

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ ОЧНИХ ХВОРОБ І ТКАНИННОЇ  
ТЕРАПІЇ ім. В.П. ФІЛАТОВА НАМН УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна  
наукова праця на  
правах рукопису

**Гуцалюк Катерина Миколаївна**

УДК: 617.735-06:616.98:578.834.1[COVID-19]-07

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**СТРУКТУРА ТА ЧАСТОТА РЕТИНАЛЬНИХ ЗМІН У ПАЦІЄНТІВ З**  
**РІЗНИМ КЛІНІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ COVID-19**  
в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»  
за спеціальністю 222 «Медицина»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

\_\_\_\_\_ Гуцалюк К. М.

(підпис)

Науковий керівник: Ульянова Надія Анатоліївна, доктор медичних наук,  
професор

Одеса – 2025

## АНОТАЦІЯ

*Гуцалюк Катерина Миколаївна* Структура та частота ретинальних змін у пацієнтів з різним клінічним перебігом COVID-19

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 - «Медицина» – ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», Одеса, 2025.

Діагностика офтальмологічних змін та змін на очному дні під час гострої фази захворювання на COVID-19 та у пост-ковідному періоді являють собою актуальну задачу офтальмології. Беручи до уваги патогенез даного захворювання, COVID-19 є одним з найпоширеніших тригерів судинних змін усіх органів та систем організму людини, де орган зору не є виключенням. Коагулопатичні та тромбемболічні ускладнення включають в себе наступні офтальмологічні прояви: ватоподібні ексудати по ходу ретинальних судин, звужені ретинальні судини, розширені та звивисті ретинальні венули, інтраретинальні крововиливи, гемофтальм, ПОН, ЦВС, оклюзія ЦВС. Оскільки, при COVID-19 найбільш суттєвими є зміни судин мікроциркуляторного русла, актуальним є пошук ретинальних маркерів, які могли б свідчити про важкість перебігу судинних розладів при даній патології, при встановленні кореляційного зв'язку між кількома факторами, що впливають на клінічний перебіг COVID-19, зокрема, похідний стан судин дрібного калібру та генетичнодетерміновані (ген ACE) особливості тонуусу судин.

Мета дослідження: підвищити ефективність діагностики ретинальних змін при COVID-19, шляхом вивчення морфометричних та морфологічних особливостей сітківки та хоріоїдеї за даними фундусскопії та оптичної когерентної томографії-ангіографії у пацієнтів в залежності від важкості перебігу захворювання, метаболічного статусу та наявності поліморфізму гену ангіотензинперетворюючого ферменту.

Під час виконання дисертаційної роботи, використовувалися наступні методи дослідження: офтальмологічні – для оцінки зорових функцій та стану сітківки, зокрема ОКТ-патернів, при різних ковід-індукованих ретинальних змінах; генетичні – для визначення ефектів впливу варіантів гену *ACE* (rs 4340) на ризик виникнення ретинальних змін; лабораторні – для встановлення ступеня важкості перебігу COVID-19; статистичні – для визначення значущості виявлених відмінностей в групах порівняння.

Дослідження складалося з чотирьох етапів. На першому етапі досліджували особливості структури та розподілу офтальмологічних та ретинальних змін у пацієнтів з різним клінічним перебігом COVID-19. На другому етапі досліджували взаємозв'язки між офтальмологічними та ретинальними змінами при COVID-19 та метаболічним статусом пацієнтів. На третьому етапі роботи вивчали вплив різних варіантів гену *ACE* на виникнення офтальмологічних та ретинальних змін при COVID-19. На четвертому етапі вивчали морфометричні та морфологічні зміни сітківки та хоріоїдеї за даними ОКТ-А у пацієнтів з COVID-19 після одужання. Клінічні спостереження проведені на базі Офтальмологічного центру КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради», під спостереженням знаходились 117 пацієнтів з різною важкістю перебігу COVID-19.

В роботі вперше надано характеристику структури і частоти ретинальних змін у пацієнтів з різним клінічним перебігом COVID-19; з'ясовано особливості ретинальних змін при варіабельності показників метаболічного статусу у пацієнтів з різним клінічним перебігом COVID-19; описано структуру та частоту ретинальних та офтальмологічних змін у пацієнтів з COVID-19, залежно від поліморфізму гену ангіотензинперетворюючого ферменту; наведено структуру і частоту ретинальних змін при COVID-19 за даними фундускопії та ОКТ-ангіографії у пацієнтів в пост-ковідному періоді; обґрунтовано значення ретинальних маркерів для прогнозу перебігу захворювання.

Наше дослідження показало, що різні ретинальні зміни мають зв'язок з різним за важкістю перебігом COVID-19. У групі 1 (вкрай важкий перебіг COVID-19) достатньо часто зустрічаються ватоподібні ексудати (8,8%), звужені ретинальні судини (8,8%), петехіальні та інтратретинальні крововиливи (23,5%), оклюзія центральної вени сітківки (ЦВС) або гілки ЦВС (8,8%), звивистість та розширення ретинальних венул (11,8%), гемофтальм (5,9%), ПОН (2,9%). У групі 2 (важкий перебіг COVID-19) наявні ватоподібні ексудати (11,5%), звужені ретинальні судини (7,7%), петехіальні та інтратретинальні крововиливи (7,7%), звивистість та розширення ретинальних венул (7,7%). У групі 3 (перебіг COVID-19 середньої важкості з некомпенсованою супутньою патологією) були виявлені ватоподібні ексудати (10,0%) та оклюзія ЦВС або гілки ЦВС (3,3%). У групі 4 (перебіг COVID-19 середньої важкості з компенсованою супутньою патологією) серед ретинальних патологічних змін були виявлені випадки звужених ретинальних судин (11,1%) та звивистих і розширених ретинальних венул (29,6%).

Усі ретинальні та офтальмологічні зміни були розділені на клінічно значимі (ті, що спричиняли зниження гостроти зору) та клінічно незначимі (безсимптомні для пацієнта). До клінічно значимих змін були віднесені оклюзія ЦВС або гілки ЦВС, ПОН, гемофтальм; до клінічно незначимих зарахували ватоподібні ексудати, звужені ретинальні судини, петехіальні та інтратретинальні крововиливи, звивистість та розширення ретинальних венул.

Щодо клінічно значимих ретинальних змін, то вони відсутні у групі 4, мають низьку частоту виявлення у групі 2 та 3 та високу частоту виявлення у групі 1. Дані зв'язки є статистично значимими ( $p < 0,05$ ) і надалі можуть допомагати в прогнозуванні перебігу COVID-19 у пацієнтів та за потреби вчасно вносити корективи у лікування даної інфекційної хвороби.

У хворих на COVID-19 нами також були виявлені взаємозв'язки між наявними у них ретинальними змінами та виразністю метаболічних зрушень. При проведенні статистичного аналізу виявлено достовірний зв'язок між зниженим ( $p = 0,003$ ) рівнем, лімфоцитів, зниженим ( $p = 0,047$ ) рівнем глюкози

крові та вищим ( $p=0,004$ ) відсотком ураження паренхіми легень у групі пацієнтів із ретинальними змінами у порівнянні з групою пацієнтів без ретинальних змін.

Щодо клінічно значимих та клінічно незначимих ретинальних змін, маємо наступні дані: вищий ступінь ураження паренхіми легень ( $p=0,004$ ) та вищий ( $p<0,001$ ) рівень Д-димеру були виявлені у групі пацієнтів з клінічно значимими ретинальними змінами у порівнянні з групою пацієнтів з клінічно незначимими ретинальними змінами.

Також при проведенні аналізу зв'язку ризику виникнення клінічно значимих ретинальних змін для кожної факторної ознаки метаболічних зрушень в пацієнтів з COVID-19 нами було виявлено: зростання ( $p=0,025$ ) ризику виникнення клінічно значимих ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19 з віком пацієнтів, ВШ = 1,10 (95% ВІ 1,01–1,20) на кожен рік, усі пацієнти з клінічно значимим ретинальними змінами були старші 60-ти років; зростання ( $p<0,001$ ) ризику виникнення клінічно значимих ретинальних змін із зростанням рівня Д-димеру, ВШ = 3,1 (95% ВІ 1,7–5,8) на кожен одиницю виміру (мкг/мл), за ROC-аналізом – площа під кривою операційних характеристик даної моделі = 0,90 (95% ВІ 0,83–0,95), що свідчить про сильний зв'язок ризику виникнення клінічно значимих ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19 з рівнем Д-димеру та при виборі оптимального (за Youden Index) критичного рівня  $Y_{crit} > 1,2$  одиниць виміру (мкг/мл) чутливість моделі складає 100% (95% ВІ 63,1%–100%), специфічність – 79,8% (95% ВІ 71,1%–86,9%), усі пацієнти з клінічно значимим ретинальними змінами мали рівень Д-димеру  $> 1,2$  мкг/мл; зростання ( $p=0,010$ ) ризику виникнення клінічно значимих ретинальних змін із зростанням ступеню ураження паренхіми легень у пацієнтів з COVID-19, ВШ = 1,09 (95% ВІ 1,02–1,16) на кожен відсоток зростання площі ураження паренхіми легень, за ROC-аналізом – площа під кривою операційних характеристик даної моделі = 0,81 (95% ВІ 0,73–0,88), що свідчить про сильний зв'язок ризику виникнення клінічно значимих ретинальних змін зі ступенем ураження паренхіми легень та при виборі

оптимального (за Youden Index) критичного рівня  $Y_{crit} > 63\%$  чутливість моделі складає  $75\%$  (95% ВІ  $34,9\%–96,8\%$ ), специфічність –  $80,4\%$  (95% ВІ  $71,6\%–87,4\%$ ), усі пацієнти з клінічно значимим ретинальними змінами мали площу ураження паренхіми легень  $> 63\%$ . Усі дані є статистично значимими ( $p < 0,05$ ). Отже метаболічні зрушення мають зв'язок з ретинальними змінами і можуть носити прогностичний характер для попередження виникнення загально судинних ускладнень при COVID-19.

Встановлено, що наявність поліморфізму гену ACE підвищує ризик виникнення ретинальних змін, а саме клінічно значимих, у пацієнтів з COVID-19: зростання ( $p < 0,001$ ) ризику прояву клінічно значимих ретинальних змін у пацієнтів з ACE генотип DD ( $36,8\%$ ) у порівнянні з пацієнтами з ACE генотип II ( $0\%$ ) та ACE генотип ID ( $2,1\%$ ),  $p < 0,05$ . Статистично значимої відмінності розподілу за групами важкості перебігу COVID-19 не виявлено ( $p = 0,960$ ).

