

Структура й частота ретинальних змін за даними фундусскопії в пацієнтів із COVID-19 із різними варіантами гена ангіотензинперетворювального ферменту

К. М. Гуцалюк^{1,2,3}, лікар-офтальмолог, аспірантка; З. І. Россоха⁴, канд. мед. наук, Н. Ю. Скальська¹, лікар; Н. А. Ульянова³, д-р мед. наук, професор

¹ КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради

² Волинський національний університету ім. Лесі Українки Луцьк (Україна)

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

⁴ ДУ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» Київ (Україна)

Ключові слова:

сітківка, фундусскопія, ретинальні зміни, COVID-19, варіанти гена ангіотензинперетворювального ферменту (ACE)

Вступ. Останніми роками все частіше увагу приділяють залежності перебігу різних захворювань від варіантів різних генів, COVID-19 у цьому випадку не є винятком. Досліджено залежність перебігу та рівня смертності від поліморфізму гена інтерферон-індукованого трансмембранного білка 3 (IFITM3) [1]. Також є повідомлення про взаємозв'язок варіантів промоторної ділянки гена IL 6 із важким перебігом COVID-19 [2]. Крім того, дослідники виявили залежність поширеності захворювання й смертності від COVID-19 і варіантів алелі C677T метилентетрагідролатредуктази (MTHFR) [3]. Не менш цікавим є взаємозв'язок варіантів гена OAS1, який відповідає за сприйнятливість організму до розвитку хвороби Альцгеймера, а також за розвиток важкої форми COVID-19 [4]. Варіанти генів HLA [5, 6, 7] і вітаміну К епоксидредуктазного комплексу субоднинці 1 (VKORC1) [8] мають зв'язок зі сприйнятливістю, важкістю й смертністю під час захворювання на COVID-19.

Мета – вивчити залежність виникнення ретинальних змін за даними фундусскопії в пацієнтів із різним клінічним перебігом COVID-19 від варіантів гена ангіотензинперетворювального ферменту (ACE, rs 4340).

Матеріал та методи: обстежено 94 пацієнти (188 очей) із різним клінічним перебігом COVID-19: у край важким; важким; середньої важкості з декомпенсованою супутньою патологією; середньої важкості з компенсованою супутньою патологією. Дослідили поділ пацієнтів за варіантами гена ACE. Визначали особливості ретинальних змін при COVID-19 у пацієнтів із різними варіантами гена ACE. Значущі та незначущі ретинальні зміни діагностували за допомогою портативних фундускамер. Молекулярно-генетичне дослідження варіантів гена ACE (rs 4340) проводили за методом алель специфічної ПЛР. Виконували статистичний аналіз кореляційних зв'язків між перебігом COVID-19, наявністю ретинальних змін і варіантами гена ACE.

Результати. У 29,6% пацієнтів виявлено варіант II гена ACE, генотип ID у 50,5%, генотип DD у 19,9%. Статистично значимих кореляційних зв'язків між метаболічним статусом, групами тяжкості перебігу COVID-19 і різними варіантами гена ACE не виявлено. Не виявлено відмінностей у розподілі окремих видів ретинальних проявів при COVID-19 у пацієнтів із різними генотипами гена ACE. Натомість встановлено зростання ($p < 0,001$) ризику прояву клінічно значимих ретинальних змін у пацієнтів із генотипом DD порівняно з пацієнтами з генотипами II та ID, $p < 0,05$.

Висновки: наявність у пацієнтів варіанта DD гена ACE в разі захворювання на COVID-19 підвищує ризик виникнення клінічно значимих ретинальних змін, ніж у пацієнтів із варіантами II та ID за геном ACE ($p < 0,001$).

З патогенетичного погляду перспективним є дослідження варіантів гена ангіотензинперетворювального ферменту (ACE), адже вірус потрапляє до клітин через взаємодію з рецепторами до ACE [9]. Під час інфекційного процесу COVID-19 за середньо важкого, важкого та в край важкого перебігу розвивається «цитокіновий шторм» [10], який є наслідком дисфункції ендотелію судин у разі системного запального процесу, що призводить до неконтрольованої гіпертермії, тахіпноє, тахікардії та гіпотонії [11]. Саме ураження ендотелію судин і коагулопатійні зрушення є причиною частих тромбоемболічних ускладнень COVID-19.

