

Съдово-циркулаторни заболявания на ретината, асоциирани с прекаран Ковид-19- клинични случаи

Т. Кирова, А. Калайджиев, Л. Войнов

Клиника по Очни болести, Катедра по очни болести, ушно-носно-гърлени болести и орална хирургия, Военномедицинска академия, София

Vascular and circulatory diseases of the retina associated with spent Covid-19- clinical cases

T. Kirova, A. Kalaydzhiev, L. Voynov

Clinic of Ophthalmology, Department of Ophthalmology, Otorhinolaryngology and Oral Surgery, Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Въведение: Коронавирусното заболяване 2019 засегна повече от 130 милиона души от началото на епидемията. По време на пандемията се установи, че вирусът на тежкия остър респираторен синдром (SARS-CoV-2), причинява ендотелна дисфункция на малките кръвоносни съдове и може да доведе до късни очни усложнения, като остра непроходимост (оклузия) на централната ретинна артерия и нейните клонове, оклузия на венозните съдове на ретината, централна серозна ретинопатия, папилофлебит, предна исхемична оптикопатия, увеит и невроретинит.

Цел на настоящото изследване е да се повиши осведомеността относно риска за развитие на остри съдово-циркулаторни заболявания на ретината, асоциирани с преболедуван COVID-19.

Ключови думи: COVID-19, ендотелна дисфункция, съдово-циркулаторни заболявания, тромбоза

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus disease 2019 has affected more than 130 million people since the outbreak. During the pandemic, the severe acute respiratory syndrome virus (SARS-CoV-2) was found to cause endothelial dysfunction of small blood vessels and can lead to late ocular complications such as acute occlusion of the central retinal artery and its branches, occlusion of the venous vessels of the retina, central serous retinopathy, papillophlebitis, anterior ischemic opticopathy, uveitis and neuroretinitis.

The aim of the present study was to raise awareness of the risk of developing acute retinal vascular disease associated with COVID-19.

Key words: COVID-19, endothelial dysfunction, vascular diseases, thrombosis

ВЪВЕДЕНИЕ

Вирусът SARS-CoV-2 от 2019 година, който мълниеносно завладя света в началото на 2020 г. и постави човешката популация пред поредното изпитание се превърна в глобална пандемия и продължава да бъде изучаван^{1/}. Вече е известно, че той причинява не просто респираторно заболяване, а може да засегне всички органи и системи. Ново проучване, публикувано в списание EClinicalMedicine, открива, че SARS-CoV-2 атакува микросъдовете на ретината. Екип от учени от италиански център по инфекциозни болес-

сти се е заел с изследване на интравитални, микроваскуларни промени сред пациенти болни или преболедували скоро COVID-19. Те биват проследени в рамките на 30 дни от началото на симптомите. Екипът провежда фундоскопии сред пациенти, приети в инфекциозни отделения, изключвайки от проучването си пациенти страдащи от ретинопатии, както и такива в интензивни отделения. Открито е, че сред всички 54 пациенти се виждат ретинални хеморагии, петна тип влажни ексудати, дилатация на венулите и тортуозни съдове. В статията си учените обобщават „Открихме, че измененията в очните дъна корелират с тежестта

на прекараната инфекция“/2,3/. Проучванията в тази насока все още продължават.

Предполага се, че патофизиологията на коронавирусната инфекция се състои от две фази – първична инфекция с активна вирусна репликация и бърз имунен отговор и вторична фаза, вероятно свързана с автоимунни процеси /2,8/. Проучване на Сим и сътр. върху 108 пациенти с положителни назофарингеални проби за SARS-CoV-2 открива, че 11.6% демонстрират ретинални изменения, включително микрохеморагии, тортуозитет на съдовете и влажни ексудати с хиперрефлексивни плаки на границата между ганглийно-клетъчния и вътрешния плексиформен слой, без връзка със симптоматичния или асимптоматичния клиничен ход на респираторното заболяване/5,6/. Лечението на COVID-19 също може да окаже влияние върху очните тъкани. Продължителната позиция „по корем“ на пациенти в интензивни отделения, може да доведе до орбитален компартмент синдром, хеморагична активност на очната повърхност или в ретината /7/. Високите дози кортикостероиди, употребявани при лечението на COVID-19, също могат да влошат очния статус най-често с повишаване на вътреочно-то налягане и формиране на катаракта/3,4/. Нашият опит с лечението на очните усложнения на COVID-19 демонстрира голяма вариабилност на патологичните състояния, която е ясно демонстрирана с представените три клинични случая.