Нами не знайдено статистично значимих кореляційних зв'язків поліморфізму ACE з появою будь-яких ретинальних змін в пацієнтів з COVID-19 у порівнянні з ступенем важкості інфекційної хвороби.

Що стосується періоду одужання від COVID-19, динамічні зміни у морфометричних параметрах сітківки та хоріоїдеї ((зниження ( $p < 0,001$  за критерієм Фрідмана) показників товщина сітківки в макулярній ділянці та товщина хоріоїдеї субфовеолярно з часом; зростання ( $p < 0,001$  за критерієм Фрідмана) показників ФАЗ, щільність судин в поверхневому капілярному сплетінні, скан 6 мм і щільність судин в глибокому капілярному сплетінні, скан 6 мм з часом – до 1 року після COVID-19)) можуть бути наслідком тромботичної мікроангіопатії, яка вразила структури сітківки, а також інші системні органи.

Також важливу роль у змінах морфометричних та морфологічних параметрів сітківки та хоріоїдеї відіграють варіанти гену ACE. Варіант DD гену ACE має: статистично значимий прямий середньої сили кореляційний зв'язок ( $r = +0,45$ ,  $p < 0,001$ ) зі зростанням площі ФАЗ, прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r = +0,78$ ,  $p < 0,001$ ) зі зростанням щільності судин у

поверхневому капілярному сплетінні, прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r=+0,79$ ,  $p<0,001$ ) зі зростанням щільності судин у глибокому капілярному сплетінні та зворотній сильний кореляційний зв'язок ( $r=-0,81$ ,  $p<0,001$ ) зі зниженням товщини хоріоїдеї субфовеоларно через 1 рік після перенесеного COVID-19 ( $p<0,001$ ). Виявлено також зниження ( $p=0,001$ ) ризику виникнення морфологічних та морфометричних змін сітківки та хоріоїдеї у пацієнтів після перенесеного COVID-19 для генотипів II або ID, у порівнянні із генотипом DD ( $p<0,001$ ) ВШ=3,01 (95% ДІ 0,99 – 9,19).

### **Практичне значення отриманих результатів**

Запропоновано новий підхід до систематизації ретинальних та офтальмологічних проявів COVID-19, їх кореляції зі ступенем важкості перебігу COVID-19 та метаболічним статусом пацієнтів для визначення груп ризику розвитку клінічно значимих ретинальних змін.

Запропоновано удосконалити алгоритм офтальмологічного обстеження пацієнтів з COVID-19 на основі вище зазначених систематизованих офтальмологічних та ретинальних проявів COVID-19, що дасть змогу прогнозувати перебіг COVID-19 у пацієнтів, вчасно коригувати лікування, тим самим запобігаючи виникненню загальносоматичних судинних катастроф.

Отримані дані щодо молекулярно-генетичних механізмів патогенезу ретинальних та офтальмологічних змін при COVID-19, а саме вплив варіантів гену *ACE* (rs 4340) на виникнення клінічно значимих ретинальних змін при COVID-19, дозволять формувати групи ризику важкого перебігу COVID-19 та визначати тактику патогенетично обґрунтованого лікування.

Отримані дані щодо впливу варіантів гену *ACE* (rs 4340) на виникнення морфологічних та морфометричних змін сітківки та хоріоїдеї у пост-COVID-19 періоді, що дозволить засвідчувати перенесену гіпоксію тканин сітківки та хоріоїдеї у постковідному періоді, а ОКТ та ОКТ-а є неінвазивними біомаркерами ранньої судинної дисфункції після інфекції SARS-CoV-2, що дозволить завчасно профілакувати судинну дисфункцію у всьому організмі людини.

**Ключові слова:** сітківка, хоріоїдея, COVID-19, пост-COVID-19 стан, ретинальні судини, ретинальні зміни, оптична когерентна томографія, оптична когерентна томографія-ангіографія, поліморфізм гену ангіотензинперетворюючого ферменту (*ACE*), фундусскопія, внутрішньоочна мікроциркуляція, системне запалення.

## ABSTRACT

Hutsaliuk K. Structure and frequency of retinal changes in patients with different clinical course of COVID-19

Qualified scientific researcher with manuscript rights

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health care" by specialty 222 - "Medicine" – State institution "Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy, National Academy of Science of Ukraine", Odesa, 2025.

Detection of ophthalmological and fundus during the acute phase of the COVID-19 and in the post-Covid period represent a problem, that has medical and socio-economic consequences throughout the world, including Ukraine. Taking into account the pathogenesis of this disease, COVID-19 is one of the most common triggers of vascular changes in all organs and systems of the human body, where the organ of vision is no exception. Coagulopathic and thromboembolic complications include the following ophthalmological manifestations: cotton wool spots, narrowed retinal vessels, dilated and tortuous retinal venules, intraretinal hemorrhages, vitreous hemorrhage, prethrombosis of the CRV, CRVO. Since, during COVID-19, the most significant are the changes in the microcirculatory vessels, it is relevant to search for retinal markers that could indicate the severity of the course of vascular disorders in this pathology, while establishing a correlation between several factors that affect the clinical course of COVID-19, in particular, the derived state of small-caliber vessels and genetically determined (ACE gene) features of vascular tone.

The purpose of the study: to increase the effectiveness of the diagnosis of retinal changes in patients with COVID-19, by studying the morphometric and morphological features of the retina and choroid according to the data of funduscopy and optical coherence tomography-angiography, depending on the severity of the course of the disease and the presence of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism.

During the research work, the following methods were used: ophthalmological - to assess visual functions and the condition of the retina, in particular OCT-patterns, in various COVID-induced retinal changes; genetic - to determine the effects of variants of the ACE gene (rs 4340) on the risk of retinal changes developing; laboratory - to establish the degree of severity of the course of COVID-19; statistical - to determine the significance of the identified differences in the compared groups.

The study consisted of four stages. At the first stage, the peculiarities of the structure and distribution of ophthalmic and retinal changes in patients with different clinical course of COVID-19 were investigated. In the second stage, the correlations between ophthalmological and retinal changes in COVID-19 and the metabolic status of patients were investigated. At the third stage of the work, the influence of different variants of the ACE gene on the occurrence of ophthalmological and retinal changes in COVID-19 was studied. At the fourth stage, morphometric and morphological changes of the retina and choroid were studied according to OCT-A data in patients with different course of COVID-19 after recovery. Clinical observations were conducted on the basis of the Ophthalmological Center of the ME "Volyn Regional Clinical Hospital of the Volyn Regional Council", 117 patients with different severity of the course of COVID-19 were under observation.

The paper describes for the first time the structure and frequency of retinal changes in patients with different clinical course of COVID-19 and polymorphism of the ACE gene; the peculiarities of retinal changes in patients with different content of D-dimer and different clinical course of COVID-19 were clarified; the structure and frequency of retinal changes in COVID-19 according to the data of funduscopy and OCT-angiography in patients in the post-Covid period are described; the value of retinal markers for the prognosis of the course of the COVID-19 is substantiated.

Our study showed that different retinal changes correlate with different severity of COVID-19. In group 1 (extremely severe COVID-19), cotton wool spots (8,8%), narrowed retinal vessels (8,8%), petechial and intraretinal hemorrhages

(23,5%), thrombosis of the central retinal vein (CVR) or branches of the CVR (8,8%), tortuosity and dilation of retinal venules (11,8%), vitreous hemorrhage (5,9%), and prethrombosis of the CVR (2,9%) were quite common. In group 2 (severe COVID-19), there were cotton wool spots (11,5%), narrowed retinal vessels (7,7%), petechial and intraretinal hemorrhages (7,7%), tortuosity and dilation of retinal venules (7,7%). In group 3 (moderate COVID-19 with uncompensated comorbidity), cotton wool spots (10,0%) and thrombosis of the central retinal vein or branches of the central retinal vein (3,3%). In group 4 (moderate COVID-19 with compensated comorbidity), among retinal pathological changes, cases of narrowed retinal vessels (11,1%) and tortuosity and dilated retinal venules (29,6%) were detected.

All retinal and ophthalmological changes were divided into clinically significant (those that caused a decrease in visual acuity) and clinically insignificant (asymptomatic for the patients). Clinically significant changes included thrombosis of the central retinal vein or branches of the central retinal vein, prethrombosis of the central retinal vein or branches of the central retinal vein, and vitreous hemorrhage; clinically insignificant changes included cotton wool spots, narrowed retinal vessels, petechial and intraretinal hemorrhages, tortuosity, and dilation of retinal venules.

As for clinically significant retinal changes, they are absent in group 4, have a low frequency of detection in groups 2 and 3, and a high frequency of detection in group 1. These correlations are statistically significant ( $p < 0,05$ ) and can further help in predicting the course of COVID-19 in patients and, if necessary, make timely adjustments to the treatment of this infectious disease.

In COVID-19 patients, we also found correlations between the retinal changes they had and the severity of metabolic changes. Statistical analysis revealed a significant relationship between a reduced ( $p = 0,003$ ) level of lymphocytes, a reduced ( $p = 0,047$ ) level of blood glucose, and a higher ( $p = 0,004$ ) percentage of lung parenchymal damage in the group of patients with retinal changes compared to the group of patients without retinal changes.

Regarding clinically significant and clinically insignificant retinal changes, we have the following data: a higher degree of lung parenchymal damage ( $p=0,004$ ) and a higher ( $p<0,001$ ) level of D-dimer were found in the group of patients with clinically significant retinal changes compared to the group of patients with clinically insignificant retinal changes.

Also, when analyzing the association of the risk of occurrence of clinically significant retinal changes for each factor of metabolic changes in patients with COVID-19, we found: an increase ( $p=0,025$ ) in the risk of occurrence of clinically significant retinal changes in patients with COVID-19 with the age of the patients, OR = 1,10 (95% CI 1,01–1,20) for each year, all patients with clinically significant retinal changes were older than 60 years; increase ( $p<0,001$ ) in the risk of occurrence of clinically significant retinal changes with increasing D-dimer levels, OR = 3,1 (95% CI 1,7–5,8) for each unit of measurement (mg/ml), according to ROC analysis – the area under the operating characteristics curve of this model = 0,90 (95% CI 0,83–0,95), which indicates a strong relationship between the risk of clinically significant retinal changes in patients with COVID-19 and the level of D-dimer and when choosing the optimal (according to the Youden Index) critical level  $Y_{crit} > 1,2$  units of measurement ( $\mu\text{g/ml}$ ), the sensitivity of the model is 100% (95% CI 63,1%–100%), specificity – 79,8% (95% CI 71,1%–86,9%), all patients with clinically significant retinal changes had a level of D-dimer  $> 1,2 \mu\text{g/ml}$ ; increase ( $p=0,010$ ) of the risk of occurrence of clinically significant retinal changes with increasing degree of lung parenchymal damage in patients with COVID-19, OR = 1,09 (95% CI 1,02–1,16) for each percent increase in the area of lung parenchymal damage, according to ROC analysis – the area under the operating characteristics curve of this model = 0,81 (95% CI 0,73–0,88), which indicates a strong relationship between the risk of occurrence of clinically significant retinal changes and the degree of lung parenchymal damage and when choosing the optimal (according to the Youden Index) critical level  $Y_{crit} > 63\%$ , the sensitivity of the model is 75% (95% CI 34,9%–96,8%), specificity – 80,4% (95% CI 71,6%–87,4%), all patients with clinically significant retinal changes had an area of lung parenchymal damage  $> 63\%$ . All data

are statistically significant ( $p < 0,05$ ). Therefore, metabolic changes are correlated with retinal changes and may be prognostic for preventing the occurrence of general vascular complications in COVID-19.