Зважаючи на те що ендотелій наявний у всіх судинах як макро-, так і мікроциркуляторного русла, тромбоемболічні ускладнення можуть виникнути в будь-яких

судинах будь-якого органу людини. До офтальмологічних проявів COVID-19 належать звуження ретинальних судин, розширення ретинальних судин, а також власне коагулопатичні та тромбоемболічні ускладнення: «cotton wool spots» (ватоподібні ексудати), гемофтальм, інтравитреальні крововиливи, претромбоз центральної вени сітківки (ЦВС), тромбоз ЦВС [12]. При цьому відсутні дані щодо кореляційних зв'язків між змінами ретинальних судин, варіантами гена ангіотензинперетворювального ферменту й важкістю перебігу COVID-19. Такі дані дають змогу передбачати перебіг COVID-19, виникнення позалеженевих судинних ускладнень і можливість їх вчасної профілактики й за наявності проводити вчасне лікування.

Метою роботи є вивчення залежності виникнення ретинальних змін за даними фундускопії в пацієнтів із різним клінічним перебігом COVID-19 від варіантів гена ангіотензинперетворювального ферменту (ACE).

Матеріал та методи

Дослідження проведено на базі інфекційного відділення й обласного офтальмологічного центру КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради із жовтня 2020 року по грудень 2021 року.

Дослідження є проспективним, неконтрольовано-перехресним. Під спостереженням перебувало 94 пацієнти (188 очей) віком від 42 до 82 років, усі пацієнти були госпіталізовані в інфекційне відділення клініки (позитивний ПЛР-тест на виявлення збудника COVID-19). До клінічних спостережень не залучали пацієнтів, які мали в анамнезі хвороби сітківки. Усі клінічні спостереження проведено з інформованої згоди пацієнтів. Є висновок комісії з біоетики КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради від 29.10.2020 № 2.

На першому етапі роботи дослідили поділ пацієнтів за варіантами гена ACE (rs 4340), надалі – відмінності клінічного перебігу COVID-19, зокрема наявність ретинальних змін, у пацієнтів із різними варіантами гена ACE (rs 4340).

Усі пацієнти підлягали загальноклінічному обстеженню (табл. 1), життєві показники й рівень сатурації киснем крові контролювали в пацієнтів від моменту госпіталізації до моменту їх виписки або смерті.

Усі пацієнти були поділені на 4 групи за важкістю клінічного перебігу COVID-19 (табл. 1). Так, до групи 1 (33 пацієнти) включено хворих із украй важким перебігом COVID-19, з ознаками важкої пневмонії, го-

Таблиця 1. Клінічна характеристика груп хворих

Показник	Група 1 (n=33)	Група 2 (n=21)	Група 3 (n=25)	Група 4 (n=15)	P
Вік (роки)	64 (60–70,25)	68 (56,75–70,25)	61 (55,5–64,75)	57 (48–69,5)	0,172
Жінки (n, %)	17 (51,5)	14 (66,7)	13 (52)	8 (53,3)	0,700
Чоловіки (n, %)	16 (48,5)	7 (33,3)	12 (48)	7 (46,7)	
Ураження паренхіми легень, M±SD (%)	68,3±4,9 ^{2,3,4}	51,2±5,8 ^{1,3,4}	40,7±4,5 ^{1,2,4}	30,3±3,5 ^{1,2,3}	<0,001
Рівень сатурації крові (QI-QIII), (%), N – 97–100%	87 (78–93) ³	94 (90,25–96,25)	96 (92–98) ¹	94 (87,25–96)	<0,001
Швидкість потоку кисню (QI-QIII), л/хв для підтримання сатурації крові на нормальному рівні	16 (11,5–20) ^{3,4}	12 (10–15)	8 (6–10) ¹	10 (8–14,25) ¹	<0,001
Рівень D-димеру (QI-QIII), N – до 0,5 мкг/мл	2,47 (0,91–2,987) ^{3,4}	1,1 (0,855–1,2) ⁴	0,53 (0,375–0,685) ¹	0,27 (0,17–0,345) ^{1,2}	<0,001
САТ (QI-QIII), мм рт. ст.	130 (125–140)	130 (130–140)	130 (128,7–136,2)	130 (126,2–140)	0,695
ДАТ (QI-QIII), мм рт. ст.	80 (80–90)	80 (80–90)	80 (80–81,25)	90 (80–90)	0,232
ЧСС (M±SD), уд./хв.	95,5±19,4	92,2±13,5	85,7±14,6	93,2±12,2	0,146
ЧД (QI-QIII), др./хв.	26 (23,5–32) ³	24 (24–26)	22 (19,5–24) ¹	24 (22–26)	0,001
Супутня патологія: гіпертонічна хвороба (n, %)	10 (30,3)	4 (19)	10 (40)	5 (33,3)	0,494
Супутня патологія: цукровий діабет 1 або 2 типу (n, %)	7 (21,2)	3 (14,3)	1 (4)	0 (0)	0,092

