При біомікроскопії очного дна: ДЗН блідий, набряклий, межі нечіткі (перипапільарний набряк). В макулярній області помаранчевий рефлекс, розповсюджений ішемічний набряк сітківки, сповільнений кровотік в судинах, білуваті ураження всередині ділянки кровоносних судин (тромбоцитарний фібрин), звуження судин, нерівномірний калібр, вени розширені, звивисті.

На 12 очах (1,58%) при біомікроскопії очного дна: ДЗН блідо-рожевий, межі чіткі, екскавація фізіологічна. В макулярній області помаранчевий рефлекс, стоншення судин, нерівномірний калібр, емболи всередині верхньо-скроневої або нижньо-скроневої гілок ЦАС, зблідніння сітківки в межах ішемії, ішемічний набряк.

На 16 очах (2,11%) очах зіниця амавротична. При біомікроскопії очного дна: ДЗН блідий, атрофічний, межі чіткі, екскавація фізіологічна. В макулярній області помаранчевий рефлекс, ішемічний набряк сітківки,

парафовеолярні мікрогеморагії, звуження судин, наявність невеликих бляшок жовтого кольору у просвіті («бляшки Холленхорста»).

На 21 оці (2,76%) при біомікроскопії очного дна : ДЗН блідий, межі нечіткі, екскавація фізіологічна. В макулярній області помаранчевий рефлекс, поблідніння в межах ішемії, запустілі артерії, звивисті, вени розширені, множинні геморагії.

Всім пацієнтам було проведено лікування оклюзій артерій сітківки під наглядом кардіохірурга (кардіолога). Для лікування артеріальних оклюзій використовували консервативні методи лікування, такі як інгаляції карбогену, внутрішньовенне введення ацетазоламідру та маніту, масаж ока, парацентез передньої камери та вазодилататори, також поєднували декілька з цих підходів у спробі відновити кровообіг у сітківці.

3.1.2 Стан пацієнтів на 10 добу після оперативного втручання

При огляді 380 пацієнтів (760 очей) пацієнтів на десяту добу після кардіохірургічного втручання (при виписці зі стаціонару) некоригована гострота зору в середньому складала $0,51 \pm 0,01$, максимально коригована гострота зору в середньому складала $0,58 \pm 0,02$. Рівень внутрішньоочного тиску в середньому був $15,21 \pm 0,14$ мм рт. ст.

У 7 пацієнтів (7 очей; 0,9%) зберігалася сліпота або світлопроекція. 12 пацієнтів (12 очей; 1,58%), які скаржилися на «завісу» або "туман" перед оком відмітили зменшення туману після лікування. У 21 пацієнта (21 очей; 2,76%) зберігалися випадіння половини чи сектора поля зору. 21 пацієнт (16 очей; 2,1%) відмічав збереження «темної пелени» у верхньо-внутрішньому відділі. У 18 пацієнтів (18 очей; 2,4%) зберігалася відсутність нижньої половини поля зору та випадіння нижньо-внутрішнього сектору.

У 5 пацієнтів (5 очей; 0,66%) відзначалася різка втрата зору до сліпоти або світлопроекції.

При проведенні кінетичної периметрії нормальні межі поля зору були

на 597 очах (78,55%), мінімальні зміни в полі зору у вигляді відносних парацентральных скотом були на 84 очах (11,05%), звуження периферичних меж поля зору до 5° на 12 очах (1,58%), звуження периферичних меж поля зору від 5° до 10° на 16 очах (2,11%), звуження периферичних меж поля зору від 10° до 30 ° на 15 очах (1,97%), звуження периферичних меж половини поля зору на 18 очах (2,37%), секторальне звуження периферичних меж поля зору на 6 очах (0,79%), на 12 очах (1,58%) поле зору не визначалося.

При біомікроскопії – очі спокійні, рогівка прозора передня камера середньої глибини, волога прозора. Райдужка рельєфна, зіничні реакції в нормі. Кришталіки прозорі на 680 очах (89,47%), на 65 очах (8,55%) змутнення кришталіків різного ступеню вираженості, артіфакія спостерігалася на 15 очах (1,97%). ДЗН блідо-рожевий, межі чіткі, екскавація фізіологічна на 681 оці (89,6%). В макулярній області диспигментація та поодинокі друзи на 150 очах (19,74%), на 40 очах (5,26%) зливні друзи, на 38 очах (5,0%) незначний епімакулярний фіброз, на 448 очах (58,95%) патології макулярної області не виявлено. Гіпертонічний ангіосклероз спостерігався на 162 очах (21,32%), гіпертонічна ретинопатія на 64 очах (8,42%). На периферії сітківки офтальмоскоповані дистрофічні зміни різного ступеня виразності, а саме синильний ретиношизис на 8 очах (1,05%), «бруківкоподібна» дегенерація на 10 очах (1,32%), «інеєподібна» дегенерація на 15 очах (1,97%), на 5 очах (0,66%) «гратоподібна» дегенерація, відмежована пігментованими лазеркоагулятами.

На 12 очах (1,58%) зіниця амавротична. При біомікроскопії очного дна: ДЗН блідий, межі чіткі, екскавація фізіологічна. В макулярній області помаранчевий рефлекс, симптом “вишневої кісточки», розповсюджений ішемічний набряк сітківки, парафовеолярно поодинокі мікрогеморагії, звуження судин, нерівномірний калібр, симптом «срібної проволочки», вени розширені, звивисті.

На 18 очах (2,37%) зіниця амавротична. При біомікроскопії очного дна:

ДЗН блідий, набряклий, межі нечіткі (перипапільарний набряк). В макулярній області помаранчевий рефлекс, розповсюджений ішемічний набряк сітківки, сповільнений кровотік в судинах, білуваті ураження всередині ділянки кровоносних судин (тромбоцитарний фібрин), звуження артеріол, нерівномірний калібр, вени розширені, звивисті.

На 12 очах (1,58%) при біомікроскопії очного дна: ДЗН блідо-рожевий, межі чіткі, екскавація фізіологічна. В макулярній області помаранчевий рефлекс, звуження артеріол, нерівномірний калібр, емболи всередині верхньо-скроневої або нижньо-скроневої гілок ЦАС, зблідніння сітківки в межах ішемії, ішемічний набряк.

На 16 очах (2,11%) очах зіниця амавротична. При біомікроскопії очного дна: ДЗН блідий, атрофічний, межі чіткі, екскавація фізіологічна. В макулярній області помаранчевий рефлекс, ішемічний набряк сітківки, парафовеоларні мікрогеморагії, звуження артеріол, наявність невеликих бляшок жовтого кольору у просвіті («бляшки Холленхорста»).

На 21 оці (2,76%) при біомікроскопії очного дна: ДЗН блідий, набряклий, екскавація фізіологічна. В макулярній області помаранчевий рефлекс, поблідніння в межах ішемії, запусілі артерії, звивисті, вени розширені, множинні геморагії.

3.1.3 Стан пацієнтів через 3 місяці після оперативного втручання

При огляді 364 пацієнтів (728 очей) пацієнтів через 3 місяці після кардіохірургічного втручання некоригована гострота зору в середньому складала $0,51 \pm 0,01$, максимально коригована гострота зору в середньому складала $0,57 \pm 0,02$. Рівень внутрішньоочного тиску в середньому був $15,87 \pm 0,16$ мм рт. ст.

12 пацієнтів (12 очей; 1,65%) скаржилися на відсутність зору. 12 пацієнтів (12 очей; 1,65%) скаржилися на «велику пляму» перед оком. У 21 пацієнта (21 око; 2,88%) зберігалися випадіння половини чи сектора поля

зору. 16 пацієнтів (16 очей; 2,2%) відмічали «темну пелену» у верхньо-внутрішньому відділі. У 18 пацієнтів (18 очей; 2,4%) зберігалася відсутність нижньої половини поля зору та випадіння нижньо-внутрішнього сектору.

У 3 пацієнтів (3 ока; 0,41%) відзначалася різка втрата зору до сліпоти або світлопроекції.

При проведенні кінетичної периметрії нормальні межі поля зору були на 564 очах (77,47%), мінімальні зміни в полі зору у вигляді відносних парацентральных скотом були на 82 очах (11,26%), звуження периферичних меж поля зору до 5° на 12 очах (1,65%), звуження периферичних меж поля зору від 5° до 10° на 16 очах (2,2%), звуження периферичних меж поля зору від 10° до 30 ° на 15 очах (2,06%), звуження периферичних меж половини поля зору на 18 очах (2,47%), секторальне звуження периферичних меж поля зору на 6 очах (0,82%), на 15 очах (2,06%) поле зору не визначалося.

При біомікроскопії – очі спокійні, рогівка прозора передня камера середньої глибини, волога прозора. Райдужка рельєфна, зіничні реакції в нормі. Кришталіки прозорі на 674 очах (92,58%), на 34 очах (4,67%) змутнення кришталіків різного ступеню вираженості, артіфакія спостерігалася на 20 очах (2,75%). ДЗН блідо-рожевий, межі чіткі, екскавація фізіологічна на 646 очах (88,74%). В макулярній області диспигментація та поодинокі друзи на 110 очах (15,11%), на 38 очах (5,22%) зливні друзи, на 33 очах (4,53%) незначний епімакулярний фіброз, на 465 очах (63,87%) патології макулярної області не виявлено. Гіпертонічний ангіосклероз спостерігався на 160 очах (21,98%), гіпертонічна ретинопатія на 62 очах (8,52%). На периферії сітківки офтальмоскоповані дистрофічні зміни різного ступеня виразності, а саме синильний ретиношизис на 8 очах (1,1%), «бруківкоподібна» дегенерація на 9 очах (1,24%), «інеєподібна» дегенерація на 13 очах (1,79%), на 4 очах (0,55%) «гратоподібна» дегенерація, відмежована пігментованими лазеркоагулятами.

На 3 очах (0,41%) зіниця амавротична. При біомікроскопії очного дна:

ДЗН блідий, набряклий, межі нечіткі (перипапілярний набряк). В макулярній області помаранчевий рефлекс, розповсюджений ішемічний набряк сітківки, сповільнений кровотік у судинах, білуваті ураження всередині ділянки кровоносних судин (тромбоцитарний фібрин), звуження судин, нерівномірний калібр, вени розширені, звивисті.

На 79 очах (10,85%) при біомікроскопії очного дна: ДЗН блідий, деколорований, межі чіткі. В макулярній області пігментні відкладення, атрофічні вогнища, артерії вузькі, випрямлені зі щільними стінками, вени звужені, із прямолінійним ходом, вздовж судин білі, чітко окреслені супровідні смуги.

3.1.4 Стан пацієнтів через 1 рік після оперативного втручання

Через 1 рік після кардіохірургічного втручання було оглянуто 317 пацієнтів (634 ока) пацієнтів. Некоригована гострота зору в середньому складала $0,49 \pm 0,01$, максимально коригована гострота зору в середньому складала $0,54 \pm 0,02$. Рівень внутрішньоочного тиску в середньому був $15,34 \pm 0,15$ мм рт. ст.

13 пацієнтів (13 очей; 2,05%) скаржилися на відсутність зору. 12 пацієнтів (12 очей; 1,89%) скаржилися на «велику пляму» перед оком. У 20 пацієнтів (20 очей; 3,15%) зберігалися випадіння половини чи сектора поля зору. 14 пацієнтів (14 очей; 2,21%) відмічали «темну пелену» у верхньо-внутрішньому відділі. У 18 пацієнтів (18 очей; 2,84%) зберігалася відсутність нижньої половини поля зору та випадіння нижньо-внутрішнього сектору.

У 2 пацієнтів (2 ока; 0,32%) з'явилася «завіса» у верхньо-внутрішньому відділі.

При проведенні кінетичної периметрії нормальні межі поля зору були на 475 очах (74,92%), мінімальні зміни в полі зору у вигляді відносних парацентральных скотом були на 80 очах (12,62%), звуження периферичних

меж поля зору до 5° на 12 очах (1,89%), звуження периферичних меж поля зору від 5° до 10° на 14 очах (2,21%), звуження периферичних меж поля зору від 10° до 30 ° на 11 очах (1,74%), звуження периферичних меж половини поля зору на 18 очах (2,84%), секторальне звуження периферичних меж поля зору на 11 очах (1,74%), на 13 очах (2,05%) поле зору не визначалося.

При біомікроскопії – очі спокійні, рогівка прозора передня камера середньої глибини, волога прозора. Райдужка рельєфна, зіничні реакції в нормі. Кришталіки прозорі на 583 очах (91,96%), на 33 очах (5,21%) змутнення кришталіків різного ступеню вираженості, артіфакія спостерігалася на 18 очах (2,84%). ДЗН блідо-рожевий, межі чіткі, екскавація фізіологічна на 555 очах (88,54%). В макулярній області диспигментація та поодинокі друзи на 93 очах (14,67%), на 29 очах (4,57%) зливні друзи, на 22 очах (3,47%) незначний епімакулярний фіброз, на 411 очах (64,83%) патології макулярної області не виявлено. Гіпертонічний ангіосклероз спостерігався на 110 очах (17,35%), гіпертонічна ретинопатія на 52 очах (8,2%). На периферії сітківки офтальмоскоповані дистрофічні зміни різного ступеня виразності, а саме синильний ретиношизис на 8 очах (1,26%), «бруківкоподібна» дегенерація на 7 очах (1,1%), «інеєподібна» дегенерація на 10 очах (1,58%), на 3 очах (0,47%) «гратоподібна» дегенерація, відмежована пігментованими лазеркоагулятами.

На 2 очах (0,32%) при біомікроскопії очного дна: ДЗН блідо-рожевий, межі чіткі, екскавація фізіологічна. В макулярній області помаранчевий рефлекс, звуження артеріол, нерівномірний калібр, емболи всередині верхньо-скроневої гілки ЦАС, зблідніння сітківки в межах ішемії, ішемічний набряк.

На 77 очах (12,15%) при біомікроскопії очного дна: ДЗН блідий, деколорований, межі чіткі. В макулярній області пігментні відкладення, атрофічні вогнища, артерії вузькі, випрямлені зі щільними стінками, вени звужені, із прямолінійним ходом, вздовж судин білі, чітко окреслені

супровідні смуги.

Отже, в табл. 3.1 представлена частота оклюзій артерій сітківки, які розвинулися після кардіохірургічних операцій в найближчі та віддалені терміни спостереження (в%, $P \pm m$).

Таблиця 3.1

**Частота оклюзій артерій сітківки, які розвинулися після
кардіохірургічних операцій в найближчі та віддалені строки
спостереження (в%, $P \pm m$)**

Терміни спостереження, (кількість очей)	Типи артеріальних оклюзій (в%, $P \pm m$)			Статистичний показник, p
	Оклюзія ЦАС	Оклюзія гілок ЦАС	Оклюзія ЦАС зі збереженою циліоретинальною артерією	
3 доба (n=760)	5,39±0,82	1,58±0,45	2,76±0,59	$\chi^2=173,645$; $p<0,001$
10 доба (n=760)	0,66±0,3	0	0	
Через 3 місяці (n=728)	0,41±0,24	0	0	
Через 1 рік (n=634)	0	0,32±0,22	0	

Примітки:

1. χ^2 – критерій Пірсона;
2. p – вірогідність міжгрупових порівнянь.

Як видно із табл. 3.1 загальна частота артеріальних оклюзій сітківки після проведених кардіохірургічних втручань протягом 1 року спостережень в середньому склала 11,12% ($\chi^2=173,645$; $p<0,001$). Звертає на себе увагу той факт, що оклюзії артерій сітківки розвивалися на всіх термінах спостереження. Спостерігалася тенденція зменшення частоти після третьої доби. Найвища частота оклюзій зафіксована на 3 добу після кардіохірургічних втручань – 9,74%, найнижча через 1 рік спостережень – 0,32%. При аналізі типів артеріальних оклюзій зафіксовано розвиток всіх

типів оклюзій на 3 добу. На 10 добу та через 3 місяці спостерігалася тільки оклюзія ЦАС – 0,66% та 0,41% відповідно. Через 1 рік було діагностовано тільки оклюзію гілки ЦАС – 0,32%.

3.2 Офтальмологічні показники пацієнтів із ретинальними артеріальними оклюзіями та клапанною патологією серця в ранні та віддалені терміни спостереження після кардіохірургічних втручань

В табл. 3.2 представлена динаміка гостроти зору після проведених кардіохірургічних втручань в найближчі та віддалені терміни спостереження ($M \pm m$).

Таблиця 3.2

Динаміка гостроти зору після проведених кардіохірургічних втручань в найближчі та віддалені терміни спостереження ($M \pm m$)

Терміни спостереження, (кількість очей)	Показники	
	Некоригована гострота зору	Максимально коригована гострота зору
1	2	3
До операції (n=760)	0,55±0,01	0,62±0,02
3 доба (n=760)	0,52±0,01	0,59±0,02
Критерій	t=2.12	t=1.06
p	0.034	0.28
10 доба (n=760)	0,51±0,01	0,58±0,02
Критерій	t=2.83	t=1.41
p	0.0047	0.15

продовження табл. 3.2

1	2	3
Через 3 місяці (n=728)	0,51±0,01	0,57±0,02
Критерій	t=2.83	t=1.77
p	0.0047	0.07
Через 1 рік (n=634)	0,49±0,01	0,54±0,02
Критерій	t=4.24	t=2.83
p	<0.001	0.0047

Примітка: рівень значущості відмінностей в групах у порівнянні з даними до кардіохірургічного втручання розрахований за допомогою t-критерію Стюдента.

Як видно із табл. 3.2, є тенденція зниження некоригованої та максимально коригованої гостроти зору у пацієнтів після кардіохірургічних втручань, у тому числі за рахунок розвитку артеріальних оклюзій. Некоригована гострота зору статистично значуще знижувалася на 6% ($p=0.03$) на 3 добу, на 7% ($p=0.005$) на 10 добу та через 3 місяці, на 11% ($p<0.001$) через 1 рік спостережень у порівнянні з даними до кардіохірургічного втручання. Також було зафіксовано статистично значуще зниження максимально коригованої гостроти зору через 1 рік на 13% ($p=0.005$) у порівнянні з даними до кардіохірургічного втручання.

В табл. 3.3 представлена динаміка показників кінетичної периметрії у пацієнтів до та після кардіохірургічних втручань (в %, $P\pm m$).

Як видно із табл. 3.3, реєструється зниження кількості пацієнтів із нормальними межами поля зору після проведення кардіохірургічного втручання упродовж 1 року.

Таблиця 3.3

**Динаміка показників кінетичної периметрії у пацієнтів до та після
кардіохірургічних втручань (в %, $P \pm m$)**

Кінетична периметрія	Терміни спостереження, (кількість очей)				
	до операції (n=760)	3 доба (n=760)	10 доба (n=760)	Через 3 місяці (n=728)	Через 1 рік (n=634)
Нормальні межі	83,95 $\pm$ 1,3	79,21 $\pm$ 1,5	78,55 $\pm$ 1,5	77,47 $\pm$ 1,5	74,92 $\pm$ 1,7
Відносні парацентральні скотоми	12,11 $\pm$ 1,2	11,05 $\pm$ 1,1	11,05 $\pm$ 1,1	11,26 $\pm$ 1,2	12,62 $\pm$ 1,3
Звуження периферичних меж поля зору до 5°	3,95 $\pm$ 0,7	1,58 $\pm$ 0,5	1,58 $\pm$ 0,5	1,65 $\pm$ 0,5	1,89 $\pm$ 0,5
Звуження периферичних меж поля зору від 5° до 10°	0	2,11 $\pm$ 0,5	2,11 $\pm$ 0,5	2,2 $\pm$ 0,5	2,21 $\pm$ 0,6
Звуження периферичних меж поля зору від 10° до 30°	0	1,97 $\pm$ 0,5	1,97 $\pm$ 0,5	2,06 $\pm$ 0,5	1,74 $\pm$ 0,5
Звуження периферичних меж половини поля зору	0	2,37 $\pm$ 0,6	2,37 $\pm$ 0,6	2,47 $\pm$ 0,6	2,84 $\pm$ 0,7
Секторальне звуження периферичних меж поля зору	0	0,79 $\pm$ 0,3	0,79 $\pm$ 0,3	0,82 $\pm$ 0,3	1,74 $\pm$ 0,5
Поле зору не визначається	0	0,92 $\pm$ 0,3	1,58 $\pm$ 0,5	2,06 $\pm$ 0,5	2,05 $\pm$ 0,6
Статистичний показник, p	$\chi^2_{\text{до опер-3 доба}}=5,4; p=0,02$ $\chi^2_{\text{до опер-10 доба}}=6,9; p=0,009$ $\chi^2_{\text{до опер-3 міс}}=9,6; p=0,002$ $\chi^2_{\text{до опер-1 рік}}=16,9; p<0,001$				

Примітка: рівень значущості відмінностей у порівнянні з результатами до операції розрахований за допомогою критерію Хі-квадрат (Пірсона) із поправкою Йейтса.

Кількість пацієнтів з нормальними межами полів зору була

статистично значуще нижча через 3 ($p=0,02$) та 10 діб ($p=0,009$) на 6%, через 3 місяці ($p=0,002$) на 8%, через 1 рік ($p<0,001$) на 11% у порівнянні з даними до кардіохірургічного втручання, що пов'язано із розвитком оклюзій артерій сітківки. Також, протягом періоду спостереження було виявлено дефекти полів зору, яких не було до проведення кардіологічної операції, а саме - звуження периферичних меж поля зору від 5° до 10° в середньому реєструвалися у 2,2% випадків, звуження периферичних меж поля зору від 10° до 30° – 1,9%, звуження периферичних меж половини поля зору – 2,5%, секторальне звуження периферичних меж поля зору – 1,04%. В 1,65% випадків поле зору не визначалося. Всі виявлені зміни безпосередньо пов'язані із артеріальними оклюзіями.

В табл. 3.4 представлена динаміка ВОР після проведених кардіохірургічних втручань в найближчі та віддалені терміни спостереження ($M \pm m$).

Таблиця 3.4

Динаміка ВОР після проведених кардіохірургічних втручань в найближчі та віддалені терміни спостереження ($M \pm m$)

Терміни спостереження, (кількість очей)	ВОР (мм рт.ст.)	рівень значущості відмінностей, p
До операції (n=760)	15,9 $\pm$ 0,13	
3 доба (n=760)	15,8 $\pm$ 0,13	p=0.58
10 доба (n=760)	15,21 $\pm$ 0,14	p<0.001
Через 3 місяці (n=728)	15,87 $\pm$ 0,16	p=0.88
Через 1 рік (n=634)	15,34 $\pm$ 0,15	p=0.0048

Примітка: рівень значущості відмінностей в групах у порівнянні з даними до кардіохірургічного втручання розрахований за допомогою t-критерію Стюдента.

Як видно із табл. 3.4, у пацієнтів після кардіохірургічних операцій відмічається статистично значуще зниження середніх показників ВОТ на 4% при спостереженні на 10 добу ($p < 0.001$) та через 1 рік ($p = 0.0048$) у порівнянні з даними до оперативного втручання.

3.3 Фактори ризику розвитку оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань у пацієнтів із клапанними вадами серця в ранні та віддалені терміни спостереження

Для виявлення факторів ризику розвитку оклюзій артерій сітківки у пацієнтів із клапанними вадами серця після кардіохірургічних операцій була вивчена залежність їх частоти від статі, віку, виду оперативного втручання, типу протезу серцевого клапана та операційного доступу.

В табл. 3.5 представлена залежність частоти артеріальних оклюзій сітківки від статі пацієнтів із клапанними вадами серця після кардіохірургічних операцій.

Таблиця 3.5

Залежність частоти артеріальних оклюзій сітківки від статі пацієнтів із клапанними вадами серця після кардіохірургічних операцій ($P \pm m$, в %)

Показники	Стать пацієнтів	
	Чоловіча (n=386)	Жіноча (n=374)
Частота оклюзій артерій сітківки	5,39 $\pm$ 1,1	5,66 $\pm$ 1,2
χ^2	0.072	
рівень значущості розбіжностей, p	0.788	

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію Хі-квадрат (Пірсона) із поправкою Йейтса.

Як видно із табл. 3.5, статистично значущої залежності частоти артеріальних оклюзій сітківки від статі пацієнтів не має ($p=0.788$).

Також, у процесі дослідження, вивчалася залежність частоти оклюзій артерій сітківки від віку пацієнтів із клапанними вадами серця після кардіохірургічних операцій. Цю залежність відображає табл. 3.6.

Таблиця 3.6

**Залежність частоти оклюзій артерій сітківки від віку пацієнтів із
клапанними вадами серця після кардіохірургічних операцій
($P \pm m$, в %)**

Показники	Вік пацієнтів			
	40-50 (n=187)	51-60 (n=190)	61-70 (n=205)	71 та вище (n=178)
Частота оклюзій артерій сітківки, ($P \pm m$ в %)	1,32 $\pm$ 0,4	3,29 $\pm$ 0,7	3,42 $\pm$ 0,7	3,03 $\pm$ 0,6
χ^2	8.234			
рівень значущості розбіжностей, p	0.042			

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію Хі-квадрат (Пірсона) із поправкою Йейтса.

Як видно із табл. 3.6, спостерігається статистично значуща залежність частоти артеріальних оклюзій сітківки від віку пацієнтів із клапанними вадами серця після кардіохірургічних операцій. Встановлено тенденцію підвищення частоти оклюзій у пацієнтів віком понад 50 років. Частота артеріальних оклюзій вища в 3 рази у пацієнтів з віковим проміжком від 51 до 70 років і в 2 рази вища у пацієнтів віком понад 71 рік, ніж у пацієнтів з віковим діапазоном 50 років та молодше ($p=0.042$).

Нами було вивчено зв'язок частоти оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних операцій із методом кардіохірургічного втручання у пацієнтів із клапанними вадами серця. Цю залежність відображає табл. 3.7.

Таблиця 3.7

**Зв'язок частоти оклюзій артерій сітківки після
кардіохірургічних операцій із методом кардіохірургічного
втручання у пацієнтів із клапанними вадами серця
($P \pm m$, в %)**

Показники	Кардіохірургічна операція, кількість очей	
	Пластика клапанів (n=368)	Протезування клапанів (n=392)
Частота оклюзій артерій сітківки, ($P \pm m$ в %)	4,08 $\pm$ 0,7	6,97 $\pm$ 0,9
χ^2	4.510	
рівень значущості розбіжностей, p	0.034	

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію Хі-квадрат (Пірсона) із поправкою Йейтса.