It was found that the presence of ACE gene polymorphism increases the risk of occurrence of retinal changes, namely clinically significant ones, in patients with COVID-19: an increase ( $p < 0,001$ ) in the risk of occurrence of clinically significant retinal changes in patients with ACE genotype DD (36,8%) compared to patients with ACE genotype II (0%) and ACE genotype ID (2,1%),  $p < 0,05$ . No statistically significant difference in the distribution by COVID-19 severity group was found ( $p = 0,960$ ).

We did not find statistically significant correlations between the ACE gene polymorphism and the appearance of any retinal changes in patients with COVID-19 compared to the severity of the infectious disease.

Regarding the period of recovery from COVID-19, dynamic changes in morphometric parameters of the retina and choroid ((decrease ( $p < 0,001$  by Friedman criterion) in the macular retinal thickness and subfoveal choroidal thickness over time; increase ( $p < 0,001$  by Friedman criterion) in the indexes of FAZ, vascular density in the superficial capillary plexus, 6 mm scan and vascular density in the deep capillary plexus, 6 mm scan over time – up to 1 year after COVID-19)) may be a consequence of thrombotic microangiopathy, which affected the retinal structures, as well as other systemic organs.

Also, ACE gene variants play an important role in changes in morphometric parameters of the retina and choroid. The DD variant of the ACE gene has: a statistically significant direct medium-strength correlation relationship ( $r = +0,45$ ,  $p < 0,001$ ) with an increase in the area of the FAZ, a direct strong correlation relationship ( $r = +0,78$ ,  $p < 0,001$ ) with an increase in the density of vessels in the superficial capillary plexus, a direct strong correlation relationship ( $r = +0,79$ ,  $p < 0,001$ ) with an increase in the density of vessels in the deep capillary plexus and an inverse strong correlation relationship ( $r = -0,81$ ,  $p < 0,001$ ) with a decrease in the thickness of the choroidal subfoveolar 1 year after COVID-19 ( $p < 0,001$ ). A decrease

( $p=0,001$ ) in the risk of morphological and morphometric changes in the retina and choroid in patients after COVID-19 was also found for genotypes II or ID, compared to genotype DD ( $p<0,001$ ).

### **Practical significance of the results**

A new approach to systematizing retinal and ophthalmological manifestations of COVID-19, their correlation with the severity of COVID-19 and the metabolic status of patients is proposed to identify risk groups for the development of clinically significant retinal changes.

It is proposed to improve the algorithm for ophthalmological examination of patients with COVID-19 based on the above-mentioned systematized ophthalmological and retinal manifestations of COVID-19, which will make it possible to predict the course of COVID-19, adjust treatment in time, thereby preventing the occurrence of general somatic vascular catastrophes.

The obtained data on the molecular genetic mechanisms of the pathogenesis of retinal and ophthalmological changes in COVID-19, namely the influence of ACE gene variants (rs 4340) on the occurrence of clinically significant retinal changes in COVID-19 patients, will allow us to form risk groups for severe COVID-19 and determine pathogenetically based treatment tactics.

Data were obtained on the influence of ACE gene variants (rs 4340) on the occurrence of morphological and morphometric changes in the retina and choroid in the post-COVID-19 period, which will allow us to demonstrate the transferred hypoxia of retinal and choroid tissues in the post-COVID period, and OCT and OCT-a are non-invasive biomarkers of early vascular dysfunction after SARS-CoV-2 infection, which will allow us to prevent vascular dysfunction in the entire human body in advance.

**Keywords:** retina, COVID-19, post-COVID-19 condition, retinal vessels, retinal changes, optical coherence tomography, optical coherence tomography-angiography, angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism, funduscopy, D-dimer, intraocular microcirculation, systemic inflammation.

## ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Гуцалюк К. М. Особливості структури та частоти ретинальних змін у пацієнтів з різним клінічним перебігом COVID-19. / Hutsaliuk K., Skalska N., Zborovska O. & Ulianova N. (2024) Retinal Changes In Patients With Different Covid-19 Course. *Klinika Oczna / Acta Ophthalmologica Polonica*, 126(2):71-78. Doi:10.5114/Ко.2024.139669. (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19, особисто консультувала пацієнтів з COVID-19, що увійшли до дослідження, формувала та аналізувала базу даних)

2. Гуцалюк К. М. Ретинальні зміни у пацієнтів з COVID-19 з різною виразністю метаболічних зрушень. / Hutsaliuk K., Skalska N., Ulianova N. (2024) Retinal Changes In Patients With Covid-19 And Different Expressiveness Of Metabolic Changes. *Cesk Slov Oftalmol.*, 80(3):156-166. English. Doi: 10.31348/2024/12. (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19, особисто консультувала пацієнтів з COVID-19, що увійшли до дослідження, формувала та аналізувала базу даних)

3. Гуцалюк К. М. Структура та частота ретинальних змін, за даними фундускопії, у пацієнтів з COVID-19 з різними варіантами гену ангіотензинперетворюючого ферменту. / Гуцалюк, К., Россоха, З., Скальська, Н., & Ульянова, Н. (2024). Структура й частота ретинальних змін за даними фундускопії в пацієнтів із COVID-19 із різними варіантами гена ангіотензинперетворювального ферменту. *Офтальмологічний журнал*, (1), 54–60. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202415460> (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19, особисто консультувала пацієнтів з COVID-19, що увійшли до дослідження, формувала та аналізувала базу даних)

4. Гуцалюк К. М. Динаміка та особливості морфологічних та морфометричних змін сітківки у пацієнтів у пост-COVID-19 періоді з різними варіантами гену ангіотензинперетворюючого ферменту. / Гуцалюк, К., Россоха, З., Скальська, Н., & Ульянова, Н. (2025). Динаміка та особливості морфологічних та морфометричних змін сітківки у пост-COVID-19 періоді у пацієнтів з різними варіантами гену ангіотензинперетворюючого ферменту. *Офтальмологічний журнал*, (1), 9–16. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh20251916> (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19, особисто консультувала пацієнтів з COVID-19, що увійшли до дослідження, формувала та аналізувала базу даних)

#### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. Гуцалюк К. М. Частота та структура змін ретинальних судин у пацієнтів з різним клінічним перебігом COVID-19. / Frequency and structure of retinal vessels changes in different clinical course of COVID-19. Hutsaliuk K., Ulianova N. // *Euretina 2022.*, 1-4. September 2022.

2. Гуцалюк К. М. Динаміка ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19 та різними варіантами гену ангіотензинперетворюючого ферменту. / Dynamics of retinal changes during COVID-19 in patients with different variants of the angiotensin-converting enzyme gene Hutsaliuk K., Ulianova N. // *Euretina 2024.*, 19-22. September 2024.

3. Гуцалюк К. М. Особливості структури і частоти ретинальних змін у пацієнтів з різним клінічним перебігом COVID-19 / Гуцалюк К.М., Скальська Н.Ю., Зборовська О.В., Ульянова Н.А. Особливості структури і частоти ретинальних змін у пацієнтів з різним клінічним перебігом COVID-19 / Філатовські читання – 2023: науково-практична конференція з міжнародною участю, Одеса, 24-26 травня 2023р.: матеріали. – Одеса, 2023. – Тези С. 101–104.

4. Гуцалюк К. М. Офтальмоскопічні зміни ретинальних судин у пацієнтів з COVID-19 / Гуцалюк К.М., Ульянова Н.А., Офтальмоскопічні зміни ретинальних судин у пацієнтів з COVID-19 /XXV міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених – 2021: науково-практична конференція з міжнародною участю, Тернопіль, 12-14 квітня 2021р.: матеріали. – Тернопіль, 2021. – Тези С. 73.

5. Гуцалюк К. М. Структура та частота ретинальних змін, за даними фундускопії, у пацієнтів з COVID-19 з різною важкістю COVID-19-індукованих метаболічних зрушень та різними варіантами гену ангіотензинперетворюючого ферменту. / Retinal changes as evidenced by fundoscopy and their frequencies in patients with COVID-19 with different severity of COVID-induced metabolic changes and diverse variants of the angiotensin converting enzyme gene. Hutsaliuk K., Ulianova N. // Okulistyka Kontrowersje., 10-12. October 2024.

