

УДК 617.735-06:616.98:578.834.1]-091

Динаміка та особливості морфологічних та морфометричних змін сітківки у пост-COVID-19 періоді у пацієнтів з різними варіантами гену ангіотензинперетворюючого ферменту

Гуцалюк К. М.^{1,2}, лікар-офтальмолог, аспірантка; Россоха З. І.², канд. мед. наук;
Скальська Н. Ю.¹, лікар, зав. відділення; Ульянова Н. А.³, д-р мед. наук, професор

¹ КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради Луцьк (Україна)

² ДУ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» Київ (Україна)

³ ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» Одеса (Україна)

Мета. Вивчити за даними оптичної когерентної томографії-ангіографії у пацієнтів з різними варіантами гену ангіотензинперетворюючого ферменту особливості і динаміку морфологічних та морфометричних ретинальних змін у пост-COVID-19 періоді.

Методи. Було обстежено 104 пацієнта (208 очей) після перенесеного COVID-19. Було досліджено морфометричні та морфологічні зміни сітківки та хоріоїдеї за даними ОКТ-а у пацієнтів з різним перебігом COVID-19 після одужання. Зміни діагностували за допомогою оптичного когерентного томографа Optovue Avanti XR-100. Дослідили розподіл варіантів гену ACE (rs 4340) у 94 пацієнтів. Молекулярно-генетичне дослідження варіантів гену ACE (rs 4340) проводили методом алель-специфічної ПЛР. Було проаналізовано кореляційний зв'язок між морфологічними та морфометричними змінами сітківки та хоріоїдеї у пацієнтів у пост-COVID-19 періоді та варіантами гену ACE.

Результати. У пост-COVID-19 періоді у пацієнтів виявлено зниження ($p < 0,001$) товщини сітківки в макулярній ділянці та товщини хоріоїдеї субфовеолярно, зростання ($p < 0,001$) площі ФАЗ (фовеолярна аваскулярна зона), щільності судин в поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях. У 29,6% пацієнтів виявлено варіант II гену ACE, генотип ID у 50,5%, генотип DD у 19,9%. Виявлено статистично достовірні кореляційні зв'язки ($p < 0,001$) між генотипом DD гену ACE і зростанням площі ФАЗ, зростанням щільності судин у поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях та зниженням товщини хоріоїдеї субфовеолярно через один рік після перенесеного COVID-19.

Висновки. Морфологічні та морфометричні зміни сітківки та хоріоїдеї свідчать про перенесену гіпоксію тканин сітківки та хоріоїдеї у постковідному періоді та мають кореляційний зв'язок ($p < 0,001$) з генотипом DD за геном ACE, чого не було виявлено у пацієнтів з варіантами II та ID. Доведено, що ОКТ (оптична когерентна томографія) та ОКТ-а (оптична когерентна томографія-ангіографія) є неінвазивними біомаркерами ранньої судинної дисфункції після інфекції SARS-CoV-2. Ризик виникнення морфологічних та морфометричних змін сітківки та хоріоїдеї у пацієнтів після перенесеного COVID-19 нижчий ($p = 0,001$) для генотипів II або ID, у порів'язанні із генотипом DD.

Ключові слова:

сітківка, хоріоїдея, ОКТ, ОКТ-а, пост-COVID-19, варіанти гену ACE

Вступ. На даний момент вже добре відомі очні прояви під час гострого періоду захворювання на COVID-19. Останнім часом все більше уваги приділяється постковідним офтальмологічним змінам, зокрема патології заднього полюса. До останніх належать ватоподібні ексудати «cotton wool spots», інтратетинальні крововиливи, центральна серозна ретинопатія [1, 2], папілофлебіт, неврит зорового нерва, панувейт, мультифокальний ретиніт, некротичний ретиніт, оклюзія центральної артерії/вени сітківки та ретинопатія по типу Пуртшнера [1].

Патогенез ретинальних змін під час гострого періоду захворювання на COVID-19 полягає у розвитку цитокінового шторму [3], який є наслідком дисфункції

ендотелію судин при системному запальному процесі [4]. Індукована SARS-CoV-2 дисрегуляція системи ренін-ангіотензин-альдостерон призводить до ендотеліальної дисфункції та мікросудинного тромбозу. Сплетення сітківки містять кінцеві судини без анастомозних з'єднань, що робить сітківку особливо чутливою до ішемії [5]. Саме ураження ендотелію судин та коагулопатійні зрушення є причиною частих тромбоемболічних ускладнень COVID-19 та можливих змін судин у пост-COVID-19 періоді [6]. Тому обстеження стану сітківки та її судин під час відновлення після COVID-19 проводять за допомогою оптичної когерент-

ної томографії (ОКТ) та оптичної когерентної томографії-ангіографії (ОКТ-а). Зазвичай описують наступні результати: зменшення щільності судин поверхневого капілярного сплетіння та збільшення у глибокому капілярному сплетінні [7], збільшення площі фовеолярної аваскулярної зони (ФАЗ) [8].

Перспективним напрямком до перерахованого є визначення та аналіз генетичних особливостей пацієнтів з COVID-19 для розширення уяви не тільки про патогенетичні механізми розвитку цього інфекційного захворювання, а й для виявлення прогностичних маркерів перебігу. У наших попередніх роботах було доведено, що варіант DD гену ACE має статистично значущий зв'язок з наявністю ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19 [9], тому подальший аналіз цього генетичного маркера в напрямку зв'язку з морфометричними та морфологічними ретинальними змінами у пацієнтів після перенесеного COVID-19 є необхідним для виявлення ранньої судинної дисфункції сітківки та попередження виникнення ретинальних ускладнень у пост-COVID-19 періоді.

Тому у пост-COVID-19 періоді важливо не лише реєструвати ретинальні зміни, а і визначити їх морфологічні та морфометричні особливості. Дані щодо кореляційних зв'язків між змінами морфологічних та морфометричних параметрів сітківки та хоріоїдеї і варіантами гену ангіотензинперетворюючого ферменту відсутні. Така інформація дозволила б передбачати виникнення ретинальних патологій у пост-COVID-19 періоді та надала б можливість їх вчасної профілактики або лікування.

Мета роботи — вивчити за даними оптичної когерентної томографії-ангіографії у пацієнтів з різними варіантами гену ангіотензинперетворюючого ферменту особливості і динаміку морфологічних та морфометричних ретинальних змін у пост-COVID-19 періоді.