ЦЕЛ

Целта на настоящото проучване е да се повиши осведомеността за възможни очни патологии, като късни последици на прекаран COVID-19.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Патофизиологията на инфекцията с вирусът SARS-CoV-2 може да се раздели на остра фаза с активна вирусна репликация и първичен имунен отговор и вторична фаза с автоимунни феномени, включително тежко протичаща цитокинова буря.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ 1

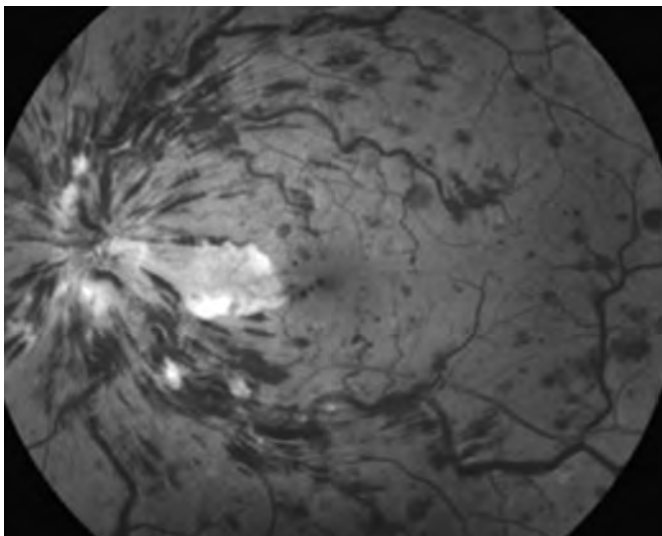
Касае се за мъж на 61-годишна възраст с анамnestични данни за артериална хипертония, неинсулинозависим захарен диабет с 10-годишна давност, както и прекаран COVID-19 през месец декември 2020г. Два месеца по-късно съобщава за рязко намаление на

зрението на дясното око. При прегледът се установи зрение на дясно око VOD = 0.01, а на ляво око VOS = 0.6. Вътреочното налягане е нормално (TOD = 19mm Hg, TOS = 20mm Hg). Предният очен сегмент е без патологични изменения. Наличен е релативен аферентен зеничен дефект вдясно. На фундоскопия в дясното око се откри туортуозност и разширение на всички клонове на централната ретинна вена, точковидни и щриховидни хеморагии във всички квадранти на ретината, най-изразени в периферията (Фиг.1).

Лявото око е без патологични изменения. От проведената флуоресцеинова ангиография се наблюдава дифузна хиперфлуоресценция на папилата с блокирана флуоресценция в зоната на хеморагиите и импрегнация на сухите ексудати (Фиг. 2). Доплер-ехографското изследване на а. и в. ophthalmica не показват сигнификантно намалена циркулация по хода v.c.r. Ядрено-магнитният резонанс (Магнитно-резонансната томография) на главния мозък и орбитите, както и разширените лабораторни показатели са без отклонения. Поставена бе диагноза остра стволова тромбоза на v.c.r. Чрез оптична кохерентна томография се обективизира наличният макулен едем (Фиг.2). Поставена е диагноза стволова оклузия на vena centralis retinae, едемен тип. Проведено е лечение с Пентоксифил, Фраксипарин, Детралекс, Манитол 10%, а в по-късните фази се приложи интравитреален анти-VEGF препарат. Въпреки подобрението в обективните признаци зрението остана намалено.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ 2

Касае се за 68-годишна жена с оплаквания от замъглено зрение на двете очи от няколко дни. Съобщава за доказан чрез полимеразоверижна реакция (PCR) COVID-19 преди 1 месец. Зрителната острота е 0.3 в дясното око и движение на ръка пред окото на лявото око. Изследването на предния очен сегмент показва начални нуклеарни катаракти и в двете очи. Наблюдава се релативен аферентен зеничен дефект в лявото око. Изследването на очното дъно е без особености в дясното око и демонстрира неясни граници, хиперемия и оток на левия ДЗН с перипапиларни хеморагии. От лабораторните показатели се наблюдават завишени D-димер (2.37mg/L) и CRP (14.9 mg/L). Доплер-ехографско изследване на каротидните артерии показва тежка стеноза на лявата каротидна бифуркация и множество нестабилни плаки. Поставена е



Фигура 1 Фундоскопия на дясното око - показва картина на остра стволва тромбоза на в.с.г.; Клиника по Очни болести - ВМА-София;