Як видно із табл. 3.7, протезування клапанів серця є фактором ризику розвитку оклюзій артерій сітківки. Після протезування клапанів частота оклюзій статистично значуще в 2 рази вища ($p=0.034$), ніж після пластики.

В табл. 3.8, відображено залежність частоти оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних операцій у пацієнтів із клапанними вадами серця від типу протезу клапана серця.

Як видно із табл. 3.8, при використанні механічних імплантів частота розвитку оклюзій артерій сітківки статистично значуще збільшується на 62% ($p=0.010$) у порівнянні з біологічними імплантами.

Таблиця 3.8

Залежність частоти оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних операцій у пацієнтів із клапанними вадами серця від типу протезу клапана серця ($P \pm m$, в %)

Показники	Тип протезу клапана серця, кількість очей	
	Механічні імпланти (n=364)	Біологічні імпланти (n=396)
Частота оклюзій артерій сітківки, ($P \pm m$ в %)	6,84 $\pm$ 0,9	4,21 $\pm$ 0,7
χ^2	6.810	
рівень значущості розбіжностей, p	0.010	

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію Хі-квадрат (Пірсона) із поправкою Йейтса.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення зв'язку типу кардіохірургічного втручання на розвиток оклюзії артерії сітківки або її гілок. В табл. 3.9, представлено залежність частоти оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних операцій від типу операційного доступу у пацієнтів із клапанними вадами серця.

Таблиця 3.9

Залежність частоти оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних операцій від типу операційного доступу у пацієнтів із клапанними вадами серця ($P \pm m$, в %)

Показники	Тип операційного доступу, кількість очей		
	Класичний доступ із використанням ШК (n=256)	Міні-доступ із використанням ШК (n=314)	Доступ через стегнову артерію (n=190)
Частота оклюзій артерій сітківки, ($P \pm m$ в %)	6,05 $\pm$ 0,9	4,47 $\pm$ 0,7	0,53 $\pm$ 0,3
χ^2	27.944		
рівень значущості розбіжностей, p	<0.001		

Примітка: рівень значущості відмінностей між групами спостережень розрахований за допомогою критерію Хі-квадрат (Пірсона) із поправкою Йейтса.

Як видно із табл. 3.9, операційний доступ має вплив на частоту

розвитку артеріальних оклюзій сітківки. Найбільша частота оклюзій артерій сітківки зафіксована після класичного доступу і складала 6,05%, найнижча після доступу через стегнову артерію – 0,53%. При використанні класичного доступу під час операції, частота оклюзій артерій сітківки статистично значуще вища на 35% у порівнянні з міні-доступом та в 11 разів у порівнянні доступом через стегнову артерію ($p < 0,001$).

3.4 Морфо-функціональні показники сітківки і зорового нерву за даними ОКТ у пацієнтів з артеріальними оклюзіями сітківки після кардіохірургічних втручань у найближчі та віддалені терміни спостереження

На даному етапі дослідження під спостереженням знаходилось 74 пацієнта (74 ока) із клапанними вадами серця, у яких розвинулася оклюзія центральної артерії сітківки на 3-10 добу після кардіохірургічного втручання. У цих пацієнтів досліджувалася некоригована гострота зору, максимально коригована гострота зору, показники оптичної когерентної томографії сітківки та зорового нерва на третю добу, десятю добу, через 3 місяці та 1 рік після проведеного кардіохірургічного втручання у порівнянні з даними до операції.

При огляді 74 пацієнтів (74 ока) до кардіохірургічного втручання некоригована гострота зору в середньому складала $0,54 \pm 0,02$, максимально коригована гострота зору в середньому складала $0,66 \pm 0,02$.

За даними ОКТ макулярної області, перед оперативним лікуванням профіль сітківки нормальний, фовеолярний контур не змінений, товщина сітківки у межах норми. Ядерні та плексиформні шари не змінені,

еліпсоїдна зона та зона інтердигітації фоторецепторів збережена. Товщина хоріоїдеї в межах норми. Середня товщина сітківки в фовеа складала $236,59 \pm 0,6$ мкм, в верхньому секторі парафовеа – $298,6 \pm 2,5$ мкм, в нижньому – $301,4 \pm 2,5$ мкм, назальному – $312,4 \pm 0,6$ мкм, темпоральному – $308,6 \pm 1,2$ мкм, в верхньому секторі перифовеа – $284,6 \pm 3,6$ мкм, в нижньому – $274,5 \pm 3,9$ мкм, назальному – $306,7 \pm 2,4$ мкм, темпоральному – $269,8 \pm 3,9$ мкм. При проведенні ОКТ ДЗН у пацієнтів на доопераційному етапі показник RNFL в середньому складав $101,53 \pm 0,5$ мкм.

При огляді 74 пацієнтів (74 ока) на третю добу після кардіохірургічного втручання некоригована гострота зору в середньому складала $0,06 \pm 0,01$, максимально коригована гострота зору в середньому складала $0,07 \pm 0,01$.

За даними ОКТ макулярної області спостерігається легка деформація профілю сітківки. Фовеолярний контур асиметричний та деформований. Товщина сітківки збільшена у нижньоносових секторах пара- і перифовеальної ділянки. Середня товщина сітківки в фовеа $280,4 \pm 4,6$ мкм, в верхньому секторі парафовеа – $342,2 \pm 1,0$ мкм, в нижньому – $344,5 \pm 1,0$ мкм, назальному – $367,4 \pm 2,1$ мкм, темпоральному – $329,1 \pm 1,5$ мкм, в верхньому секторі перифовеа – $312,9 \pm 0,6$ мкм, в нижньому – $327,3 \pm 1,4$ мкм, назальному – $340,2 \pm 1,0$ мкм, темпоральному – $303,6 \pm 2,7$ мкм. Визначається підвищення рефлексивності всіх шарів внутрішньої сітківки за рахунок їх дифузного набряку. Структура шарів зовнішньої сітківки виглядає нечіткою внаслідок дифузного набряку внутрішніх шарів. В зоні фовеа лінії зовнішньої пограничної мембрани та еліпсоїдної зони диференціюються нечітко. Визначається локальна елевация лінії інтердигітації за рахунок тракційного впливу з боку набряку тканин сітківки. Товщина хоріоїдеї в нормі. При проведенні ОКТ ДЗН показник RNFL в середньому складав $108,4 \pm 1,2$ мкм.

При огляді 74 пацієнтів (74 ока) на десяту добу після кардіохірургічного втручання некоригована гострота зору в середньому складала $0,06 \pm 0,01$, максимально коригована гострота зору в середньому складала $0,07 \pm 0,01$.

За даними ОКТ макулярної області спостерігається легка деформація профілю сітківки. Фовеолярний контур асиметричний та деформований. Товщина сітківки збільшена в нижньоносових секторах пара- і перифовеальної ділянки. Середня товщина сітківки в фовеа $278,9 \pm 4,6$ мкм, в верхньому секторі парафовеа – $346,4 \pm 1,3$ мкм, в нижньому – $347,8 \pm 1,6$ мкм, назальному – $367,4 \pm 2,1$ мкм, темпоральному – $332,6 \pm 1,7$ мкм, в верхньому секторі перифовеа – $305,7 \pm 2,6$ мкм, в нижньому – $318,3 \pm 1,9$ мкм, назальному – $338,4 \pm 1,6$ мкм, темпоральному – $294,5 \pm 6,5$ мкм. Визначається підвищення рефлексивності всіх шарів внутрішньої сітківки за рахунок їх дифузного набряку. Структура шарів зовнішньої сітківки виглядає нечіткою внаслідок дифузного набряку внутрішніх шарів. В зоні фовеа лінії зовнішньої пограничної мембрани та еліпсоїдної зони диференціюються нечітко. Визначається локальна елевация лінії інтердигтації за рахунок тракційного впливу з боку набряку тканин сітківки. Товщина хоріоїдеї в нормі. При проведенні ОКТ ДЗН показник RNFL в середньому складав $106,22 \pm 1,1$ мкм.

При огляді 74 пацієнтів (74 ока) через 3 місяці після кардіохірургічного втручання некоригована гострота зору в середньому складала $0,06 \pm 0,01$, максимально коригована гострота зору в середньому складала $0,07 \pm 0,01$.

За даними ОКТ макулярної області профіль сітківки збережений. Фовеолярний контур помірно згладжений. Товщина сітківки зменшена. Середня товщина сітківки в фовеа $240,4 \pm 2,4$ мкм, в верхньому секторі парафовеа – $262,2 \pm 5,0$ мкм, в нижньому – $264,5 \pm 5,0$ мкм, назальному –

267,4±5,1 мкм, темпоральному – 259,1±4,7 мкм, в верхньому секторі перифовеа – 252,6±4,4 мкм, в нижньому – 253,3±4,3 мкм, назальному – 254,3±4,3 мкм, темпоральному – 244,8±3,4 мкм. За рахунок атрофії внутрішніх шарів сітківки визначається стоншення нейроепітелію. Зовнішній ядерний шар і подальші зовнішні шари сітківки не змінені. В зоні фовеа лінії зовнішньої пограничної мембрани та еліпсоїдної зони диференціюються чітко. Товщина хоріоїдеї без змін. При проведенні ОКТ ДЗН показник RNFL в середньому складав 91,5±1,7 мкм.

Через 1 рік після оперативного втручання було оглянуто 70 пацієнтів (70 очей). Некоригована гострота зору в середньому складала 0,05±0,01, максимально коригована гострота зору в середньому складала 0,06±0,01. За даними ОКТ макулярної області профіль сітківки нормальний, фовеолярний контур помірно згладжений, товщина сітківки зменшена. Визначається стоншення нейроепітелію. Еліпсоїдна зона та зона інтердигітації фоторецепторів збережена. Товщина хоріоїдеї в межах норми. Середня товщина сітківки в фовеа складала 227,2±1,4 мкм, в верхньому секторі парафовеа – 244,3±3,3 мкм, в нижньому – 238,9±4,0 мкм, назальному – 251,8±4,3 мкм, темпоральному – 242,03±4,4 мкм, в верхньому секторі перифовеа – 237,6±3,5 мкм, в нижньому – 274,2±5,9 мкм, назальному – 306,6±2,3 мкм, темпоральному – 269,06±5,5 мкм. При проведенні ОКТ ДЗН у пацієнтів на доопераційному етапі показник RNFL в середньому складав 85,37±1,6 мкм.

В табл. 3.10 представлено динаміка гостроти зору в найближчі та віддалені терміни після кардіохірургічних операцій у пацієнтів із клапанними вадами серця ($M \pm m$).

Як видно із табл. 3.10, оклюзії артерій сітківки після кардіохірургічних операцій у пацієнтів із клапанними вадами серця мають негативний вплив на некориговану та максимально кориговану гостроту зору, яка статистично

значуще знижується у 9 разів після їх розвитку на третю добу, десятю добу і через 3 місяці спостережень та в 11 разів через 1 рік спостережень у порівнянні з даними до операції ($p < 0,01$).

Таблиця 3.10

**Динаміка гостроти зору в найближчі та віддалені терміни
спостереження після кардіохірургічних операцій у пацієнтів із
клапанними вадами серця ($M \pm m$)**

Терміни спостереження (кількість очей)	Некоригован а гострота зору	рівень значущості відмінностей, р	Максимально коригована гострота зору	рівень значущості відмінностей, р
До операції (n=74)	0,54±0,02	р	0,66±0,02	р
Третя доба (n=74)	0,06±0,01	<0,01	0,07±0,01	<0,01
Десята доба (n=74)	0,06±0,01	<0,01	0,07±0,01	<0,01
Через 3 місяці (n=74)	0,06±0,01	<0,01	0,07±0,01	<0,01
Через 1 рік (n=70)	0,05±0,01	<0,01	0,06±0,01	<0,01

Примітка: рівень значущості відмінностей у порівнянні з результатами до кардіохірургічної операції розрахований за допомогою t-критерію Стьюдента.

В табл. 3.11 представлена динаміка товщини сітківки в фовеа у найближчі та віддалені терміни після кардіохірургічних операцій у пацієнтів із клапанними вадами серця ($M \pm m$).

Таблиця 3.11

Динаміка товщини сітківки в фовеа у найближчі та віддалені терміни після кардіохірургічних операцій у пацієнтів із клапанними вадами серця ($M \pm m$)

Терміни спостереження, (кількість очей)	Товщина сітківки в фовеа, μm	Критерій t, p
До операції (n=74)	236,59 $\pm$ 0,6	
Третя доба (n=74)	280,4 $\pm$ 4,6	t=9.44; p<0.001
Десята доба (n=74)	278,9 $\pm$ 4,6	t=9.12; p<0.001
Через 3 місяці (n=74)	240,4 $\pm$ 2,4	t=1.54; p= 0.12
Через 1 рік (n=70)	227,2 $\pm$ 1,4	t=6.16; p<0.001

Примітка: рівень значущості відмінностей у порівнянні з результатами до кардіохірургічного втручання, розрахований за допомогою t-критерію Стьюдента.

Як видно із табл. 3.11, товщина фовеа у пацієнтів з артеріальними оклюзіями сітківки після кардіохірургічних операцій статистично значуще збільшувалася на 19% на третю добу (t=9.44; p<0.001), на 18% на десятую добу (t=9.12; p<0.001), та знижувалася 4% (t=6.16; p<0.001) через 1 рік у порівнянні з даними до кардіохірургічної операції. Вищезазначені зміни пов'язані із патогенезом артеріальних оклюзій. Збільшення товщини сітківки зафіксовані на фоні дифузного набряку, зменшення товщини пов'язані з атрофічними постоклюзійними процесами в сітківці.

В табл. 3.12 представлена товщини сітківки в парафовеа у найближчі та віддалені терміни після кардіохірургічних операцій у пацієнтів із клапанними вадами серця.

Таблиця 3.12

Динаміка товщини сітківки в парафовеа у найближчі та віддалені терміни після кардіохірургічних операцій у пацієнтів із клапанними вадами серця ($M \pm m$)

Терміни спостереження, (кількість очей)	Товщина сітківки в парафовеа, μm			
	верхній сектор	нижній сектор	назальний сектор	темпоральний сектор
До операції (n=74)	298,6 $\pm$ 2,5	301,4 $\pm$ 2,5	312,4 $\pm$ 0,6	308,6 $\pm$ 1,2
Третя доба (n=74)	342,2 $\pm$ 1,0*	344,5 $\pm$ 1,0*	367,4 $\pm$ 2,1*	329,1 $\pm$ 1,5*
Десята доба (n=74)	346,4 $\pm$ 1,3*	347,8 $\pm$ 1,6*	367,4 $\pm$ 2,1*	332,6 $\pm$ 1,7*
Через 3 місяці (n=74)	262,2 $\pm$ 5,0*	264,5 $\pm$ 5,0*	267,4 $\pm$ 5,1*	259,1 $\pm$ 4,7*
Через 1 рік (n=70)	244,3 $\pm$ 3,3*	238,9 $\pm$ 4,0*	251,8 $\pm$ 4,3*	242,03 $\pm$ 4,4*

Примітка: рівень значущості відмінностей $p < 0.01$, у порівнянні з результатами до кардіохірургічного втручання, розрахований за допомогою t-критерію Стюдента.

Як видно із табл. 3.12, на третю та десятую добу після кардіохірургічного втручання статистично значуще збільшилася ($p < 0.01$) товщина сітківки у всіх парафовеолярних секторах в середньому на 14%, що пов'язано із гострою фазою артеріальної оклюзії, яка супроводжується дифузним ішемічним набряком сітківки. Через 3 місяці товщина сітківки у всіх парафовеолярних секторах статистично значуще зменшилася ($p < 0.01$) в середньому на 14%, через 1 рік на 20%, що напряму пов'язано із регресом ішемічного набряку, та розвитком атрофічних змін у сітківці.

В табл. 3.13 представлена товщини сітківки в перифовеа у найближчі та віддалені терміни після кардіохірургічних операцій у пацієнтів із клапанними вадами серця.

Таблиця 3.13

Динаміка товщини сітківки в перифовеа у найближчі та віддалені терміни після кардіохірургічних операцій у пацієнтів із клапанними вадами серця ($M \pm m$)

Терміни спостереження, (кількість очей)	Товщина сітківки в перифовеа, μm			
	верхній сектор	нижній сектор	назальний сектор	темпоральний сектор
До операції (n=74)	284,6 $\pm$ 3,6	274,5 $\pm$ 3,9	306,7 $\pm$ 2,4	269,8 $\pm$ 3,9
Третя доба (n=74)	312,9 $\pm$ 0,6*	327,3 $\pm$ 1,4*	340,2 $\pm$ 1,0*	303,6 $\pm$ 2,7*
Десята доба (n=74)	305,7 $\pm$ 2,6*	318,3 $\pm$ 1,9*	338,4 $\pm$ 1,6*	294,5 $\pm$ 6,5*
Через 3 місяці (n=74)	252,6 $\pm$ 4,4*	253,3 $\pm$ 4,3*	254,3 $\pm$ 4,3*	244,8 $\pm$ 3,4*
Через 1 рік (n=70)	237,6 $\pm$ 3,5*	274,2 $\pm$ 5,9*	306,6 $\pm$ 2,3*	269,06 $\pm$ 5,5*

Примітка: рівень значущості відмінностей $p < 0.01$, у порівнянні з результатами до кардіохірургічного втручання, розрахований за допомогою t-критерію Стюдента.

Як видно із табл. 3.13, на третю та десятую добу після кардіохірургічного втручання статистично значуще збільшилася ($p < 0.01$) товщина сітківки у всіх перифовеолярних секторах в середньому на 12%, що пов'язано із гострою фазою артеріальної оклюзії, яка супроводжується дифузним ішемічним набряком сітківки. Через 3 місяці та 1 рік товщина сітківки у всіх перифовеолярних секторах статистично значуще зменшилася ($p < 0.01$) в середньому на 6%, що також пов'язано із регресом ішемічного набряку, та розвитку атрофічних змін у сітківці.

В табл. 3.14 представлена динаміка показника RNFL в найближчі та віддалені терміни після кардіохірургічних операцій у пацієнтів із клапанними вадами серця ($M \pm m$).

Таблиця 3.14

Динаміка показника RNFL в найближчі та віддалені терміни після кардіохірургічних операцій у пацієнтів із клапанними вадами серця (M±m)

Терміни спостереження, (кількість очей)	RNFL, μm	Критерій t, p
До операції (n=74)	101,53±0,5	
Третя доба (n=74)	108,4±1,2	t=5.28; p<0.001
Десята доба (n=74)	106,22±1,1	t=3.88; p<0.001
Через 3 місяці (n=74)	91,5±1,7	t=5.66; p<0.001
Через 1 рік (n=70)	85,37±1,6	t=9.64; p<0.001

Примітка: рівень значущості відмінностей у порівнянні з результатами до кардіохірургічного втручання, розрахований за допомогою t-критерію Стьюдента.

Як видно із табл. 3.14, показник RNFL у пацієнтів з артеріальними оклюзіями сітківки після кардіохірургічних операцій статистично значуще збільшувалася на 7% на третю добу (t=5.28; p<0.001), на 5% на десяту добу (t=3.88; p<0.001), та знижувалася на 10% (t=5.66; p<0.001) через 3 місяці, на 16% (t=9.64; p<0.001) через 1 рік у порівнянні з даними до кардіохірургічної операції. Вищезазначені зміни пов'язані із змінами у зоровому нерві в гостру фазу артеріальних оклюзій. Зменшення показника пов'язано із розвитком постоклюзійної атрофії зорового нерву.

Резюме

Отже, в результаті наших досліджень було встановлено, що частота артеріальних оклюзій сітківки після проведених кардіохірургічних втручань протягом 1 року спостережень в середньому склала 11,12% ($\chi^2=173,645$;

$p < 0,001$). При аналізі типів артеріальних оклюзій зафіксовано розвиток всіх типів оклюзій на 3 добу. На 10 добу та через 3 місяці спостерігалася тільки оклюзія ЦАС – 0,66% та 0,41% відповідно. Через 1 рік було діагностовано тільки оклюзію гілки ЦАС – 0,32%.

При дослідженні факторів ризику розвитку оклюзій артерій сітківки у пацієнтів із клапанними вадами серця після кардіохірургічних операцій було встановлено, що частота артеріальних оклюзій вища в 3 рази у пацієнтів з віковим проміжком від 51 до 70 років і в 2 рази у пацієнтів віком понад 71 рік, ніж у пацієнтів з віковим діапазоном 50 років та молодше ($p = 0,042$), після протезування клапанів частота оклюзій в 2 рази вища ($p = 0,034$) ніж після пластики, при використанні механічних імплантів частота оклюзій артерій сітківки збільшується на 62% ($p = 0,010$) у порівнянні з біологічними імплантами, при використанні класичного доступу під час операції частота оклюзій артерій сітківки статистично значуще вища на 35% у порівнянні з міні-доступом та в 11 разів у порівнянні доступом через стегнову артерію ($p < 0,001$).

При вивченні морфо-функціональних показників сітківки і зорового нерва у пацієнтів з артеріальними оклюзіями сітківки після кардіохірургічних операцій було встановлено, що максимально коригована гостроту зору, знижується у 9 разів після їх розвитку на третю добу, десятую добу і через 3 місяці спостережень та в 11 разів через 1 рік спостережень у порівнянні з даними до операції ($p < 0,01$), товщина фовеа збільшувалася на 19% на третю добу ($t = 9,44$; $p < 0,001$), на 18% на десятую добу ($t = 9,12$; $p < 0,001$, та знижувалася на 4% ($t = 6,16$; $p < 0,001$) через 1 рік у порівнянні з даними до кардіохірургічної операції, товщина сітківки у всіх парафовеолярних секторах на третю та десятую добу після кардіохірургічного втручання збільшилася в середньому на 14% ($p < 0,01$), через 3 місяці товщина сітківки у всіх парафовеолярних секторах зменшилася ($p < 0,01$) в середньому на 14%, через 1 рік на 20%, товщина сітківки у всіх перифовеолярних секторах на

третю та десятю добу після кардіохірургічного втручання збільшилася в середньому на 12% ($p < 0.01$), через 3 місяці та 1 рік товщина сітківки у всіх перифовеолярних секторах зменшилася ($p < 0.01$) в середньому на 6%, показник RNFL збільшувався на 7% на третю добу ($t = 5.28$; $p < 0.001$), на 5% на десятю добу ($t = 3.88$; $p < 0.001$), та знижувався на 10% ($t = 5.66$; $p < 0.001$) через 3 місяці, на 16% ($t = 9.64$; $p < 0.001$) через 1 рік.

Даний розділ висвітлений в матеріалах наступних публікацій:

1. Риков СО, Петренко ОВ, Ковальчук НЯ. Офтальмологічні втрати при хірургічній корекції клапанної хвороби серця. Архів офтальмології України. 2020; 8 (2):62-66. [9]

<https://doi.org/10.22141/2309-8147.8.2.2020.209923>

2. Риков СО, Ковальчук НЯ, Дуфинець ВА. Лікування емболії гілки центральної артерії сітківки при комбінованому аортальному стенозі у віддаленому післяопераційному періоді». Архів офтальмології України. 2020;8(3):35-38. [8] <https://doi.org/10.22141/2309-8147.8.3.2020.220453>

3. Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Фактори ризику розвитку оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань при клапанних вадах серця. Архів офтальмології України. 2023; 11 (3):31-35. [6] <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.3.2023.340>

4. Риков СО, Петренко ОВ, Тодуров БМ, Ковальчук НЯ. Офтальмологічні перспективи у пацієнтів з вродженою вадою аортального клапану. ІХ Науково-практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити`2021» Чер 10-12 2021, збірник праць / під редакцією професора С. О. Рикова. Бугаз Одеської Області; 2021, 157. [10]

5. Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Вроджена вада серця та дисліпідемія – фактори ризику оклюзії центральної артерії сітківки та її гілок. Х Науково-

практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити`22» Чер 11 2022, збірник праць / під редакцією професора С. О. Рикова. Київ; 2022, 30. [2]

6. Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Діагностичне значення показників гемостазу щодо ризику розвитку оклюзій артерій сітківки у пацієнтів із клапанними вадами серця, яким проведено хірургічне втручання на клапанах серця. «Рефракційний пленер`2022»: науково-практична конференція з міжнародною участю, Жов 20-21 2022, збірник праць / за редакцією член-кореспондента НАМН України, професора С. О. Рикова. Київ; 2022, 110. [3]

7. Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Особливості центральної зони сітківки та хоріоїдеї у пацієнтів із клапанними вадами серця та хронічною серцевою недостатністю. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання-2023». Трав 24-26 2023. Одеса; 2023, 276. [5]

РОЗДІЛ 4

ІНФОРМАТИВНІСТЬ ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО МЕТАБОЛІЗМУ ТА КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ОКЛЮЗІЙ АРТЕРІЙ СІТКІВКИ

Оскільки, одним із найбільш загрозливих причин оклюзії судин будь якого калібру є відрив атеросклеротичної бляшки, нашою нульовою гіпотезою було припущення, що у пацієнтів із оклюзіями буде суттєво порушений ліпідний обмін. Отже, нами визначено завдання - вивчити показники ліпідограми пацієнтів у порівнянні із здоровими особами. Для цього ми сформувавши наступний дизайн дослідження (рис. 4.1).

До участі у дослідженні були відібрані 88 людини. Із них 73 пацієнта з клапанною патологією серця після кардіохірургічних втручань. Групу контролю склали 15 волонтерів (45-65 років), які не мали кардіологічних захворювань, звернулися до офтальмолога для підбору окулярів і погодилися на виконання процедури забору крові. В кожній групі 75-80% складали чоловіки.



Рис. 4.1 Структура розподілу осіб, що досліджувалися, на групи відносно їх стану та операційних ускладнень.