Матеріал та методи

Проспективне, неконтрольовано-перехресне дослідження проведено у 104 пацієнтів (208 очей) віком від 42 до 82 років, які перенесли COVID-19 і лікувалися на базі інфекційного відділення та обласного офтальмологічного центру КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради з жовтня 2020 по грудень 2021 року. До клінічних спостережень не залучали пацієнтів, які мали в анамнезі хвороби сітківки. Усі клінічні спостереження проведені з інформованої згоди пацієнтів. Висновок комісії з біоетики № 2 від 29.10.2020 р., КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради.

Характеристика хворих у пост-COVID-19 періоді, яким проводилися обстеження, представлена у таблиці 1.

На першому етапі роботи вивчали морфометричні та морфологічні зміни сітківки та хоріоїдеї за даними ОКТ та ОКТ-а у пацієнтів з різним перебігом COVID-19 після одужання. Порівняння проводилося для всієї когорти пацієнтів. Обстеження проводилися за допомогою приладу Optovue Avanti XR-100 у режимах HD Angio Retina 6 mm, Retina Line, Retina Radial Lines. Визначалися наступні параметри: товщина сітківки макулярно, товщина хоріоїдеї субфовеолярно, площа ФАЗ, щільність судин у поверхневому капілярному сплетінні (скан 6 мм), щільність судин у глибокому капілярному сплетінні (скан 6 мм) з проміжками часу в один місяць, 6 місяців та один рік після одужання від COVID-19.

Отримані дані морфометричних і морфологічних параметрів сітківки та хоріоїдеї у пацієнтів після COVID-19 порівнювалися з середньостатистичними параметрами наведених вище даних здорових осіб, описаними у наукових публікаціях Abrishami M. та ін. [10] і Vajka A. та ін. [11].

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих у пост-COVID-19 періоді (n – кількість хворих)

Показник	Через 1 місяць (n=104)	Через 6 місяців (n=104)	Через 1 рік (n=104)
Вік, роки M±SD	63,7 ± 10,8	63,7 ± 10,8	63,7 ± 10,8
Жінки (n, %)	55 (52,8)	55 (52,8)	55 (52,8)
Чоловіки (n, %)	49 (47,2)	49 (47,2)	49 (47,2)
Артеріальний тиск систолічний (мм рт. ст.) Me (Q _I -Q _{III})	130 (125–140)	125 (120–135)	120 (115–135)
Артеріальний тиск діастолічний (мм рт. ст.) Me (Q _I -Q _{III})	80 (80–90)	80 (80–90)	80 (80–90)
Частота серцевих скорочень (уд/хв), M±SD	74± 17.5	69± 13.5	68± 12.5
Частота дихання (др/хв), M±SD	16.2± 4.3	14.3± 2.3	14.1± 3.1
Супутня патологія: цукровий діабет 1-го або 2-го типу (n, %)	11(10,5)	11(10,5)	11(10,5)
Супутня патологія: гіпертонічна хвороба (n, %)	29 (27,8)	29 (27,8)	29 (27,8)

Примітка: M – середнє арифметичне; SD – стандартне відхилення; Me – медіана; Q_I – Q_{III} – міжквартильний інтервал

На другому етапі дослідили розподіл генотипів за варіантами гена ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE, rs 4340) у пацієнтів та кореляційні зв'язки між варіантами гена ACE і площею ФАЗ, товщиною хоріоїдеї субфовеолярно, щільністю судин у поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях через один рік після одужання від COVID-19. На даному етапі дослідження кількість пацієнтів дещо скоротилась, у зв'язку з відмовою деяких пацієнтів від генетичних досліджень, і становила 94 особи. Генетичне тестування пацієнтів виконували під час гострої фази захворювання на COVID-19, а у віддаленому пост-COVID-19 періоді аналізували зв'язок між морфометричними та морфологічними змінами сітківки та хоріоїдеї, що виникли, з генетичною характеристикою за дослідженим геном.

Молекулярно-генетичне дослідження варіантів гена ACE (rs 4340) проводилось у молекулярно-генетичній лабораторії Державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров'я України» за методом алей-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Зразки крові пацієнтів транспортувалися до вищезгаданого закладу для проведення досліджень з дотриманням правил транспортування біологічного матеріалу згідно з наказом МОЗ України № 662 від 30 липня 2013 року.

Алгоритм статистичної обробки даних

При проведенні аналізу для кількісних показників проводилася перевірка їх розподілу на нормальність (критерій Шапіро-Уїлка). У випадку нормального закону розподілу розраховувалося середнє значення та стандартне відхилення ($\pm SD$), а для закону розподілу, відмінного від нормального, розраховувалося медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (QI – QIII). Для порівняння груп використано дисперсійний аналіз або непараметричний критерій Крускала-Уолліса, апостеріорне порівняння проводилося за критерієм

Данна. Порівняння груп за наявності супутньої патології проводилося за критерієм χ^2 -квдрат.

Для якісних показників розраховувалася частота (%) та в разі необхідності 95% довірчий інтервал (95% ДІ).

Для кількісної оцінки впливу факторних ознак на ризик виникнення клінічно значущих ретинальних змін використано метод побудови та аналізу моделі логістичної регресії. Прогностичну якість моделі оцінювали за допомогою побудови кривої операційних характеристик моделі (ROC-кривої). Розраховували площу під ROC-кривою (AUC) та її 95% довірчий інтервал (ДІ). Для оцінки зв'язку між ризиком виникнення клінічно значущих ретинальних змін та незалежними змінними використовували показник відношення шансів (ВШ) з 95% ДІ. Розрахунки проводилися для двосторонньої критичної області, критичний рівень значущості прийнятий рівним 0,05.

Результати

Під час катamnестичного спостереження за пацієнтами, які одужали від COVID-19, оцінювали динаміку морфометричних та морфологічних змін сітківки та хоріоїдеї (табл. 2). Виявлені наступні динамічні значущі зміни у морфометричних та морфологічних параметрах сітківки та хоріоїдеї: зниження ($p < 0,001$) товщини сітківки в ділянці макули та товщини хоріоїдеї субфовеолярно з часом (табл. 2, рис. 1; 2; 3 – див. 2 стор. обкладинки) та зростання ($p < 0,001$) площі ФАЗ, щільності судин в поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях, скан 6 мм, з часом (табл. 2).