Примітка: P – рівень значущості різниці між показниками в таблиці, поданий як 0,001; n – кількість; САТ – артеріальний тиск систолічний; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота серцевих скорочень; ЧД – частота дихання; N – норма; ¹ – відмінність від групи 1 статистично значима; ² – відмінність від групи 2 статистично значима; ³ – відмінність від групи 3 статистично значима; ⁴ – відмінність від групи 4 статистично значима.

стрим респіраторним дистрес-синдромом, лікуванням із застосуванням штучної вентиляції легень. До групи 2 (21 пацієнт) потрапили пацієнти з важким перебігом COVID-19, з ознаками тяжкої пневмонії, плюс одне з такого: частота дихання >30 вдихів/хв.; важкий респіраторний дистрес; або $SpO_2 <90\%$, штучну вентиляцію легень не застосовували. Група 3 (25 пацієнтів) – хворі з COVID-19 середньої важкості, без ознак тяжкої пневмонії, $SpO_2 \geq 90\%$, із декомпенсованою супутньою патологією. Група 4 (15 пацієнтів) – із середньою важкістю COVID-19 без ознак тяжкої пневмонії, $SpO_2 \geq 90\%$, із супутньою патологією в стані компенсації [13, 14].

Фундусреєстрацію очного дна здійснювали портативними фундускамерами PictorPlusFundusCamera й VistaView, (VolkOptical). Виконували фотореєстрацію центрального відділу сітківки, у разі виявлення ретинальних змін проводили їх прицільну реєстрацію. Тромбемболічні ускладнення, зокрема тромбоз ЦВС, диференціювали за стадією розвитку за класифікацією Л.А. Кацнельсона (1990 р.), яка включає претромбоз (початкова стадія тромбозу ЦВС, що проявляється застоєм венозної крові в басейні ЦВС, звивистою структурою вен сітківки й інколи набряком ДЗН).

Молекулярно-генетичне дослідження варіантів гена ангіотензинперетворювального ферменту (ACE, rs 4340) проводили в молекулярно-генетичній лабораторії Державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров'я України» за методом алей специфічної ПЛР [15]. Зразки крові пацієнтів транспортували до вищезгаданого закладу для дослідження з дотриманням правил транспортування біологічного матеріалу, згідно з Наказом МОЗ України від 30.07.2013 № 662.

Алгоритм статистичної обробки даних. Під час аналізу для кількісних показників перевіряли їх розподіл на нормальність (критерій Шапіро-Уїлка). У разі нормального закону розподілу розраховували середнє значення та стандартне відхилення ($\pm SD$), а для закону розподілу, відмінного від нормального, визначали медіанне значення (Me) і міжквартильний інтервал ($QI-QIII$). Для порівняння груп використано дисперсійний аналіз або непараметричний критерій Крускала-Уолліса, апостеріорне порівняння проводили за критерієм Данна. Групи за наявності супутньої патології порівнювали за критерієм χ^2 .

Для якісних показників розраховували частоту (%) і в разі необхідності 95% довірчий інтервал (95% ДІ).

Для порівняння середніх значень у групах для кількісних показників у разі нормального закону розподілу використано дисперсійний аналіз, а в разі закону розподілу, відмінного від нормального, – критерій Крускала-Уолліса, апостеріорне порівняння приводили за критерієм Данна. Для порівняння якісних показників використано критерій χ^2 -квадрат, під час порівняння більше ніж дві групи застосовано поправку Бонферроні.

Для кількісного оцінювання впливу факторних ознак на ризик виникнення клінічно значущих ретинальних змін використано метод побудови й аналізу моделі логістичної регресії. Прогностичну якість моделі оцінювали за допомогою побудови кривої операційних характеристик моделі (ROC-кривої). Розраховували площу під ROC-кривою (AUC) і її 95% довірчий інтервал (ДІ). Для оцінювання зв'язку між ризиком виникнення клінічно значущих ретинальних змін і незалежними змінними використовували показник відношення шансів (ВШ) із 95% ДІ. Розрахунки виконували для двобічної критичної ділянки, критичний рівень значимості прийнято рівним 0,05.