Групи ризиків ми сформували на основі свої попередніх досліджень і обґрунтування ризиків розвитку виникнення оклюзій артерій сітківки. У групу високого ризику (ВР) увійшли 23 пацієнта, віком старше 60-ти років, оскільки їм було виконано протезування клапанів механічними протезами класичним доступом із використанням штучного кровообігу. З них була виділена група із 10 пацієнтів, у яких розвинулися оклюзії артерій сітківки різної локалізації (гілки центральної артерії сітківки, центральної артерії сітківки, зі збереженою циліоретинальною артерією). Ми відокремили цю групу як (ВР_Ок). Другу групу (ВР_БОк) склали 13 пацієнтів з групи ВР у яких не виникла оклюзія у вказаних термінах спостереження.

Ще 50 пацієнтів (віком до 60 років) були об'єднані в третій групі, оскільки за нашими даними мали низький ризик (НР) виникнення оклюзій: їм виконували пластику клапанів біологічними імплантатами із використанням міні-доступу або доступом через стегнову артерію.

Результати дослідження ліпідограми вказаної когорти осіб наведені на рис. 4.2, 4.3. За нашими даними вміст загального холестерину в групах не суттєво коливався і статистично не відрізнявся у пацієнтів та групи контролю, де складав $4,46 \pm 0,3$ ммоль/л. У пацієнтів показник був дещо вище: найбільше значення ми виявили в групі ВР_БОк $5,07 \pm 1,3$ ммоль/л, в групі ВР_Ок $4,78 \pm 1,6$ ммоль/л, в групі НР $4,95 \pm 0,3$ ммоль/л. Схожу тенденцію ми спостерігали при аналізі показників ЛПНЩ та ЛПВЩ. Коливання показників, як і очікувалося, було інвертним: у пацієнтів зменшувався вміст фракції ЛПВЩ і збільшувався вміст ЛПНЩ, але без статистичної різниці. Вміст ЛПВЩ групі ВР_ОК було мінімальним $1,1 \pm 0,02$ ммоль/л, в групі ВР_БОк $1,17 \pm 0,03$ ммоль/л, в групі НР $1,32 \pm 0,1$ ммоль/л, у контролі $1,23 \pm 0,3$ ммоль/л. Вміст ЛПНЩ групі ВР_ОК було $3,03 \pm 0,7$ ммоль/л, в групі ВР_БОк максимальним $3,22 \pm 1,5$ ммоль/л, в групі НР $3,01 \pm 0,5$ ммоль/л, у контролі $2,43 \pm 0,8$ ммоль/л.

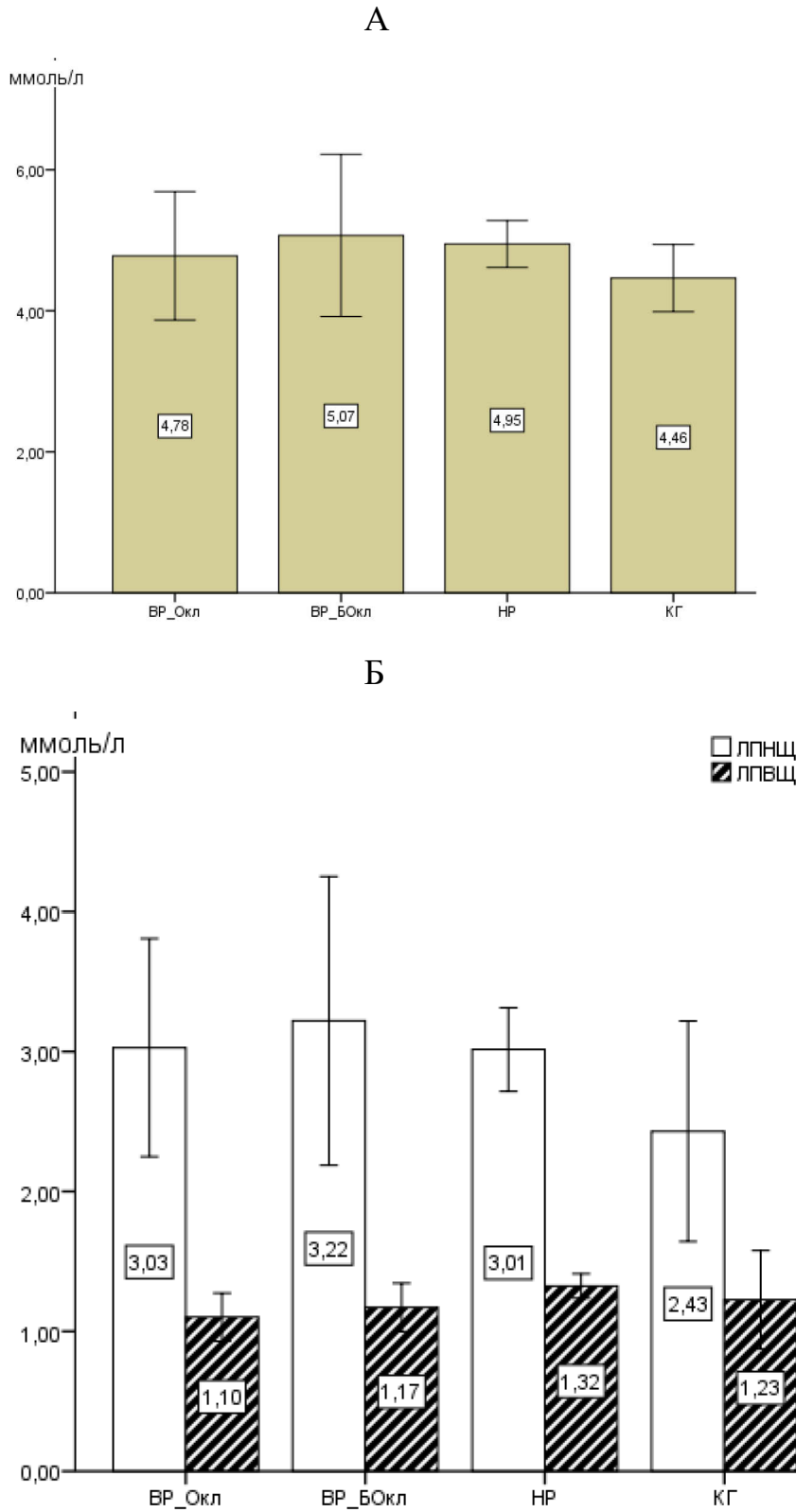


Рис. 4.2. Вміст холестерину (А) та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) (Б) у сироватці венозної крові осіб, що досліджували.

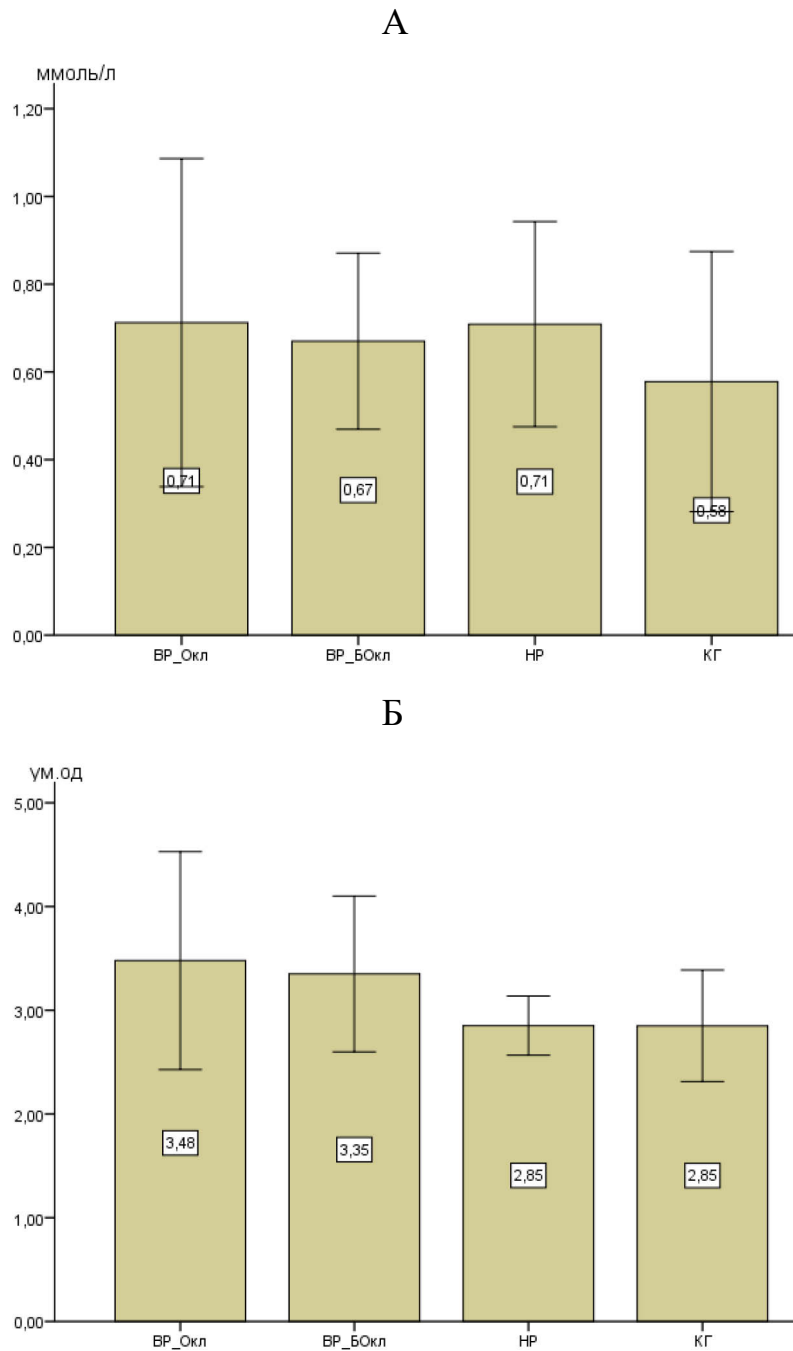


Рис. 4.3. Вміст ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) (А) у сироватці венозної крові осіб, що досліджували та результат розрахунку їхнього індексу атерогенності (Б).

Аналогічну картину відображали дані про ЛПДНЩ: в групі ВР_ОК значення складало $0,71 \pm 0,2$ ммоль/л, в групі ВР_БОК $0,67 \pm 0,05$ ммоль/л, в групі НР $0,71 \pm 0,1$ ммоль/л, у контролі $0,58 \pm 0,6$ ммоль/л.

Індекс атерогенності, розрахований за вище виміряними показниками закономірно відобразив підвищення в групах ВР до $3,48 \pm 1,3$ та $3,35 \pm 1,1$ і в групі НР $2,85 \pm 0,3$ і у контролі $2,85 \pm 0,6$ ум.од. Але ця відмінність не була статистично достовірною.

Отже, наша гіпотеза була спростована. У пацієнтів із оклюзією артерій сітківки на тлі оперативного втручання з приводу клапанної патології серця, показники ліпідного метаболізму не мали достовірної різниці у порівняння із показниками відносно здорових осіб аналогічного віку та статі і в більшості показники загального холестерину, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ та індекс атерогенності знаходилися в межах референтних значень.

Наступне припущення виникнення високого ризику судинної оклюзії полягало в порушення коагуляційного гомеостазу. Тому, ми вивчали класичні показники коагулограми пацієнтів: протромбіновий час (ПЧ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), тромбіновий час (ТЧ), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), вміст фібриногену та Д-димеру у порівнянні із здоровими особами, при цьому ми розуміли, що усі пацієнти знаходилися на базовій антикоагулянтній та антиагрегантній терапії. Проте, виключити цей вплив було не можливо із етичних міркувань.

На рис. 4.4 ми наводимо подвійний формат даних, щоб довести статистичну відмінність показника в контрольній групі, де ПЧ складав $15 \pm 1,7$ с із пацієнтами групи ВР_БОк $11,1 \pm 1,72$ ($p < 0,05$) та групи НР $10,9 \pm 2,69$ ($p < 0,05$) і розбіжність показника в групі ВР_Окл, де медіанне значення було $12,3 \pm 6,5$ с.

Аналогічно, ми наводимо дані АЧТЧ (рис. 4.5), який у контролі складав $35 \pm 3,8$ с, що достовірно довше, ніж у групі НР $28,55 \pm 4,9$ ($p < 0,05$) та ВР_БОк $26,7 \pm 3,2$ ($p < 0,05$) і групи ВР_Окл, де медіанне значення було $25,8 \pm 8,1$ с.

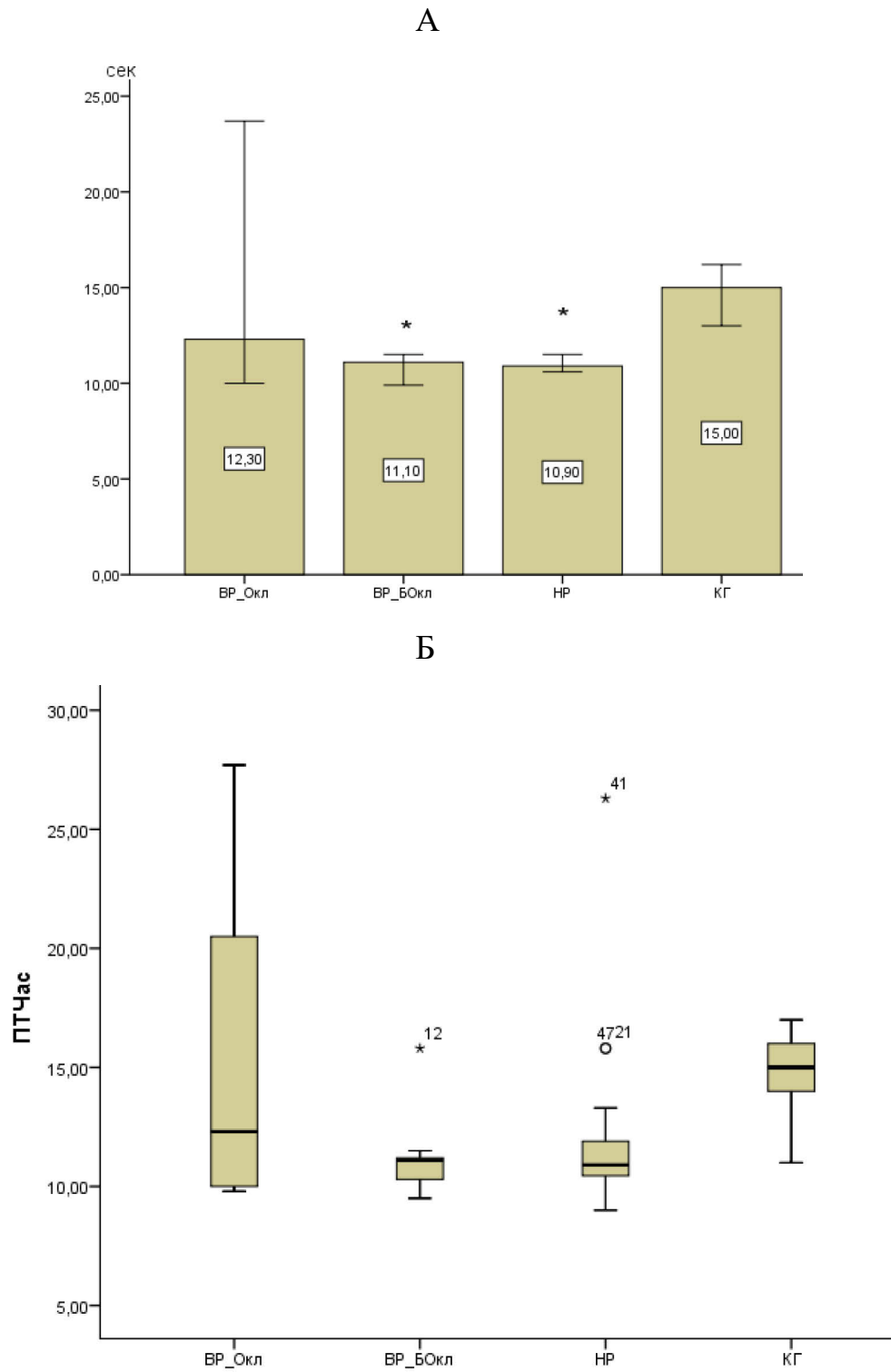


Рис. 4.4. Показник ПЧ за даними медіани (із ДІ 95%) (А) та у вигляді Вох-plot-діаграми (Б) у плазмі венозної крові осіб, що досліджувалися. Примітки: * – відмінність $\leq 0,05$ від КГ;

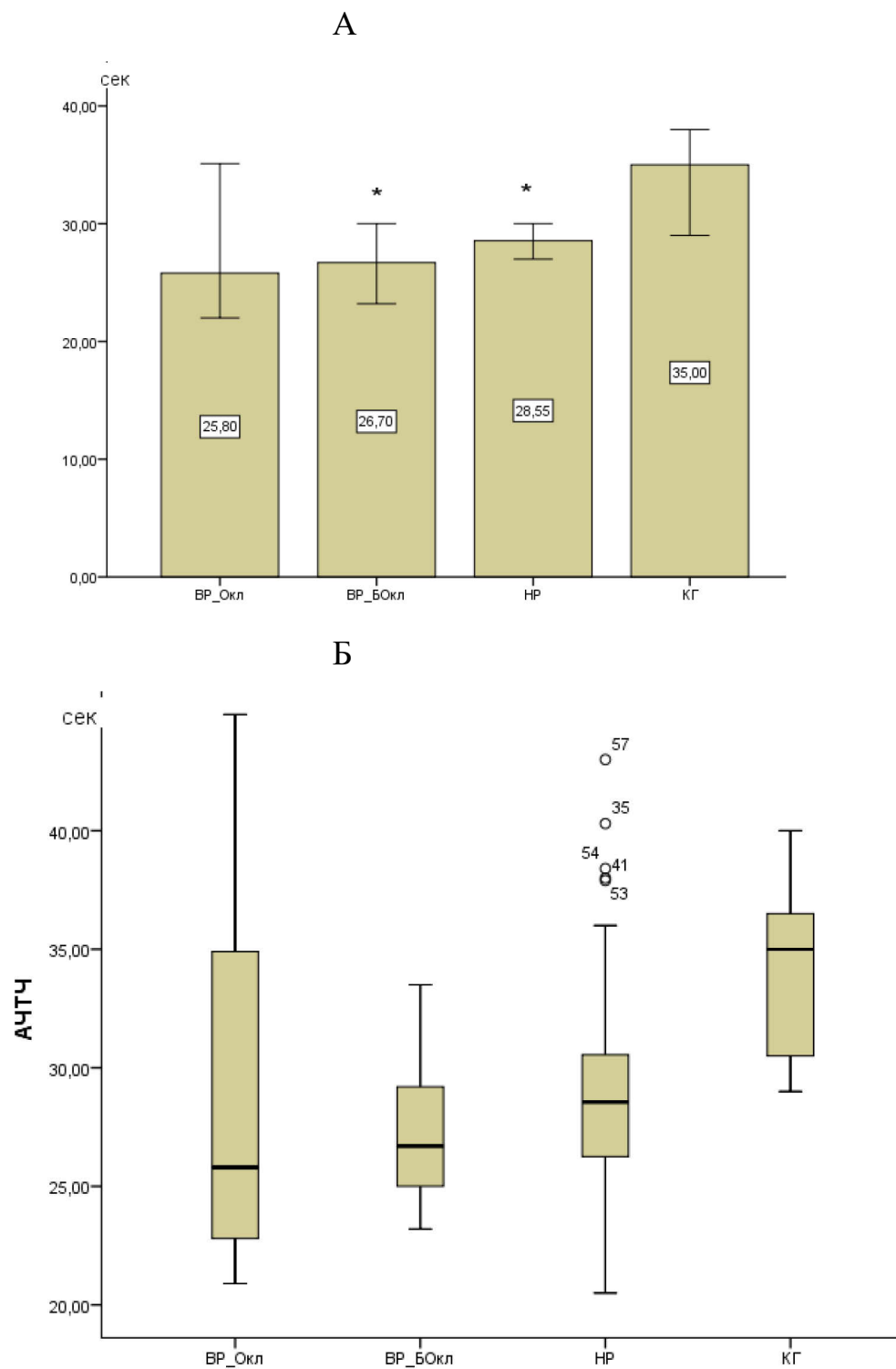


Рис. 4.5. Показник АЧТЧ за даними медіани (із ДІ 95%) (А) та у вигляді Вох-plot-діаграми (Б) у плазмі венозної крові осіб, що досліджувалися. * - відмінність $\leq 0,05$ від КГ

Медіанне значення МНВ показує очікувану розбіжність у пацієнтів ВР_Ок (рис. 4.6).

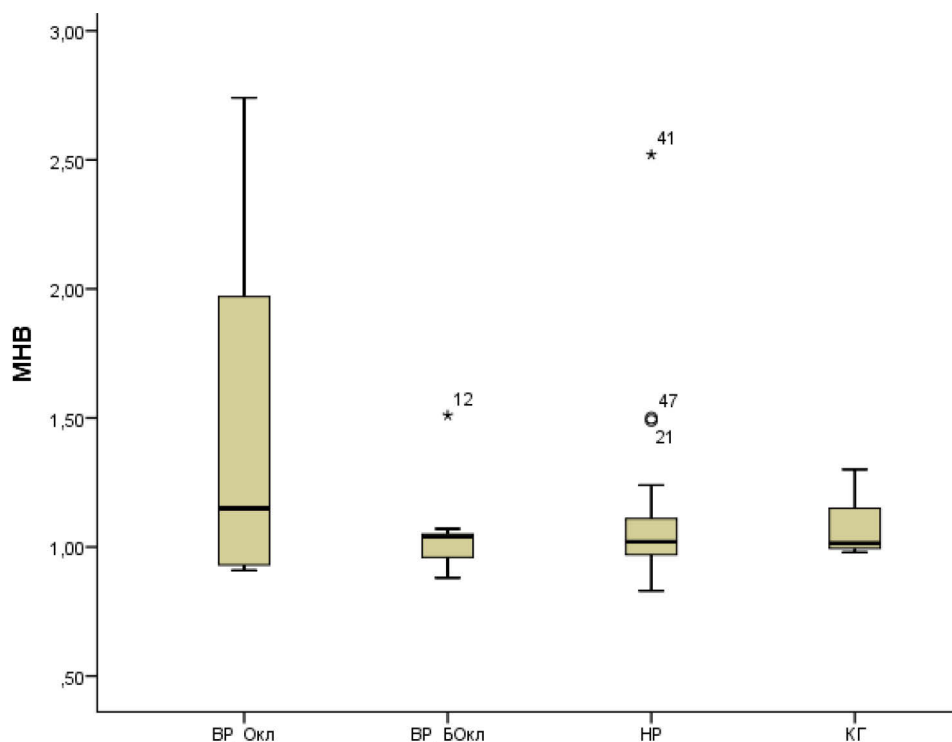


Рис. 4.6. Показник МНВ у вигляді Box-plot-діаграми (Б) у плазмі венозної крові осіб, що досліджувалися.

Оскільки, усі пацієнти знаходилися на лікуванні антикоагулянтами, їх схеми лікування включали як непрямі антикоагулянти варфаринового ряду, так і прямі інгібітори Ха фактору. Враховуючи, що напрямок підтримки коагуляції через прямі інгібітори Ха фактору не підлягає лабораторному контролю, і, як вважається, не впливає на показники коагулограми, ми маємо підґрунтя враховувати отримані дані. Проте, ми припускаємо, що пацієнти із судинною оклюзією отримували декілька ланок фармакологічного впливу на стан коагуляції, тому, до інтерпретації цього показника будемо відноситися з певним припущенням ятрогенної помилки.

Так, за нашими даними, показник МНВ за медіанними значеннями в групі ВР_Ок був $1,15 \pm 0,65$, у групі ВР_БОк $1,04 \pm 0,17$, в групі НР $1,02 \pm 0,26$,

у контролі $1,01 \pm 0,1$, що демонструє відсутність статистичної різниці між групами осіб, що досліджувалися.

Аналіз показника ТЧ очікувано показав достовірну відмінність у пацієнтів і контрольних осіб (рис.4.7).

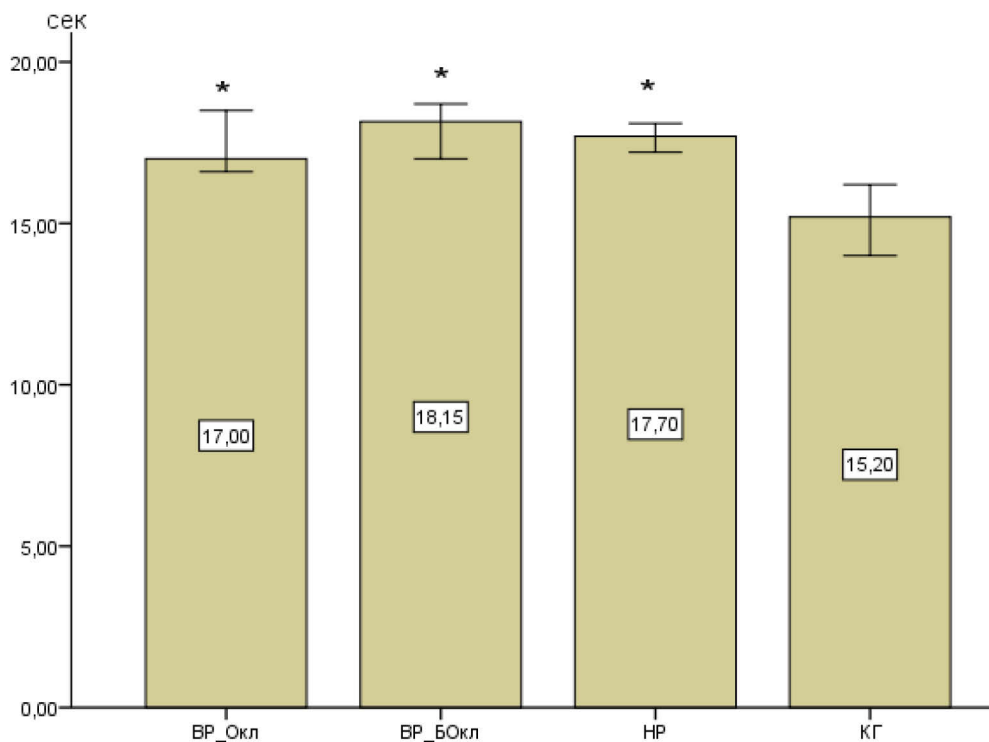


Рис. 4.7. Медіанне значення ТЧ (із ДІ 95%) у плазмі венозної крові осіб, що досліджувалися. * -відмінність $\leq 0,05$ від КГ

Ми виявили, що в групі BP_Ок показник ТЧ складає $17,0 \pm 1,48$ с, в групі BP_БОк $18,1 \pm 1,04$ с, у пацієнтів групи НР $17,7 \pm 2,77$ с, що має достовірну відмінність з показником контролю $15,8 \pm 0,81$ ($p < 0,05$)

Вимірювання вмісту фібриногену в плазмі осіб, що досліджувалися (рис. 4.8) показало, що максимальна його кількість $5,49 \pm 0,2$ г/л була у групі BP_Ок, що в 2,5 рази більше ($p < 0,05$) ніж в контролі $2,16 \pm 0,2$ г/л. В групі BP_БОк показник був $3,45 \pm 0,3$ г/л в 1,6 разів менше ($p < 0,05$) ніж у групі з оклюзіями, але в 1,6 разів більше ($p < 0,05$) ніж в контролі. В групі НР вміст фібриногену був $3,99 \pm 0,1$ г/л, що у 1,8 разів більше ($p < 0,05$), ніж в контролі, проте в 2,5 рази менше ($p < 0,05$) ніж у пацієнтів із оклюзіями.