При проведенні катamnестичного обстеження пацієнтів у відновлювальному періоді через один рік після перенесеного COVID-19 здійснили аналіз зв'язків між морфометричними параметрами сітківки та хоріоїдеї з варіантами гена ACE (табл. 3).

Таблиця 2. Динаміка змін морфометричних параметрів сітківки та хоріоїдеї у пацієнтів у пост-COVID-19 періоді

Показник	Через 1 місяць (n=104)	Через 6 місяців (n=104)	Через 1 рік (n=104)	P, рівень значущості відмінності
Товщина сітківки в ділянці макули, мкм	252.65 ^{2,3} (248.3–257.6)	243.8 ^{1,3} (241.15–246.6)	236.25 ^{1,2} (232.2–238.55)	<0.001
Товщина хоріоїдеї субфовеолярно, мкм	385.25 ^{2,3} (381.35–391.25)	346.95 ^{1,3} (339.5–354.6)	316.55 ^{1,2} (309.5–325.9)	<0.001
ФАЗ, мм ²	0.35 ^{2,3} (0.295–0.41)	0.44 ^{1,3} (0.39–0.51)	0.525 ^{1,2} (0.44–0.59)	<0.001
Щільність судин в поверхневому капілярному сплетінні, скан 6 мм, %	14.75 ^{2,3} (8.6–21.75)	20.45 ^{1,3} (13.8–26.4)	25.95 ^{1,2} (19.45–33.55)	<0.001
Щільність судин в глибокому капілярному сплетінні, скан 6 мм, %	9.7 ^{2,3} (6.3–12.8)	13.75 ^{1,3} (10.15–16.85)	17.9 ^{1,2} (14.65–21.4)	<0.001

Примітка: наведено медіану (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}) показника. Для аналізу динаміки використано критерій Фрідмана, постеріорні парні порівняння проводилися за Conover (Conover WJ, 1999 Practical nonparametric statistics, 3rd edition. New York: John Wiley & Sons.): ¹ – відмінність від показників через один місяць статистично значуща, $p < 0,05$; ² – відмінність від показників через 6 місяців статистично значуща, $p < 0,05$; ³ – відмінність від показників через один рік статистично значуща, $p < 0,05$.

Таблиця 3. Дані кореляційного зв'язку Спірмена (r) між варіантами гену ACE та морфометричними параметрами сітківки та хоріоїдеї у пост-COVID-19 періоді

Показники		ФАЗ 1 рік після ковіду, мм ²	Щільність судин в поверхневому капілярному сплетінні 1 рік після ковіду, скан 6 мм, %	Щільність судин в глибокому капілярному сплетінні 1 рік після ковіду, скан 6 мм, %	Товщина хоріоїдеї субфовеоларно через 1 рік після ковіду, мкм
Ген ACE, варіант II	R	-0,09	0,12	0,01	-0,05
	P	0,34	0,24	0,95	0,59
Ген ACE, варіант ID	R	-0,10	0,11	0,03	-0,02
	P	0,31	0,25	0,77	0,86
Ген ACE, варіант DD	R	0,45	0,78	0,79	-0,81
	P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примітка. ФАЗ – фовеоларна аваскулярна зона.

Виявлено статистично значущий кореляційний зв'язок ($p < 0,001$) між генотипом DD гену ACE і зростанням площі ФАЗ ($> 0,4$ мм²) (табл. 3, мал. 4 – див. 2 стор. обкладинки), щільністю судин у поверхневому, скан 6 мм (табл. 3, мал. 5 – див. 2 стор. обкладинки), та глибокому капілярних сплетіннях, скан 6 мм (табл. 3, мал. 6 – див. 2 стор. обкладинки), зниженням товщини хоріоїдеї субфовеоларно через один рік після перенесеного COVID-19, з іншими варіантами гену вище наведені кореляційні зв'язки слабкі та не значущі ($p > 0,05$).

Також дослідили ризик виникнення морфологічних та морфометричних змін сітківки та хоріоїдеї у пацієнтів після перенесеного COVID-19, залежно від варіантів гену ACE (табл. 4).

Виявлено зниження ($p = 0,001$) ризику виникнення морфологічних та морфометричних змін сітківки та хоріоїдеї у пацієнтів після перенесеного COVID-19 для генотипів II або ID, ВШ=3,01 (95% ДІ 0,99 – 9,19) у порівнянні із генотипом DD.

На рисунку 7 наведено криву операційних характеристик моделі прогнозування ризику виникнення морфологічних та морфометричних змін сітківки та хоріоїдеї у пацієнтів після перенесеного COVID-19 в залежності від варіанта гену ACE.

Площа під кривою операційних характеристик AUC = 0,72 (95% ДІ 0,61–0,82), що свідчить про середньої сили зв'язок виникнення морфологічних та морфометричних змін сітківки та хоріоїдеї у пацієнтів після перенесеного COVID-19 з варіантом DD гену ACE, чутливість тесту складає 83,7% (95% ДІ 45,6% – 98,3%), специфічність – 58,1% (95% ДІ 73,7% – 91,8%).

Обговорення

Щоб дослідити питання виникнення ретинальних змін у пост-COVID-19 періоді, потрібно розуміти, як вірус COVID-19 потрапляє у клітини сітківки та які патологічні процеси запускаються після одужання від COVID-19.

Вірус SARS-CoV-2 потрапляє у клітини сітківки зокрема через одночасну взаємодію з рецепторами ACE та CD147/базигіну [12]. Опрацьована нами література

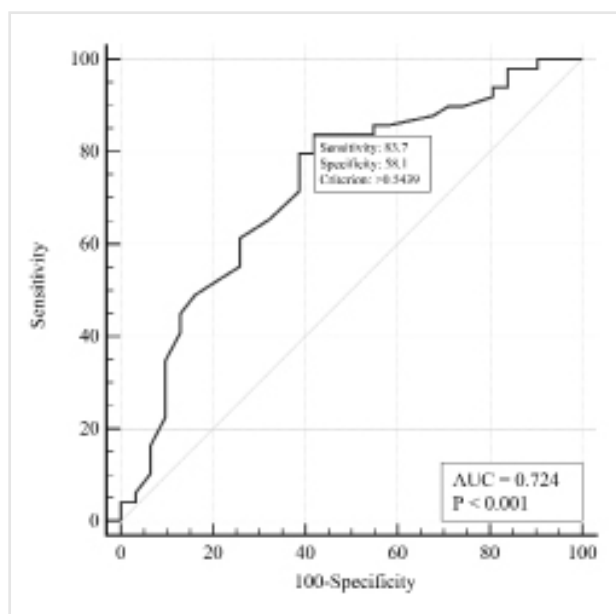


Рис. 7. Крива операційних характеристик моделі прогнозування ризику виникнення морфологічних та морфометричних змін сітківки та хоріоїдеї у пацієнтів після перенесеного COVID-19 в залежності від варіанта гену ACE.