Результати

У результаті дослідження виявлено такий розподіл пацієнтів за варіантами гена ACE (rs 4340): генотип II – 28 пацієнтів (29,6%), генотип ID – 47 пацієнтів (50,5%), генотип DD – 19 пацієнтів (19,9%). На наступному етапі роботи дослідили особливості клінічного перебігу COVID-19 у пацієнтів із різними варіантами гена ACE (rs 4340). У результаті досліджень у пацієнтів із генотипом II, ID та DD не виявлено статистично значимої різниці між показниками, що характеризують стан респіраторної системи. Також не виявлено відмінностей між досліджуваними групами за рівнем D-димеру. Важливим є те, що розподіл пацієнтів із супутньою патологією був однаковим у групах спостереження з різними варіантами гена ACE (табл. 2).

Разом із тим у пацієнтів із генотипом II, ID та DD гена ACE виявлено статистично значущі відмінності ретинальних змін при COVID-19. Загалом під час обстеження цих хворих діагностували такі зміни сітківки й інших структур очного яблука: «cotton wool spots» (ватоподібні ексудати), звужені ретинальні судини, гемофтальм, інtrarетинальні та петехіальні крововиливи, претромбоз центральної вени сітківки або гілки центральної вени сітківки, тромбоз центральної вени сітківки або гілки центральної вени сітківки, звивистість і розширення ретинальних венул.

До клінічно значимих (супроводжувалися зниженням гостроти зору) зараховували гемофтальм, претромбоз або тромбоз центральної вени сітківки чи гілки центральної вени сітківки. До клінічно незначущих зараховували «cotton wool spots» (ватоподібні ексудати), звужені ретинальні судини, інtrarетинальні та петехіальні крововиливи, звивистість і розширення ретинальних венул.

Під час статистичної обробки даних структури й частоти ретинальних змін за даними фундускопії в пацієнтів із COVID-19 із варіантами гена ACE виявлено статистично значущі відмінності (табл. 3).

Під час статистичного аналізу за допомогою критерію χ^2 -квадрат виявлено відмінність розподілу ретинальних змін (за частотою прояву в групах) у пацієнтів із різним генотипом гена ACE ($p=0,008$). Установлено зростання ($p<0,001$) ризику прояву клінічно значимих

Таблиця 2. Клінічні характеристики груп пацієнтів залежно від варіантів гена ангіотензинперетворювального ферменту ACE, rs 4340

Показник	Група 1 з генотипом II (n=28)	Група 2 з генотипом ID (n=47)	Група 3 з генотипом DD (n=19)	P
Вік (роки)	63,5 (55–70)	64 (57,75–70)	61 (56,25–70,75)	0,831
Ураження паренхіми легень M±SD (%)	50,6±15,5	50,9±14,3	52,2±17	0,934
Рівень сатурації крові (%) (QI-QIII)	92,5 (84–96,5)	92 (88,25–96)	93 (88,25–96,75)	0,851
Швидкість потоку кисню (л/хв.) для підтримання сатурації крові на нормальному рівні (QI-QIII)	11 (8–14,5)	12 (8–17,75)	10 (8,5–16)	0,726
АТС (мм рт. ст.) (QI-QIII)	130 (125–140)	130 (125–140)	130 (130–140)	0,396
АТД (мм рт. ст.) (QI-QIII)	80 (80–90)	80 (80–90)	80 (80–90)	0,695
ЧСС (уд./хв.) M±SD	91±17,5	92,7±16,2	90,7±14,6	0,873
ЧД (др./хв.) M±SD	24,2±4,4	24,3±4,1	25,1±4,7	0,765
D-димер (QI-QIII) N – до 0,5 мкг/мл	0,66 (0,34–1,18)	0,79 (0,31–2,22)	1,09 (0,43–2,28)	0,380
Жінки (n, %)	16 (57,1)	25 (53,2)	11 (57,9)	0,916
Чоловіки (n, %)	12 (42,9)	22 (46,8)	8 (42,1)	
Супутня патологія: цукровий діабет 1 або 2 типу (n, %)	5 (17,9)	4 (8,5)	2 (10,5)	0,469
Супутня патологія: гіпертонічна хвороба (n, %)	9 (32,1)	15 (31,9)	5 (26,3)	0,891

Примітка: P – рівень значущості різниці між показниками в таблиці подано як 0,001; n – кількість; САТ – артеріальний тиск систолічний; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота серцевих скорочень; ЧД – частота дихання; N – норма.