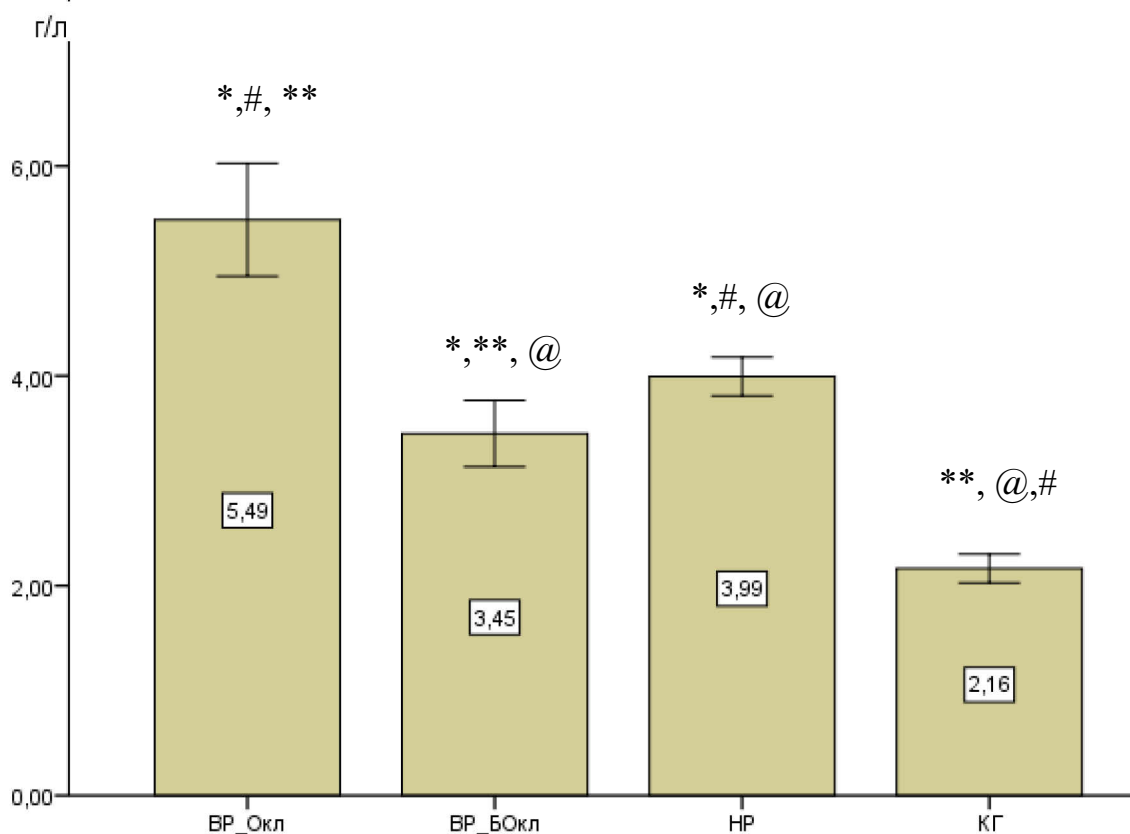


Рис. 4.8. Вміст фібриногену в плазмі крові пацієнтів дослідних груп у порівнянні із контрольною групою (КГ).

1. * – відмінність $\leq 0,05$ від КГ;
2. ** – відмінність $\leq 0,05$ від групи НР;
3. # – відмінність $\leq 0,05$ від групи BP_БОкл;
4. @ – відмінність $\leq 0,05$ від групи BP_Окл.

Вимірювання вмісту Д-димера в плазмі крові осіб дослідних груп (рис. 4.9) продемонструвало, що показник був найбільшим у групі пацієнтів BP_Ок $1,84 \pm 1,5$ мг/л, що в 16 разів ($p < 0,05$) вище, ніж в групі контролю $0,11 \pm 0,3$ мг/л, в 11 разів більше ($p < 0,05$), ніж в групі BP_БОк $0,16 \pm 0,3$ мг/л, а також в 5,5 разів був більшим, ніж в групі НР $0,33 \pm 0,6$ мг/л.

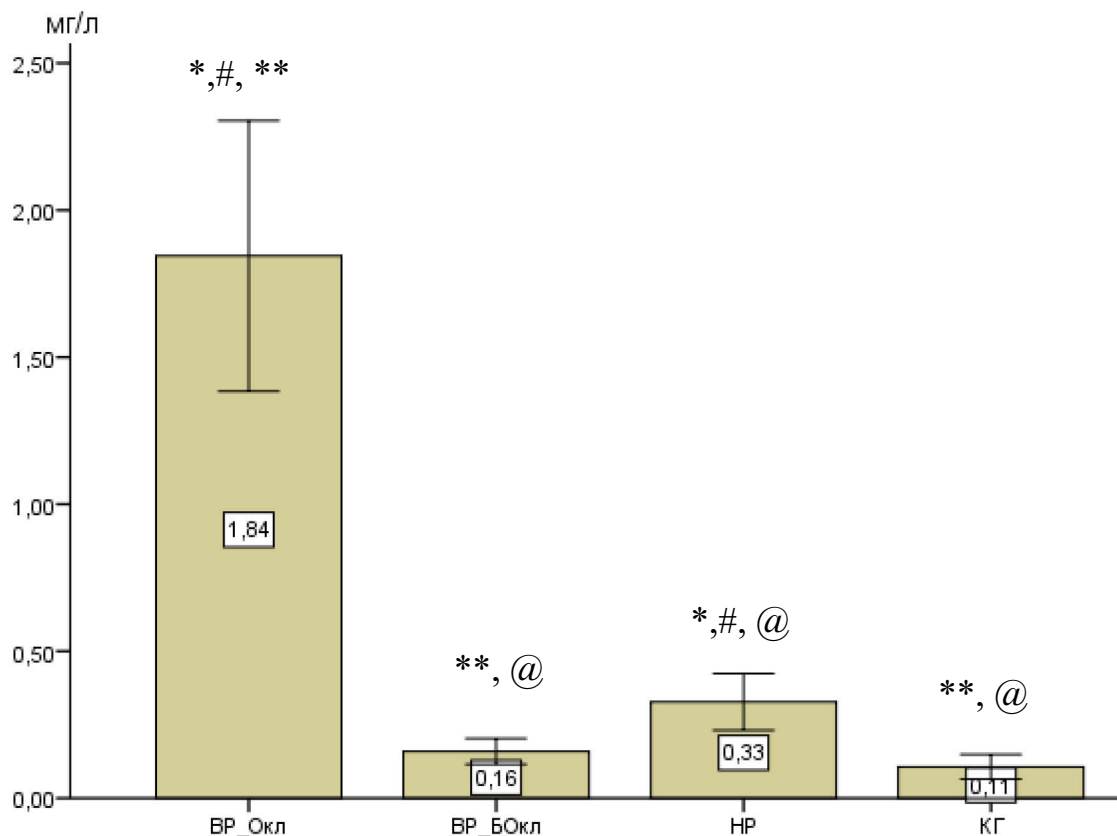


Рис. 4.9. Вміст Д-димера в плазмі крові пацієнтів дослідних груп у порівнянні із контрольною групою (КГ):

Примітки:

1. * – відмінність $\leq 0,05$ від КГ;
2. ** – відмінність $\leq 0,05$ від групи НР;
3. # – відмінність $\leq 0,05$ від групи ВР_БОкл;
4. @ – відмінність $\leq 0,05$ від групи ВР_Окл.

Таким чином, аналіз класичних показників коагулограми у пацієнтів із судинними оклюзіями показав найбільшу відмінність при оцінці Д-димера, де показник групи ВР_Ок суттєво в 16 разів перевищував аналогічні показники в інших групах. Це очікувано, оскільки клінічно та інструментально було доведено наявність тромбозу. Отже, цей показник є лабораторним підтвердженням факту оклюзії. Також, суттєву відмінність ми виявили при вимірюванні фібриногену, однак, його підвищення в групі ВР_ОК в 2,5 рази від контролю не може бути однозначно розцінено, як підвищення коагуляційного потенціалу, через відому для цього показника

властивість – гострофазового протеїну із підвищенням на тлі запалення. Що також є притаманним для післяопераційних хворих. Однак, показник фібриногену достовірно був вище в групі ВР_ОК, ніж у інших пацієнтів, що також свідчить на користь того, що підвищення фібриногену є фактором підвищення ризику судинних оклюзій.

Незначну, але достовірну відмінність між пацієнтами та здоровими особами, ми виявили за показниками ПЧ, АЧТЧ. Це свідчить про скорочення часу коагуляції ПЧ та АЧТЧ у пацієнтів, що є загрозою тромбоутворення. Ймовірно, не зважаючи на терапію, яку отримують пацієнти, в них зберігається ризик тромбозу. Відмінність показників групи ВР_Ок за цими параметрами свідчить про подвійну (і навіть потрібну) терапію вказаного контингенту і суттєвий вплив на показники фармакологічних препаратів.

Резюме

Отримані дані демонструють невисоку діагностичну та прогностичну цінність показників коагулограми, як патогенетичних чинників ретинальних артеріальних оклюзій. Також, ми виявили, що показники ліпідного метаболізму не мали достовірної різниці у пацієнтів із оклюзією артерій сітківки на тлі оперативного втручання з приводу клапанної патології серця у порівнянні з показниками відносно здорових осіб аналогічного віку та статі.

Такі висновки спонукали нас до подальшого пошуку специфічних маркерів прогнозування оклюзій судин сітківки і можливих механізмів їх запобігання.

Даний розділ висвітлено в матеріалах наступних публікацій:

1. Натрус ЛВ, Ковальчук НЯ, Танасійчук ІС, Панченко ЮО. Роль компонентів плазміноген/плазмінової системи та матриксних металопротеаз у розвитку оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань. Офтальмологічний журнал. 2024; 6(521):33-9. [1]

<https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202463339>

РОЗДІЛ 5

РОЛЬ КОМПОНЕНТІВ ПЛАЗМІНОГЕН/ПЛАЗМІНОВОЇ СИСТЕМИ ТА МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕАЗ У РОЗВИТКУ ОКЛЮЗІЙ АРТЕРІЙ СІТКІВКИ ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ

Одним з можливих патогенетичних чинників судинної оклюзії, за нашою думкою та за даними сучасної літератури, може бути руйнування атеросклеротичної бляшки або дезадаптивне ремоделювання позаклітинного матриксу в результаті активації фібринолітичної системи та матриксних металопротеаз.

Вважається, що процес відриву бляшки або тромбу з ендотелію, який в решті створить оклюзію, ініціюється протеолітичною системою, де головним внутрішньосудинним виконавцем виступає плазмін, а позасудинним – ММР. Створення плазміну з плазміногену активується тканинними активаторами, а контролюється інгібітором активатора плазміногену 1-го типу (ІАП-1), що дегранулюють активовані тромбоцити. Другим запобіжником протеолізу виступають плазмін-антиплазмінові комплекси- П- α 2-АП. Отже, від присутності в плазмі пацієнта цих регуляторних молекул буде залежить сценарій руйнування бляшки та формування потенційного об'єкта оклюзії.

ММР, які не активні за умов фізіологічного стану, набувають активності при ремоделюванні стінки ендотелію, тобто підвищується протеолітичний потенціал матриксу. Отже, природним контролером ММР виступає їх тканинний інгібітор ТІМР. Найбільш активним вважається ТІМР -3, який синтезується в перицитах та ендотеліоцитах.

Для з'ясування ролі плазміноген/плазмінової системи у механізмах судинної оклюзії у пацієнтів та вивчення перспективних шляхів корекції

стану, ми вивчали вміст ІАП-1, П- α 2-АП, TIMP -3 й активність MMP у плазмі осіб, що досліджувалися.

В результаті проведених нами досліджень було встановлено (рис. 5.1), що в групах високого ризику розвитку оклюзій артерій сітківки вміст ІАП-1 був $3,27 \pm 0,6$ та $3,1 \pm 0,7$ нг/мл, що в 3 рази вище ($p < 0,05$) ніж в групі контролю $1,13 \pm 0,1$ нг/мл.

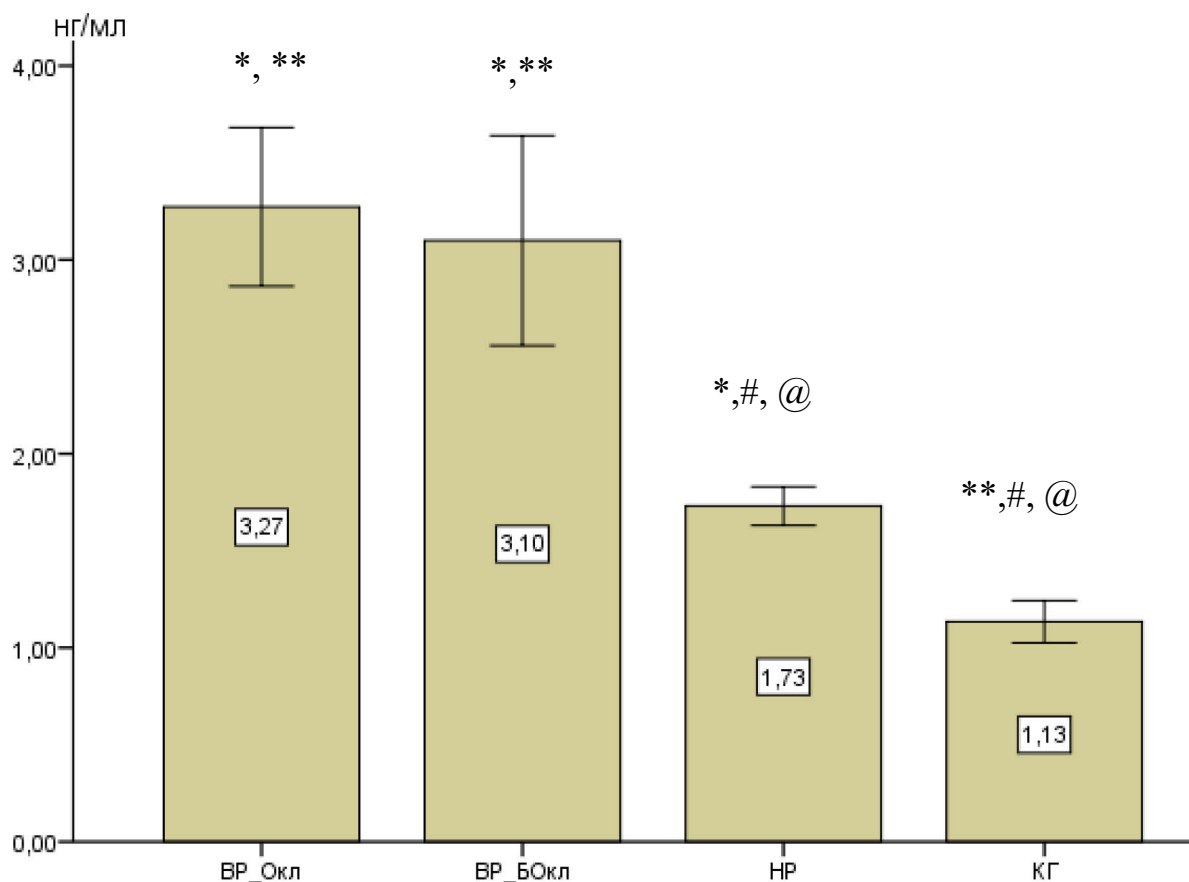


Рис. 5.1. Вміст інгібітору активатора плазміногену-1 в плазмі крові пацієнтів дослідних груп у порівнянні із контрольною групою (КГ):

Примітки: 1. * – відмінність $\leq 0,05$ від КГ; 2. ** – відмінність $\leq 0,05$ від групи НР; 3. # – відмінність $\leq 0,05$ від групи BP_БОкл; 4. @ – відмінність $\leq 0,05$ від групи BP_Окл.

Цей показник майже не відрізнявся у пацієнтів, в яких розвинулася

ретиальна артеріальна оклюзія і без її оклюзії. У групі пацієнтів НР показник був $1,73 \pm 0,15$ нг/мл, що у 1,5 рази вище ($p < 0,05$) ніж в контролі, але в 1,8 разів менше, ніж у пацієнтів із високим ризиком.

Кількість П- α 2-АП (рис. 5.2) в групах із високим ризиком була $64,75 \pm 12,3$ пг/мл та $45,63 \pm 8,6$ пг/мл, що достовірно нижче, ніж в контролі $268,33 \pm 14,5$ пг/мл.

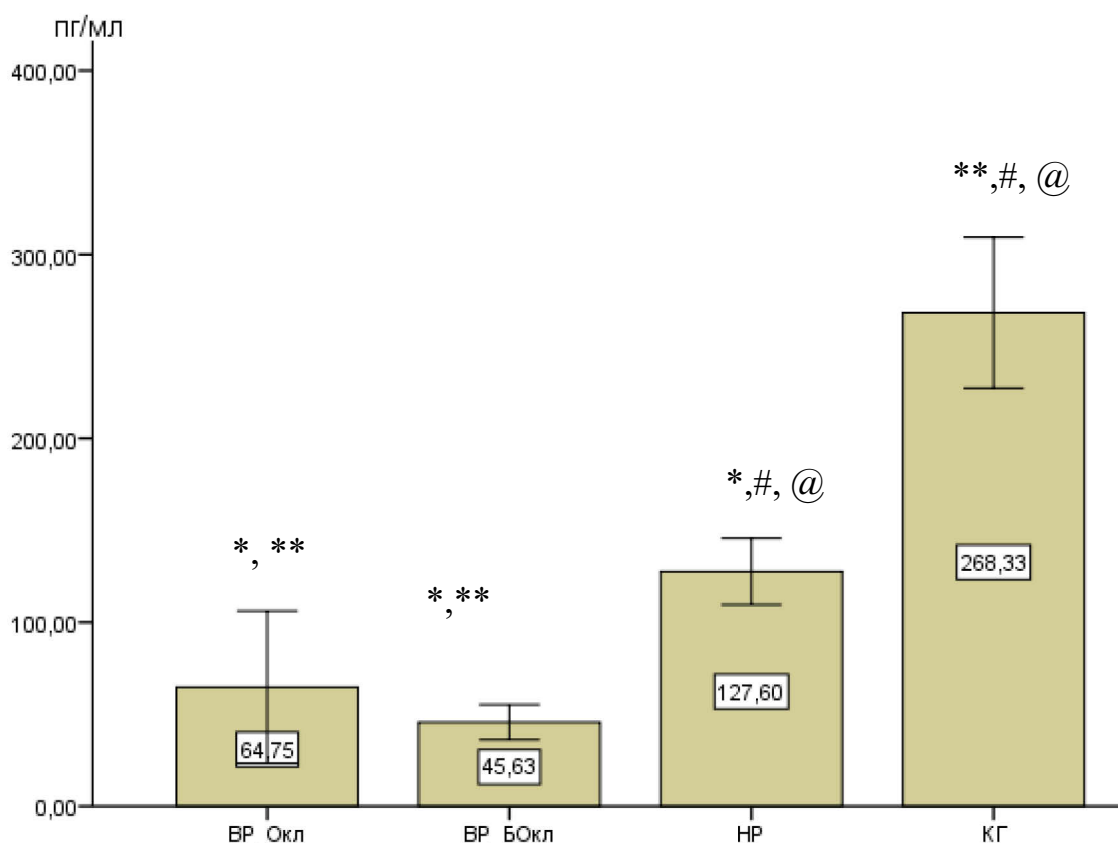


Рис. 5.2. Вміст плазмін-антиплазмінових комплексів в плазмі крові пацієнтів дослідних груп у порівнянні із контрольною групою (КГ):

Примітки: 1. * – відмінність $\leq 0,05$ від КГ; 2. ** – відмінність $\leq 0,05$ від групи НР; 3. # – відмінність $\leq 0,05$ від групи BR_БОкл; 4. @ – відмінність $\leq 0,05$ від групи BR_Окл.

У пацієнтів із ретиальною артеріальною оклюзією показник був в 4 рази менше ($p < 0,05$), а у пацієнтів без оклюзій майже в 6 разів менше

($p < 0,05$), ніж в контролі. У пацієнтів групи НР вміст П- $\alpha 2$ -АП був $127,6 \pm 8,6$ пг/мл, що в 2-2,8 разів більше ($p < 0,05$) ніж у тих, що мали високий ризик, проте в 2 рази менше ($p < 0,05$), ніж в контролі.

Дослідження матричних металопротеаз в плазмі пацієнтів групи високого ризику показало суттєву різницю між групами (рис. 5.3). Ми виявили активність ММР-9 у всіх пацієнтів, які мали оклюзію артерій сітківки. Денситометричне вимірювання показало, що у пацієнтів групи ВР_Ок вміст ММР складав $0,81 \pm 0,06$ ум од., що було в 2,5 рази більше ($p < 0,05$), ніж в групі ВР_БОк $0,32 \pm 0,05$ ум од. У пацієнтів контрольної групи та групи НР ММР не виявлене.

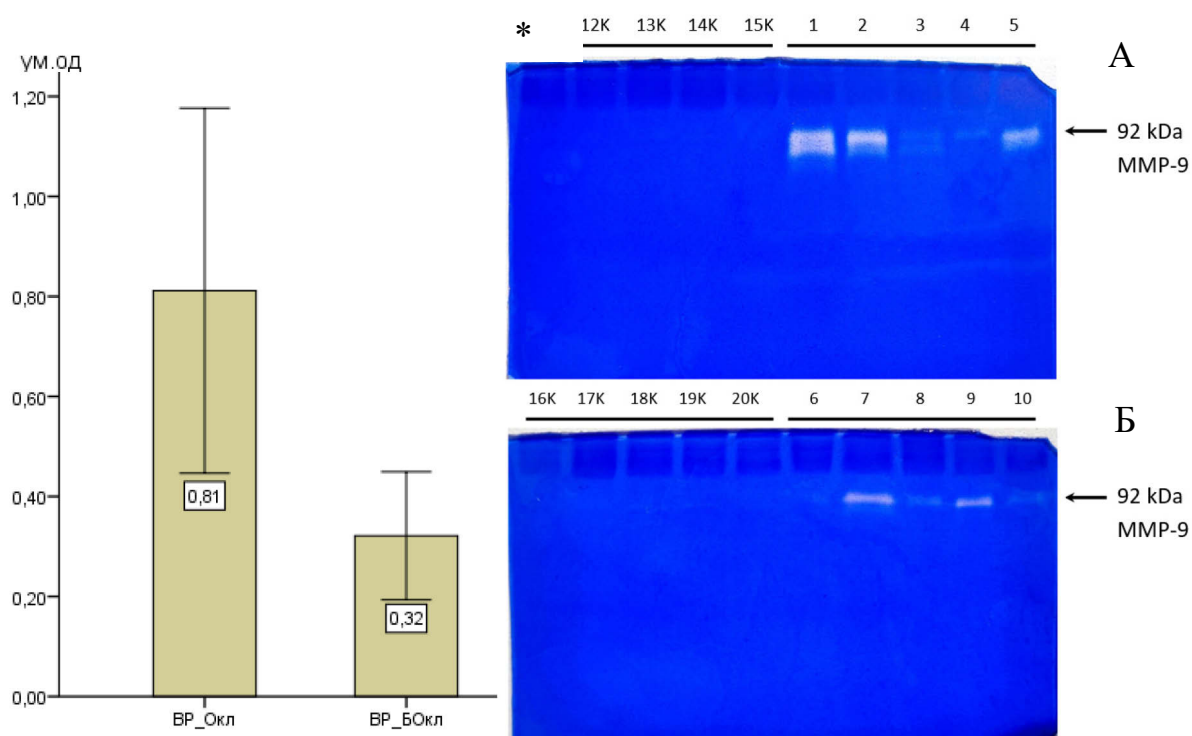


Рис. 5.3. Оцінка активності матричних металопротеаз (ММР-9) у плазмі пацієнтів: А – типова желатинова зимографія матричних металопротеаз ММР-9; В – результати денситометричного аналізу зимограми. 1-5 рандомно відібрані проби пацієнтів групи ВР_Ок, 6-10 пацієнти групи ВР_БОк, 12к-15к – група НР, 16к-20к – пацієнти групи контролю. Примітка: * – відмінність $\leq 0,05$.

Тканинний інгібітор металопротеаз TIMP-3 вважається найбільш специфічним для контролю тканинного протеолізу, що призводить до деградації матриксу та міграції гладком'язових клітин, оскільки виробляється перицитами. Однак, ми виявили, що в групі пацієнтів із оклюзіями ВР_Ок показник складає $0,86 \pm 0,03$ нг/мл, що більше в 2,3 рази ($p < 0,05$) у порівнянні із контрольною групою $0,38 \pm 0,03$ нг/мл. У групі ВР_БОк та в групі НР вміст TIMP-3 був майже однаковий, $0,69 \pm 0,05$ та $0,68 \pm 0,03$ нг/мл, що в 1,8 разів ($p < 0,05$) більше, ніж контроль та в 1,3 рази менше ($p < 0,05$), ніж група з оклюзіями. Вміст тканинного інгібітора металопротеїнази TIMP-3 в плазмі крові пацієнтів дослідних груп у порівнянні із контрольною групою (КГ) відображено на рис. 5.4.