надає інформацію про наявність у сітківці клітинних рецепторів (клітини Мюллера, гангліонарні клітини, пігментний епітелій, мікросудини сітківки) до різних ланок ренін-ангіотензинової системи (ACE, ACE2, проренінові та ангіотензиногенові рецептори) [12].

Результати досліджень Monu M. та ін. доводять, що інтраназальне поширення вірусу SARS-CoV-2 (S) у різних очних тканинах, але й викликало гіперзапальну імунну відповідь у сітківці. Крім того, тривалий вплив вірусного S-білка викликав мікроаневризму судини сітківки, плямистість пігментованого епітелію сітківки, атрофію сітківки та оклюзію вен в очах мишей. Важливо, що клітини, які утворюють гемато-ретинальний бар'єр, зовнішню пограничну мембрану, пігментний епітелій сітківки і внутрішню пограничну мембрану, ендотелій судин сітківки, були дуже

Таблиця 4. Асоціація між варіантами гена ACE та ризиком виникнення морфологічних та морфометричних змін сітківки та хоріоїдеї у пацієнтів після перенесеного COVID-19

Факторна ознака		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності ВШ від 1, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
ACE	DD	Референтний		
	ID+II	1,10 \pm 0,57	0,052	3,01 (0,99 – 9,19)

Примітка: ВШ – відношення шансів; ACE – angiotensin-converting enzyme; ДІ – довірчий інтервал.

сприйнятливими до реплікації SARS-CoV-2. Також клітини, що утворюють гемато-ретинальний бар'єр, продемонстрували індуковану експресію рецепторів проникнення вірусу та підвищену сприйнятливість до загибелі клітин, спричиненої SARS-CoV-2. [13].

Також Kutlutürk I. та ін. виявили, що є високий рівень структурної подібності між білком E (білок оболонки SARS-CoV-2) та ендотеліальними білками ACE, ACE2, LAT1 і TM9SF4. Ці дані свідчать на користь того, що білки SARS-CoV-2 можуть мати структурну подібність з білками ендотелію судин, і тому, будучи імунологічними цільовими сайтами, відповідні білки на ендотеліальній поверхні багатьох органів, зокрема і ока, також можуть вторинно постраждати від будь-якої імунної відповіді проти SARS-CoV-2 структурних білків [14].

При оцінці судинних і гістологічних змін помертвено у двох сітківках COVID-19 і трьох контрольних сітківках виявлено: ендотеліальні клітини є переважною мішенню для SARS-CoV-2 із подальшими змінами через експресію та морфологію рецепторів ACE2. Таким чином, активація мікроглії була гіперактивною, коли стикалася з подальшою імунологічною проблемою після інфекції SARS-CoV-2 [6].

Подібно до вищевказаного дослідження, Reinhold A. та ін. теж зазначають, що офтальмопатологічно у 8 очей із 4 пацієнтів спостерігався набряк ендотеліальних клітин у застійних хоріоїдальних судинах. У цих 8 очах із ознаками змін, спричинених SARS-CoV-2, імуногістохімічне фарбування продемонструвало фібринові мікротромби, апоптотичні зміни ендотеліальних та запальних клітин. РНК SARS-CoV-2 була виявлена в обох очних яблуках двох з п'яти пацієнтів, але *in situ* гібридизації не вдалося візуалізувати віруси. Як уже було описано, в інших органах пацієнтів з COVID-19 офтальмологічне обстеження виявило мікротромби, тобто гіперкоагуляцію та васкулопатію, швидше за все, внаслідок пошкодження ендотелію [15].

Можливо, така тропність вірусу до клітин сітківки та ендотелію пояснює наявність ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19 та у пост-COVID-19 періоді.

Що стосується власне морфологічних та морфометричних змін заднього полюса ока у відновному періоді після COVID-19, то, порівнюючи наведені вище власні результати пацієнтів у пост-COVID-19 періоді з середньостатистичними морфометричними та морфологічними параметрами сітківки та хоріоїдеї

у здорових осіб, маємо наступні дані. Abrishami M. та ін. повідомляють, що у здорових осіб товщина сітківки макулярно має середнє значення 245,7 \pm 20,0 мкм, товщина хоріоїдеї макулярно — 310,7 \pm 57,5 мкм [10]. Згідно з отриманими нами результатами, товщина сітківки макулярно через один місяць після перенесеного COVID-19 була більше (252,65 мкм (Me)), ніж у здорових осіб, через 6 місяців — 243,8 мкм (Me), набула середньостатистичних значень здорового індивідуума, а через один рік — товщина зменшилася порівняно зі здоровими очима (236,25 мкм (Me)). Що стосується товщини хоріоїдеї субмакулярно: через один місяць після перенесеного COVID-19 даний показник був значно вищим, ніж середньостатистичний у здорових осіб і становив 385,25 мкм (Me). Проте через 6 місяців після одужання від COVID-19 цей показник різко знизився і становив 346,9 мкм (Me), через один рік після інфекції SARS-CoV-2 — 316,55 мкм (Me) та приблизно досягав середньостатистичного значення у здорових осіб. Ці динамічні морфометричні та морфологічні зміни сітківки та хоріоїдеї підтверджують гіпотезу про перенесене гіпоксичне ураження сітківки та хоріоїдеї під час COVID-19 та як результат — виникнення судинної дисфункції, що призвела до значного коливання параметрів вищевказаних структур, і її можливу роль як фактора ризику розвитку очних захворювань.