Таблиця 3. Характеристика ретинальних змін у хворих COVID-19 залежно від генотипів за геном ACE

Показник	Абс. (%)			P	
	група 1 (ACE, генотип II), (n=28)	група 2 (ACE, генотип ID), (n=47)	група 3 (ACE, генотип DD), (n=19)		
Ретинальні зміни	немає ретинальних змін	18 (64,3) ³	30 (63,8)	8 (42,1) ¹	0,008
	«cotton wool spots» ватоподібні ексудати	3 (10,7)	5 (10,6)	1 (5,3)	
	звужені ретинальні судини	3 (10,7)	2 (4,3)	0 (0,0)	
	гемофтальм	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10,5)	
	петехіальні й інтратретинальні крововиливи	2 (7,1)	5 (10,6)	3 (15,8)	
	претромбоз ЦВС	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	
	тромбоз ЦВС	0 (0,0)	1 (2,1)	4 (21,1)	
	розширені та звивисті ретинальні судини	2 (7,1)	4 (8,5)	0 (0,0)	
Клінічно значимі РЗ	ні	28 (100,0) ³	46 (97,9) ³	12 (63,2) ^{1,2}	<0,001
	так	0 (0,0)	1 (2,1)	7 (36,8)	
Група тяжкості	1	9 (32,1)	16 (34,0)	8 (42,1)	0,960
	2	7 (25,0)	11 (23,4)	3 (15,8)	
	3	7 (25,0)	12 (25,5)	6 (31,6)	
	4	5 (17,9)	8 (17,0)	2 (10,5)	

Примітка: P – рівень значущості різниці між показниками в таблиці подано як 0,001.

Таблиця 4. Асоціація між варіантами гена ACE та ризиком виникнення клінічно значущих ретинальних змін у пацієнтів із 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		
	II+ID	-3,76 \pm 1,11	0,001	0,023 (0,003–0,21)

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

ретинальних змін у пацієнтів із генотипом DD (36,8%) порівняно з пацієнтами з генотипом II (0%) і з генотипом ID (2,1%), $p < 0,05$ (під час парного порівняння з урахуванням поправки Бонферроні). Разом із тим не виявлено відмінностей у розподілі окремих видів ретинальних проявів при COVID-19 у пацієнтів із різними генотипами гена ACE. Статистично значимої відмінності розподілу пацієнтів із різними варіантами гена ACE за групами тяжкості не виявлено ($p = 0,960$).

Також дослідили ризик виникнення клінічно значущих ретинальних змін залежно від варіантів гена ACE (табл. 4).

Виявлено зниження ($p = 0,001$) ризику виникнення клінічно значущих ретинальних змін для генотипів II або ID, ВШ=0,023 (95% ДІ 0,003–0,21) порівняно з генотипом DD.

На рисунку 1 наведено криву операційних характеристик моделі прогнозування ризику виникнення клінічно значущих ретинальних змін у пацієнтів із COVID-19 залежно від варіанта гена ACE.

Площа під кривою операційних характеристик $AUC = 0,87$ (95% ДІ 0,78–0,93), що свідчить про сильний зв'язок виникнення клінічно значущих ретинальних змін у пацієнтів із COVID-19 із варіантами гена ACE, чутливість тесту становить 87,5% (95% ДІ 47,3%–99,7%), специфічність – 86,0% (95% ДІ 76,9%–92,6%).

Обговорення

Надання кваліфікованої офтальмологічної допомоги при хронічних захворюваннях сітківки в умовах пандемії COVID-19 має низку особливостей [16]. Сьогодні доведено, що перебіг COVID-19 і наявність ускладнень у разі цього захворювання багато в чому залежить від експресії варіантів багатьох генів і молекулярно-генетичні дослідження можуть полегшити виникнення ускладнень цієї інфекційної хвороби, що включає й ускладнення органа зору, і запобігти їм.