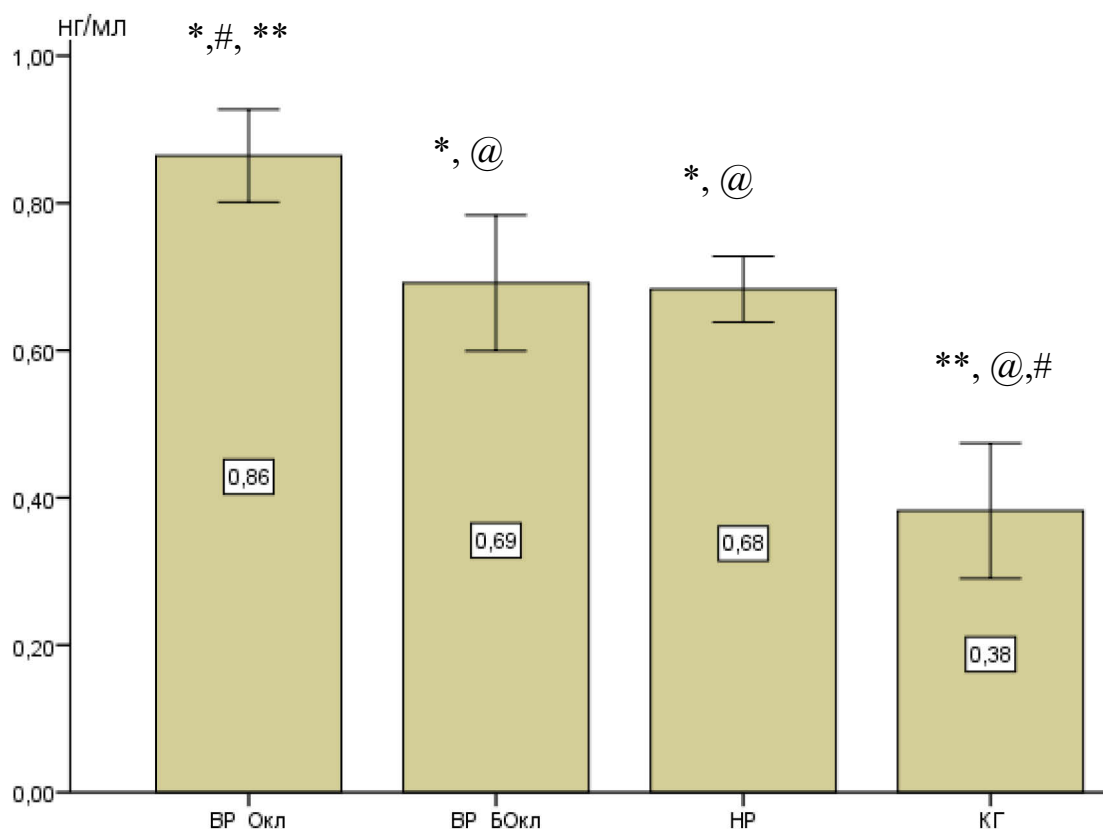


Рис. 5.4. Вміст тканинного інгібітора металопротеїнази TIMP-3 в плазмі крові пацієнтів дослідних груп у порівнянні із контрольною групою (КГ):

Примітки: 1. * – відмінність $\leq 0,05$ від КГ; 2. ** – відмінність $\leq 0,05$ від групи НР; 3. # – відмінність $\leq 0,05$ від групи ВР_БОкл; 4. @ – відмінність $\leq 0,05$ від групи ВР_Окл.

Наступним кроком було вивчення кореляційних зв'язків між показниками плазміноген/плазмінової системи та коагулограми у обстежених. Отримані дані наведені на рисунку 5.5.

	ТІМР_3	П-а2-АП	Д_димер	Фібріноген	МНВ	ПТЧ	ТЧ	АЧТЧ
ІАП-1	0,380 p=0,001	- 0,360 p=0,001	0,241 p=0,035	0,378 p=0,001	,090	-,091	0,347 p=0,005	-,164
ТІМР_3		,081	,148	,194	,166	-,018	,152	,086
П-а2-АП			-0,343 p=0,002	-0,252 p=0,03	-,006	,115	-0,393 p=0,001	,157
Д_димер				0,598 p=0,0001	,207	,095	,075	-,112
Фібріноген					,222	-,003	,112	-,176
МНВ						0,910 p=0,0001	-,083	0,561 p=0,0001
ПТЧ							-0,374 p=0,003	0,650 p=0,0001
ТЧ								-,145

Рис. 5.5 Структура кореляційних зав'язків між показниками плазміноген/плазмінової системи та коагулограми, розраховані за коефіцієнтом Спірмена.

Виявили, що ІАП-1 прямо корелює із ТІМР $R=0,38$ ($p=0,001$), Д-димером $R=0,241$ ($p=0,035$), фібриногеном $R=0,378$ ($p=0,001$) і ТЧ $R=0,347$ ($p=0,005$). Зворотно ІАП-1 пов'язаний із П-а2-АП $R=-0,360$ ($p=0,001$).

П-а2-АП також зворотно пов'язаний із Д-димером $R=-0,343$ ($p=0,002$), фібриногеном $R=-0,252$ ($p=0,03$) та ТЧ $R=-0,393$ ($p=0,001$).

Показники коагулограми очікувано корелювали між собою. Високий позитивний зв'язок виявлений між Д-димером і фібриногеном $R=0,598$ ($p=0,001$), МНВ та АЧТЧ $R=0,561$ ($p=0,0001$), та АЧТЧ і ПТЧ $R=0,561$ ($p=0,001$). І майже прямо корелюють ПТЧ та МНВ $R=0,910$ ($p=0,0001$).

Резюме

За нашими даними, найвагомими факторами фібринолітичної системи, які викликають розвиток ретинальної артеріальної оклюзії у пацієнтів після кардіохірургічних втручань з приводу клапанної хвороби серця, є індукована широким операційним полем висока функціональна активність плазміну та індивідуальні властивості сполучної тканини експресувати ММР-9, що поєднано із недостатньою активністю інгібітору металопротеаз ТІМР-3.

Вміст у плазмі факторів контролю плазміноген/плазмінової активації, такі як ІАП-1 та П-а2-АП підтвердили їх фізіологічну роль і продемонстрували свій природній зв'язок із учасниками системи коагуляції в різних групах спостереження.

Даний розділ висвітлено в матеріалах наступних публікацій:

1. Натрус ЛВ, Ковальчук НЯ, Танасійчук ІС, Панченко ЮО. Роль компонентів плазміноген/плазмінової системи та матриксних металопротеаз у розвитку оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань. Офтальмологічний журнал. 2024; 6(521):33-9. [1] <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202463339>
2. Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Метаболічні порушення при пролапсі мітрального клапану як фактори ризику ретинальних артеріальних оклюзій. «Своє дитинство треба бачити`23»: науково-практична

конференція дитячих офтальмологів та Оптометристів України з міжнародною участю Чер 10 2023: збірник праць / під редакцією професора С. О. Рикова. Київ; 2023, 30. [4]

3. Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Фактори ризику розвитку оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань у хворих із клапанними вадами серця в ранні та віддалені терміни спостереження. «Рефракційний пленер`2023»: науково-практична конференція з міжнародною участю, Лист 10-11 2023, збірник праць / за редакцією член-кореспондента НАМН України, професора С. О. Рикова. Київ; 2023, 111. [7]

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клапанні вади серця – серцево-судинні захворювання, які є поширеною причиною інвалідності та смертності у світі [17, 128]. На превеликий жаль, медикаментозного лікування на теперішній час для даних захворювань не існує.

Хірургічні втручання при клапанній хворобі серця складають понад 20% усіх кардіохірургічних процедур [128, 130]. Удосконалення хірургії клапанів і поява транскатетерних процедур пластики і заміни клапанів на сьогодні є сучасними і достатньо рутинними кардіохірургічними процедурами, що відповідають сучасним високим нормам безпеки та мають стабільні функціональні результати, а, також, сприяють більш високому відсотку виживання цього контингенту пацієнтів.

Однак, втручання при КВС мають певний відсоток ускладнень, серед яких є і ускладнення з боку органу зору. Поширеність післяопераційної втрати зору, за даними сучасної літератури, сягає від 0,06% до 4,5%, залежно від типу оперативного втручання [130]. Першим етапом нашого дослідження було вивчення факторів, які могли впливати на розвиток оклюзії центральної артерії сітківки та її гілок.

При вивченні факторів ризику розвитку оклюзій артерій сітківки у пацієнтів із КВС після кардіохірургічних операцій нами було встановлено, що частота оклюзій вища в 3 рази у пацієнтів з віковим проміжком від 50-70 років, ніж у осіб до 50-ти і в 2 рази більша у тих, кому понад 70-ти років. [134]. На нашу думку, це пов'язано з тим, що клапанна хвороба серця у пацієнтів старшої вікової групи ускладнюється атеросклерозом як магістральних, так і коронарних судин.

Офтальмологічні ускладнення, зокрема ретинальні артеріальні оклюзії, за нашими даними, розвивались в 2 рази частіше після протезування клапанів, ніж після пластики. При використанні механічних імплантів частота оклюзій артерій сітківки також вище, ніж при імплантації клапана з біоматеріалу. Також нами були отримані дані, що демонструють залежність ускладнень від операційного доступу, так при використанні класичного доступу під час операції частота оклюзій артерій сітківки вища на 35% у порівнянні з міні-доступом та в 11 разів вище у порівнянні з доступом через стегнову артерію. Отримані нами дані в основному співпадають із даними сучасної літератури з досліджуваної проблеми, хоча і поодинокими [32, 35, 40, 116].

Наступним етапом нашого дослідження, було вивчення офтальмологічних та морфо-функціональних показників пацієнтів із ретинальними артеріальними оклюзіями та клапанною патологією серця в ранні та віддалені терміни спостереження після кардіохірургічних втручань.

Нами було встановлено, що максимально коригована гострота зору, знижується у 9 разів після розвитку оклюзій на третю добу, десятую добу і через 3 місяці спостережень та в 11 разів через 1 рік спостереження у порівнянні з даними до операції ($p < 0,01$), товщина фовеа збільшувалася на 19% на третю добу ($t=9.44$; $p < 0.01$), на 18% на десятую добу ($t=9.12$; $p < 0.01$), та знижувалася 4% ($t=6.16$; $p < 0.01$) через 1 рік у порівнянні з даними до кардіохірургічної операції, товщина сітківки у всіх парафовеолярних секторах на третю та десятую добу після кардіохірургічного втручання збільшилася в середньому на 14% ($p < 0.01$), через 3 місяці товщина сітківки у всіх парафовеолярних секторах зменшилася ($p < 0.01$) в середньому на 14%, через 1 рік на 20%, товщина сітківки у всіх перифовеолярних секторах на третю та десятую добу після

кардіохірургічного втручання збільшилася в середньому на 12% ($p < 0.01$), через 3 місяці та 1 рік товщина сітківки у всіх перифовеолярних секторах зменшилася ($p < 0.01$) в середньому на 6%, показник RNFL збільшувався на 7% на третю добу ($t = 5.28$; $p < 0.01$), на 5% на десятю добу ($t = 3.88$; $p < 0.01$, та знижувався на 10% ($t = 5.66$; $p < 0.01$) через 3 місяці, на 16% ($t = 9.64$; $p < 0.01$) через 1 рік. Слід зазначити, що отримані нами результати частково співпадають із поодинокими повідомленнями в спеціалізованій літературі, що присвячена досліджуваній проблемі [67, 94, 100].

Гемостаз є важливим фізіологічним процесом для підтримки цілісності судин і забезпечення достатнього кровотоку в системі кровообігу. Тому, необхідна динамічна взаємодія між судинами, тромбоцитами, системою згортання крові та фібринолітичними компонентами. Головним ферментом, відповідальним за розщеплення фібрину до дрібних розчинних фрагментів, є плазмін. Він утворюється з плазміногену під дією активаторів тканинного та урокіназного типів, які синтезуються ендотеліальними клітинами. Інгібітор активатора плазміногену-1 є важливим компонентом системи гемостазу, який пригнічує дію активаторів плазміногену, синтезується мегакаріоцитами, накопичується в α -гранулах тромбоцитів. Підвищена експресія ІАП-1 *in vivo* пригнічує фібриноліз, що, як наслідок, призводить до патологічного відкладення фібрину, пошкодження тканин, створення протромботичного стану, який може сприяти розвитку серцево-судинних захворювань [167, 186].

За нашими даними, рівень ІАП-1 був в 3 рази вище у пацієнтів із високим ризиком розвитку оклюзій, що підтверджує гіпофібринолітичний стан і загрозу тромбоутворення. Проте, у двох групах ВР експресія ІАП-1 майже не відрізнялася, що свідчить про відсутність значної ролі ІАП-1 у лізисі тромбу в розвитку оклюзії судин.

Плазмін – це протеаза широкого спектру дії, яка гідролізує багато позаклітинних білків, найбільш помітним з яких є фібрин [137]. Основним маркером активності плазміну є Д-димер, продукт деградації фібрину. За нашими даними, у групі пацієнтів із оклюзією артерій, рівень Д-димера був критично високим і перевищував в 16 разів аналогічний показник у групі пацієнтів без оклюзій. Отже, можна зробити висновок про високу функціональну активність плазміну у цих пацієнтів, не зважаючи на однакові рівні експресії основних регуляторів системи – ІАП-1 та П-а2-АП, дія яких спрямована гальмувати його утворення.

Виявлене незначне підвищення фібриногену у пацієнтів з оклюзіями ми не розцінювали як значущий фактор тромбоутворення, оскільки підвищення гострофазових протеїнів, до яких відноситься і фібриноген, є природнім за умов стану пацієнтів після кардіологічного втручання.

В той же час, протеолітична система має ряд контролерів. І [15, 21, 31, 33, 108]. Інгібування фібринолітичної системи також може відбуватися на рівні плазміну, головним чином $\alpha 2$ – антиплазміном ($\alpha 2$ – АП), утворюючи ковалентні комплекси П-а2-АП, присутність яких у крові є маркером генерації плазміну в клінічних станах, пов'язаних з активацією плазміногену [147].

В наших групах виявлена достовірна різниця П-а2-АП у пацієнтів з високим ризиком оклюзій у порівнянні із групою низького ризику та контрольною групою. Зменшення в 4-6 разів комплексів П-а2-АП підтверджує гіпофібринолітичний стан у пацієнтів ВР, але не визначає П-а2-АП як ключовий маркер оклюзії, оскільки він не суттєво розрізняється в цих групах [85].

У каскаді фібринолізу плазмін відіграє ключову роль в остаточній деградації фібрину та білків позаклітинного матриксу [170]. Деградація базальної мембрани, міграція та інвазія ендотеліальних клітин,

опосередковані посиленням протеолізу надактивним плазміном і тісно пов'язані із активністю матриксних металопротеаз [137, 150, 151]. Відомо, що ММР відіграють важливу роль у деградації позаклітинного матриксу, компонентів базальної мембрани та в міграції судинних гладких міоцитів [112]. Активність ММР. в свою чергу, регулюється тканинними інгібіторами металопротеаз (TIMPs).

Методом зимографії нам вдалося ідентифікувати ММР у плазмі лише у групі пацієнтів із оклюзіями, і це була ММР-9. Слідові концентрації ММР-9 верифікували шляхом денситометрії і в групі ВР без оклюзій. Відомо, що за фізіологічних умов ММР не ідентифікується навіть в епітеліальних клітинах. Отже, активність ММР-9 була в 2,5 рази вище у пацієнтів із оклюзіями судин сітківки, ніж у тих хто мав високий ризик, але оклюзії не розвинулися. Інгібітор ММР в цій групі ВР_Ок був дещо вище, ніж в інших, але різниця експресії TIMP-3 між групами пацієнтів без оклюзій та із низьким ризиком не виявлена. Це визначає високу активність ММР-9, як важливий фактор виникнення оклюзій.

При інсульті експресія ММР-9 пов'язана з інфільтрацією нейтрофілів в інфарктних і геморагічних ділянках мозку [150, 151] Фібрин стимулює прилипання нейтрофілів, у свою чергу, нейтрофіли, що прилипають до фібрину, сприяють утворенню тромбіну та відкладенню фібрину [44, 61, 200]. ММР-9 також експресується ендотеліальними клітинами, меншою мірою астроцитами та нейронами ішемічного мозку, і є потенційним медіатором руйнування гематоенцефалічного бар'єру, набряку мозку та крововиливів [18, 147].

Таким чином, на тлі високої активності ММР-9, створюються умови дезадаптивного ремоделювання позаклітинного матриксу та/або руйнування атеросклеротичної бляшки. Важко однозначно визначити причину такої суттєвої різниці активності ММР-9 у пацієнтів на тлі

кардіохірургічних процедур: або за рахунок високої активності плазміну, або за рахунок недостатньої дії інгібітору TIMP-3.

Дослідження Perregr MS. (2001), щодо регуляції MMP і TIMP в ендотеліальних клітинах за допомогою ангіогенних цитокінів виявили, що активність системи частково залежить від типу клітини [137]. Але, ми вважаємо, що шлях запобігання розвитку оклюзій через відрив тромбу на тлі кардіохірургії, полягає саме у зниженні активності MMP, як ключового фактора протеолізу.

Базальні рівні експресії MMP і TIMP відсутні або слабо позитивні в ендотеліальних клітинах нормальних тканин. Однак, ці молекули підвищуються в ендотеліальних клітинах (і в деяких випадках у перицитах) у різних фізіологічних і патологічних умовах. MMP-9 і TIMP-1 рівномірно розподілені на поверхні клітини і зосереджені в області Гольджі. Lafleur і співавт. (2001), було продемонстровано, що TIMP-2 і TIMP-3, отримані з периваскулярних клітин (перипіцитів і гладком'язових клітин), здатні інгібувати активацію MMP-2 в ендотеліальних клітинах і ця взаємодія може бути важливою під час індукції ангіогенезу та для підтримки ендотеліального спокою [105].

Підсумовуючі усі отримані дані, ми пропонуємо нову концепцію участі сигнальних молекул плазміноген/плазмінової системи та матричних металопротеаз в механізмі реалізації судинної оклюзії у пацієнтів під час кардіохірургічних втручань та пластики клапанів серця.

В стані фізіологічного спокою (як це продемонстровано показниками контрольної групи і зображено на схемі (рис. 6.1)), основним контролером протеолізу є комплекси П-а2-АП за рахунок гальмування утворення плазміну із плазміногену, який може бути ініційований елементами фізіологічної регенерації ендотелію судин.

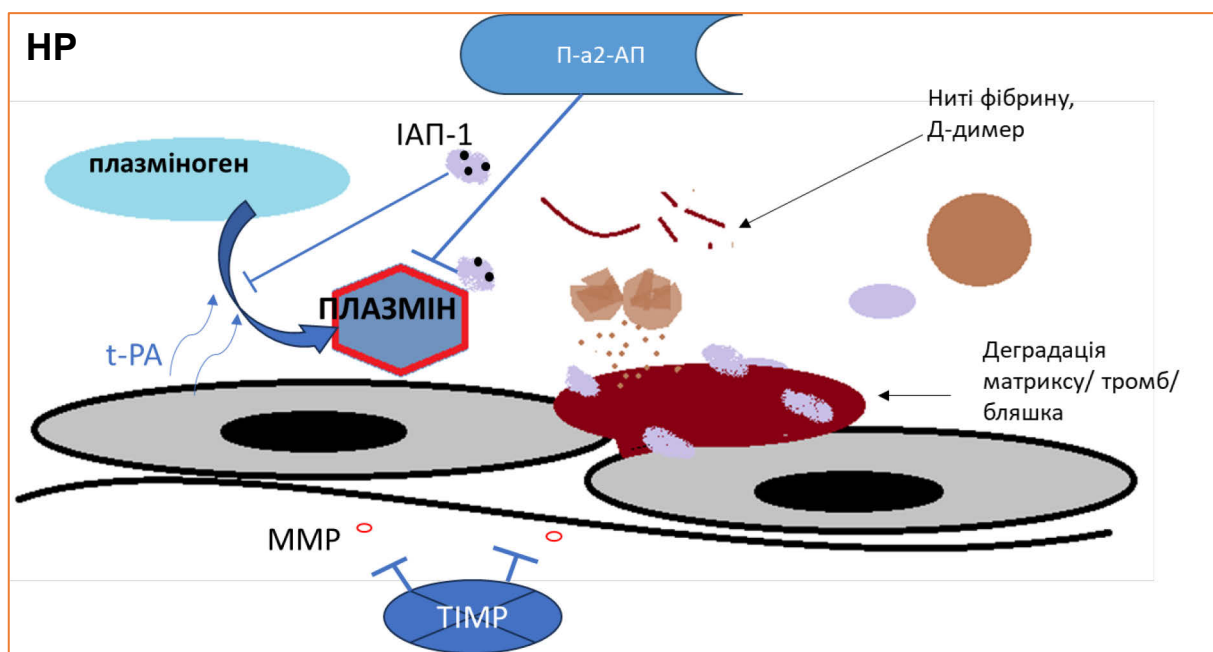


Рис. 6.2. Схема взаємодії компонентів системи плазміноген/плазміну та матричних металопротеаз у пацієнтів контрольної групи НР. Активатори плазміногену тканинного (t-PA). Блакитна стрілка вказує активаційний вплив.

Виконання кардіологічного втручання у пацієнтів віком старше 60-ти років, через протезування клапанів механічними протезами класичним доступом із використанням штучного кровообігу, викликає більш драматичні коливання в системі (рис. 6.3.). Роль плазменного контролера плазміну інгібітора ІАП-1 суттєво знижується, і плазмін активно розчиняє фібринові згустки. Але збільшення пошкодження тканин експресує ММР-9, елемента, який був відсутній. Цей процес вважається вкрай небезпечним, оскільки підвищує протеоліз елементів судинної стінки, призводить до руйнування базальної мембрани, ушкодження ендотелію, міграції гладких міоцитів тощо. Врівноважити дію ММР-9 може його інгібітор – ТІМР. І у пацієнтів групи ВР_БОк, його збільшення призводить до зменшення активності металопротеаз. Ймовірно, в такому випадку, система встигає

розчинити тромб без наслідків у вигляді оклюзії.

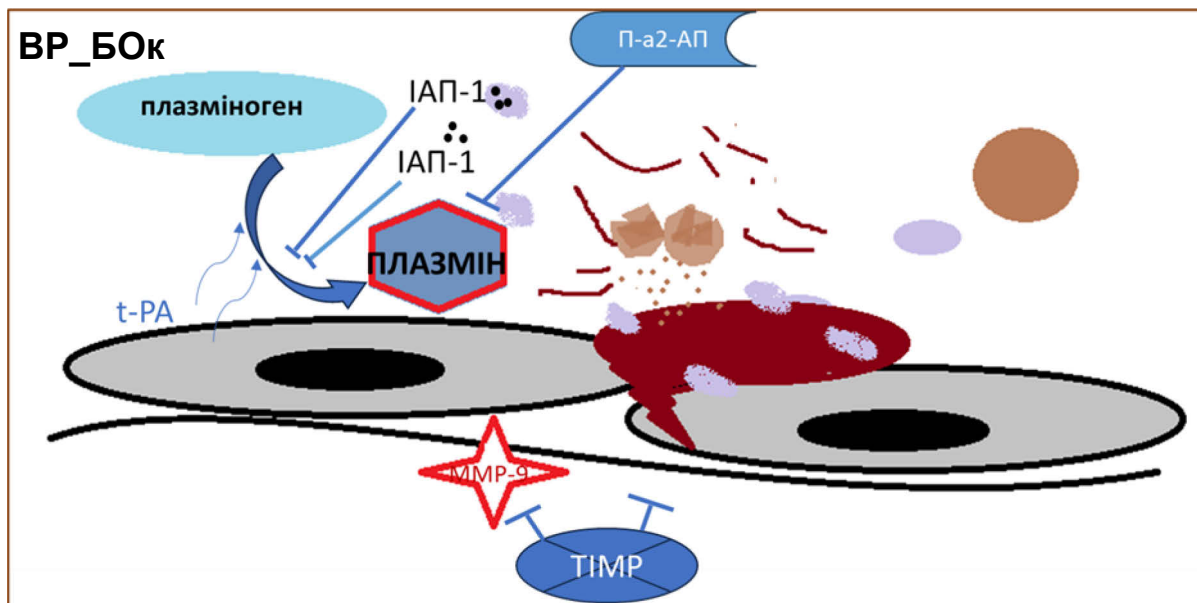


Рис. 6.3. Схема взаємодії компонентів системи плазміноген/плазміну та матричних металопротеаз у пацієнтів групи ВР_БОк.

В тому випадку, коли активність ММП-9 в тканинному субстраті висока, як ми це виявили у пацієнтів ВР_Ок, активності тканинного інгібітора ТІМР-3 не достатньо (рис. 6.4). Експресія металопротеаз призводить до протеолізу судинної стінки і, тим самим, підсилює умови тромбозу. У відповідь на ушкодження, фібриноген, який за нашим спостереженням присутній у великій кількості у цих пацієнтів (див. Розділ 4), перетворюється на фібрин. Лізуюча активність плазміну в цей час максимальна, оскільки вміст його плазматичного інгібітора П-а2-АП найменший. Факти активного лізису фібринової сітки ми підтвердили критичним збільшенням Д-димера (див. Розділ 4) у пацієнтів цієї групи. Отже, такий сценарій подій створює усі умови для масивного тромбоутворення, подальшого відриву тромбу та його оклюзії в артеріальні судини меншого діаметру.