6. Гуцалюк К. М. Морфологічні та морфометричні змін сітківки у пацієнтів у пост-COVID-19 періоді з поліморфізмом гену ангіотензинперетворюючого ферменту / Лютневі зустрічі – 2025: науково-практична конференція з міжнародною участю, Одеса, 14-15 лютого 2025р.: матеріали. – Одеса, 2025. – Тези С. 110–114.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	20
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ДІАГНОСТИКИ РЕТИНАЛЬНИХ ЗМІН ПРИ COVID-19 (огляд літератури).	
1.1. Офтальмологічні прояви COVID-19.....	32
1.2. Патогенез судинних порушень при COVID-19.....	39
1.3. Молекулярно-генетичні і біохімічні аспекти патогенезу судинних порушень при COVID-19.....	47
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Клінічна характеристика груп хворих та дизайн дослідження.....	52
2.2. Методи клінічних досліджень.....	59
2.3. Обґрунтування вибору поліморфізму генів для діагностики перебігу COVID-19 та ретинальних змін.....	62
2.4. Методи статистичного аналізу.....	65
РОЗДІЛ 3. СТРУКТУРА І ЧАСТОТА РЕТИНАЛЬНИХ ЗМІН У ПАЦІЄНТІВ З COVID-19.	
3.1. Стан сітківки та ретинальних судин за даними фундусскопії у пацієнтів з різною важкістю перебігу COVID-19.....	67
3.2. Стан сітківки та ретинальних судин за даними фундусскопії у пацієнтів з різними показниками метаболічного статусу з різною важкістю перебігу COVID-19.....	74
3.3. Морфометричні та морфологічні зміни сітківки та хоріоїдеї за даними ОКТ-А у пацієнтів з різним перебігом COVID-19 після одужання.....	86

## РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРИ І ЧАСТОТИ РЕТИНАЛЬНИХ ЗМІН У ПАЦІЄНТІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ВАРІАНТІВ ГЕНУ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ

4.1. Стан сітківки та ретинальних судин за даними фундусскопії у пацієнтів залежно від варіантів гену ангіотензинперетворюючого ферменту і різною важкістю перебігу COVID-19.....95

4.2. Стан сітківки та ретинальних судин за даними фундусскопії та ОКТ-А у пацієнтів залежно від варіантів гену ангіотензинперетворюючого ферменту у пост-COVID-19 періоді.....104

РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....115

ВИСНОВКИ.....136

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....139

ДОДАТОК 1

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ.....164

ДОДАТОК 2

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ  
НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ .....169

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ  
МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ .....170

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,  
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АСЕ – angiotensin converting enzyme (ангіотензинперетворюючий фермент)

ОКТ – оптична когерентна томографія

ОКТ-А – оптична когерентна томографія-ангіографія

ЦВС – центральна вена сітківки

ФАЗ – фовеолярна аваскулярна зона

CRV – central retinal vein

CRVO – central retinal vein occlusion

OCT – optical coherence tomography

ВМД – вікова макулярна дистрофія

VEGF – Vascular endothelial growth factor (фактор росту  
ендотелію судин)

АСЕ2 – angiotensin converting enzyme2 (ангіотензинперетворюючий  
фермент2)

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ШВЛ – штучна вентиляція легень

АТС – артеріальний тиск систолічний

АТД – артеріальний тиск діастолічний

ЧСС – частота серцевий скорочень

ЧД – частота дихання

МНВ – міжнародне нормалізоване відношення

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ДН – дихальна недостатність

ГРДС – гострий респіраторний дистрес синдром

АТ – артеріальний тиск

ГХ – гіпертонічна хвороба

ЦД – цукровий діабет

ВІ – величина інтервалу

ВШ – відношення шансів

ДІ – довірчий інтервал

ПОН – передня ішемічна оптиконеуропатія

## ВСТУП

### Обґрунтування вибору теми дисертації

Коронавірус 2 або SARS-CoV-2 — це висококонтагіозний, патогенний вірус, який з'явився наприкінці 2019 року та спричинив пандемію гострого респіраторного захворювання «коронавірусна хвороба 2019» (COVID-19). Пандемія була встановлена 11 березня 2020 року Всесвітньою організацією охорони здоров'я [51] та носила хвилеподібний характер з піками у жовтні 2020 року - > 34 мільйонів випадків [61], січні 2022 року - з появою мутації Omicron [77] та наприкінці 2023 року та початку 2024 року - > 1,1 мільйона випадків [29]. Всього у світі було зареєстровано 771 мільйон випадків захворювання на COVID-19, з них 6,96 – летальні [47].

За даними одного з найбільших статистичних оглядів офтальмологічних проявів COVID-19 по всьому світу, маємо наступні дані: після зараження COVID-19 спостерігалось ураження очей у майже 11% пацієнтів [47]. Найперше було описано патологічні стани переднього відрізка ока та орбіти: гіперемія кон'юнктиви [146, 165], кон'юнктивіт [134, 46, 158, 43, 24, 146, 42, 142, 45], хемоз кон'юнктиви [45], епіфора [45], блефарит [134], дакриоденіт [134], орбітальний целюліт [134, 46], мукоромікоз [134], кератит [142, 92], кератокон'юнктивіт [46, 25], епісклерит [134, 46, 142]. Згодом виявили ураження заднього відрізка ока: увеїт [98, 142, 161], вітреїт [142]; ватоподібні екsudати на сітківці [46, 100, 98, 146, 142, 160, 68, 45], інтратетинальні та петехіальні крововиливи по ходу ретинальних судин [46, 100, 98, 146, 161, 68, 45], звивистість та розширення ретинальних венул [98, 142, 68], оклюзія центральної вени сітківки [134, 142, 161], оклюзію центральної артерії сітківки [134, 46], гостру макулярну нейроретинопатію [134, 142, 161], COVID-19-індуковану макулопатію [83, 142], COVID-19-індуковану ретинопатію [31]. Також виявили нейроофтальмологічні прояви: двосторонній гострий неврит зорового нерву [134, 132], папілофлебіт [134], тонічна зіниця Аді [134, 142], синдром Міллера-Фішера та параліч відвідного нерву [134, 46], нейрогенний птоз та транзиторна ішемічна атака з утратою зору [134].

Важливо також знати та розуміти можливі шляхи виникнення офтальмологічних проявів COVID-19. Загальновідомо, що вірус COVID-19 потрапляє у клітини організму людини через взаємодію з рецепторами ACE [166], а у клітини сітківки зокрема через одночасну взаємодію з рецепторами ACE та CD147/базигіну [91]. Так як експресія ACE/ACE2 збільшується від рогівки до сітківки - це розглядають, як ще один шлях поширення вірусу в глибинні структури сітківки, зорового нерву та зорового шляху [58]. За останніми даними у 3-х пацієнтів виявлено за допомогою імунофлуоресцентної мікроскопії S і N білки COVID-19 в ендотеліальних клітинах судин сітківки, імовірно, які містять вірусні частинки [62]. Можливо така тропність вірусу до клітин сітківки пояснює наявність ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19.

Варто зазначити, що пандемія внесла суттєві корективи та ускладнення у лікування хронічної офтальмологічної патології: збільшився відсоток сліпоти внаслідок некомпенсованої глаукоми [21], невчасне діагностування увеїтів значно погіршило результати лікування [152], відстрочене або невчасно розпочате через пандемію лікування неоваскулярних ВМД результувало у погіршення зорових функцій та більш високий рівень утворення субмакулярних рубців [164]. Щодо хірургічних методів лікування офтальмологічних захворювань при COVID-19: значно збільшився час від перших симптомів до кінцевого результату оперативного лікування відшарувань сітківки [106], суттєво зменшилася кількість оперативних втручань з приводу катаракти, збільшилося число ускладнених та/або двосторонніх катаракт порівняно з періодом до COVID-19 [145], несвоєчасні операції з приводу глаукоми призводили до значної декомпенсації хвороби і зменшували ефективність лікування [21].

До офтальмологічних змін після перенесеної інфекції SARS-CoV-2 відносять: «cotton wool spots», інтратретинальні крововиливи, центральна серозна ретинопатія [128, 129], папілофлебіт, неврит зорового нерва, панувеїт,

мультифокальний ретиніт, некротичний ретиніт, оклюзія центральної артерії/вени сітківки та ретинопатія, по типу Пуртшнера [128].

COVID-19 – висококонтагіозна інфекційна хвороба, що вражає всі органи й системи організму людини [76]. На початку пандемії існували обмеження в офтальмологічному обстеженні пацієнтів, спричинені близьким контактом лікаря та пацієнта під час огляду на щілинній лампі або прямими офтальмоскопом [27], що вплинуло на повноту реєстрації змін з боку очей. З часом удосконалені методи захисту персоналу [46, 142] надали можливість описати офтальмологічні прояви COVID-19 у повній мірі. Також дані методи захисту зробили можливим лікування хронічних та гострих офтальмологічних патологій не пов'язаних з COVID-19 у пацієнтів, інфікованих вище названою хворобою. Під час обстежень пацієнтів у пост-COVID-19 періоді за допомогою ОКТ та ОКТ-а реєструють невступні морфометричні та морфологічні зміни: зниження щільності судин поверхневого капілярного сплетіння та збільшення у глибокому капілярному сплетінні [50], збільшення площі фовеолярної аваскулярної зони (ФАЗ) [18].

Зважаючи на всі вище зазначені фактори, у нашій роботі ми зосередилися на дослідженні ретинальних змін під час гострої фази захворювання на COVID-19 та у пост-ковідному періоді, кореляційних зв'язків даних змін з важкістю перебігу COVID-19, метаболічним статусом пацієнтів, варіантами гену ангіотензинперетворюючого ферменту. Ці результати дозволять прогнозувати перебіг захворювання на COVID-19, попереджати загальносоматичні тромбемболічні ускладнення, а у пост-ковідному відновному періоді дадуть змогу правильно підібрати підтримуючу терапію та попередять віддалені судинні катастрофи.

### **Мета дослідження**

Підвищити ефективність діагностики ретинальних змін при COVID-19, шляхом вивчення морфометричних та морфологічних особливостей сітківки та хоріоїдеї за даними фундусскопії та оптичної когерентної томографії-ангіографії у пацієнтів в залежності від важкості перебігу захворювання на

COVID-19 та наявності поліморфізму гену ангіотензинперетворюючого ферменту.

### **Завдання дослідження**

1. Вивчити структуру та частоту ретинальних та офтальмологічних змін на підставі аналізу фундус-фото пацієнтів з різною важкістю клінічного перебігу COVID-19.
2. Вивчити структуру та частоту ретинальних та офтальмологічних змін на підставі аналізу фундус-фото у пацієнтів COVID-19 в залежності від рівня Д-димеру та площі ураження паренхіми легень.
3. Вивчити структуру та частоту ретинальних та офтальмологічних змін на підставі аналізу морфометричних та морфологічних показників сітківки та хоріоїдеї у пацієнтів з різною важкістю перебігу COVID-19 після одужання у динаміці.
4. Дослідити особливості структури та частоти ретинальних змін за даними фундусскопії та ОКТ-ангіографії у пацієнтів з COVID-19 з поліморфізмом гену ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE rs 4340).
5. Розробити діагностичні критерії прогнозування важкості перебігу COVID-19 на підставі виявлення ретинальних змін у пацієнтів з різним поліморфізмом гену ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE 4340).

*Об'єкт дослідження:* ретинальні зміни та зміни судинної оболонки ока при COVID-19.

*Предмет дослідження:* структура та частота ретинальних змін (фонова ретинопатія та ретинальні судинні зиїни (H35.0), ретинальні крововиливи (H35.6), оклюзія центральної вени сітківки (H 34.8), гемофтальм (H44.8), передня ішемічна оптиконеуропатія (H47.0)) за даними фундусскопії, вміст Д-димеру, поліморфізм гену ангіотензинперетворюючого ферменту, морфометричні та морфологічні параметри сітківки та хоріоїдеї за даними оптичної когерентної томографії-ангіографії.