Аналізуючи власні результати досліджень морфологічних та морфометричних параметрів площі ФАЗ, щільності судин у поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях у пацієнтів після COVID-19, у порівнянні з середньостатистичними показниками цих параметрів у здорових осіб, маємо наступні дані. Vajka A. та ін. стверджують, що площа ФАЗ становить 0,21 (0,04; 0,55) мм², щільність судин у поверхневому капілярному сплетінні – 49,5 (43,0; 51,6) та щільність судин у глибокому капілярному сплетінні – 53,8 (46,7; 55,3) у здорових осіб [11]. За нашими даними, у пацієнтів через один місяць після перенесеного COVID-19 площа ФАЗ становила 0,35 мм² (Me), через 6 місяців – 0,44 мм² (Me), через один рік – 0,525 мм² (Me). Як ми спостерігаємо, всі показники площі ФАЗ обстежених нами пацієнтів були більші за середньостатистичну норму. Що стосується щільності судин у поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях – всі отримані нами результати у різні часові проміжки після інфекції SARS-CoV-2 (табл. 2) були значно нижчими за середньостатистичні показники здорових осіб. Дані морфо-

логічні та морфометричні показники також свідчать на користь виникнення судинної дисфункції сітківки і хоріоїдеї та її можливої ролі як фактора ризику розвитку очних захворювань у більш віддаленому періоді.

Koçuk ŞG та ін. повідомляють, що перша група (випадки після COVID-19) продемонструвала значно товщу судинну оболонку порівняно з другою групою (здорові особи), субфовеоларно 500 мкм, темпоральніше від макули 500 мкм і 1000 мкм назально від макули ($p=0,011$, $p=0,043$, $p=0,009$ і $p=0,019$ відповідно). Хоча інші виміряні ділянки також були товщі в першій групі, різниці не була значущою ($p>0,05$). Крім того, між групами не спостерігалось істотної різниці в товщині сітківки в ділянці макули та товщині шару гангліонарних клітин ($p>0,05$). Товщина судинної оболонки була збільшена у пацієнтів після COVID-19, що могло бути викликане запаленням, пов'язаним із патогенезом COVID-19 [16]. На підтвердження наших результатів морфометричних та морфологічних параметрів сітківки та хоріоїдеї у пацієнтів після COVID-19 виступають дані першої групи (пацієнти після COVID-19) вищезазначеного дослідження.

Також деякі автори повідомляють, що порівняно зі статусом до COVID-19, у пацієнтів із статусами через один та 3 місяці після COVID-19 спостерігалось значне потоншення шару гангліонарних клітин та внутрішнього плексиформного шару, потовщення внутрішнього ядерного шару, зменшення щільності судин у поверхневому капілярному сплетінні та збільшення щільності судин у глибокому капілярному сплетінні. Водночас у 27 пацієнтів (54 ока) (71,1% проти COVID-19, 34,2%, $p = 0,006$) спостерігалися зміни параметрів фовеальної аваскулярної зони (всі $p < 0,05$) і наявність гіперрефлективних точок у склоподібному тілі 27 пацієнтів (54 ока). Ці дані свідчать про те, що у пацієнтів після інфікування COVID-19 відбулися значні зміни сітківки та склоподібного тіла, можливо, через прямі чи непрямі uszkodження, спричинені вірусом [7].

У дослідженні мікросудинної недостатності сітківки з використанням оптичної когерентної томографії-ангіографії у пацієнтів із двосторонньою пневмонією COVID-19 González-Zamora та ін. [17] показали, що поверхневе та глибоке капілярні сплетіння мали знижену щільність судин, а ФАЗ була збільшена в перифовеальній капілярній мережі. Sennamo та ін. [18] у своєму дослідженні отримали подібні висновки щодо поверхневого та глибокого капілярних сплетінь.

Abrishami та ін. [19] виявили, що щільність судин у фовеальній і парафовеальній областях, як у поверхневому капілярному сплетінні, так і в глибокому капілярному сплетінні, була нижчою, ніж у здорових осіб контролю. Подібно до дослідження González-Zamora та ін. [17], вони виявили більшу площу ФАЗ у когорті COVID-19, але ця різниця не була статистично значущою. Приведені наукові публікації теж свідчать на користь отриманих нами результатів.

Також зазначається, що порівняно з контрольною групою, площа неперфузії у всій сітківці та площа фовеоларної аваскулярної зони були більшими в групі COVID-19; однак статистично значущої різниці не спостерігалось ($p > 0,05$ відповідно). Що стосується щільності судин, усі параметри у поверхневому капілярному сплетінні були значно вищими в групі COVID-19 порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$ відповідно). Незважаючи на те, що щільність судин в інших зонах була нижчою в групі COVID-19, ці відмінності не були статистично значущими ($p > 0,05$ відповідно) [20].

На противагу вищевказаним дослідженням, є дані про відсутність будь-яких змін у параметрах сітківки та хоріоїдеї у пост-COVID-19 періоді: результати не виявили суттєвих відмінностей між пацієнтами у відновному періоді після COVID-19 і контрольними групами в параметрах ОКТ-а або товщині шару нервових волокон і шару гангліонарних клітин. Це вказує на відсутність тривалого пошкодження судинного русла або шарів сітківки після перенесеного COVID-19, забезпечуючи певну впевненість у статусі постковідних пацієнтів [21].

Також подібні результати зазначає Szkodny D. та ін. [22]: оптична когерентна томографія не виявила жодних істотних змін морфології чи морфометрії зорового нерва, сітківки або судин сітківки внаслідок COVID-19. Savastano MC та ін. [23] теж повідомляють, що щільність судин макулярно та перимакулярно і перфузія не змінювались у пацієнтів з легким пост-COVID-19 синдромом після виписки з лікарні через один місяць, що свідчить про відсутність або мінімальне ураження судин сітківки SARS-CoV-2.

Якщо розглядати варіанти гену ACE у контексті кореляційних зв'язків з можливістю виникнення особливостей у морфологічних та морфометричних параметрах сітківки та хоріоїдеї – таких даних в опрацьованій нами літературі не було знайдено. На нашу думку, такі кореляції є очікуваними та причинно-наслідковими, адже рецептори до ангіотензинперетворюючого ферменту розповсюджені переважно в паренхімі легень, нирок та ендотелії стінок судин [3, 4]. Також нами проведені попередні дослідження, які показали статистично значущий зв'язок між важкістю перебігу COVID-19 та вираженістю і різноманітністю ретинальних змін [24], взаємозв'язку варіантів гену ACE та наявністю ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19 [9]. Вони нашою вихнули нас на пошук взаємозв'язку між варіантами гену ACE та морфологічними і морфометричними особливостями сітківки та хоріоїдеї у пост-COVID-19 періоді. Даний пошук дав позитивні результати.