диагноза предна исхемична оптикопатия. Лечението включва пентоксифилин, метилпреднизолон и фраксипарин. Наблюдава се постепенно подобрене на отока на ДЗН, но зрителната острота остава ниска. В този случай възпалителните промени, свързани с коронавирусната инфекция, действат синергично с подлежащите съдови изменения.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ 3

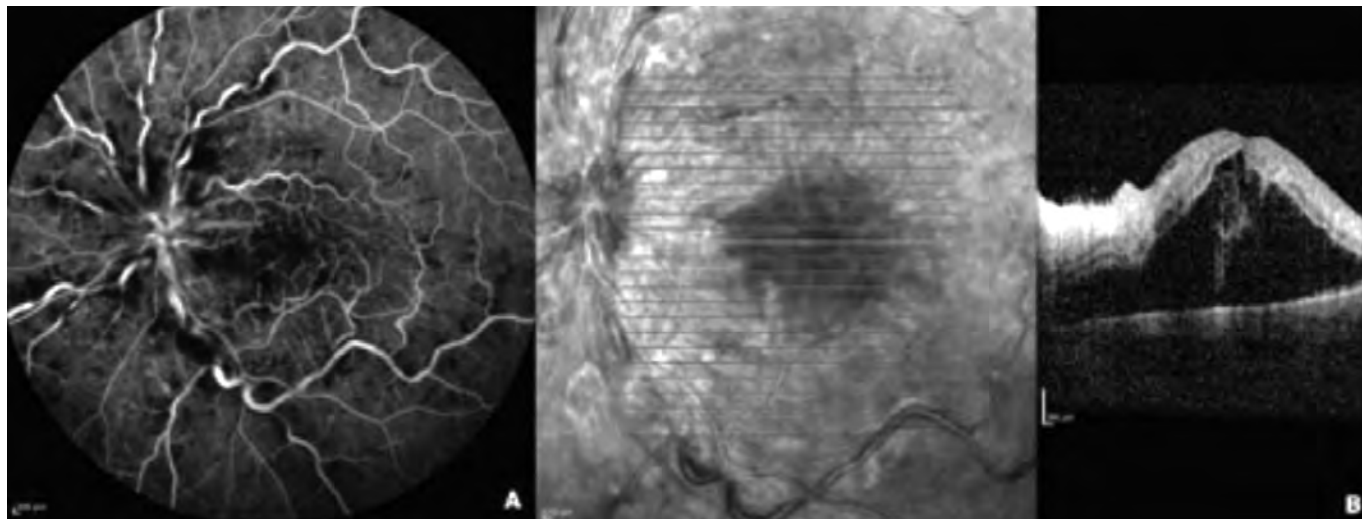
Касае се за жена на 36 год., при която има анамнестични данни за безсимптомна COVID19 инфекция

през януари 2021 г. Съобщава за рязко намаление на зрението на двете очи на 25.02.2021г. При прегледа се установява зрителна острота на дясното око $VOD = 0,3-0,4$ с $-1,75$ dsph и на лявото око $VOS=0,06$ н.к. Вътреочното налягане е нормално. Предният очен сегмент е спокоен, без особености. В стъкловидното тяло се установяват белезникави опакитати. Офталмоскопски се откриват белезникави участъци на исхемия фовеоларно и перимакуларно, белезникави маншонни периваскуларно, влажни ексудати, точковидни и щриховидни интравитреални хеморагии (фиг.3). Флуоресцеиновата ангиография показва васкулитни промени с оклузия на малките и големите артериални и венозни съдове.

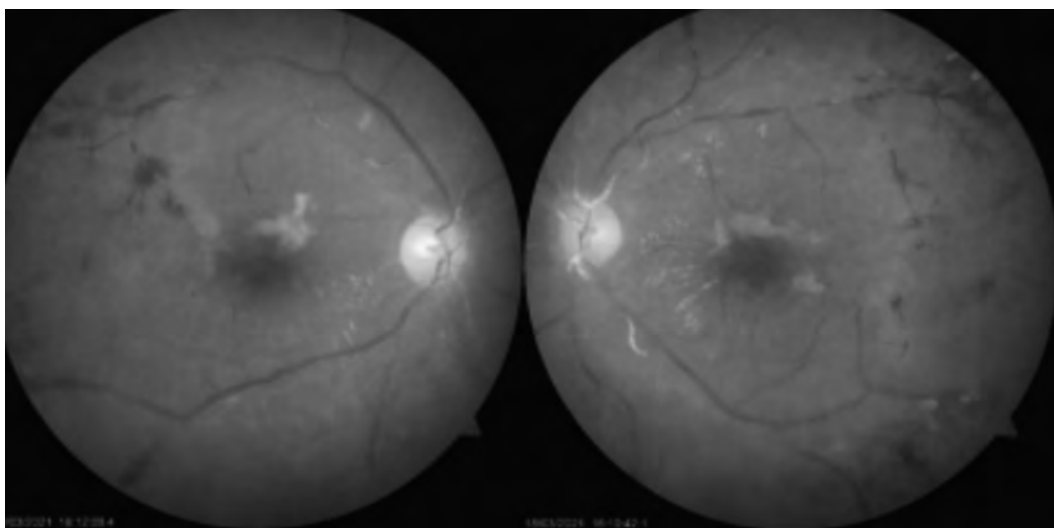
Лабораторните изследвания, както и антинуклеарните, антифосфолипидни антитела са в референтни стойности. Започна се лечение с Преднизолон 60 mg дневна доза и антикоагулант. Десет дни по-късно зрението на дясното око е $VOD = 0,6$ с $-1,75$ d Sph, а на лявото $VOS=0,1$ н.к. Обективно се наблюдава намалена площ на зоните от ретината с белези на исхемия.