Під час виконання дисертаційної роботи, використовувалися наступні *методи дослідження:* офтальмологічні – для оцінки зорових функцій та стану

сітківки, зокрема ОКТ-патернів, при різних ковід-індукованих ретинальних змінах; генетичні – для визначення ефектів впливу варіантів гену *ACE* (rs 4340) на ризик виникнення ретинальних змін; лабораторні – для встановлення ступеня важкості перебігу COVID-19; статистичні – для визначення значущості виявлених відмінностей в групах порівняння.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Розширено уявлення про структуру і частоту ретинальних змін при COVID-19 за даними фундусскопії у пацієнтів з різним ступенем важкості перебігу COVID-19. Ретинальні зміни (передня ішемічна оптиконеуропатія, оклюзія центральної вени сітківки або її гілки, ватоподібні ексудати, звужені ретинальні судини, інтратретинальні та петехіальні крововиливи, звивистість та розширення ретинальних венул) та гемофтальм достовірно частіше виникають у пацієнтів з у край важким перебігом COVID-19, ніж у пацієнтів з більш легким перебігом ( $p < 0,05$ ). При зменшенні важкості захворювання змінюється спектр діагностованих ретинальних змін, так у пацієнтів з перебігом COVID-19 середньої важкості та компенсованою супутньою патологією були лише звужені ретинальні судини, звивистість та розширення ретинальних венул.

Поглиблено обґрунтування значення ретинальних маркерів для прогнозу перебігу захворювання на COVID-19. Виявлено тренд до зниження ризику виникнення клінічно значущих ретинальних змін, при зниженні ступеня важкості захворювання ( $p = 0,007$  за критерієм хі-квадрат для упорядкованих градацій, при заданому рівні достовірної значимої відмінності  $p < 0.001$ ). Клінічно значущі ретинальні зміни (передня ішемічна оптиконеуропатія, оклюзія центральної вени сітківки або її гілки), а також гемофтальм найчастіше виявлялись у хворих з у край важким та важким перебігом COVID-19 і відсутні у пацієнтів з перебігом середньої важкості та компенсованою супутньою патологією.

Доповнені наукові дані щодо зв'язку особливостей ретинальних змін при різному вмісті Д-димеру з різним клінічним перебігом COVID-19.

Структура ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19 корелює зі змінами у метаболічному статусі пацієнтів. Зростання площі ураження паренхіми легень ( $p \leq 0,05$ , ВШ = 1,09 (95% ВІ 1,02–1,16) на кожен відсоток зростання площі ураження паренхіми легень) та рівня Д-димеру ( $p = 0,01$ , ВШ = 1,09 (95% ВІ 1,02–1,16) на кожен відсоток зростання площі ураження паренхіми легень) в крові підвищують ризик виникнення значущих ретинальних і офтальмологічних змін, які супроводжувалися зниженням гостроти зору (гемофтальм, передня ішемічна оптиконейропатія, оклюзія центральної вени сітківки або гілки центральної вени сітківки).

Надано більш вичерпну характеристику структури і частоти ретинальних змін у пацієнтів з різним клінічним перебігом COVID-19 та поліморфізмом гену ангіотензинперетворюючого ферменту. У пацієнтів з генотипом DD за геном ACE при захворюванні на COVID-19 ризик виникнення клінічно значимих ретинальних змін вище, ніж у пацієнтів з варіантами II та ID за геном ACE ( $p < 0,001$ ).

Вперше надано характеристику морфометричних та морфологічних змін сітківки та хоріоїдеї у пацієнтів після перенесеного COVID-19 у залежності від варіантів гену ангіотензинперетворюючого ферменту. 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 (прямий середньої сили кореляційний зв'язок ( $r = +0,45$ ,  $p < 0,001$ ) зі зростанням площі ФАЗ, прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r = +0,78$ ,  $p < 0,001$ ) зі зростанням щільності судин у поверхневому капілярному сплетінні, прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r = +0,79$ ,  $p < 0,001$ ) зі зростанням щільності судин у глибокому капілярному сплетінні та зворотній сильний кореляційний зв'язок ( $r = -0,81$ ,  $p < 0,001$ ) зі зниженням товщини хоріоїдеї субфовеолярно через 1 рік після перенесеного COVID-19 ( $p < 0,001$ )), 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.

### **Особистий внесок здобувача**

Дисертація є особистою науковою працею здобувача.

Вибір теми дисертації, спрямованість дослідження, запропоновані методи дослідження запропоновані здобувачем.

Мета, завдання та методологія дослідження, структура дисертації обговорені і остаточно сформульовані разом із науковим керівником, доктором медичних наук, професором Ульяною Н.А.

Дисертантом особисто проведено патентно-інформаційний пошук, здійснено планування роботи, разом з науковим керівником визначено мету і завдання дослідження, методичні підходи.

Автором здійснено аналіз та узагальнення результатів, сформульовано висновки, опубліковано й апробовано основні положення, написано й оформлено дисертаційну роботу.

Дисертантом особисто проведено збір та аналіз клінічного матеріалу та сформовано базу даних.

Генетичні дослідження проведені на базі Державного закладу Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України за консультативної допомоги Россохи З.І.

Статистичну обробку даних, побудову рисунків проведено за консультативною допомогою к.ф.-мат.н., доцента Гур'янова В. Г.

Остаточне формулювання положень наукової новизни, практичного значення та висновків дисертації обговорені з науковим керівником, доктором медичних наук, професором Ульяною Н.А.

У наукових працях, опублікованих за темою дисертації у співавторстві, провідна роль у визначенні завдань дослідження й аналізі його результатів, з точки зору їх медичної значущості та можливості використання в клініці, належить автору роботи.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертації доповідалися й обговорювалися на науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Філатовські читання» – 2023 (Одеса, Україна, 24-26 травня, 2023), Euretina 2022 (Гамбург, Німеччина, 1-4 вересня, 2022), Euretina 2024 (Барселона, Іспанія, 18-22 вересня, 2024), Okulistyka Kontrowersje 2024 (Вроцлав, Польща, 10-12 жовтня, 2024), на XXV міжнародному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, Україна, 12-14 квітня, 2021), «Лютневі зустрічі» - 2025 (Одеса, Україна, 14-15 лютого, 2025).

### **Структура і обсяг дисертації**

Матеріали дисертації викладено українською мовою на 170 сторінках комп'ютерного тексту, з них 117 сторінок – основного тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 2-х розділів власних досліджень, розробки алгоритму обстеження, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел і додатків. Список літератури містить 166 джерел, з них 5 написано кирилицею, 161 – латиницею. Робота ілюстрована 47 рисунками та містить 15 таблиць.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» «Вивчити ефективність імунокорекції в лікуванні ішемічної невропатії зорового нерву», Державний реєстраційний номер: 0122U0011492, Термін виконання: 2022-2024. Також дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи Волинського національного університету «Оптимізація діагностики морфологічних змін сітківки та судинної оболонки ока при запальній, судинній та дегенеративній патології органу зору за даними спектральної оптичної когерентної томографії-ангіографії», Державний реєстраційний номер: 0121U112108, Дата реєстрації: 08.07.2021. Автор є співвиконавцем даних науково-дослідних робіт.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Запропоновано новий підхід до систематизації ретинальних та офтальмологічних проявів COVID-19, їх кореляції зі ступенем важкості перебігу COVID-19 та метаболічним статусом пацієнтів для визначення груп ризику розвитку клінічно значимих ретинальних змін.

Запропоновано удосконалити алгоритм офтальмологічного обстеження пацієнтів з COVID-19 на основі вище зазначених систематизованих офтальмологічних та ретинальних проявів COVID-19, що дасть змогу прогнозувати перебіг COVID-19 у пацієнтів, вчасно коригувати лікування, тим самим запобігаючи виникненню загальносоматичних судинних катастроф.

Отримані дані щодо молекулярно-генетичних механізмів патогенезу ретинальних та офтальмологічних змін при COVID-19, а саме вплив варіантів гену *ACE* (rs 4340) на виникнення клінічно значимих ретинальних змін при COVID-19, дозволять формувати групи ризику важкого перебігу COVID-19 та визначати тактику патогенетично обґрунтованого лікування.

Отримані дані щодо впливу варіантів гену *ACE* (rs 4340) на виникнення мерфологічних та морфометричних змін сітківки та хоріоїдеї у пост-COVID-19 періоді, що дозволить засвідчувати перенесену гіпоксію тканин сітківки та хоріоїдеї у постковідному періоді, а ОКТ та ОКТ-а є неінвазивними біомаркерами ранньої судинної дисфункції після інфекції SARS-CoV-2, що дозволить завчасно профілакувати судинну дисфункцію у всьому організмі людини.

### **Впровадження в практику**

Результати роботи впроваджені в навчальний процес кафедри офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; навчальний процес кафедри оториноларингології, офтальмології та нейрохірургії Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; навчальну роботу кафедри загальної патології та хірургічних хвороб Волинського національного університету імені Лесі Українки МОН України; в лікувальну роботу відділення запальної

патології ока ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; в лікувальну роботу Обласного офтальмологічного центру КП «Волинська обласна клінічна лікарня Волинської обласної ради».

### **Публікації**

За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, з них 2 статті у наукових фахових виданнях України (в тому числі у журналі, включеному до наукометричної бази SCOPUS), 2 статті у наукових виданнях Чехії та Польщі, які входять до наукометричних баз SCOPUS (Q3 та Q4), 6 тез доповідей у матеріалах конференцій.

## РОЗДІЛ 1

# СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ДІАГНОСТИКИ РЕТИНАЛЬНИХ ЗМІН ПРИ COVID-19 (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### 1.1. Офтальмологічні прояви COVID-19

Пандемія, спричинена вірусом COVID-19, стала викликом для офтальмологів у питанні огляду пацієнтів, діагностики та лікування вже наявних або спричинених інфекцією офтальмологічних станів. Глобальна соціально-економічна проблема, спричинена COVID-19, поширилася всім світом [87, 16, 68], включаючи і нашу державу. Це все в сукупності ускладнило менеджмент пацієнтів з хронічними офтальмологічними захворюваннями через збільшення кількості консультацій за допомогою телемедицини [75, 22], що буде мати негативний вплив на їх компенсацію [98, 137, 3]. На даний момент вже є «постковідні» пацієнти, у яких будуть спостерігатись наслідки цього захворювання [134, 39] або змінюватиметься перебіг хронічної загальносоматичної патології.

COVID-19 – інфекційна хвороба, що вражає всі органи й системи організму людини, маючи певні особливості діагностики [75]. Зважаючи на високу контагіозність COVID-19, на початку пандемії існували обмеження в офтальмологічному обстеженні пацієнтів, спричинені близьким контактом лікаря та пацієнта під час огляду на щілинній лампі або прямим офтальмоскопом [27], що вплинуло на повноту реєстрації змін з боку очей. Найперше були зареєстровані патологічні стани переднього відрізка ока, які не вимагали специфічного обстеження.