Ми проаналізували можливість впливу варіантів гену ACE на ймовірність виникнення ретинальних змін у пост-COVID-19 періоді, а також наступні дані з огляду літератури: було визначено, що алель D пов'язана з серцево-судинними захворюваннями після відкриття поліморфізму інсерції/делеції (I/D) у гені ACE. Виявлено, що частота генотипу DD була значно

вищою серед осіб з високим загальним холестерином, високим рівнем тригліцеридів і низьким рівнем ліпопротеїдів низької щільності ($p < 0,05$). У сукупності результати цього дослідження узгоджуються з гіпотезою про те, що генотип DD поліморфізму ACE є кореляцією з факторами ризику серцево-судинних захворювань у цій популяції [24]. Також повідомляється, що генотип ACE-DD (OR = 3,71, 95% CI = 1,02-13,5; $P < 0,05$) і алель D (OR = 2,07, 95% CI = 1,06-4,03; $P < 0,05$) були значно більш поширеними у пацієнтів з ішемічним інсультом, ніж у контрольній групі, що свідчить про те, що це фактор ризику розвитку ішемічного інсульту у гіпертоніків [25]. Теж є дані, що генотип DD поліморфізму гена ACE має значний зв'язок з високим кров'яним тиском і рівнем глюкози в крові ($p < 0,05$) та може використовуватись як потенційний біомаркер для раннього виявлення ускладнень, пов'язаних з гіпертензією [26]. Було виявлено, що у гіпертоніків частіше зустрічалися генотипи DD та ID, а у нормотоніків — II генотип. [27].

Як результат наведених вище даних, варіант DD гену ACE корелює з підвищенням вазоконстрикції, системного артеріального тиску і, як результат, викликає гіпоксію тканин в організмі людини, де сітківка ока не є виключенням. Патогенетично ушкодження сітківки у таких умовах відбувається наступним чином: звуження судин спричиняє гіпоксію тканин сітківки та її набряк, що є одним з факторів, який, в свою чергу, спричиняє ушкодження тканини сітківки, наслідком чого є функціональні порушення [29]. Вище наведений механізм дії може бути одним із шляхів морфометричних та морфологічних змін сітківки та хоріоїдеї у пост-COVID-19 періоді.

Отже, всі наведені вище дані, на нашу думку, можуть пояснювати виникнення різноманітності морфологічних та морфометричних змін у сітківці та хоріоїдеї, пояснювати їх динаміку та зв'язок з варіантом DD гену ACE у пост-COVID-19 періоді.

У висновку, морфологічні та морфометричні зміни сітківки та хоріоїдеї свідчили про перенесену гіпоксію тканин сітківки та хоріоїдеї у постковідному періоді та мають особливості динамічного розвитку з часом. ОКТ та ОКТ-а є неінвазивними біомаркерами ранньої судинної дисфункції після інфекції SARS-CoV-2, що показує вплив COVID-19 на мікроциркуляторне русло сітківки та його можливу роль як фактора ризику розвитку очних захворювань. У пацієнтів з генотипом DD за геном ACE після перенесеного захворювання на COVID-19 був виявлений статистично значущий кореляційний зв'язок ($p < 0,001$) з морфометричними та морфологічними змінами сітківки та хоріоїдеї, чого не було виявлено у пацієнтів з варіантами II та ID гену ACE. Ризик виникнення морфологічних та морфометричних змін сітківки та хоріоїдеї у пацієнтів після перенесеного COVID-19 нижчий ($p = 0,001$) для генотипів II або ID, ВШ=3,01 (95% ДІ 0,99 – 9,19) у порівнянні із генотипом DD.

Автори висловлюють подяку та глибоку вдячність В. Г. Гур'янову за надану допомогу при статистичній обробці даних.

Література

1. **Sanjay S, Agrawal S, Jayadev C, Kawali A, Gowda PB, Shetty R, et al.** Posterior segment manifestations and imaging features post-COVID-19. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2021 Nov 17;10(3):95-106.
2. **Sanjay S, Gowda PB, Rao B, Mutalik D, Mahendradas P, Kawali A, Shetty R.** "Old wine in a new bottle" - post COVID-19 infection, central serous chorioretinopathy and the steroids. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2021 May 14;11(1):14.
3. **Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ.** HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034.
4. **Kumar M, Al Khodor S.** Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *J Transl Med.* 2020 Sep 15;18(1):353.
5. **Jevnikar K, Lapajne L, Petrovič D, Meglič A, Logar M, Vidovič Valentinčič N, et al.** The Role of ACE, ACE2, and AGTR2 Polymorphisms in COVID-19 Severity and the Presence of COVID-19-Related Retinopathy. *Genes (Basel).* 2022 Jun 21;13(7):1111.
6. **Hernandez M, González-Zamora J, Recalde S, Moreno-Orduña M, Bilbao-Malavé V, Saenz de Viteri M, et al.** Evaluation of Macular Retinal Vessels and Histological Changes in Two Cases of COVID-19. *Biomedicines.* 2021 Oct 26;9(11):1546.
7. **Gao Y, Zhang Y, Mou K, Liu Y, Chen Q, Man S, et al.** Assessment of alterations in the retina and vitreous in pre- and post-COVID-19 patients using swept-source optical coherence tomography and angiography: A comparative study. *J Med Virol.* 2023 Oct;95(10):e29168.
8. **Aydemir E, Aydemir GA, Atesoglu HI, Goker YS, Ozcelik KC, Kiziltoprak H.** The Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Retinal Microcirculation in Human Subjects. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2021 Dec;238(12):1305-1311. English.
9. **Hutsaliuk K., Rossokha Z., Skalska N., Ulianova N.** Retinal Changes As Evidenced By Fundoscopy And Their Frequencies In Patients With Covid-19 With Different Variants Of The Angiotensin-Converting Enzyme Gene. *J.Ophthalmol. (Ukraine).* 2024 Feb 29; (1):54-60.
10. **Abrishami M, Daneshvar R, Emamverdian Z, Saeedian N, Tohidinezhad F, Eslami S, et al.** Spectral-domain optical coherence tomography assessment of retinal and choroidal changes in patients with coronavirus disease 2019: a case-control study. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2022 Jun 18;12(1):18.
11. **Bajka A, Muth DR, Wiest MRJ, Said S, Rejdak M, Sidhu S, et al.** Analysis of Optical Coherence Tomography (OCT) and Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) Parameters in Young Adults after SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) Compared with Healthy Young Controls. *Diagnosics (Basel).* 2023 Mar 28;13(7):1283.
12. **Li YP, Ma Y, Wang N, Jin ZB.** Eyes on coronavirus. *Stem Cell Res.* 2021 Mar;51:102200. doi: 10.1016/j.scr.2021.102200.
13. **Monu M, Ahmad F, Olson RM, Balendiran V, Singh PK.** SARS-CoV-2 infects cells lining the blood-retinal bar-