Якщо розглядати варіанти гена ACE в контексті не лише зв'язку з важкістю перебігу COVID-19, а й із можливістю виникнення судинних ускладнень у разі цієї інфекції, то таких даних в опрацьованій нами літературі не знайдено. На нашу думку, ці кореляційні зв'язки є логічними, адже рецептори до ангіотензинперетворювального ферменту розповсюджені переважно в паренхімі легень, нирок та ендотелії стінок судин [10, 11]. Отже, проведені нами попередні дослідження, які виявили статистично достовірний зв'язок між важкістю перебігу COVID-19 і вираженістю й різно-

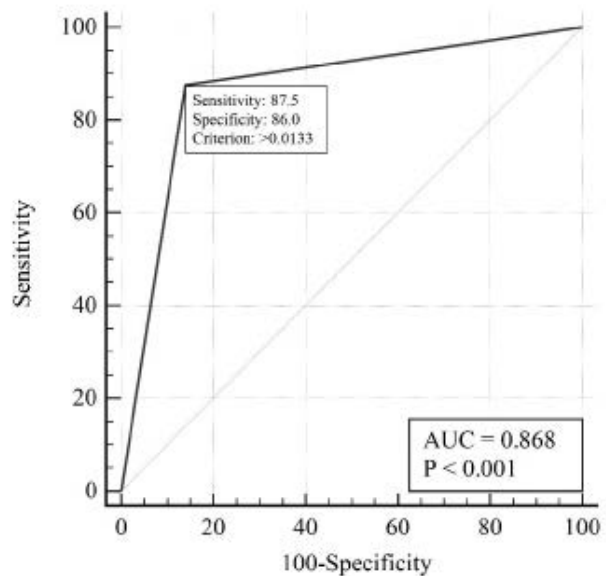


Рис. 1. ROC-крива моделі прогнозування ризику виникнення клінічно значущих ретинальних змін у пацієнтів із COVID-19 і генотипом DD

манітністю ретинальних змін [13], наштовхнули нас на пошук взаємозв'язку варіантів гена ACE та наявності ретинальних змін у пацієнтів із COVID-19 як прояву позатегневих судинних ускладнень. Цей пошук дав позитивні результати.

З патогенетичного погляду ангіотензинперетворювального фермент сприяє перетворенню ангіотензину I у вазоконстриктор ангіотензин II, який звужує судини, підвищує артеріальний тиск [17]. Як ми вже зазначали вище, вірус COVID-19 потрапляє в клітину через взаємодію з рецепторами ACE [9], які, у свою чергу, знаходяться в багатьох клітинах і тканинах організму, зокрема в ендотелії судин [10, 11] і клітинах сітківки [18, 19].

Розглядаючи вплив варіантів гена ACE на активність вазоконстрикції та підвищення артеріального тиску, маємо такі результати: алель D поліморфізму I/D гена ACE асоційована з підвищеними рівнями АПФ у сироватці крові та тканинах, збільшенням продукції ангіотензину II, скороченням періоду напіврозпаду брадикініну [20]. Поліморфізм інсерції/делеції становив 47% загальної фенотипічної дисперсії АПФ у сироватці крові, виявляючи, що цей поліморфізм гена ACE є головним, який визначає концентрацію АПФ у сироватці крові [21]. Також найвища концентрація АПФ у

сироватці крові спостерігалася в групі DD (майже в 1,5 раза більше, ніж у генотипів ID та II відповідно), вона була найнижчою в групі II [22]. Варіант DD гена ACE зустрічався в пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією частіше, ніж варіант II та ID [23]. Тож варіант DD гена ACE свідчить про схильність індивідумів до системної артеріальної гіпертензії [24, 25]. Також є дані, що варіант DD гена ACE статистично достовірно пов'язаний із інсультами головного мозку в пацієнтів як наслідку підвищеного артеріального тиску [26]. Існують дані, що варіант DD гена ACE має статистично достовірну кореляцію з появою і прогресуванням у пацієнтів мікрокрововиливів у головному мозку [27]. Якщо розглядати вищенадані дані в контексті виявлення клінічно значимих ретинальних змін при COVID-19, то можливий механізм їх виникнення полягає у вияві варіанта DD гена ACE як прямого вазоконстриктора через активацію ангіотензину II. Як результат – створюються умови максимального звуження судин, підвищення системного артеріального тиску й максимальної гіпоксії тканин по всьому організму й у сітківці ока зокрема. Варто зазначити, що вазоконстрикція спричиняє гіпоксію тканин сітківки та її набряк. У свою чергу, набряк є одним із факторів, який зумовлює ушкодження тканини сітківки, наслідком чого є функціональні порушення [28]. Вищенаведений механізм дії сприяє виникненню претромбозу, тромбозу ЦВС і гемофтальму.