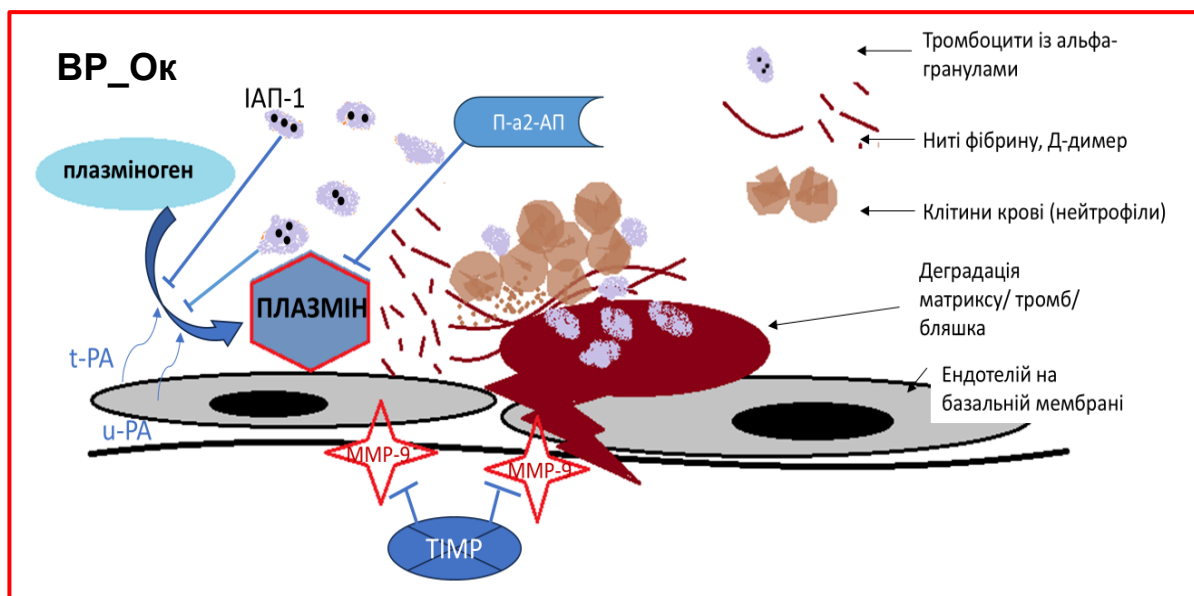


Рис. 6.4. Схема взаємодії компонентів системи плазміноген/плазміну та матричних металопротеаз у пацієнтів групи ВР_Ок.

Результати наших досліджень відкривають новий погляд на сценарій реалізації механізмів судинної оклюзії у пацієнтів під час кардіохірургічних втручань та пластики клапанів серця.

У пацієнтів групи високого ризику із судинною оклюзією виявлена активація плазміноген/плазмінової системи, яка полягає у збільшенні вмісту ІАП-1 в 3 рази, зменшенні П-а2-АП у 4-6 разів, активації ММР-9 у 2,5 рази на тлі незначного підвищення інгібітора TIMP. Цей стан системи підтверджує зниження фібринолізу на тлі активного тромбоутворення, що створює передумови до мікроемболій сітківки.

Отримані дані дають підґрунтя сформуванню концепції реалізації механізмів судинної оклюзії під час кардіохірургічних втручань та пластики клапанів серця. У пацієнтів віком більше 60 років, збільшення травматичної поверхні під час оперативного втручання, на тлі потенційного тромбоутворення, надмірно активує плазміноген/плазмінову систему. Висока функціональна активність плазміну та індивідуальна властивість сполучної тканини експресувати ММР-9 поєднано із недостатньою

активністю інгібітору металопротеаз TIMP, створює умови деградації судинного матрикса, який не утримує тромб для розчинення, а сприяє його відриву і подальшій оклюзії в судині меншого діаметру.

Розуміння сценаріїв реалізації механізмів емболічних ускладнень під час кардіохірургічних втручань та пластики клапанів серця відкривають потенційні точки терапевтичного впливу для запобігання активації вказаних компонентів системи фібринолізу, ризику судинних оклюзій у пацієнтів із клапанною хворобою серця і розробки заходів профілактики післяопераційної втрати зору.

ВИСНОВКИ

1. Оклюзійні судинні розлади сітківки – одна з найпоширеніших причин інвалідності по зору серед людей усіх вікових категорій. Серцево-судинні захворювання є одним із найбільш поширених факторів, що можуть зумовлювати ретинальні артеріальні оклюзії. Клапанні вади серця – серцево-судинні захворювання, що є поширеною причиною інвалідності та смертності у світі. Їх хірургічне лікування є найбільш часто виконуваною процедурою. Незважаючи на стрімкий розвиток технологій в кардіохірургії, втручання при клапанних вадах серця мають певний відсоток ускладнень, в тому числі і з боку органу зору, включаючи ретинальні артеріальні оклюзії. Визначення біохімічних маркерів, пов'язаних з даною патологією, як предикторів станів, що викликають мікроемболізацію при кардіохірургічних втручаннях, так і для оцінки змін сітківки внаслідок ішемії при артеріальних оклюзіях, є актуальним і перспективним напрямком наукових досліджень для сучасної офтальмології.

2. Встановлено, що частота артеріальних оклюзій сітківки у пацієнтів після хірургічних втручань на клапанах серця протягом 1 року спостережень склала 11,12% ($\chi^2=173,645$; $p<0,001$). При аналізі типів артеріальних оклюзій, зафіксовано розвиток всіх типів оклюзій на 3 добу. На 10 добу та через 3 місяці спостерігалася тільки оклюзія ЦАС – 0,66% та 0,41% відповідно. Через 1 рік було діагностовано тільки оклюзію гілки ЦАС – 0,32%.

3. Дослідження факторів ризику розвитку оклюзій артерій сітківки у пацієнтів із клапанними вадами серця після кардіохірургічних втручань встановило, що їх частота вища в 3 рази у пацієнтів від 51 до 70 років і в 2 рази – у пацієнтів понад 71 рік, ніж у пацієнтів з віком 50 років та молодше ($p=0.042$), а також, після протезування клапанів – в 2 рази вища ($p=0.034$), ніж після пластики; при використанні механічних імплантів їх частота

збільшувалась на 62% ($p=0.010$) у порівнянні з біологічними. При класичному доступі під час операції частота оклюзій артерій сітківки була статистично значуще вища у порівнянні з міні-доступом та доступом через стегнову артерію ($p<0,001$).

4. Встановлено, що у пацієнтів з РАО після кардіохірургічних операцій максимально коригована гострота зору знижувалась у 9 разів на третю добу, десятю добу і через 3 місяці спостережень та в 11 разів через 1 рік спостережень у порівнянні з даними до операції ($p<0,01$). Товщина фовеа збільшувалася на 19% на третю добу ($t=9.44$; $p<0,001$), на 18% на десятю добу ($t=9.12$; $p<0,001$), та знижувалася на 4% ($t=6.16$; $p<0,001$) через 1 рік у порівнянні з даними до операції. Товщина сітківки у всіх парафовеолярних секторах на 3 та 10 добу збільшувалась на 14% ($p<0.01$), через 3 місяці – зменшилася ($p<0.01$) на 14%, через 1 рік на 20%; у перифовеолярних секторах: на 3 та 10 добу – збільшилася на 12% ($p<0.01$), через 3 місяці та 1 рік зменшилася ($p<0.01$) на 6%. Показник RNFL збільшувався на 7% на 3 добу ($t=5.28$; $p<0,001$), на 5% – на 10 добу ($t=3.88$; $p<0,001$), та знижувався на 10% ($t=5.66$; $p<0,001$) через 3 місяці і на 16% ($t=9.64$; $p<0,001$) через 1 рік.

5. Показники ліпідного метаболізму не мали достовірної різниці у пацієнтів із оклюзією артерій сітківки на тлі оперативного втручання з приводу клапанної патології серця у порівнянні з показниками відносно здорових осіб аналогічного віку та статі. Виявлена невисока діагностична та прогностична цінність показників коагулограми, як патогенетичних чинників судинних оклюзій, але отримані висновки мають певні обмеження через потенційно високий вплив на вказані лабораторні параметри ятрогенних факторів (терапевтичного впливу), обумовлених лікуванням в кардіохірургічному стаціонарі.

6. У пацієнтів із високим ризиком розвитку ретинальних артеріальних оклюзій рівень ІАП-1 був в 3 рази вище ($p<0,01$), а вміст комплексів П-а2-АП в 4-6 разів менше ($p<0,01$), що підтверджує гіпофібринолітичний стан і

загрозу тромбоутворення. У цих пацієнтів рівень Д-димера був критично високим і перевищував в 16 разів ($p < 0,01$) аналогічний показник у групі пацієнтів без оклюзій. Активність ММР-9 була в 2,5 рази вище ($p < 0,01$) у пацієнтів із оклюзіями судин сітківки, ніж у тих, хто мав високий ризик, але оклюзії не розвинулися. Проте інгібітор ММР в цій групі був дещо вище, ніж в інших, але різниця експресії ТІМР-3 між групами пацієнтів без оклюзій та із низьким ризиком не виявлена.

7. Сформована концепція реалізації механізмів ретинальної артеріальної оклюзії під час кардіохірургічних втручань та пластики клапанів серця. У пацієнтів віком більше 60 років, збільшення травматичної поверхні під час оперативного втручання, на тлі потенційного тромбоутворення надмірно активує плазміноген/плазмінову систему. Висока функціональна активність плазміну та індивідуальна властивість сполучної тканини експресувати ММР-9 поєднана із недостатньою активністю інгібітору металопротеаз ТІМР-3, створює умови ретинальної артеріальної оклюзії. Розуміння сценаріїв реалізації ускладнення відкривають потенційні точки терапевтичного впливу для запобігання ризику судинних офтальмологічних ускладнень у пацієнтів із клапанною хворобою серця.

8. Наукові положення дисертації були впроваджені в навчальний процес кафедри офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, кафедри офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України. Практичні результати роботи були впроваджені в ДНП «Інститут серця МОЗ України» (м. Київ), КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня» (м. Дніпро), офтальмологічному центрі ТОВ «Ексімер-Київ» (м. Київ).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для прогнозування ризику розвитку оклюзії артерій сітківки різної локалізації (гілки центральної артерії сітківки, центральної артерії сітківки, зі збереженою циліоретинальною артерією) у пацієнтів під час кардіохірургічних втручань та пластики клапанів серця, лікарям-офтальмологам слід враховувати обсяг операційного втручання та вік пацієнтів. До факторів високого ризику відносяться: вік пацієнта старше 60-ти років, виконання протезування клапанів механічними протезами класичним доступом із використанням штучного кровообігу. До факторів низького ризику: вік до 60 років, виконання пластики клапанів біологічними імплантатами із використанням міні-доступу або доступом через стегнову артерію.

2. Лабораторні параметри ліпідограми не мають високої діагностичної цінності, як критерій оцінки ризику виникнення мікроемболій сітківки, оскільки не мають достовірної різниці у пацієнтів із оклюзією артерій сітківки та аналогічними показниками відносно здорових осіб співставного віку та статі.

3. Оцінка показників коагулограми, як патогенетичних чинників судинної емболії у пацієнтів кардіохірургічного стаціонару не має високої діагностичної інформативності, ймовірно, через вплив на показники антикоагулянтної терапії.

4. Для прогнозування виникнення мікроемболій сітківки у пацієнтів треба враховувати потенційну активність плазміну, фібрину, як чинників активації ММР, та індивідуальну властивість сполучної тканини експресувати ММР-9. При широкому операційному полі, сукупність цих факторів буде сприяти швидкому відриву тромбу, замість його послідовному лізису у продукти деградації фібрину та призводити до артеріальної оклюзії.

5. Розуміння сценаріїв реалізації механізмів емболічних ускладнень під час кардіохірургічних втручань та пластики клапанів серця відкривають потенційні точки терапевтичного впливу для запобігання активації вказаних компонентів системи фібринолізу, ризику судинних оклюзій у пацієнтів із клапанною хворобою серця і розробки заходів профілактики післяопераційної втрати зору.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Натрус ЛВ, Ковальчук НЯ, Танасійчук ІС, Панченко ЮО. Роль компонентів плазміноген/плазмінової системи та матриксних металопротеаз у розвитку оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань. Офтальмологічний журнал. 2024; 6(521):33-9. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202463339>
2. Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Вроджена вада серця та дисліпідемія – фактори ризику оклюзії центральної артерії сітківки та її гілок. X Науково-практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити`22» Чер 11 2022, збірник праць / під редакцією професора С. О. Рикова. Київ; 2022, 30.
3. Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Діагностичне значення показників гемостазу щодо ризику розвитку оклюзій артерій сітківки у пацієнтів із клапанними вадами серця, яким проведено хірургічне втручання на клапанах серця. «Рефракційний пленер`2022»: науково-практична конференція з міжнародною участю, Жов 20-21 2022, збірник праць / за редакцією член-кореспондента НАМН України, професора С. О. Рикова. Київ; 2022, 110.
4. Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Метаболічні порушення при пролапсі мітрального клапану як фактори ризику ретинальних артеріальних оклюзій. «Своє дитинство треба бачити`23»: науково-практична конференція дитячих офтальмологів та Оптометристів України з міжнародною участю Чер 10 2023: збірник праць / під редакцією професора С. О. Рикова. Київ; 2023, 30.
5. Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Особливості центральної зони сітківки та хоріоїдеї у пацієнтів із клапанними вадами серця та хронічною серцевою недостатністю. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання-2023». Трав 24-26 2023. Одеса;

2023, 276.

6. Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Фактори ризику розвитку оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань при клапанних вадах серця. Архів офтальмології України. 2023; 11 (3):31-5.

<https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.3.2023.340>

7. Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Фактори ризику розвитку оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань у хворих із клапанними вадами серця в ранні та віддалені терміни спостереження. «Рефракційний пленер`2023»: науково-практична конференція з міжнародною участю, Лист 10-11 2023, збірник праць / за редакцією член-кореспондента НАМН України, професора С. О. Рикова. Київ; 2023, 111.

8. Риков СО, Ковальчук НЯ, Дуфинець ВА. Лікування емболії гілки центральної артерії сітківки при комбінованому аортальному стенозі у віддаленому післяопераційному періоді». Архів офтальмології України. 2020; 8 (3):35-8. <https://doi.org/10.22141/2309-8147.8.3.2020.220453>

9. Риков СО, Петренко ОВ, Ковальчук НЯ. Офтальмологічні втрати при хірургічній корекції клапанної хвороби серця. Архів офтальмології України. 2020; 8 (2):62-6. <https://doi.org/10.22141/2309-8147.8.2.2020.209923>

10. Риков СО, Венедіктова ОА. Оклюзії судин сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу. Архів офтальмології України. 2018; 2: 32-38.

11. Риков СО, Венедіктова ОА. Маркеры возникновения окклюзии вен сетчатки после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения. Вісник пролем біології і медицини. 2020; 1 (155): 193-199.

12. Риков СО, Петренко ОВ, Тодуров БМ, Ковальчук НЯ. Офтальмологічні перспективи у пацієнтів з вродженою вадою аортального клапану. IX Науково-практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба

бачити`2021» Чер 10-12 2021, збірник праць / під редакцією професора С. О. Рикова. Бугаз Одеської області; 2021, 157.

13. Abdellah MM. Multimodal Imaging of Acute Central Retinal Artery Occlusion. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2019 Winter;8(4):283-290. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31788490; PMCID: PMC6778676.

14. Ahn SJ, Woo SJ, Park KH, Jung C, Hong JH, Han MK. Retinal and choroidal changes and visual outcome in central retinal artery occlusion: an optical coherence tomography study. *Am J Ophthalmol*. 2015 Apr;159(4):667-76. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.01.001> Epub 2015 Jan 9. PMID: 25579642.

15. Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: Possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997; 46: 860–867.

16. Aluru JS, Barsouk A, Saginala K, Rawla P, Barsouk A. Valvular Heart Disease Epidemiology. *Med Sci (Basel)*. 2022 Jun 15;10(2):32. <https://doi.org/10.3390/medsci10020032> PMID: 35736352; PMCID: PMC9228968..

17. Santangelo G, Bursi F, Faggiano A, Moscardelli S, Simeoli PS, Guazzi M, Lorusso R, Carugo S, Faggiano P. The Global Burden of Valvular Heart Disease: From Clinical Epidemiology to Management. *J Clin Med*. 2023 Mar 10;12(6):2178. <https://doi.org/10.3390/jcm12062178> . PMID: 36983180; PMCID: PMC10054046.

18. Aoki T, Sumii T, Mori T, Wang X, Lo EH. Blood-brain barrier disruption and matrix metalloproteinase-9 expression during reperfusion injury: mechanical versus embolic focal ischemia in spontaneously hypertensive rats. *Stroke*. 2002 Nov;33(11):2711-7. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000033932.34467.97> . PMID: 12411666.

19. Ardila Jurado E, Sturm V, Brugger F, Nedeltchev K, Arnold M, Bonati LH, Carrera E, Michel P, Cereda CW, Bolognese M, Albert S, Medlin F, Berger

C, Schelosky L, Renaud S, Niederhauser J, Bonvin C, Mono ML, Rodic B, Tarnutzer AA, Schwegler G, Salmen S, Luft AR, Peters N, Vehoff J, Kägi G; Swiss Stroke Registry Investigators. Central Retinal Artery Occlusion: Current Practice, Awareness and Prehospital Delays in Switzerland. *Front Neurol*. 2022 May 23;13:888456. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.888456> PMID: 35677327; PMCID: PMC9167925.

20. Arnold AC. Urgent evaluation of the patient with acute central retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2018; 196:xvi–xvii. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.08.033>

21. Aso Y. Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 in vascular inflammation and thrombosis. *Front Biosci* 2007; 12: 2957–2966.

22. Bagli BS, Çevik SG, Çevik MT. Effect of hyperbaric oxygen treatment in central retinal artery occlusion. *Undersea Hyperb Med*. 2018; 45:421–425.

23. Baldassarri R, Barbieri G, Guglielmetti L, et al. Surgical treatment of infective endocarditis in the elderly: a multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;57(1):116-123.

24. Bannerman D, Pascual-Gil S, Floryan M, Radisic M. Bioengineering strategies to control epithelial-to-mesenchymal transition for studies of cardiac development and disease. *APL Bioeng*. 2021 Apr 23;5(2):021504. <https://doi.org/10.1063/5.0033710> PMID: 33948525; PMCID: PMC8068500.

25. Bauman CR. Optical Coherence Tomography Angiography of Retinal Artery Occlusion. *Dev Ophthalmol*. 2016;56:122-31. <https://doi.org/10.1159/000442803> Epub 2016 Mar 15. PMID: 27023788.

26. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, de Ferranti SD, Floyd J, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Mackey RH, Matsushita K, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Palaniappan L, Pandey DK, Thiagarajan RR, Reeves MJ, Ritchey M, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sasson C, Towfighi A, Tsao CW, Turner MB,

Virani SS, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. 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. Epub 2017 Jan 25. Erratum in: *Circulation*. 2017 Mar 7;135(10):e646. Erratum in: *Circulation*. 2017 Sep 5;136(10):e196. PMID: 28122885; PMCID: PMC5408160.

27. Beohar N, Thourani VH, Mack MJ. et al. Risk factors for mitral regurgitation after surgical mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(2):509-517.e1.

28. Biousse V, Nahab F, Newman NJ. Management of acute retinal ischemia: follow the guidelines! *Ophthalmology*. 2018; 125:1597–1607. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.03.054>

29. Blaser, M. C., Kraler, S., Lüscher, T. F., & Aikawa, E. (2021). Multi-Omics Approaches to Define Calcific Aortic Valve Disease Pathogenesis. *Circulation research*, 128(9), 1371. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317979>

30. Bouhamida E, Morciano G, Perrone M, Kahsay AE, Della Sala M, Wieckowski MR, Fiorica F, Pinton P, Giorgi C, Patergnani S. The Interplay of Hypoxia Signaling on Mitochondrial Dysfunction and Inflammation in Cardiovascular Diseases and Cancer: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Approaches. *Biology (Basel)*. 2022 Feb 12;11(2):300. <https://doi.org/10.3390/biology11020300> PMID: 35205167; PMCID: PMC8869508.

31. Brogren H, Wallmark K, Deinum J, Karlsson L, Jern S. Platelets Retain High Levels of Active Plasminogen Activator Inhibitor 1. *PLoS ONE* 2011, 6, e26762.

32. Callizo J, Feltgen N, Pantenburg S, Wolf A, Neubauer AS, Jurklies B, Wachter R, Schmoor C, Schumacher M, Junker B, Pielen A; European

Assessment Group for Lysis in the Eye. Cardiovascular Risk Factors in Central Retinal Artery Occlusion: Results of a Prospective and Standardized Medical Examination. *Ophthalmology*. 2015 Sep;122(9):1881-8. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.05.044> Epub 2015 Jul 21. PMID: 26231133.

33. Cesari M, Pahor M, Incalzi RA. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1): a key factor linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions. *Cardiovasc Ther*. 2010 Oct;28(5):e72-91. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2010.00171.x> Epub 2010 Jul 7. PMID: 20626406; PMCID: PMC2958211.

34. Chan, W.O., Gilhotra, J.S., Ismail, G., Saxena, S. (2017). Retinal Artery Occlusion. In: Meyer, C., Saxena, S., Sadda, S. (eds) *Spectral Domain Optical Coherence Tomography in Macular Diseases*. Springer, New Delhi. https://doi.org/10.1007/978-81-322-3610-8_12

35. Chang YS, Chu CC, Weng SF, Chang C, Wang JJ, Jan RL. The risk of acute coronary syndrome after retinal artery occlusion: a population-based cohort study. *Br J Ophthalmol*. 2015 Feb;99(2):227-31. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305451> Epub 2014 Aug 21. PMID: 25147366.

36. Chang YS, Ho CH, Chu CC, Wang JJ, Tseng SH, Jan RL. Risk of retinal artery occlusion in patients with diabetes mellitus: A retrospective large-scale cohort study. *PLoS One*. 2018 Aug 9;13(8):e0201627. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201627> PMID: 30091989; PMCID: PMC6084946.

37. Chapin J, Carlson K, Christos PJ, DeSancho MT. Risk Factors and Treatment Strategies in Patients With Retinal Vascular Occlusions. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015 Oct;21(7):672-7. <https://doi.org/10.1177/1076029613513320> Epub 2013 Dec 11. PMID: 24335246.

38. Chen JJ, Leavitt JA, Fang C, Crowson CS, Matteson EL, Warrington KJ. Evaluating the incidence of arteritic ischemic optic neuropathy and other causes of vision loss from giant cell arteritis. *Ophthalmology*. 2016; 123:1999–2003. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.05.008>
39. Cho KH, Ahn SJ, Cho JH, Jung C, Han MK, Park SJ, Park KH, Woo SJ. The Characteristics of Retinal Emboli and its Association With Vascular Reperfusion in Retinal Artery Occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Sep 1;57(11):4589-98. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-19887> PMID: 27598864.
40. Cho SC, Jung C, Lee JY, Kim SJ, Park KH, Woo SJ. RETINAL ARTERY OCCLUSION AFTER INTRAVASCULAR PROCEDURES: Case Series and Literature Review. *Retina*. 2019 Apr;39(4):766-778. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000002008> PMID: 29266046.
41. Chodnicki KD, Pulido JS, Hodge DO, Klaas JP, Chen JJ. Stroke risk before and after central retinal artery occlusion in a US cohort. *Mayo Clin Proc*. 2019; 94:236–241. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.05.026>
42. Clift CL, Saunders J, Drake RR, Angel PM. Perspectives on pediatric congenital aortic valve stenosis: Extracellular matrix proteins, post translational modifications, and proteomic strategies. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Nov 10;9:1024049. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1024049> PMID: 36439995; PMCID: PMC9685993.
43. Coffey S, Harper AR, Cairns BJ, Roberts IS, Prendergast BD. Clinical information has low sensitivity for postmortem diagnosis of heart valve disease. *Heart*. 2017 Jul;103(13):1031-1035. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310718. Epub 2017 Feb 9. PMID: 28183793.
44. Cooper JA, Lo SK, Malik AB. Fibrin is a determinant of neutrophil sequestration in the lung. *Circ Res*. 1988;63(4):735–741.
45. Dai Z, Zhu MM, Peng Y, Machireddy N, Evans CE, Machado R, Zhang X, Zhao YY. Therapeutic Targeting of Vascular Remodeling and Right Heart Failure in Pulmonary Arterial Hypertension with a HIF-2 α Inhibitor. *Am J Respir*

Crit Care Med. 2018 Dec 1;198(11):1423-1434. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2079OC> PMID: 29924941; PMCID: PMC6290950.

46. Dalzotto K, Richards P, Boulter TD, Kay M, Mititelu M. Complications of Intra-Arterial tPA for Iatrogenic Branch Retinal Artery Occlusion: A Case Report through Multimodal Imaging and Literature Review. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Sep 13;57(9):963. <http://dx.doi.org/10.3390/medicina57090963> PMID: 34577886; PMCID: PMC8464858.

47. Dattilo M, Newman NJ, Biousse V. Acute retinal arterial ischemia. *Ann Eye Sci*. 2018 Jun;3:28. <https://doi.org/10.21037/aes.2018.05.04> Epub 2018 Jun 6. PMID: 30198015; PMCID: PMC6124502.

48. de Castro-Abeger AH, de Carlo TE, Duker JS, Bauman CR. Optical coherence tomography angiography compared to fluorescein angiography in branch retinal artery occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015; 46:1052–1054. <https://doi.org/10.3928/23258160-20151027-12>

49. Declerck PJ, Gils A. Three decades of research on plasminogen activator inhibitor-1: a multifaceted serpin. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39:356–364. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1334487>

50. Dropiński J, Dziedzic R, Kubicka-Trząska A, Romanowska-Dixon B, Iwaniec T, Zaręba L, Bazan JG, Padjas A, Bazan-Socha S. Central Retinal Artery Occlusion Is Related to Vascular Endothelial Injury and Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *J Clin Med*. 2022 Apr 18;11(8):2263. <https://doi.org/10.3390/jcm11082263> PMID: 35456355; PMCID: PMC9032505.

51. Du Y, Ge Y, Xu Z, Aa N, Gu X, Meng H, Lin Z, Zhu D, Shi J, Zhuang R, Wu X, Wang X, Yang Z. Hypoxia-Inducible Factor 1 alpha (HIF-1 α)/Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Pathway Participates in Angiogenesis of Myocardial Infarction in Muscone-Treated Mice: Preliminary Study. *Med Sci Monit*. 2018 Dec 8;24:8870-8877. <https://doi.org/10.12659/msm.912051> . PMID: 30531686; PMCID: PMC6295139.