- rier and induces a hyperinflammatory immune response in the retina via systemic exposure. *PLoS Pathog.* 2024 Apr 10;20(4):e1012156.
14. **Kutlutürk I, Tokuç EÖ, Karabaş L, Rückert R, Kaya M, Karagöz A, et al.** How the immune response to the structural proteins of SARS-CoV-2 affects the retinal vascular endothelial cells: an immune thrombotic and/or endotheliopathy process with in silico modeling. *Immunol Res.* 2024 Feb;72(1):50-71.
 15. **Reinhold A, Tzankov A, Matter MS, Mihic-Probst D, Scholl HPN, Meyer P.** Ocular Pathology and Occasionally Detectable Intraocular Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 RNA in Five Fatal Coronavirus Disease-19 Cases. *Ophthalmic Res.* 2021;64(5):785-792.
 16. **Konuk ŞG, Kılıç R, Türkyılmaz B, Türkoğlu E.** Choroidal thickness changes in post-COVID-19 cases. *Arq Bras Oftalmol.* 2023 Mar-Apr;86(2):150-155.
 17. **González-Zamora J, Bilbao-Malavé V, Gándara E, Casablanca-Piñera A, Boquera-Ventosa C, Landecho MF, et al.** Retinal Microvascular Impairment in COVID-19 Bilateral Pneumonia Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography. *Biomedicines.* 2021 Mar 2;9(3):247.
 18. **Cennamo G, Reibaldi M, Montorio D, D'Andrea L, Fallico M, Triassi M.** Optical Coherence Tomography Angiography Features in Post-COVID-19 Pneumonia Patients: A Pilot Study. *Am J Ophthalmol.* 2021 Jul;227:182-190.
 19. **Abrishami M, Emamverdian Z, Shoeibi N, Omidtabrizi A, Daneshvar R, Saeidi Rezvani T, et al.** Optical coherence tomography angiography analysis of the retina in patients recovered from COVID-19: a case-control study. *Can J Ophthalmol.* 2021 Feb;56(1):24-30.
 20. **Aydemir E, Aydemir GA, Atesoglu HI, Goker YS, Ozcelik KC, Kiziltoprak H.** The Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Retinal Microcirculation in Human Subjects. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2021 Dec;238(12):1305-1311. English.
 21. **Noor M, McGrath O, Drira I, Aslam T.** Retinal Microvasculature Image Analysis Using Optical Coherence Tomography Angiography in Patients with Post-COVID-19 Syndrome. *J Imaging.* 2023 Oct 24;9(11):234.
 22. **Szkodny D, Wylegala E, Sujka-Franczak P, Chlasta-Twardzik E, Fiolka R, Tomczyk T, et al.** Retinal OCT Findings in Patients after COVID Infection. *J Clin Med.* 2021 Jul 22;10(15):3233.
 23. **Savastano MC, Gambini G, Cozzupoli GM, Crincoli E, Savastano A, De Vico U, et al.** Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Retinal capillary involvement in early post-COVID-19 patients: a healthy controlled study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021 Aug;259(8):2157-2165.
 24. **Hutsaliuk K., Skalska N., Zborovska O., Ulianova N.** Retinal Changes In Patients With Different Covid-19 Course. *Klinika Oczna / Acta Ophthalmologica Polonica.* 2024 Jun 26; 126(2):71-78. .
 25. **Kumari N, Ahirwar R, Yadav A, Ramakrishnan L, Sagar SK, Mondal PR.** ACE Gene I/D Polymorphism and Cardiometabolic Risk Factors: A Cross Sectional Study of Rural Population. *Biochem Genet.* 2024 Apr;62(2):1008-1020.
 26. **Melake A, Berhane N.** Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and risk of ischemic stroke complication among patients with hypertension in the Ethiopian population. *Front Neurol.* 2023 Mar 22;14:1093993.
 27. **Birhan TA, Molla MD, Tesfa KH.** The effect of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism on anthropometric and biochemical parameters among hypertension patients: A case-control study from Northwest Ethiopia. *PLoS One.* 2023 May 18;18(5):e0285618.
 28. **Pachocka L, Wlodarczyk M, Klosiewicz-Latoszek L, Stolarska I.** The association between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and hypertension, as well as environmental, biochemical and anthropometric factors. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2020;71(2):207-214.
 29. **Peretiahina D, Shakun K, Ulianov V, Ulianova N.** The Role of Retinal Plasticity in the Formation of Irreversible Retinal Deformations in Age-Related Macular Degeneration. *Curr Eye Res.* 2022 Jul;47(7):1043-1049.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор листування: Гуцалюк К.М. – galej_kamy@tdmu.edu.ua

Внесок кожного автора в роботу. Гуцалюк К. М. – розробка концепції, проектування, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, підготовка рукопису; Россоха З. І. – проведення досліджень, аналіз та інтерпретація даних; Скальська Н. Ю. – збір даних, аналіз та інтерпретація даних, рецензування; Ульянова Н. А. – розробка концепції, проектування, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, рецензування. Усі автори проаналізували результати та затвердили остаточний варіант рукопису.

Відмови від відповідальності: погляди, висловлені в поданій статті, є власними, та не є офіційною позицією установи. Дослідження проводилося з участю людей. Це дослідження було схвалено місцевим комітетом з біоетики. Дослідження було проведено згідно з Гельсінською декларацією. Всі учасники дослідження підписали поінформовану згоду. Це дослідження не включало експерименти на тваринах.

Джерела підтримки: відсутні.

Конфлікт інтересів. Автори свідчать про відсутність конфліктів інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукописі.

Список скорочень. ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота серцевих скорочень; ЧД – частота дихання; АСЕ – *angiotensin-converting enzyme*; ОКТ – оптична когерентна томографія; ОКТ-а – оптична когерентна томографія-ангіографія; ФАЗ – фовеолярна аваскулярна зона.