Як уже зазначено вище, вірус COVID-19 потрапляє в клітину через взаємодію з рецепторами ACE [9], а в клітини сітківки, зокрема, через одночасну взаємодію з рецепторами ACE та CD147/базигіну [18]. Крім того, є дані про наявність у сітківці клітинних рецепторів (клітини Мюллера, гангліонарні клітини, пігментний епітелій, мікросудини сітківки) до різних ланок ренін-ангіотензинової системи (ACE, ACE2, проренінові й ангіотензиногенів рецептори) [18]. Зокрема, є теж дані про наявність ACE/ACE2 рецепторів в органах клітин пігментного епітелію та гангліонарних клітинах сітківки (у лабораторних умовах препарати людських органодів сітківки отримано з індукованих плюрипотентних стовбурових клітин), які в умовах *in vitro* сприйнятливі до зараження псевдовірусом COVID-19 [29]. Також цікавим є факт, що експресія ACE/ACE2 зростає від рогівки до сітківки, сьогодні це починають розглядати як ще один шлях поширення вірусу в глибинні структури сітківки, зорового нерва та зорового шляху [19]. За останніми даними, як ACE-2, так і TMPRSS2 сильно експресуються в сітківці людини, і нещодавня серія випадків із 3 пацієнтів виявила білки S і N COVID-19 за допомогою імунофлуоресцентної мікроскопії в ендотеліальних клітинах судин сітківки, імовірно, що містять вірусні частинки [30]. Можливо, така тропність вірусу до клітин сітківки пояснює наявність статистично значущих відмінностей розподілу ретинальних змін у пацієнтів із різними варіантами гена ACE.

Отже, усі наведені вище дані, на нашу думку, можуть пояснювати виникнення такої різноманітності змін у сітківці при COVID-19. Додатковим фактором, який сприяє виникненню значущих змін, є підвищення активності ангіотензинперетворювального ферменту в пацієнтів із варіантом DD гена ACE, який збільшує спазм судин і призводить до гіпоксії тканин.

Заключення. Таким чином, у пацієнтів із генотипом DD за геном ACE в разі захворювання на COVID-19 ризик виникнення клінічно значимих ретинальних змін вищий, ніж у пацієнтів із варіантами II та ID за геном ACE ($p < 0,001$).

Література

1. Kim Y-C, Jeong B-H. Strong correlation between the case fatality rate of COVID-19 and the rs6598045 single nucleotide polymorphism (SNP) of the interferon-induced transmembrane protein 3 (IFITM3) gene at the population-level. *Genes (Basel)* [Internet]. 2020;12(1):42.
2. Aladawy SA, Adel LA, Abdel Salam SA, Raafat RH, Khattab MA. Polymorphism in promotor region of IL6 gene as a predictor for severity in COVID -19 patients. *Egypt J Immunol* [Internet]. 2022;29(2):1–9.
3. Ponti G, Pastorino L, Manfredini M, Ozben T, Oliva G, Kaleci S, et al. COVID-19 spreading across world correlates with C677T allele of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene prevalence. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2021;35(7).
4. Magusali N, Graham AC, Piers TM, Panichnantakul P, Yaman U, Shoai M, et al. A genetic link between risk for Alzheimer's disease and severe COVID-19 outcomes via the OAS1 gene. *Brain* [Internet]. 2021;144(12):3727–41.
5. Deb P, Zannat K-E-, Talukder S, Bhuiyan AH, Jilani MSA, Saif-Ur-Rahman KM. Association of HLA gene polymorphism with susceptibility, severity, and mortality of COVID-19: A systematic review. *HLA* [Internet]. 2022;99(4):281–312.
6. Tomita Y, Ikeda T, Sato R, Sakagami T. Association between HLA gene polymorphisms and mortality of COVID-19: An *in silico* analysis. *Immun Inflamm Dis* [Internet]. 2020;8(4):684–94.
7. Amoroso A, Magistroni P, Vespasiano F, Bella A, Bellino S, Puoti F, et al. HLA and ABO polymorphisms may influence SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity. *Transplantation* [Internet]. 2021;105(1):193–200.
8. Janssen R, Walk J. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) gene polymorphism as determinant of differences in Covid-19-related disease severity. *Med Hypotheses* [Internet]. 2020;144(110218):110218.
9. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020;579(7798):270–3.
10. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1033–4.
11. Kumar M, Al Khodor S. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *J Transl Med* [Internet]. 2020;18(1).