У хворих на COVID-19 спочатку зазначалися зміни кон'юнктиви: гіперемія [146, 165], кон'юнктивіт [134, 46, 158, 43, 24, 146, 42, 142, 45], хемоз [45]; придаткового апарату ока: епіфора [45], блефарит [134], дакриоденіт

[134], орбітальний целюліт [134, 46], мукомікоз [134]. Удосконалені методи захисту персоналу від зараження COVID-19 надали можливість проводити огляд пацієнтів на щілинній лампі [46, 142] та розширити перелік офтальмологічних проявів інфекційної хвороби. Отже, були описані патологічні стани переднього відрізка ока: кератит [142, 92], кератокон'юнктивіт [46, 25], епісклерит [134, 46, 142]; заднього відрізка ока: увеїт [98, 142, 161], вітреїт [142]; ватоподібні ексудати на сітківці [46, 100, 98, 146, 142, 161, 68, 45], інтратетинальні та петехіальні крововиливи по ходу ретинальних судин [46, 100, 98, 146, 161, 68, 45], звивистість та розширення ретинальних венул [98, 142, 68], оклюзія центральної вени сітківки [134, 142, 161], оклюзія центральної артерії сітківки [134, 46], гостра макулярна нейроретинопатія [134, 142, 161], COVID-19-індукована макулопатія [83, 142], COVID-19-індукована ретинопатія [31]; нейроофтальмологічні прояви: двосторонній гострий неврит зорового нерву [134, 132], папілофлебіт [134], тонічна зіниця Аді [134, 142], синдром Міллера-Фішера та параліч відвідного нерву [134, 46], нейрогенний птоз та транзиторна ішемічна атака з утратою зору [134].

Розглядаючи детальніше ретинальні зміни при COVID-19 маємо наступні дані: мазкоподібні (у формі язичків полум'я) інтратетинальні крововиливи свідчили про ураження внутрішніх шарів сітківки [115]. У одного з пацієнтів також відмітили наявність білого сегменту сітківки, що свідчить про недавно перенесене ішемічне ураження в даному сегменті [115]. D'Aloisio R. та співавтори описують білатеральні ретинальні крововиливи з втягненням макулярної ділянки у пацієнта з COVID-19 і зазначають, що дані ретинальні зміни спонтанно самостійно резорбувалися у ході лікування основного захворювання [33].

Виокремлюючи оклюзію центральної вени сітківки, як стан, який супроводжується погіршенням гостроти зору та потребує негайного лікування, зазначаємо наступні випадки даної патології у хворих на COVID-19 та їх розрешення. Оклюзія центральної вени сітківки була зареєстрована у

небагатьох пацієнтів [67, 66, 136, 48]. Вік пацієнтів коливався від 17 до 54 років. Час появи оклюзії ЦВС після першого нападу лихоманки, спричиненої COVID-19, становив від 5 днів до 6 тижнів. Макулярний набряк спостерігався в 3 з 4 очей, а у четвертого пацієнта була передня ішемічна оптиконеуропатія. Одного пацієнта лікували імплантатом дексаметазону з уповільненим вивільненням (Ozurdex, Allergan, Дублін, Ірландія), з відновленням зору з 20/200 до 20/40 протягом 2 тижнів. Випадок, про який повідомляють Invernizzi A et al. [67]: пацієнт мав гостроту зору 20/40, крововиливи в сітківку, збільшення венозної звивистості та панретинальну папоротеподібну гіпофлюоресценцію (видима як перивенулярна гіпоаутофлюоресценція), що змусило авторів діагностувати у пацієнта передню ішемічну оптиконеуропатію. Пацієнт відреагував на терапію стероїдами (початкове внутрішньовенне введення з подальшим пероральним зниженням дози). Через тиждень у пацієнта спостерігався повний регрес змін сітківки.

Insausti-Garcia A. описав випадок папілофлебиту [66]. Sheth та співавтори [136] повідомили про випадок оклюзії нижньотемпоральної та нижньоазальної гілок центральної вени сітківки з розширеними та звивистими судинами, стінки яких профарбовувалися барвником, що свідчить про васкулітичну етіологію. Крім того, автори використовували оптичну когерентну томографію (ОКТ) для документування дезорганізації внутрішніх шарів сітківки разом із нейросенсорним відшаруванням у макулі. Пацієнта лікували системними стероїдами та ранібізумабом у зв'язку з макулярним набряком із покращенням гостроти зору з 20/200 до 20/30. Автори також відзначили, що значення Д-димеру пацієнтів були значно підвищені. У 40-річного пацієнта, який звернувся з різким погіршенням зору протягом 5 днів після появи симптомів, пов'язаних з COVID, була виявлена оклюзія ЦВС, пов'язаний з тромбозом глибоких вен правої ноги, ехокардіографія серця показала значне розширення правого шлуночка, лабораторні дані виявили підвищений рівень ІЛ-6 [48]. Крім того, у цього пацієнта була двостороння оклюзія ЦВС, що є єдиним таким випадком, зареєстрованим на сьогоднішній

день. Пацієнту було призначено терапевтичну дозу низькомолекулярного гепарину. Walinjar та ін. [153] повідомили про 17-річного пацієнта з COVID-19 із оклюзією ЦВС, який супроводжувався набряком макули, якому двічі вводили бєвацизумаб, гострота зору покращилася з 20/60 до 20/40 протягом 2 місяців.

Що стосується ретинальних змін з боку артерій, маємо наступні дані: Acharya S та ін. [8] повідомили про 60-річного пацієнта чоловічої статі, який був госпіталізований у відділення інтенсивної терапії з гострим респіраторним дистрес-синдромом і був під'єднаний до апарату штучної вентиляції легень, внаслідок інфекції COVID-19, з підвищеним рівнем фібриногену, Д-димеру та ІІ-6. Після 12 днів госпіталізації у пацієнта з'явився синдром «вишневої кісточки» на одному оці з розмитістю країв диска зорового нерву та блідістю сітківки, що вказувало на оклюзію центральної артерії сітківки. Подальших клінічних подробиць пацієнта не повідомляється. Gascon та ін. [51] описали 53-річного пацієнта, у якого розвинулося нечітко виражене інтраретинальне біле ураження в макулярній ділянці з інтраретинальними крововиливами, декількома екстрамакулярними крововиливами в сітківку та плямами Рота. ОКТ фовеального ураження показала численні гіперрефлексивні ділянки, що охоплюють внутрішній ядерний шар і зовнішній плексиформний шар, що вказувало на парацентральну гостру серединну макулопатію. Нечіткість еліпсоїдної зони з гіперрефлексивністю зовнішнього плексиформного шару і зовнішнього ядерного шару, а також наявність субретинальної рідини свідчили про гостру макулярну нейроретинопатію. ОКТ-ангіографія також показала знижений сигнал току крові в глибокому капілярному сплетенні, що відповідав ділянкам парацентральної гострої серединної макулопатії. Virgo та співавтори [151] описали двох пацієнтів, які перенесли COVID-19, із парацентальною гострою серединною макулопатією (35 днів після лихоманки) та гострою макулярною нейроретинопатією (16 днів після позитивного результату мазка на COVID-19). В обох пацієнтів була парацентральна скотома.

Незважаючи на масштаби пандемії COVID-19, є досить обмежена кількість суперечливих даних про зв'язок між COVID-19-асоційованими ретинальними проявами та особливостями клінічного перебігу інфекційного захворювання [24, 142]. Тож, актуальним є пошук інформації, яка дозволила б за станом судин сітківки діагностувати перебіг COVID-19, а також своєчасно коригувати офтальмологічні прояви чи лікування хворіб, які потребують тривалої терапії і були діагностовані до інфікування COVID-19 [134].

При опрацюванні наукових публікацій припускаємо поділ ретинальних проявів COVID-19 на ранні (гостра фаза захворювання: COVID-19 експрес-тест або COVID-19 ПЛР-тест – позитивні), під час одужання (COVID-19 експрес-тест або COVID-19 ПЛР-тест – все ще позитивні), та «постковідні» (COVID-19 експрес-тест або COVID-19 ПЛР-тест – негативні). Такий розподіл патологічних станів сітківки є умовним, тому що залежить від часу обстеження пацієнтів, який обирався дослідником. Ряд авторів [134, 46, 100, 142, 161, 68, 45] відносять ватоподібні ексудати, петехіальні та інтраретинальні крововиливи, оклюзію центральної вени сітківки, оклюзію центральної артерії сітківки, COVID-19-індуковану макулопатію, звивистість та розширення ретинальних венул до ранніх ретинальних проявів та до проявів під час одужання. До «постковідних» ретинальних змін автори [134, 68] відносять гостру макулярну нейроретинопатію, звивистість та розширення ретинальних венул. При цьому є недостатньо даних про кореляційні зв'язки між змінами ретинальних судин у пацієнтів з різним клінічним перебігом COVID-19. Щодо поділу вище вказаних змін на клінічно значущі та клінічно незначущі і зв'язок їх з важкістю перебігу інфекційної хвороби результати досить суперечливі.

Так, у хворих на COVID-19 були виявлені ватоподібні ексудати та петехіальні крововиливи по ходу судинних ретинальних аркад, усі були госпіталізовані, не потребували реанімаційних заходів, але при цьому важкість COVID-19 не зазначалася, а наявна супутня патологія була повністю компенсована [100, 146, 45]. На противагу цьому, Mack HG, Fraser-Bell S. та

Lima із співавторами інформують, що ватоподібні екsudати, петехіальні крововиливи по ходу судинних ретинальних аркад та розширення ретинальних венул не є патогномонічними ознаками COVID-19, а можуть з'являтися і при інших інфекційних захворюваннях як складова відповіді організму на запальних процес [98, 92]. Ці вибірки пацієнтів є дискутабельними, адже не надається інформації про важкість перебігу COVID-19 та наявності офтальмологічних скарг у пацієнтів. Sen M. та співавтори теж описують ватоподібні екsudати та петехіальні крововиливи по ходу судинних ретинальних аркад у пацієнтів з важким перебігом COVID-19, але не визначають наявність у пацієнтів офтальмологічних скарг (зниження гостроти зору зокрема) [134]. Invernizzi A. та співавтори зазначають, що ватоподібні екsudати та петехіальні крововиливи по ходу судинних ретинальних аркад, розширення та звивистість ретинальних венул трапляються у хворих на COVID-19 з неважким перебігом, але як і попередні автори, не зазначають наявність у пацієнтів офтальмологічних скарг (зниження гостроти зору зокрема) [68].