52. Egan RA, Jirawuthiworavong G, Lincoff NS, Chen JJ, Francis CE, Leavitt JA. Retinal Arterio-Arterial Collaterals in Susac Syndrome. *J Neuroophthalmol.* 2018 Dec;38(4):459-461. <https://doi.org/10.1097/wno.0000000000000627> PMID: 29341996.
53. Eiger-Moscovich M, Amer R, Oray M, Tabbara KF, Tugal-Tutkun I, Kramer M. Retinal artery occlusion due to Bartonella henselae infection: a case series. *Acta Ophthalmol.* 2016 Aug;94(5):e367-70. <https://doi.org/10.1111/aos.12932> Epub 2016 Jan 8. PMID: 26748767.
54. Fallico M, Lotery AJ, Longo A, Avitabile T, Bonfiglio V, Russo A, Murabito P, Palmucci S, Pulvirenti A, Reibaldi M. Risk of acute stroke in patients with retinal artery occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond).* 2020; 34:683–689. <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0576-y>
55. Feltgen N, Pielen A. Retinaler Arterienverschluss [Retinal artery occlusion]. *Ophthalmologe.* 2017 Feb;114(2):177-190. German. <https://doi.org/10.1007/s00347-016-0432-4> Erratum in: *Ophthalmologe.* 2017 Mar;114(3):236. PMID: 28093631.
56. Ferreira D, Soares C, Tavares-Ferreira J, Fernandes T, Araújo R, Castro P. Acute phase treatment in central retinal artery occlusion: thrombolysis, hyperbaric oxygen therapy or both? *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 50:984–988. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02072-0>
57. Fieß A, Cal Ö, Kehrein S, Halstenberg S, Frisch I, Steinhorst UH. Anterior chamber paracentesis after central retinal artery occlusion: a tenable therapy? *BMC Ophthalmol.* 2014; 14:28. <https://doi.org/10.1186/1471-2415-14-28>
58. Flaxel, Christina J. et al. Retinal and Ophthalmic Artery Occlusions Preferred Practice Pattern Ophthalmology, Volume 127, Issue 2, P259 - P287 <http://dx.doi.org/10.1016/j.opthta.2019.09.028> ISSN 0161-6420/19
59. Frederick J. Schoen, Avrum I. Gotlieb, Heart valve health, disease, replacement, and repair: a 25-year cardiovascular pathology perspective,

Cardiovascular Pathology, Volume 25, Issue 4, 2016, Pages 341-352, ISSN 1054-8807, <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2016.05.002>.

60. French DD, Margo CE, Greenberg PB. Ischemic stroke risk in Medicare beneficiaries with central retinal artery occlusion: a retrospective cohort study. *Ophthalmol Ther*. 2018; 7:125–131. <https://doi.org/10.1007/s40123-018-0126-x>

61. Goel MS, Diamond SL. Neutrophil enhancement of fibrin deposition under flow through platelet-dependent and -independent mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(12):2093–2098.

62. Guler Alis M, Acikalin B, Alis A, Ucal YO. Transient Retinal Artery Occlusion After Uncomplicated Rhinoplasty. *J Craniofac Surg*. 2019 May/Jun;30(3):e221-e224. <https://doi.org/10.1097/scs.0000000000005180> PMID: 30730513.

63. Hadanny A, Maliar A, Fishlev G, Bechor Y, Bergan J, Friedman M, Avni I, Efrati S. Reversibility of retinal ischemia due to central retinal artery occlusion by hyperbaric oxygen. *Clin Ophthalmol*. 2017; 11:115–125. <https://doi.org/10.2147/opth.s121307>

64. Hadanny A, Meir O, Bechor Y, Fishlev G, Bergan J, Efrati S. The safety of hyperbaric oxygen treatment--retrospective analysis in 2,334 patients. *Undersea Hyperb Med*. 2016 Mar-Apr;43(2):113-22. PMID: 27265988.

65. Hakim N, Hakim J. Intra-Arterial Thrombolysis for Central Retinal Artery Occlusion. *Clin Ophthalmol*. 2019 Dec 13;13:2489-2509. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S232560> PMID: 31853171; PMCID: PMC6916701.

66. Hayreh SS, Zimmerman MB, Kimura A, Sanon A. Central retinal artery occlusion: retinal survival time. *Exp Eye Res*. 2004; 78:723–736. [https://doi.org/10.1016/s0014-4835\(03\)00214-8](https://doi.org/10.1016/s0014-4835(03)00214-8)

67. Hayreh SS, Zimmerman MB. Amaurosis fugax in ocular vascular occlusive disorders: prevalence and pathogeneses. *Retina*. 2014 Jan;34(1):115-22. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e31829234b5> PMID: 23632956.

68. Hayreh SS, Zimmerman MB. Fundus changes in branch retinal arteriolar occlusion. *Retina*. 2015 Oct;35(10):2060-6. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000000585> PMID: 26274038.
69. Hayreh SS, Zimmerman MB. OCULAR ARTERIAL OCCLUSIVE DISORDERS AND CAROTID ARTERY DISEASE. *Ophthalmol Retina*. 2017 Jan-Feb;1(1):12-18. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2016.08.003> . PMID: 28547004; PMCID: PMC5439962.
70. Hayreh SS. Do Patients With Retinal Artery Occlusion Need Urgent Neurologic Evaluation? *Am J Ophthalmol*. 2018 Dec;196:53-56. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.08.015> Epub 2018 Aug 14. PMID: 30114396; PMCID: PMC6258325.
71. Hayreh SS. Ocular vascular occlusive disorders: natural history of visual outcome. *Prog Retin Eye Res*. 2014 Jul;41:1-25. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.04.001> Epub 2014 Apr 21. PMID: 24769221; PMCID: PMC4073304.
72. Hayreh, S.S. (2015). Branch Retinal Arteriolar Occlusion. In: *Ocular Vascular Occlusive Disorders*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-12781-1_15
73. Hayreh, S.S. (2015). Central Retinal Artery Occlusion. In: *Ocular Vascular Occlusive Disorders*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-12781-1_13
74. Hayreh, S.S. (2015). Cilioretinal Artery Occlusion. In: *Ocular Vascular Occlusive Disorders*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-12781-1_16
75. Hayreh, S.S. (2015). Clinical Evaluation of Patients with Ocular Vascular Occlusive Disorders. In: *Ocular Vascular Occlusive Disorders*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-12781-1_12
76. Hayreh, S.S. (2015). Cotton-Wool Spots (Inner Retinal Ischemic Spots). In: *Ocular Vascular Occlusive Disorders*. Springer, Cham.

https://doi.org/10.1007/978-3-319-12781-1_17

77. Hayreh, S.S. (2015). Hemicentral Retinal Artery Occlusion. In: Ocular Vascular Occlusive Disorders. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-12781-1_14

78. Hayreh, S.S. (2015). Retinal and Choroidal Blood Flow. In: Ocular Vascular Occlusive Disorders. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-12781-1_10

79. Hayreh, S.S. (2015). Retinal Survival Time and Visual Outcome in Central Retinal Artery Occlusion. In: Ocular Vascular Occlusive Disorders. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-12781-1_11

80. Hayreh, S.S. (2015). The Central Retinal Artery. In: Ocular Vascular Occlusive Disorders. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-12781-1_2

81. Hayreh, S.S. (2015). The Cilioretinal Arteries. In: Ocular Vascular Occlusive Disorders. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-12781-1_3

82. Hayreh, S.S. (2015). The Ophthalmic Artery. In: Ocular Vascular Occlusive Disorders. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-12781-1_1

83. Hayreh, S.S. (2015). The Posterior Ciliary Artery. In: Ocular Vascular Occlusive Disorders. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-12781-1_4

84. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, de Boysson H, Brouwer E, Cassie R, Cid MC, Dasgupta B, Dejaco C, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis. 2020; 79:19–30. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215672>

85. Ho CH, Wang SP. Serial thrombolysis-related changes after thrombolytic therapy with TPA in patients with acute myocardial infarction. Thromb Res. 1990 May 1;58(3):331-41. <https://doi.org/10.1016/0049->

[3848\(90\)90102-i](#) PMID: 1693793.

86. Hoogewoud F, Kawasaki A, Borruat FX, Guex-Crosier Y. Susac Syndrome: A Case Series. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2022 Apr;239(4):518-522. English. <https://doi.org/10.1055/a-1766-6243> Epub 2022 Apr 26. PMID: 35472796.

87. Hoyer C, Kahlert C, Güney R, Schlichtenbrede F, Platten M, Szabo K. Central retinal artery occlusion as a neuro-ophthalmological emergency: the need to raise public awareness. *Eur J Neurol*. 2021 Jun;28(6):2111-2114. <https://doi.org/10.1111/ene.14735> Epub 2021 Feb 10. PMID: 33452753.

88. Huang X, Yang Y, Duan Y, Kuang YQ, Lin D. Homocysteine in retinal artery occlusive disease: A meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep*. 2017 Nov 16;7(1):15708. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16065-2> PMID: 29146987; PMCID: PMC5691205.

89. Huntley GD, Michelena HI, Thaden JJ, Alkurashi AK, Pislaru SV, Pochettino A, Crestanello JA, Maleszewski JJ, Brown RD Jr, Nkomo VT. Cerebral and Retinal Infarction in Bicuspid Aortic Valve. *J Am Heart Assoc*. 2023 Apr 4;12(7):e028789. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.028789> Epub 2023 Mar 21. PMID: 36942747.

90. Jayasinghe M, Prathiraja O, Kayani AMA, Jena R, Singhal M, Silva MS. Central Retinal Artery Occlusion: Can We Effectively Manage This Ocular Emergency in a Hospital Setting? *Cureus*. 2022 Aug 10;14(8):e27840. <https://doi.org/10.7759/cureus.27840> PMID: 36106224; PMCID: PMC9459408.

91. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P, Jonasson J, Minematsu K, Molina CA, et al; SOCRATES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2016; 375:35–43. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1916870>

92. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, Ladenvall P, Molina CA, Wang Y; THALES Investigators.

Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. *N Engl J Med.* 2020; 383:207–217. <https://doi.org/10.1056/nejmc2027491>

93. Kachanova O, Lobov A, Malashicheva A. The Role of the Notch Signaling Pathway in Recovery of Cardiac Function after Myocardial Infarction. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 19;23(20):12509. doi: 10.3390/ijms232012509. PMID: 36293363; PMCID: PMC9604421.

94. Kapoor KM, Kapoor P, Heydenrych I, Bertossi D. Vision loss associated with hyaluronic acid fillers: a systematic review of literature. *Aesthetic Plast Surg.* 2020; 44:929–944. <https://doi.org/10.1007/s00266-019-01562-8>

95. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, et al; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in *Stroke*. 2015;54:e54]. *Stroke.* 2014; 45:2160–2236. <https://doi.org/10.1161/str.0000000000000375>

96. Kewcharoen J, Tom ES, Wiboonchutikula C, Trongtorsak A, Wittayalikit C, Vutthikraivit W, Prasitlumkum N, Rattanawong P. Prevalence of atrial fibrillation in patients with retinal vessel occlusion and its association: a systematic review and meta-analysis. *Curr Eye Res.* 2019; 44:1337–1344. <https://doi.org/10.1080/02713683.2019.1641826>

97. Khan SS, Shah SJ, Klyachko E, Baldrige AS, Eren M, Place AT, Aviv A, Puterman E, Lloyd-Jones DM, Heiman M, et al. A null mutation in SERPINE1 protects against biological aging in humans. *Sci Adv.* 2017; 3:eaao1617. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aao1617>

98. Khoukaz HB, Ji Y, Braet DJ, Vadali M, Abdelhamid AA, Emal CD, Lawrence DA, Fay WP. Drug Targeting of Plasminogen Activator Inhibitor-1

Inhibits Metabolic Dysfunction and Atherosclerosis in a Murine Model of Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020 Jun;40(6):1479-1490. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313775> Epub 2020 Apr 9. PMID: 32268785; PMCID: PMC7255962.

99. Kido A, Tamura H, Ikeda HO, Miyake M, Hiragi S, Tsujikawa A. Nationwide incidence of central retinal artery occlusion in Japan: an exploratory descriptive study using the National Database of Health Insurance Claims (2011-2015). *BMJ Open.* 2020; 10:e041104. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041104>

100. Kim HM, Park KH, Woo SJ. Correlation of electroretinography components with visual function and prognosis of central retinal artery occlusion. *Sci Rep.* 2020 Jul 22;10(1):12146. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68957-5> PMID: 32699229; PMCID: PMC7376222.

101. Kim HM, Park YJ, Park KH, Woo SJ. Correction: Visual field defects and changes in central retinal artery occlusion. *PLoS One.* 2019 Jun 10;14(6):e0218363. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209118> . Erratum for: *PLoS One.* 2019 Jan 3;14(1):e0209118. PMID: 31181123; PMCID: PMC6557510.

102. Kim HM, Park YJ, Park KH, Woo SJ. Visual field defects and changes in central retinal artery occlusion. *PLoS One.* 2019 Jan 3;14(1):e0209118. doi: 10.1371/journal.pone.0209118. Erratum in: *PLoS One.* 2019 Jun 10;14(6):e0218363. PMID: 30605464; PMCID: PMC6317808.

103. Kim YH, Park KH, Woo SJ. Clinical Manifestations and Visual Prognosis of Cilioretinal Artery Sparing Central Retinal Artery Occlusion. *Korean J Ophthalmol.* 2020 Feb;34(1):27-34. <https://doi.org/10.3341/kjo.2019.0099> PMID: 32037747; PMCID: PMC7010472.

104. Kochtebane N, Alzahrani AM, Bartegi A. Expression of uPA, tPA, and PAI-1 in Calcified Aortic Valves. *Biochem Res Int.* 2014;2014:658643. <https://doi.org/10.1155/2014/658643> Epub 2014 Feb 17. PMID: 24693431;

PMCID: PMC3947876.

105. Lafleur MA, Forsyth PA, Atkinson SJ, Murphy G, Edwards DR. Perivascular cells regulate endothelial membrane type-1 matrix metalloproteinase activity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;282:463–473.

106. LaFond, E., Bakker, J. (2023). Amniotic Fluid Embolism. In: Vincent, JL. (eds) *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2023*. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-23005-9_36

107. Lavin P, Patrylo M, Hollar M, Espaillat KB, Kirshner H, Schrag M. Stroke risk and risk factors in patients with central retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2019; 200:271–272. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.01.021>

108. Leebeek FW, Kluft C, Knot EA, et al. Plasmin inhibitors in the prevention of systemic effects during thrombolytic therapy: specific role of the plasminogen-binding form of alpha 2-antiplasmin. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(6):1212–1220.

109. Li Q, Li S, He Z, Guan H, Chen R, Xu Y, Wang T, Qi S, Mei J, Wang W. DeepRetina: Layer Segmentation of Retina in OCT Images Using Deep Learning. *Transl Vis Sci Technol*. 2020 Dec 9;9(2):61. <https://doi.org/10.1167/tvst.9.2.61> PMID: 33329940; PMCID: PMC7726589.

110. Li, Ying-Sheng MDa; Liu, Yi-Hsueh MDb; Chou, Hung-Da MDc,d; Tseng, Hsiang-Jui MDe,f; Fu, Yin-Chih MD, PhDg,h; Liu, Wen-Chih MDe,h,*.
Concomitant post-traumatic ocular and cerebral fat embolism syndrome and thrombotic pulmonary embolism: A case report. *Medicine* 101(24):p e29331, June 17, 2022. | <https://doi.org/10.1097/md.00000000000029331>

111. Liang S, Chen Q, Hu C, Chen M. Association of Paracentral Acute Middle Maculopathy with Visual Prognosis in Retinal Artery Occlusion: A Retrospective Cohort Study. *J Ophthalmol*. 2022 May 21;2022:9404973. <https://doi.org/10.1155/2022/9404973> PMID: 35637681; PMCID: PMC9148221.

112. Lijnen RH, Van B H, Lupu F, Moons L, Carmeliet P, and Collen D.

Function of the Plasminogen/Plasmin and Matrix Metalloproteinase Systems After Vascular Injury in Mice With Targeted Inactivation of Fibrinolytic System Genes. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, Volume 18, Number 7, 1998. <https://doi.org/10.1161/01.atv.18.7.1035>

113. Lin JC, Song S, Ng SM, Scott IU, Greenberg PB. Interventions for acute non-arteritic central retinal artery occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Jan 30;1(1):CD001989. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001989.pub3> PMID: 36715340; PMCID: PMC9885744.

114. Lopes AS, Basto R, Henriques S, Colaço L, Costa E Silva F, Prieto I, Guerreiro F. Hyperbaric oxygen therapy in retinal arterial occlusion: epidemiology, clinical approach, and visual outcomes. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2019; 2019:9765938. <https://doi.org/10.1155/2019/9765938>

115. Mac Grory B, Lavin P, Kirshner H, Schrag M. Thrombolytic therapy for acute central retinal artery occlusion. *Stroke*. 2020; 51:687–695. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027478>

116. Mac Grory B, Schrag M, Biousse V, Furie KL, Gerhard-Herman M, Lavin PJ, Sobrin L, Tjoumakaris SI, Weyand CM, Yaghi S; American Heart Association Stroke Council; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; and Council on Peripheral Vascular Disease. Management of Central Retinal Artery Occlusion: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke*. 2021 Jun;52(6):e282-e294. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000366> Epub 2021 Mar 8. Erratum in: *Stroke*. 2021 Jun;52(6):e309. PMID: 33677974.

117. Mac Grory B, Schrag M, Poli S, Boisvert CJ, Spitzer MS, Schultheiss M, Nedelmann M, Yaghi S, Guhwe M, Moore EE, Hewitt HR, Barter KM, Kim T, Chen M, Humayun L, Peng C, Chhatbar PY, Lavin P, Zhang X, Jiang X, Raz E, Saidha S, Yao J, Biousse V, Feng W. Structural and Functional Imaging of the Retina in Central Retinal Artery Occlusion - Current Approaches and Future Directions. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Jul;30(7):105828.

<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105828> Epub 2021 May 17. PMID: 34010777.

118. Madike R, Cugati S, Chen C. A review of the management of central retinal artery occlusion. *Taiwan J Ophthalmol*. 2022 Aug 18;12(3):273-281. <https://doi.org/10.4103/2211-5056.353126> PMID: 36248088; PMCID: PMC9558462.

119. Masters TC, Westgard BC, Hendriksen SM, Decanini A, Abel AS, Logue CJ, Walter JW, Linduska J, Engel KC. Case series of hyperbaric oxygen therapy for central retinal artery occlusion [published online July 10, 2019]. *Retin Cases Brief Rep*. <https://doi.org/10.1097/icb.0000000000000895>

120. Mazur P, Myć J, Natorka J, Plens K, Plicner D, Grudzień G, Kapelak B, Undas A. Impaired fibrinolysis in degenerative mitral and aortic valve stenosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2018 Aug;46(2):193-202. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1687-1>

121. McLeod D, Beatty S. Evidence for an enduring ischaemic penumbra following central retinal artery occlusion, with implications for fibrinolytic therapy. *Prog Retin Eye Res*. 2015;49:82–119. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.06.001>

122. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Nov 19;74(20):2529-2532. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.009>

123. Monés J, Srivastava SK, Jaffe GJ, Tadayoni R, Albin TA, Kaiser PK, Holz FG, Korobelnik JF, Kim IK, Pruenke C, Murray TG, Heier JS. Risk of Inflammation, Retinal Vasculitis, and Retinal Occlusion-Related Events with Brolucizumab: Post Hoc Review of HAWK and HARRIER. *Ophthalmology*. 2021 Jul;128(7):1050-1059. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.11.011> Epub 2020 Nov 15. PMID: 33207259.

124. Nedelmann M, Graef M, Weinand F, Wassill KH, Kaps M, Lorenz B, Tanislav C. Retrobulbar spot sign predicts thrombolytic treatment effects and

etiology in central retinal artery occlusion. *Stroke*. 2015; 46:2322–2324.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009839>

125. Neiweem AE, Jusufbegovic D. Branch Retinal Artery Occlusion Associated with Toxoplasma Retinitis. *Korean J Ophthalmol*. 2020 Aug;34(4):341-342. <https://doi.org/10.3341/kjo.2020.0009> PMID: 32783430; PMCID: PMC7419234.

126. Nicole Riese, Yelena Smart & Melissa Bailey (2023) Asymptomatic retinal emboli and current practice guidelines: a review, *Clinical and Experimental Optometry*, 106:1, 4-9,
<https://doi.org/10.1080/08164622.2022.2033600>

127. 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 Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2438-2488.

128. 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 Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2438-2488.

129. Oostveen RF, Kaiser Y, Stroes ESG, Verberne HJ. Molecular Imaging of Aortic Valve Stenosis with Positron Emission Tomography. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Jun 30;15(7):812. <https://doi.org/10.3390/ph15070812> PMID: 35890111; PMCID: PMC9319069.

130. Otto C M, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021, 143, e72–e227.

131. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med*. 2014 Aug 21;371(8):744-56. doi:

10.1056/NEJMra1313875. PMID: 25140960.

132. Otto, C.M.; Nishimura, R.A.; Bonow, R.O.; Carabello, B.A.; Erwin, J.P., 3rd; Gentile, F.; Jneid, H.; Krieger, E.V.; Mack, M.; McLeod, C.; et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021, 143, e72–e227.

133. Page PS, Khattar NK, White AC, Cambon AC, Brock GN, Rai SN, James RF. Intra-arterial thrombolysis for acute central retinal artery occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2018; 9:76. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00076>

134. Panchenko Yu O, Kovalchuk NYa. Risk factors for the development of retinal artery occlusions after cardiac surgery for valvular heart disease. *Clinical Ophthalmology*, 11(3), 2023, 31-35, <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.3.2023.340>

135. Pandey A, Garg J, Matulevicius SA, et al. Impact of cardiovascular diseases and risk factors on mechanical and ischemic mitral valve leaflet and chordae tendineae. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(12):2561-2571.

136. Patel KH, Haug SJ, Imes RK, Cunningham ET Jr, McDonald HR. SUSAC SYNDROME. *Retin Cases Brief Rep.* 2015 Fall;9(4):363-6. <https://doi.org/10.1097/icb.0000000000000209> PMID: 26352322.

137. Pepper MS. Role of the matrix metalloproteinase and plasminogen activator-plasmin systems in angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Jul;21(7):1104-17. <https://doi.org/10.1161/hq0701.093685> .

138. Philippakis E, Dupas B, Bonnin P, Hage R, Gaudric A, Tadayoni R. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY SHOWS DEEP CAPILLARY PLEXUS HYPOPERFUSION IN INCOMPLETE CENTRAL RETINAL ARTERY OCCLUSION. *Retin Cases Brief Rep.* 2015 Fall;9(4):333-8. <https://doi.org/10.1097/icb.0000000000000211> PMID: 26355822.

139. Porter D, Vemulakonda GA. Retinal Artery Occlusion. American Academy of Ophthalmology. EyeSmart/Eye health. <https://www.aao.org/eye-health/diseases/stroke-affecting-eye>. Accessed March 25, 2019

140. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, et al; on behalf of the American Heart Association Stroke Council. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in Stroke. 2019;50:e440–e441]. Stroke. 2019; 50:e344–e418. <https://doi.org/10.1161/str.0000000000000211>

141. Préterre C, Godeneche G, Vandamme X, Ronzière T, Lamy M, Breuilly C, Urbanczyk C, Wolff V, Lebranchu P, Sevin-Allouet M, et al. Management of acute central retinal artery occlusion: Intravenous thrombolysis is feasible and safe. Int J Stroke. 2017; 12:720–723. <https://doi.org/10.1177/1747493016687578>

142. R.W.Ross Russell, THE SOURCE OF RETINAL EMBOLI, The Lancet, Volume 292, Issue 7572, 1968, Pages 789-792, ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(68\)92453-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(68)92453-7).

143. Raber FP, Gmeiner FV, Dreyhaupt J, Wolf A, Ludolph AC, Werner JU, Kassubek J, Althaus K. Thrombolysis in central retinal artery occlusion: a retrospective observational study. J Neurol. 2023 Feb;270(2):891-897. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11439-7> Epub 2022 Oct 28. PMID: 36305969; PMCID: PMC9886599.

144. Raber FP, Reinking K, Schmitz-Valckenberg S, Althaus K, Kaut O, Witry M, Lang GE. Erfolgreiche systemische Lysetherapie bei akuten retinalen Arterienverschlüssen [Successful Systemic Lysis Therapy in Acute Retinal Arterial Occlusions]. Klin Monbl Augenheilkd. 2020 Jun;237(6):772-779. German. doi: 10.1055/a-1079-5635. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32092776.

145. Rahhal-Ortuño M, Fernández-Santodomingo AS, Aguilar-González M, Marín-Payá E, Martínez-Costa R. Fundus changes after cardiac surgery. *Rom J Ophthalmol.* 2020 Jul-Sep;64(3):306-309. PMID: 33367166; PMCID: PMC7739551.

146. Raphael J, Moss HE, Roth S. Perioperative Visual Loss in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019 May;33(5):1420-1429. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.11.035> Epub 2018 Nov 24. PMID: 30616896; PMCID: PMC6451882.

147. Reed GL, Houngh AK, Singh S, Wang D. α 2-Antiplasmin: New Insights and Opportunities for Ischemic Stroke. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis.* 2017 Mar;43(2):191-199. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1585077> PMID: 27472428; PMCID: PMC5592111.

148. Reinke AA, Li SH, Warnock M, Shaydakov ME, Guntaka NS, Su EJ, Diaz JA, Emal CD, Lawrence DA. Dual-reporter high-throughput screen for small-molecule in vivo inhibitors of plasminogen activator inhibitor type-1 yields a clinical lead candidate. *J Biol Chem.* 2019; 294:1464–1477. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra118.004885>

149. Rim TH, Han J, Choi YS, Hwang SS, Lee CS, Lee SC, Kim SS. Retinal Artery Occlusion and the Risk of Stroke Development: Twelve-Year Nationwide Cohort Study. *Stroke.* 2016 Feb;47(2):376-82. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010828> Epub 2016 Jan 7. PMID: 26742801.