12. **Invernizzi A, Torre A, Parrulli S, Zicarelli F, Schiuma M, Colombo V, et al.** Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020;27(100550):100550.
13. Order of the Ministry of Health of Ukraine of March 28, 2020 No. 722, <https://www.dec.gov.ua/mtd/koronavirusna-hvoroba-2019-covid-19/>
14. Clinical management of patients with COVID-19 "live" clinical guideline from 2021, <https://www.dec.gov.ua/mtd/koronavirusna-hvoroba-2019-covid-19/>
15. **Rosokha, Fishchuk Z, Pokhylko L, Yu VI., Tsvirenko Ch, Kovtun S, et al.** The deletion variant of the CCR5 gene (rs333) but not the ACE gene (rs4340) is associated with long-term respiratory support in patients with COVID-19 pneumonia. *UkrainianMedicalJournal*. 2020; 6(140). 1-5.
16. Management of patients with chronic retinal diseases in the current conditions of the COVID-19 pandemic in the world and in Ukraine. *Oftalmol Zh* [Internet]. 2021;91(2):82-4.
17. **Aghsaiefard Z, Alizadeh R.** The role of angiotensin-converting enzyme in immunity: Shedding light on experimental findings. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* [Internet]. 2022;22(1):6-14.
18. **Li Y-P, Ma Y, Wang N, Jin Z-B.** Eyes on coronavirus. *Stem Cell Res* [Internet]. 2021;51(102200):102200.
19. **Hill JM, Clement C, Arceneaux L, Lukiw WJ.** Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) expression in the aged brain and visual system. *J Aging Sci*. 2021;9(Suppl 7).
20. **Woods DR, Humphries SE, Montgomery HE.** The ACE I/D polymorphism and human physical performance. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2000;11(10):416-20.
21. **Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F.** An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* [Internet]. 1990;86(4):1343-6.
22. **Mohammadi, F., Shahabi, P., Zabani, S.,** Insertion/Deletion Gene Polymorphism and Serum Level of Angiotensin Converting Enzyme. *TANAFOS (Respiration)*, 2008; 7(2(spiring)): 18-22.
23. **Patel DD, Parchwani DN, Dikshit N, Parchwani T.** Analysis of the pattern, alliance and risk of rs1799752 (ACE I/D polymorphism) with essential hypertension. *Indian J Clin Biochem* [Internet]. 2022;37(1):18-28.
24. **Pinheiro DS, Santos RS, Jardim PCBV, Silva EG, Reis AAS, Pedrino GR, et al.** The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(8):e0221248.
25. **Liu M, Yi J, Tang W.** Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* [Internet]. 2021;22(1):147032032199507.
26. **Goyal A, Saluja A, Saraswathy KN, Bansal P, Dhamija RK.** Role of ACE polymorphism in acute ischemic stroke. *Neurol India* [Internet]. 2021;69(5):1217-21.
27. **Yoon CW, Kim J, Suh YJ, Kim BC, Youn YC, Jeong JH, et al.** Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and the progression of cerebral microbleeds. *Front Neurol* [Internet]. 2023;14.
28. **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* [Internet]. 2022;47(7):1043-9.
29. **Ahmad Mulyadi Lai HI, Chou S-J, Chien Y, Tsai P-H, Chien C-S, Hsu C-C, et al.** Expression of endogenous angiotensin-converting enzyme 2 in human induced pluripotent stem cell-derived retinal organoids. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(3):1320.
30. **Hu K, Patel J, Swiston C, Patel BC.** Ophthalmic Manifestations of Coronavirus (COVID-19). 2022 May 24. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.

Автори висловлюють глибоку вдячність В.Г. Гур'янову за надану допомогу під час статистичної обробки даних.

Відомості про авторів та розкриття інформації

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

Внесок кожного автора в роботу: Гуцалюк К. М. – розроблення концепції, проектування, збирання даних, аналіз та інтерпретація даних, підготовка рукопису; Россоха З. І. – проведення досліджень, аналіз та інтерпретація даних; Скальська Н. Ю. – збирання даних, аналіз та інтерпретація даних, рецензування; Ульянова Н. А. – розроблення концепції, проектування, збирання даних, аналіз та інтерпретація даних, рецензування.

Відмови від відповідальності: висловлені у поданій статті думки є власними думками авторів, а не офіційними позиціями установи.

Джерела підтримки: відсутні.

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

Абревіатури: ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція; ЦВС – центральна вена сітківки; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота серцевих скорочень; ЧД – частота дихання; АСЕ – angiotensin-converting enzyme.

Надійшла 02.09.2023