Оклюдія центральної вени сітківки описаний деякими авторами [134, 142, 161] у хворих на COVID-19 з важким перебігом та скаргами на різке зниження гостроти зору, що свідчить про клінічну значущість цих ретинальних проявів. Також є випадки оклюзії центральної артерії сітківки в пацієнтів з важким перебігом COVID-19 і скаргами на різке, безболісне зниження гостроти зору, що теж зараховує такий прояв до клінічно значущих [134, 46]. COVID-19-індукована макулопатія у пацієнтів з легким перебігом інфекції та скаргами на поступове зниження гостроти зору робить цей позалегеневий прояв теж клінічно значущим [83, 142].

З усього вище вказаного робимо висновок, що дані про структуру ретинальних змін при COVID-19 є досить суперечливими. Вибірки пацієнтів враховують неповний перелік клінічних ознак, за якими можна чітко визначити, що певні ретинальні прояви можуть бути лише у хворих з важким

перебігом, а інші – тільки при легкому або середньої важкості. Також не завжди враховується наявність у пацієнтів офтальмологічних скарг.

Такі факти спонукають до подальших досліджень структури ретинальних змін, які б враховували наявність метаболічних зрушень при цій інфекційній хворобі, їх взаємозв'язок з важкістю перебігу COVID-19 та наявності при цьому певних ретинальних проявів. Це дало б можливість вчасно коригувати лікування COVID-19 та уникати різноманітних «постковідних» офтальмологічних наслідків у пацієнтів.

## 1.2 Патогенез судинних порушень при COVID-19

Тож, на сьогоднішній день патогенез COVID-19 в загальному має характерні риси гострої респіраторної інфекції з втягненням у процес всіх органів і систем організму людини при середньо важкому, важкому та вкрай важкому перебігу. Як наслідок, запальний процес набуває системного характеру, що входить до поняття «синдрому системної запальної відповіді». Як результат, можемо виокремити специфічний для даної хвороби, перелік метаболічних змін: підвищені рівні Д-димеру, фібриногену, С-реактивного білку, прокальцитоніну, феритину, ШОЕ, кількості тромбоцитів та мають прогностично достовірний зв'язок з підвищеним ризиком тромботичних ускладнень при COVID-19 [148, 19, 13, 14].

Розглядаючи детальніше питання патогенезу, можемо стверджувати наступне: вірус потрапляє до клітин через взаємодію з рецепторами до ангіотензинперетворюючого ферменту II (ACE2) [166]. Під час інфекційного процесу COVID-19 при середньо важкому, важкому та вкрай важкому перебігу розвивається так званий «цитокіновий шторм» - надмірне накопичення прозапальних цитокінів IL-2, IL-7, гранулоцит-колоніального стимулюючого фактору, гаммаінтерферон індуцибельного протеїну 10, моноцитарного гемоатрактанту протеїну 1, макрофагального запального протеїну 1- $\alpha$  і фактору некрозу пухлини- $\alpha$ , виникає значна лейкопенія [101]. У випадку даної інфекційної хвороби «цитокіновий шторм», за даними різних авторів [148], є наслідком дисфункції ендотелію судин та, як наслідок, системного запального процесу, що призводить до неконтрольованої гіпертермії, тахіпное, тахікардії та гіпотонії. Таке сполучення симптомів формує «синдром системної запальної відповіді».

Як вже відомо з вище сказаного, інфекційна хвороба, спричинена вірусом COVID-19 носить комплексний характер і вражає всі органи та системи організму людини [76, 148]. Беручи до уваги такий широкий спектр уражень, як результат маємо досить великий, але в той же час специфічний для

даного інфекційного захворювання, перелік метаболічних змін. До найбільш патогномонічних з них відносять: підвищені рівні Д-димеру, фібриногену, С-реактивного білку, прокальцитоніну, феритину, ШОЕ, кількості тромбоцитів, які мають прозапальних характер, відображають коагулопатичні зміни у бік гіперкоагуляції крові та мають прогностично достовірний взаємозв'язок з підвищеним ризиком тромботичних ускладнень [33, 148, 19]. Також є дані про підвищений рівень лімфоцитів та гранулоцитів, як відповіді організму на запальний процес [19]. В той же час є дані про підвищений рівень глюкози в крові, який спричиняє значне підвищення вироблення прозапального інтерлейкіну 6 і підвищення згортання крові за рахунок зростання рівня печінкових факторів згортання крові; підвищений рівень інсуліну в крові, який порушує фібриноліз за рахунок підвищення рівня плазміногенного активатора інгібітора типу 1 [32].

Беручи до уваги вище зазначені факти та те, що ендотелій наявний у всіх судинах як макро- так і мікроциркуляторного русла, а метаболічні зрушення стосуються також усього організму в цілому, то ускладнення можуть виникнути у будь-яких судинах будь-якого органу людини. Тож, інфекційна хвороба, спричинена вірусом COVID-19, на теперішній момент є одним з найпоширеніших тригером судинних симптоматичних або безсимптомних змін усіх органів та систем людського організму. Орган зору при цьому не є виключенням.

В той час як про різноманіття ретинальних проявів при COVID-19 вчені вже мають певну статистику і дані, існує все ще дуже обмежена кількість робіт, в яких проводяться клінічні паралелі між метаболічними зрушеннями в організмі хворих на вищезазначену інфекційну хворобу і наявністю чи/або виразністю ретинальних змін. Ряд авторів [135, 69] зазначає, що інтратретинальні та петехіальні крововиливи і ватоподібні екsudати зустрічаються при підвищеному рівні фібриногену, С-реактивного білку, феритину. В той же час наявне повідомлення, що вище зазначені ретинальні зміни супроводжуються підвищенням рівнів не лише раніше згаданих

лабораторних параметрів, а і підвищенням рівня Д-димеру [88]. Є також дані за інтратинальними крововиливами при лабораторно діагностованій анемії (знижений рівень гемоглобіну, підвищений рівень гаптоглобіну та сироваткової лактатдегідрогенази – як наслідок ШВЛ на високих потоках кисню протягом 3-х днів) важкого ступеня на фоні COVID-19 [33].

Деякі науковці встановили, що ватоподібні ексудати виникають при рівні Д-димеру вище, ніж 385 mg/dL–1 у 22% у обстежених пацієнтів, та висунули дані результати як гіпотезу про те, що COVID-19 носить характер системного судинного захворювання [135, 83]. Ще є в наявності інформація про COVID-19-асоційовану ретинопатію, при лабораторних обстеженнях були виявлені підвищені рівні С-реактивного білку, кількості тромбоцитів, феритину та аспартаттрансамінази [117]. Натомість є дані про COVID-19-асоційовану нейроретинопатію [146] та COVID-19-асоційовану макулопатію [146, 97] які не супроводжувалася жодними змінами з боку лабораторних досліджень.

Ряд авторів описує випадки емболії центральної артерії сітківки при вище згаданій інфекційній хворобі, при цьому лабораторні обстеження показали підвищені рівні феритину, Д-димеру, прокальцитоніну, інтерлейкіну-6, С-реактивного білку та фібриногену [109, 135, 8]. Група дослідників також надає інформацію про оклюзію центральної вени сітківки [135, 48, 153, 68, 136] та папілофлебіт як різновид оклюзії центральної вени сітківки [66] як прояви COVID-19 інфекції. При цьому дані ретинальні зміни мають найбільш дискусійний характер, адже певні автори [135, 48, 68, 66] при лабораторному обстеженні пацієнтів виявили виразні реологічні зміни за рахунок значно підвищених рівнів фібриногену, Д-димеру, протромбінового часу, натомість ряд інших авторів [153, 136] не виявив жодних лабораторних відхилень.

Обмеженість та суперечливість даних про кореляційний взаємозв'язок ретинальних змін і метаболічних зрушень не дозволяє точно до кінця зрозуміти механізми виникнення ретинальних змін при COVID-19, затрудняє

визначити їх зв'язок з різним клінічним перебігом даного інфекційного захворювання та ускладнює вибір тактики корекції ретинальних змін при COVID-19. Такі дані дозволили б, враховуючи метаболічні зрушення та стан судин сітківки, діагностувати ступінь важкості основного інфекційного захворювання, а також своєчасно коригувати офтальмологічні прояви чи вносити корективи в лікування захворювань, які потребують тривалої терапії та були діагностовані до захворювання на COVID-19 [148, 39].

Отже, на даний момент актуальним завданням медицини та офтальмології зокрема є ведення пацієнтів з COVID-19 і в подальшому боротьба з її ускладненнями та наслідками. У свою чергу, стан судин очного дна, як відомо, може свідчити про важкість перебігу такої судинної патології як цукровий діабет та гіпертонічна хвороба. Оскільки, при COVID-19 найбільш суттєвими є зміни судин, зокрема мікроциркуляції, актуальним є пошук ретинальних маркерів, які могли б свідчити про важкість перебігу судинних розладів при даній патології, особливо, в разі можливості встановлення кореляційного зв'язку між кількома факторами, що впливають на клінічний перебіг COVID-19, зокрема, метаболічними зрушеннями.

Найбільш вагомим, у площині виникнення тромбемболічних ускладнень, є рівень Д-димеру. Механізм утворення Д-димеру є наступним: система фібринолізу розщеплює фібринову сітку після утворення тромбу; Д-димер, який складається з двох Д-фрагментів фібрину, утворюється в результаті активації ферменту плазміну. Усі ці фактори сукупно свідчать про наявність зруйнованого фібрину в крові. Отже, Д-димер відображає активацію системи коагуляції [125].

Розглядаючи Д-димер, як маркер тромбемболічних ускладнень при COVID-19 маємо наступні дані: надмірне запалення (цитокіновий шторм, активація ендотелію судин та макрофагів), дифузне внутрішньосудинне згортання крові, іммобілізація, гіпоксія внаслідок надмірного ураження легень при COVID-19 можуть призвести до масивних тромбемболічних ускладнень [125]. Опубліковані дані по коагулопатії при COVID-19 показали підвищення

рівня Д-димеру, лактатдегідрогенази, легкі або відсутність змін у протромбіновому і тромбопластиновому часі, а також підвищення рівня антифосфоліпідних антитіл [160, 138, 162, 30].

Аналізуючи загальний зв'язок рівнів Д-димеру з офтальмологічною патологією загалом, можемо відмітити наступні кореляційні зв'язки: рівень Д-димеру статистично значимо вищий у пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією, ніж у пацієнтів з непроліферативною діабетичною ретинопатією [163, 34]. Також статистично вищий рівень Д-димеру був виявлений у пацієнтів з лейкомічною ретинопатією у порівнянні з контрольною групою [157].