150. Rosell A, Cuadrado E, Ortega-Aznar A, et al. MMP-9-positive neutrophil infiltration is associated to blood-brain barrier breakdown and basal lamina type IV collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke. *Stroke.* 2008;39(4):1121–1126. [

151. Rosell A, Lo EH. Multiphasic roles for matrix metalloproteinases after stroke. *Curr Opin Pharmacol.* 2008;8(1):82–89.

152. Roth S, Moss HE, Vajaranant TS, Sweitzer B. Perioperative Care of

the Patient with Eye Pathologies Undergoing Nonocular Surgery. *Anesthesiology*. 2022 Nov 1;137(5):620-643. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000004338> PMID: 36179149; PMCID: PMC9588701.

153. Roth, G.A.; Mensah, G.A.; Fuster, V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020, 76, 2980–2981.

154. Roth, G.A.; Mensah, G.A.; Johnson, C.O.; Addolorato, G.; Ammirati, E.; Baddour, L.M.; Barengo, N.C.; Beaton, A.Z.; Benjamin, E.J.; Benziger, C.P.; et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020, 76, 2982–3021.

155. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, et al; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in *Stroke*. 2019;50:e239]. *Stroke*. 2013; 44:2064–2089. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aece>

156. Santangelo, G.; Bursi, F.; Faggiano, A.; Moscardelli, S.; Simeoli, P.S.; Guazzi, M.; Lorusso, R.; Carugo, S.; Faggiano, P. The Global Burden of Valvular Heart Disease: From Clinical Epidemiology to Management. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 2178. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12062178>

157. Schoen FJ. Morphology, Clinicopathologic Correlations, and Mechanisms in Heart Valve Health and Disease. *Cardiovasc Eng Technol*. 2018 Jun;9(2):126-140. <https://doi.org/10.1007/s13239-016-0277-7> Epub 2016 Aug 8. PMID: 27502286.

158. Schorr EM, Rossi KC, Stein LK, Park BL, Tuhim S, Dhamoon MS. Characteristics and Outcomes of Retinal Artery Occlusion: Nationally Representative Data. *Stroke*. 2020 Mar;51(3):800-807. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027034> Epub 2020 Jan 17. PMID: 31951154.
159. Schrag M, Youn T, Schindler J, Kirshner H, Greer D. Intravenous Fibrinolytic Therapy in Central Retinal Artery Occlusion: A Patient-Level Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2015 Oct;72(10):1148-54. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1578> PMID: 26258861.
160. Schultheiss M, Härtig F, Spitzer MS, Feltgen N, Spitzer B, Hüsing J, Rupp A, Ziemann U, Bartz-Schmidt KU, Poli S. Intravenous thrombolysis in acute central retinal artery occlusion - A prospective interventional case series. *PLoS One*. 2018 May 29;13(5):e0198114. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198114> PMID: 29813111; PMCID: PMC5973600.
161. Schultheiss M, Spitzer MS, Hattenbach LO, Poli S. Update intravenöse Lysetherapie : Die REVISION-Studie [Update on intravenous lysis treatment : The REVISION trial]. *Ophthalmologe*. 2021 Nov;118(11):1107-1112. German. <https://doi.org/10.1007/s00347-021-01467-5> Epub 2021 Aug 5. PMID: 34351478.
162. Schumacher M, Schmidt D, Jurklies B, Gall C, Wanke I, Schmoor C, Maier-Lenz H, Solymosi L, Brueckmann H, Neubauer AS, et al; EAGLE-Study Group. Central retinal artery occlusion: local intra-arterial fibrinolysis versus conservative treatment, a multicenter randomized trial. *Ophthalmology*. 2010; 117:1367–75.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ophtla.2010.03.061>
163. Schweigger K. Berlin: Mylius'sche Verlags-Buchhandlung; 1864. Vorlesungen über den Gebrauch des Augenspiegels.
164. Serras-Pereira R, Hipolito-Fernandes D, Azevedo L, Vieira L. Central retinal artery occlusion from *Streptococcus gallolyticus* endocarditis. *BMJ Case*

Rep. 2020 Sep 2;13(9):e235763. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-235763> PMID: 32878829; PMCID: PMC7470501.

165. Shaikh IS, Elsamna ST, Zarbin MA, Bhagat N. Assessing the risk of stroke development following retinal artery occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Sep;29(9):105002. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105002> PMID: 32807420.

166. Shearer TR, Steinkamp PN, Parker M, Azuma M. GCL loss in BRAO. *PLoS One.* 2023 Jan 5;18(1):e0279920. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279920> PMID: 36603006; PMCID: PMC9815566.

167. Sillen M, Declerck PJ. A Narrative Review on Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Its (Patho)Physiological Role: To Target or Not to Target? *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 8;22(5):2721. <https://doi.org/10.3390/ijms22052721> PMID: 33800359; PMCID: PMC7962805.

168. Simmons CA, Jo H. Editorial: Special Issue on Heart Valve Mechanobiology : New Insights into Mechanical Regulation of Valve Disease and Regeneration. *Cardiovasc Eng Technol.* 2018 Jun;9(2):121-125. <https://doi.org/10.1007/s13239-018-0360-3> Erratum in: *Cardiovasc Eng Technol.* 2018 May 24;: PMID: 29761407; PMCID: PMC5990480.

169. Singh RB, Khera T, Ly V, Saini C, Cho W, Shergill S, Singh KP, Agarwal A. Ocular complications of perioperative anesthesia: a review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021 Aug;259(8):2069-2083. <https://doi.org/10.1007/s00417-021-05119-x> Epub 2021 Feb 24. PMID: 33625566.

170. Singh S, Houngh AK, Wang D, Reed GL. Physiologic Variations in Blood Plasminogen Levels Affect Outcomes after Acute Cerebral Thromboembolism in Mice: A Pathophysiologic Role for Microvascular Thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2016 in press.

171. Snoek-van Beurden PA, Von den Hoff JW. Zymographic techniques

for the analysis of matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Biotechniques*. 2005 Jan;38(1):73-83. <https://doi.org/10.2144/05381RV01> PMID: 15679089.

172. Song C, Burgess S, Eicher JD, O'Donnell CJ, Johnson AD. Causal Effect of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 on Coronary Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2017 May 26;6(6):e004918. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004918> PMID: 28550093; PMCID: PMC5669150.

173. Tan ACS, Tan GS, Denniston AK, Keane PA, Ang M, Milea D, Chakravarthy U, Cheung CMG. An overview of the clinical applications of optical coherence tomography angiography. *Eye (Lond)*. 2018 Feb;32(2):262-286. <https://doi.org/10.1038/eye.2017.181> Epub 2017 Sep 8. PMID: 28885606; PMCID: PMC5811700.

174. Terao R, Fujino R, Ahmed T. Risk Factors and Treatment Strategy for Retinal Vascular Occlusive Diseases. *J Clin Med*. 2022 Oct 27;11(21):6340. <https://doi.org/10.3390/jcm11216340> PMID: 36362567; PMCID: PMC9656338.

175. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, Gale CP, Maggioni AP, Petersen SE, Huculeci R, Kazakiewicz D, Rubio VB, Ignatiuk B, Raisi-Estabragh Z, Pawlak A, Karagiannis E, Treskes R, Gaita D, Beltrame JF, McConnachie A, Bardinet I, Graham I, Flather M, Elliott P, Mossialos EA, Weidinger F, Achenbach S. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021: Executive Summary. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022 Jun 6;8(4):377-382. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcac014> PMID: 35488372.

176. Tobalem S, Schutz JS, Chronopoulos A. Central retinal artery occlusion - rethinking retinal survival time. *BMC Ophthalmol*. 2018 Apr 18;18(1):101. doi: 10.1186/s12886-018-0768-4. PMID: 29669523; PMCID: PMC5907384.

177. Tobalem S, Schutz JS, Chronopoulos A. Central retinal artery occlusion - rethinking retinal survival time. *BMC Ophthalmol*. 2018 Apr

18;18(1):101. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0768-4> PMID: 29669523; PMCID: PMC5907384.

178. Vadana M, Cecoltan S, Ciortan L, Macarie RD, Tucureanu MM, Mihaila AC, Droc I, Butoi E, Manduteanu I. Molecular mechanisms involved in high glucose-induced valve calcification in a 3D valve model with human valvular cells. *J Cell Mol Med.* 2020 Jun;24(11):6350-6361. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15277> Epub 2020 Apr 19. PMID: 32307869; PMCID: PMC7294117.

179. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *EuroIntervention.* 2022 Feb 4;17(14):e1126-e1196. <https://doi.org/10.4244/eij-e-21-00009> PMID: 34931612; PMCID: PMC9725093.

180. Venediktova OA. 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.

181. Venkatesh R, Mutalik D, Reddy NG, Akkali MC, Yadav NK, Chhablani J. Retinal vessel wall imaging using fluorescein angiography and adaptive optics imaging in acute branch retinal artery occlusion. *Eur J Ophthalmol.* 2022 Jul 5:11206721221113202. <https://doi.org/10.1177/11206721221113202> Epub ahead of print. PMID: 35791580.

182. Vilares-Morgado R, Nunes HMM, Dos Reis RS, Barbosa-Breda J. Management of ocular arterial ischemic diseases: a review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2023 Jan;261(1):1-22. <https://doi.org/10.1007/s00417-022-05747-x> Epub 2022 Jul 15. PMID: 35838806.

183. Villarejo-Zori B, Jiménez-Loygorri JI, Boya P. HIF1 α or mitophagy: which drives cardiomyocyte differentiation? *Cell Stress*. 2020 May 11;4(5):95-98. <https://doi.org/10.15698/cst2020.05.220> PMID: 32421042; PMCID: PMC7212531.
184. Von Graefe A. Über Embolie der Arteria centralis retinae als Ursache plötzlicher Erblindung. *Albrecht v Graefes Arch Ophthalmol*. 1859;5:136–85.
185. Watson RA, Wellings J, Hingorani R, Zhan T, Frisch DR, Ho RT, Pavri BB, Sergott RC, Greenspon AJ. Atrial fibrillation post central retinal artery occlusion: Role of implantable loop recorders. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020 Sep;43(9):992-999. <https://doi.org/10.1111/pace.13990> Epub 2020 Aug 18. PMID: 32567072.
186. Weisberg AD, Albornoz F, Griffin JP, et al. Pharmacological inhibition and genetic deficiency of plasminogen activator inhibitor-1 attenuates angiotensin II/salt-induced aortic remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 365–371.
187. Wenzel DA, Kromer R, Poli S, Steinhorst NA, Casagrande MK, Spitzer MS, Schultheiss M. Optical coherence tomography-based determination of ischaemia onset - the temporal dynamics of retinal thickness increase in acute central retinal artery occlusion. *Acta Ophthalmol*. 2021 Mar;99(2):e247-e252. <https://doi.org/10.1111/aos.14563> Epub 2020 Aug 6. PMID: 32767551.
188. Weyand CM, Goronzy JJ. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Dec;9(12):731-40. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.161> Epub 2013 Nov 5. PMID: 24189842; PMCID: PMC4277683.
189. Weymouth W, Pedersen C. Central Retinal Artery Occlusion Associated with Carotid Artery Occlusion. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2019 May 21;3(3):233-236. <https://doi.org/10.5811/cpcem.2019.4.40847> PMID: 31403098; PMCID: PMC6682253.
190. Woo SC, Lip GY, Lip PL. Associations of retinal artery occlusion and

retinal vein occlusion to mortality, stroke, and myocardial infarction: a systematic review. *Eye* (Lond). 2016 Aug;30(8):1031-8. <https://doi.org/10.1038/eye.2016.111> Epub 2016 Jun 3. PMID: 27256303; PMCID: PMC4985669.

191. Xiao YY, Wei WB, Wang YX, Lu AD, Chen SH, Song L, Wu SL. Correlation of the history of stroke and the retinal artery occlusion: a nested case-control study. *Int J Ophthalmol*. 2020 Mar 18;13(3):431-437. <https://doi.org/10.18240/ijo.2020.03.10> PMID: 32309180; PMCID: PMC7154211.

192. Yadgir, S.; Johnson, C.O.; Aboyans, V.; Adebayo, O.M.; Adedoyin, R.A.; Afarideh, M.; Alahdab, F.; Alashi, A.; Alipour, V.; Arabloo, J.; et al. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990–2017. *Circulation* 2020, 141, 1670–1680.

193. Yang S, Liu X, Li H, Xu J, Wang F. Optical coherence tomography angiography characteristics of acute retinal arterial occlusion. *BMC Ophthalmol*. 2019 Jul 10;19(1):147. <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1152-8> . PMID: 31291918; PMCID: PMC6621973.

194. Yen JC, Lin HL, Hsu CA, Li YC, Hsu MH. Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease as Risk Factors of Retinal Artery Occlusion: A Nationwide Population-Based Study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:374616. <https://doi.org/10.1155/2015/374616> Epub 2015 Oct 19. PMID: 26558268; PMCID: PMC4628970.

195. Youn TS, Lavin P, Patrylo M, Schindler J, Kirshner H, Greer DM, Schrag M. Current treatment of central retinal artery occlusion: a national survey. *J Neurol*. 2018 Feb;265(2):330-335. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8702-x> Epub 2017 Dec 13. PMID: 29236169.

196. Youssefi P, Patel N, Dziura JD, et al. The incidence and outcomes of early reintervention after mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;160(3):689-701.e3.

197. Yu S, Pang CE, Gong Y, Freund KB, Yannuzzi LA, Rahimy E, Lujan BJ, Tabandeh H, Cooney MJ, Sarraf D. The spectrum of superficial and deep capillary ischemia in retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2015 Jan;159(1):53-63.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.09.027> Epub 2014 Sep 22. PMID: 25244976.
198. Zanaty M, Barros G, Chalouhi N, Starke RM, Manasseh P, Tjournakaris SI, Shields CL, Hasan D, Bulsara K, Rosenwasser RH, et al. Update on intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Sci World J*. 2014; 2014:869604. <https://doi.org/10.1155/2014/869604>
199. Zhang Z, Jiang Y, Huang X, Wu Z, Ke B. Clinical Characteristics of Paracentral Acute Middle Maculopathy in Eyes with Retinal Vascular Occlusion Diseases in Chinese Patients. *J Ophthalmol*. 2021 Jun 18;2021:8867570. <https://doi.org/10.1155/2021/8867570> PMID: 34239722; PMCID: PMC8235965.
200. Zhao BQ, Wang S, Kim HY, et al. Role of matrix metalloproteinases in delayed cortical responses after stroke. *Nat Med*. 2006;12(4):441–445. [
201. Zhao JF, Rodger CE, Allen GFG, Weidlich S, Ganley IG. HIF1 α -dependent mitophagy facilitates cardiomyoblast differentiation. *Cell Stress*. 2020 Mar 4;4(5):99-113. <https://doi.org/10.15698/cst2020.05.220> PMID: 32420530; PMCID: PMC7212530.
202. Zühlke, L., Engel, M. E., Karthikeyan, G., Rangarajan, S., Mackie, P., Cupido, B., Mauff, K., Islam, S., Joachim, A., Daniels, R., Francis, V., Ogendo, S., Gitura, B., Mondo, C., Okello, E., Lwabi, P., Al-Kebsi, M. M., Hugo-Hamman, C., Sheta, S. S., Mayosi, B. M. (2015). Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: The Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *European Heart Journal*, 36(18), 1115-1122. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0199277>

ДОДАТКИ

Додаток № 1. Акти впровадження результатів роботи в науковий обіг та практичну діяльність

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи Національного
університету
охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
МОЗ України
член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор
Олександр РОЛСТАНОВ

«__» _____ 20__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: новий метод прогнозування розвитку оклюзій артерій сітківки після хірургічних втручань на клапанах серця.

Установа – розробник, автор: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), автор – Ковальчук Наталія Ярославівна.

Джерело інформації: Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Фактори ризику розвитку оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань при клапанних вадах серця. Архів офтальмології України. 2023; 11 (3):31-5.

Натрус ЛВ, Ковальчук НЯ, Танасійчук ІС, Панченко ЮО. Роль компонентів плазміноген/плазмінової системи та матриксних металопротеаз у розвитку оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань. Офтальмологічний журнал. 2024; 6(521):33-9.

Базова установа, яка проводить впровадження: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Форми впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять для лікарів курсантів та лікарів інтернів.

Термін впровадження: з 2024 навчального року.

Зауваження та пропозиції: Отримані автором висновки щодо прогнозування розвитку ретинальних артеріальних оклюзій після хірургічних втручань з приводу клапанної хвороби серця рекомендовано до включення в програму лекцій підвищення кваліфікації лікарів.

Завідувач кафедри офтальмології
д.мед.н., професор

Олексій ПУТІЄНКО

Продовження додатку 1

ЗАТВЕРДЖУЮ



Ректор Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького,
д.мед.н., професор

Орест ЧЕМЕРИС

« 25 » 02 2025 р.

Акт впровадження

1. Пропозиція для впровадження: новий метод прогнозування розвитку оклюзій артерій сітківки після хірургічних втручань на клапанах серця.

2. Установа-розробник, автор: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), автор – Ковальчук Наталія Ярославівна.

3. Джерело інформації: Риков СО, Петренко ОВ, Ковальчук НЯ. Офтальмологічні втрати при хірургічній корекції клапанної хвороби серця. Архів офтальмології України. 2020; 8 (2):62-6.

Натрус ЛВ, Ковальчук НЯ, Танасійчук ІС, Панченко ЮО. Роль компонентів плазміноген/плазмінової системи та матриксних металопротеаз у розвитку оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань. Офтальмологічний журнал. 2024; 6(521):33-9.

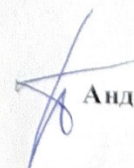
4. Базова установа, яка проводить впровадження: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра офтальмології ФПДО.

5. Форми впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та при проведенні практичних занять, в лікувально-діагностичній роботі.

6. Термін впровадження: з 2023 навчального року.

7. Зауваження та пропозиції: Отримані автором висновки щодо прогнозування розвитку ретинальних артеріальних оклюзій після хірургічних втручань з приводу клапанної хвороби серця рекомендовано до включення в програму лекцій підвищення кваліфікації лікарів, студентів та лікарів-інтернів.

Завідувач кафедри офтальмології ФПДО
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького,
д.мед.н., професор

 Андрій ГУДЗЬ

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
ДНП «Інститут серця МОЗ України»
Член-кор. НАМН України, д.мед.н.,
професор Годуров Б.М.

«21» березня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: дослідження факторів ризику розвитку ретинальних артеріальних оклюзій після хірургічних втручань з приводу клапанної хвороби серця.

Установа – розробник, автор: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), автор – Ковальчук Наталія Ярославівна.

Джерело інформації: Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Фактори ризику розвитку оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань при клапанних вадах серця. Архів офтальмології України. 2023; 11 (3):31-5.

Натрус ЛВ, Ковальчук НЯ, Танасійчук ІС, Панченко ЮО. Роль компонентів плазміноген/плазмінової системи та матриксних металопротеїназ у розвитку оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань. Офтальмологічний журнал. 2024; 6(521):33-9.

Базова установа, яка проводить впровадження: ДНП «Інститут серця МОЗ України».

Форми впровадження: матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.

Термін впровадження: 2023-24 роки.

Зауваження та пропозиції: Запропонована автором методика прогнозування розвитку оклюзій артерій сітківки у пацієнтів після кардіохірургічних втручань з приводу клапанної хвороби серця на підставі дослідження вмісту в крові плазміну та індукованої протеолізом активності ММР-9 за добу до кардіохірургічного оперативного втручання рекомендовано до включення в лікувально-діагностичні процес спеціалізованих закладів охорони здоров'я.

Відповідальний за впровадження:
Заступник генерального директора
з кардіохірургії



Віталій ДЕМ'ЯНЧУК

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КП «Дніпропетровська обласна клінічна
офтальмологічна лікарня»
д. мед. н. професор Сердюк В.М.



2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: дослідження факторів ризику розвитку ретинальних артеріальних оклюзій після хірургічних втручань з приводу клапанної хвороби серця.

Установа – розробник, автор: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), автор – Ковальчук Наталія Ярославівна.

Джерело інформації: Риков С.О, Ковальчук Н.Я, Дуфинець В.А. Лікування емболії гілки центральної артерії сітківки при комбінованому аортальному стенозі у віддаленому післяопераційному періоді». Архів офтальмології України. 2020; 8 (3):35-8.

Панченко Ю.О, Ковальчук Н.Я. Фактори ризику розвитку оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань при клапанних вадах серця. Архів офтальмології України. 2023; 11 (3):31-5.

Базова установа, яка проводить впровадження: КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня».

Форми впровадження: матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.

Термін впровадження: 2023-24 роки.

Зауваження та пропозиції: Запропонована автором методика прогнозування розвитку оклюзій артерій сітківки у пацієнтів після кардіохірургічних втручань з приводу клапанної хвороби серця на підставі дослідження вмісту в крові плазміну та індукованої протеолізом активності ММР-9 за добу до кардіохірургічного оперативного втручання рекомендовано до включення в лікувально-діагностичні процес спеціалізованих закладів охорони здоров'я.

Завідувачка офтальмологічного відділення №2
КП «ДОКОЛ»

Березнюк Л.Г.

Продовження додатку 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор офтальмологічного центру

ТОВ «Ексімер-Київ»

Вашченко Г.А.



2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: дослідження факторів ризику розвитку ретинальних артеріальних оклюзій після хірургічних втручань з приводу клапанної хвороби серця.

Установа – розробник, автор: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112), автор – Ковальчук Наталія Ярославівна.

Джерело інформації: Натрус ЛВ, Ковальчук НЯ, Танасійчук ІС, Панченко ЮО. Роль компонентів плазміноген/плазмінової системи та матриксних металопротеаз у розвитку оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань. Офтальмологічний журнал. 2024; 6(521):33-9.

Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Фактори ризику розвитку оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань при клапанних вадах серця. Архів офтальмології України. 2023; 11 (3):31-5.

Базова установа, яка проводить впровадження: офтальмологічний центр ТОВ «Ексімер-Київ».

Форми впровадження: матеріали використовуються в лікувально-діагностичній роботі.

Термін впровадження: 2024 р.

Зауваження та пропозиції: Запропонована автором методика прогнозування розвитку оклюзій артерій сітківки у пацієнтів після кардіохірургічних втручань з приводу клапанної хвороби серця на підставі дослідження вмісту в крові плазміну та індукованої протеолізом активності ММР-9 за добу до кардіохірургічного оперативного втручання рекомендовано до включення в лікувально-діагностичні процес спеціалізованих закладів охорони здоров'я.

Головний лікар
к.мед.н.

A large, stylized handwritten signature in blue ink, likely belonging to the Head Doctor mentioned in the text.

Головкін В.В.

Додаток № 2. Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Риков СО, Петренко ОВ, Ковальчук НЯ. Офтальмологічні втрати при хірургічній корекції клапанної хвороби серця. Архів офтальмології України. 2020; 8 (2):62-66.

<https://doi.org/10.22141/2309-8147.8.2.2020.209923>

2. Риков СО, Ковальчук НЯ, Дуфинець ВА. Лікування емболії гілки центральної артерії сітківки при комбінованому аортальному стенозі у віддаленому післяопераційному періоді». Архів офтальмології України. 2020;8(3):35-38

<https://doi.org/10.22141/2309-8147.8.3.2020.220453>

3. Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Фактори ризику розвитку оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань при клапанних вадах серця. Архів офтальмології України. 2023; 11 (3):31-35.

<https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.3.2023.340>

4. Натрус ЛВ, Ковальчук НЯ, Танасійчук ІС, Панченко ЮО. Роль компонентів плазміноген/плазмінової системи та матриксних металопротеаз у розвитку оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань. Офтальмологічний журнал. 2024; 6(521):33-39.

<https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202463339>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Риков СО, Петренко ОВ, Тодуров БМ, Ковальчук НЯ. Офтальмологічні перспективи у пацієнтів з вродженою вадою аортального клапану. ІХ Науково-практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити`2021» Чер 10-12 2021, збірник праць / під редакцією професора С. О. Рикова. Бугаз Одеської області; 2021, 157. *(Форма участі – публікація тез,*

усна доповідь)

6. Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Вроджена вада серця та дисліпідемія – фактори ризику оклюзії центральної артерії сітківки та її гілок. X Науково-практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити`22» Чер 11 2022, збірник праць / під редакцією професора С. О. Рикова. Київ; 2022, 30. *(Форма участі – публікація тез, усна доповідь)*

7. Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Діагностичне значення показників гемостазу щодо ризику розвитку оклюзій артерій сітківки у пацієнтів із клапанними вадами серця, яким проведено хірургічне втручання на клапанах серця. «Рефракційний пленер`2022»: науково-практична конференція з міжнародною участю, Жов 20-21 2022, збірник праць / за редакцією член-кореспондента НАМН України, професора С. О. Рикова. Київ; 2022, 110. *(Форма участі – публікація тез, презентаційна доповідь)*

8. Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Метаболічні порушення при пролапсі мітрального клапану як фактори ризику ретинальних артеріальних оклюзій. «Своє дитинство треба бачити`23»: науково-практична конференція дитячих офтальмологів та Оптометристів України з міжнародною участю Чер 10 2023: збірник праць / під редакцією професора С. О. Рикова. Київ; 2023, 30. *(Форма участі – публікація тез, усна доповідь)*

9. Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Фактори ризику розвитку оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань у хворих із клапанними вадами серця в ранні та віддалені терміни спостереження. «Рефракційний пленер`2023»: науково-практична конференція з міжнародною участю, Лист 10-11 2023, збірник праць / за редакцією член-кореспондента НАМН України, професора С. О. Рикова. Київ; 2023, 111. *(Форма участі – публікація тез, презентаційна доповідь)*

10. Панченко ЮО, Ковальчук НЯ. Особливості центральної зони сітківки та хоріоїдеї у пацієнтів із клапанними вадами серця та хронічною

серцевою недостатністю. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання-2023». Трав 24-26 2023. Одеса; 2023, 276. *(Форма участі – публікація тез, усна доповідь, презентаційна доповідь)*