ОБСЪЖДАНЕ

Докато пандемията COVID-19 продължава да засяга целия свят, учените изследват ефектите от COVID-19 върху множество системи. Въпреки че коронавирусът най-често причинява остър респираторен дистрес синдром, при някои пациенти се съобщава за остри съдови инциденти на ретината скоро след преболе-



Фигура 2 А- ФА на дясно око; В- ОСТ на дясното око



Фигура 3. Фундоскопия на двете очи;

дуване от COVID-19.

Редица изследвания установяват, че вирусът трябва да се свърже с рецептора на ангиотензин-конвертиращия ензим 2 (ACE2), за да може да инфектира клетките гостоприемници. В експериментално проучване е показано наличието на ACE2 рецептора в цилиарното тяло, ретината, стъкловидното тяло и тялото на вътрешния ядрен слой, 11 което показва, че вирусът може да се появи в очната тъкан. Това установяват в своето проучване Казагранде и колеги/11/, открили вируса в ретината на починал човек с потвърден COVID-19. В допълнение, Marinho и колеги/12/ съобщават за наличие на характерни особености в оптичната кохерентна томография на ретината (ОСТ) и ангиография с оптична кохерентна томография (ОСТ-А) на 12 пациента с COVID-19. В тяхното проучване всички пациенти са имали хиперрефлексивни лезии на нивото на ганглийната клетка и вътрешните плексиформни слоеве, които са по-изпъкнали в папиломакуларния сноп и в двете очи в ОСТ изображенията, като някои от пациентите имаха влажни ексудати и микрохеморагии в ретината. Проспективно кохортно проучване проведено в университетските болници в Женева (HUG), Швейцария, в сътрудничество с Центъра за клинични изследвания на очите Адолф де Ротшилд (CERC)/13/, разглежда ретиалните прояви при пациенти с COVID-19. Основната цел на проучването е да оцени наличието на лезии на ретината при пациентите, заразени с COVID-19, както и да се оцени връзката между аномалиите на ретината и клиничните характеристики на пациентите.

Тези проучвания потвърдиха, че инфекцията с

COVID-19 може да засегне слоевете на ретината на пациентите.

Имайки предвид тези резултати, ние имахме за цел да проучим дали COVID-19 засяга съдовата структура на ретината. Наличните данни доказват, че SARS-CoV-2 може да доведе до хиперкоагулобилитет с усложнения като белодробен тромбемболизъм, дълбоки венозни тромбози, исхемични мозъчни инсулти и миокарден инфаркт. Хиперкоагулабилитетът и хипоксемията по време на COVID-19 могат да действат синергично с налични предразполагащи фактори и да доведат до декомпенсация на съдовата авторегулация. Карбоксипептидазният рецептор, свързан с ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE2), като таргет за SARS-CoV-2 е обилно експресиран в ретината и хориоидеята/9/. При коронавирусната инфекция е възможно отговорът на NK клетките и Т-клетките да е потиснат, с характерна лимфопения, което води до дисбаланс между проинфламаторните и имунорегулаторните механизми/10/. Това би могло да обясни реактивацията на херпес вируси и възникване на увеит.

В основата на патогенезата на исхемичните състояния на зрителния нерв са нарушения в кръвоснабдяването. Хиперкоагулабилитетът и хипоксемията по време на COVID-19 могат да действат синергично с лични предразполагащи фактори и да доведат до декомпенсация на съдовата авторегулация.