Надійшла 18.11.2024

Рисунки до статті Гуцалюк К. М. з співавт. «Динаміка та особливості морфологічних та морфометричних змін сітківки у пацієнтів у пост-COVID-19 періоді з різними варіантами гену ангіотензинперетворюючого ферменту»

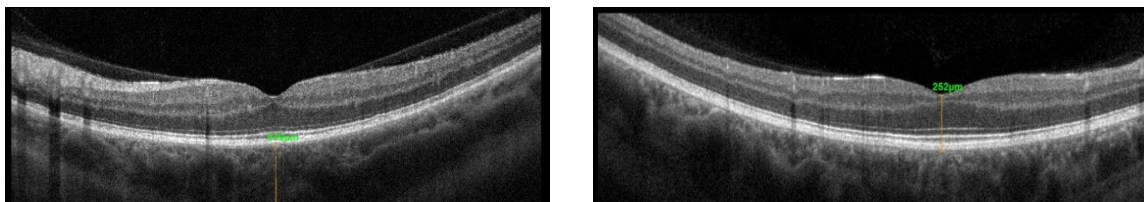


Рис. 1. ОКТ ділянки макули через один місяць після одужання від COVID-19. Товщина сітківки в ділянці макули – 252 мкм. Товщина хоріоїдеї субфовеолярно – 379 мкм.

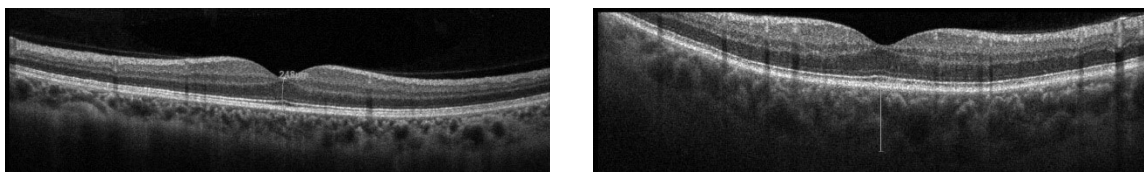


Рис. 2. ОКТ ділянки макули через 6 місяців після одужання від COVID-19. Товщина сітківки в ділянці макули – 248 мкм. Товщина хоріоїдеї субфовеолярно – 346 мкм.

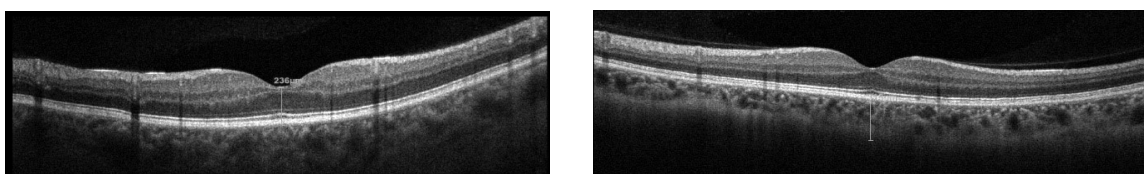


Рис. 3. ОКТ ділянки макули через один рік після одужання від COVID-19. Товщина сітківки в ділянці макули – 236 мкм. Товщина хоріоїдеї субфовеолярно – 315 мкм.



Рис. 4. ОКТ-а сітківки з вимірюванням площі ФАЗ через один рік після одужання від COVID-19. Площа ФАЗ: А — 0,451 мм², Б — 0,470 мм², В — 0,511 мм².

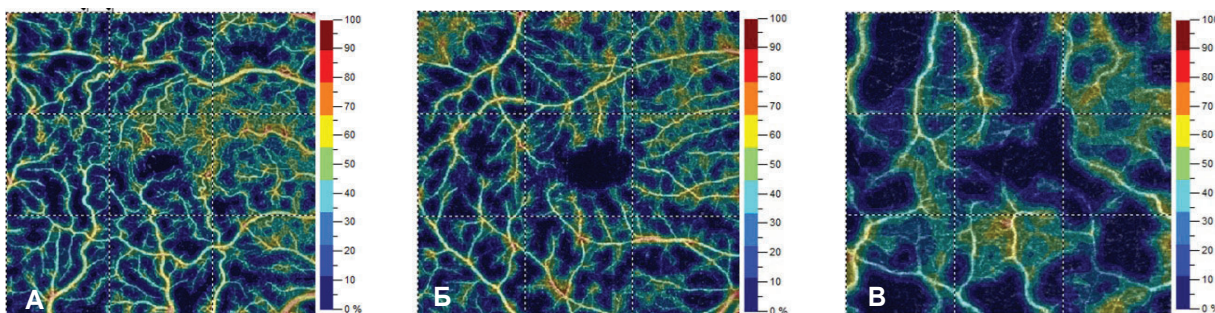


Рис. 5. ОКТ-а ділянки макули з вимірюванням щільності судин у поверхневому капілярному сплетінні через один рік після одужання від COVID-19. Щільність судин у поверхневому капілярному сплетінні: А — 31,9; Б — 34,9; В — 23,1.

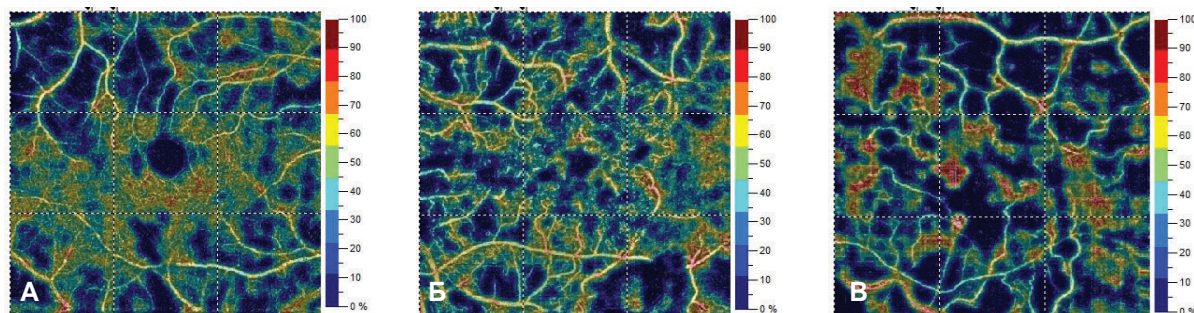


Рис. 6. ОКТ-а ділянки макули з вимірюванням щільності судин у глибокому капілярному сплетінні через один рік після одужання від COVID-19. Щільність судин у глибокому капілярному сплетінні А — 21,1; Б — 19,8; В — 17,3.