В това проучване също така се установи връзка между лезиите на ретината и анамнезата за диабет, артериална хипертония и затлъстяване. Тези съпътстващи заболявания могат да бъдат сериозен рисков

фактор не само за съдовете на ретината, но и за хемодинамиката на мозъка и други органи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенезата и клиничните прояви на COVID-19 все още са обект на подробно изучаване. Необходими са още проучвания за доказване на връзката между COVID-19 и наблюдаваните очни патологични състояния, които да уточнят ролята на синергичното действие между свързаните с коронавируса реологични и имунологични промени и рискови фактори като артериална хипертония и захарен диабет/8/. COVID-19 може да доведе до поява на сериозни, късни очни усложнения, като остра непроходимост на артериалните и венозни съдове на ретината, възпалителни заболявания на съдовете на ретината, остър макулен едем, остър хориоретинит и други. Навременното разпознаване, тестване и подходящо лечение могат да предотвратят увреждащи зрението усложнения, както и разпространението на вируса.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Wong NA, Saier MH Jr. The SARS-Coronavirus Infection Cycle: A Survey of Viral Membrane Proteins, Their Functional Interactions and Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(3):1308. Published 2021 Jan 28. doi:10.3390/ijms22031308
2. Hooper LC, Chin MS, Detrick B, Hooks JJ. Retinal degeneration in experimental coronavirus retinopathy (ECOR) is associated with increased TNF- α , soluble TNFR2 and altered TNF- α signaling. *J Neuroimmunol.* 2005; 166(1-2):65-74. doi:10.1016/j.jneuroim.2005.05.018
3. Zhou Y, Duan C, Zeng Y, et al. Ocular findings and proportion with conjunctival SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. *Ophthalmology.* 2020. doi:10.1016/j.ophtha.2020.04.028.
4. Lecler A, Cotton F, Lersy F, et al. SFNR's COVID Study Group. Ocular MRI Findings in Patients with Severe COVID-19: A Retrospective Multicenter Observational Study [published online ahead of print, 2021 Feb 16]. *Radiology.* 2021; 204394. doi:10.1148/radiol.2021204394
5. Sim R, Cheung G, Ting D, et al. Retinal microvascular signs in COVID-19 [published online ahead of print, 2021 Mar 19]. *Br J Ophthalmol.* 2021; bjophthalmol-2020-318236. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-318236
6. Gupta A, Dixit B, Stamoulas K, Akshikar R. Atypical bilateral acute retinal necrosis in a coronavirus disease 2019 positive immunosuppressed patient. *Eur J Ophthalmol.* 2020 Nov 22:1120672120974941. doi: 10.1177/1120672120974941
7. Tisdale AK, Chwalisz BK. Neuro-ophthalmic manifestations of coronavirus disease 19. *Curr Opin Ophthalmol.* 2020 Nov; 31(6):489-494. doi: 10.1097/ICU.0000000000000707
8. ОЧНИ ПРОЯВИ ПРИ COVID-19 – КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ И ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА А. Оскар1, Я. Здравков1, Р. Христова1, Г. Марков1, А. Георгиева2, Л. Шахинян2, К. Телбизова2, М. Методиева2, Г. Цветкова1, И. Петкова, БЪЛГАРСКИ ОФТАЛМОЛОГИЧЕН ПРЕГЛЕД, 2021, 65, бр. 2
9. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Jul; 191:145-147.
10. Yang L, Liu S, Liu J, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5(1):128. doi:10.1038/s41392-020-00243-2
11. Casagrande M, Fitzek A, Püschel K, et al. Detection of SARS-CoV-2 in human retinal biopsies of deceased COVID-19 patients. *Ocul Immunol Inflamm* 2020; 28: 721–725. [PubMed] [Google Scholar]
12. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, et al. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1610. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
13. Riotto, E.; Mégevand, V.; Mégevand, A.; Marti, C.; Pugin, J.; Stangos, A.N.; Marconi Archinto, L.; Sunaric Mégevand, G. Retinal Manifestations in Patients with COVID-19: A Prospective Cohort Study. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 1828. <https://doi.org/10.3390/jcm11071828>

Адрес за кореспонденция:
Д-р Танислава Кирова
Клиника по очни болести
Военномедицинска академия
Бул. „Георги Софийски“ 6
София 1000, България
E-mail: tanislava.kirova@gmail.com

Address for correspondence:
Dr.Tanislava Kirova
Clinic of ophthalmology
Military Medical Academy
Bldv“ Georgi Sofiiski“ 6
Sofia-1000, Bulgaria
E-mail: tanislava.kirova@gmail.com