Зважаючи на всі вище зазначені факти, можна зробити висновок, що на сьогоднішній день дана інфекційна хвороба є одним з найпоширеніших тригерів судинних симптоматичних або безсимптомних змін усіх органів та систем людського організму. Орган зору при цьому не є виключенням і входить до когорти позалегенових проявів COVID-19.

Щоб дослідити питання виникнення ретинальних змін при COVID-19, ми вникнули в деталі того, як вірус COVID-19 потрапляє у клітини сітківки та маємо наступну інформацію: через взаємодію з рецепторами ACE вірус COVID-19 потрапляє у клітини організму людини [166], а у клітини сітківки зокрема через одночасну взаємодію з рецепторами ACE та CD147/базигіну [91]. Також, 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 та ангіотензиногенові рецептори) [91]. Зокрема є теж дані про наявність ACE/ACE2 рецепторів у органелах клітин пігментного епітелію та гангліонарних клітинах сітківки (в лабораторних умовах препарати людських органоїдів сітківки були отримані з індукованих плюрипотентних стовбурових клітин, які в умовах *in vitro* були сприйнятливі до зараження псевдовірусом COVID-19) [10]. Також цікавим є факт, що експресія ACE/ACE2 збільшується від рогівки до сітківки і на даний момент це починають розглядати, як ще один

шлях поширення вірусу в глибинні структури сітківки, зорового нерву та зорового шляху [58]. 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 [62]. Можливо така тропність вірусу до клітин сітківки пояснює наявність ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19.

Аналізуючи існуючі дані про наявність кореляційного зв'язку COVID-19 індукованих метаболічних зрушень та наявністю чи/або виразністю ретинальних змін є деякі суперечності в поглядах. Так, Sen S, Kannan NB, Kumar J і співавт., та Ung L, Chodosh J. зазначають, що інтратретинальні та петехіальні крововиливи і ватоподібні екsudати зустрічаються при підвищеному рівні фібриногену, С-реактивного білку, феритину та Д-димеру [88]. Також є дані про виявлення мазкоподібних інтратретинальних та точкових крововиливів (у поєднанні з підвищеним рівнем Д-димеру), інфарктів у шарі нервових волокол папіло-макулярного пучка у пацієнтів з COVID-19 [88].

Також встановлено, що ватоподібні екsudати виникають при рівні Д-димеру вище, ніж  $385 \text{ mg/dL}$ –1 у 22% з обстежених пацієнтів, та висунули дані результати як гіпотезу про те, що COVID-19 носить характер системного судинного захворювання [135, 86].

Описаний також випадок білатеральної оклюзії центральної вени сітківки з підвищеним рівнем Д-димеру та С-реактивного білку, вторинно по відношенню до COVID-19 [94]. Venkatesh R, Reddy NG, Agrawal S, Pereira A. описують випадок COVID-19-асоційованої оклюзії центральної вени сітківки з підвищеним рівнем Д-димеру та ШОЕ [149]. Досить цікавим є випадок підозри на двосторонню оклюзію центральної вени сітківки у пацієнта з COVID-19, розширеними венами сітківки, епіретинальними крововиливами (зокрема один у макулярній ділянці) та підвищеними рівнями Д-димеру, С-реактивного білку [127], що вкотре доводить важливість офтальмологічних оглядів пацієнтів з даним вірусним захворюванням, аби вчасно запідозрити і

попередити виникнення судинних ускладнень. Також ряд авторів [135, 48, 68, 66] при лабораторному обстеженні пацієнтів з оклюзією центральної вени сітківки при COVID-19 виявили виразні реологічні зміни за рахунок значно підвищених рівнів фібриногену, Д-димеру, протромбінового часу.

Слід зазначити, що тромбемболічних ускладнень при COVID-19 можуть зазнавати як вени, так і артерії [125], що ілюструє наступний випадок емболії центральної артерії сітківки у хворого на COVID-19 з підвищеними рівнями Д-димеру, С-реактивного білку та фібриногену [35]. Ряд авторів описує випадки емболії центральної артерії сітківки при вище згаданій інфекційній хворобі, при цьому лабораторні обстеження показали підвищені рівні феритину, Д-димеру, прокальцитоніну, інтерлейкіну-6, С-реактивного білку та фібриногену [135, 41].

Також заслуговує на увагу випадок парацентральної гострої макулопатії, асоційованої з COVID-19 та підвищеним рівнем Д-димеру [111].

В нашому дослідженні ми зосередили свою увагу на зв'язку ретинальних змін з метаболічними зрушеннями при COVID-19. Нами було вперше описано залежність ретинальних змін, як в загальному так і за поділом на клінічно значимі та клінічно незначимі, від різних параметрів метаболічних зрушень при вище згаданій інфекційній хворобі.

Також, нами описані ризики виникнення клінічно значимих ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19, пов'язані з віком пацієнтів, зростанням рівня Д-димеру та ступеню ураження паренхіми легень. Як відомо судинні зміни найперше зустрічаються серед судин мікроциркуляторного русла, якими є судини сітківки. Тож, зважаючи на це, можна передбачити наявність не лише судинних змін сітківки при певних метаболічних зрушеннях, а і їх системному характері при COVID-19.

На противагу всіх вище наведених даних є також повідомлення про COVID-19-асоційовану нейроретинопатію [151] та COVID-19-асоційовану макулопатію [151, 97] які не супроводжувалася жодними змінами з боку лабораторних досліджень. Певні автори [153, 136] при лабораторному

обстеженні пацієнтів з оклюзією центральної вени сітківки при COVID-19 не виявили жодних лабораторних відхилень.

Що стосується кореляції наявності і різноманітності ретинальних змін з площею ураження паренхіми легень при огляді літератури ми не знайшли даних про таку залежність. В свою чергу в нашому дослідженні ми отримали статистично значущу залежність між площею ураження легень і ретинальними змінами. Як видно ця кореляція є значущою і статистично достовірною ( $p = 0,039$ ). На нашу думку, це може пояснюватись тим, що при збільшенні площі ураження паренхіми легень підвищується концентрації прозапальних агентів в крові, реологічна картина зсувається у бік гіперкоагуляції і судини мікроциркуляторного русла страждають в першу чергу, адже не мають колатерального кровопостачання.

Підсумовуючи, можемо сказати, що зв'язок між ступенем важкості COVID-19, метаболічним статусом пацієнтів та наявністю і клінічною значущістю ретинальних змін є статистично значущим і має враховуватись при лікуванні захворюванні і прогнозуванні його перебігу [3].

### 1.3 Молекулярно-генетичні і біохімічні аспекти патогенезу судинних порушень при COVID-19

За останні роки все частіше увага приділяється залежності перебігу різних захворювань від варіантів різних генів і COVID-19 у цьому випадку не є виключенням.

Під час інфекційного процесу COVID-19 при середньо важкому, важкому та вкрай важкому перебігу розвивається «цитокінетичний шторм» [90], який є наслідком дисфункції ендотелію судин при системному запальному процесі, що призводить до неконтрольованої гіпертермії, тахіпное, тахікардії та гіпотонії [82]. Саме ураження ендотелію судин та коагулопатійні зрушення є причиною частих тромбоемболічних ускладнень COVID-19. Вище перераховані фактори були визначені нами як вирішальні у пошуку молекулярно-генетичних і біохімічних аспектів патогенезу судинних порушень при COVID-19.

Опрацьовуючи наукові джерела, перш за все, виділяємо деякі фактори, які впливають на важкість перебігу та летальність при COVID-19. Опубліковані результати досліджень показують, що варіанти гену фактору-1/CXCL12 rs2839693, отриманого зі стромальних клітин має вплив на розвиток важкої форми перебігу COVID-19 - частота алелі Т і генотипу ТТ була значно вищою в групі важкого або критичного захворювання порівняно з групою легкого або помірного ступеня ( $p < 0,001$ ), а комбіновані варіанти (СТ + ТТ) CXCL12 виявилися незалежними предикторами важкого або критичного ризику COVID-19 зі значенням  $P = < 0,001$  [81].

Також на важкість перебігу COVID-19 впливають наступні варіанти генів: TMPRSS2 rs2070788, генотип СС пов'язаний із нижчим ризиком важкої форми COVID-19 порівняно з генотипами СТ-плюс-ТТ (OR = 0,34, 95% ДІ: 0,12, 0,95,  $P = 0,040$ ). На відміну від цього, генотип СТ TMPRSS2 rs2070788 пов'язаний із вищим ризиком важкої форми COVID-19 порівняно з генотипами СС-плюс-ТТ і генотипом СС (OR = 2,88, 95% ДІ: 1,12, 7,40,

$P = 0,028$  OR = 3,29, 95% ДІ: 1,14, 9,45,  $P = 0,027$  відповідно); варіант AA гену DPP9 rs2109069 статистично достовірно пов'язаний із підвищеним ризиком важкої форми COVID-19 порівняно з генотипами GA-плюс-GG і генотипом GG (OR = 8,28, 95% ДІ: 1,30, 52,62,  $P = 0,025$ ; OR = 8,31, 95% ДІ: 1,29, 53,65,  $P = 0,026$ ; відповідно); генотип AA IL17A rs3819025 пов'язаний із більшим ризиком важкої форми COVID-19, ніж генотипи GA-плюс-GG (OR = 4,26, 95% ДІ: 1,06, 17,13,  $P = 0,041$ ) [147]. Недавні дані показали, що розщеплення та активація білка S SARS-CoV-2 під час злиття мембран у процесі проникнення у клітину-хазяїна є функцією TMPRSS2 разом з катепсином L і фурином [59]. Аналіз також виявив, що кілька SNP можуть впливати на функцію та структурний склад TMPRSS2, причому типи rs2070788, rs9974589, rs17854725, rs75603675, rs12329760, rs4303795 та rs7364083 пов'язані з підвищеною тяжкістю захворювання на COVID-19. [147, 17, 65, 113, 123]. Деякі вчені також виявили п'ять поширених варіантів у локусі 21q22.3 TMPRSS2, висока частота яких, була пов'язана з важчим захворюванням COVID-19 [16].

Рецептори фактора некрозу пухлини (TNF) є членами суперсімейства рецепторів TNF 1A (TNFRSF1A), які зв'язуються з TNF- $\alpha$ , відіграючи важливу роль у формуванні каскаду запального процесу [70]. Наявні дані, які показують, що варіант rs767455 TNFRSF1A пов'язаний із важким перебігом COVID-19 [112]. Іншим рецептором, пов'язаним із тяжкою формою COVID-19, є член суперсімейства рецепторів TNF 13C (TNFRSF13C), який сприяє виживанню В-клітин [139]. Рідкісний варіант p.His159Tyr TNFRSF13C зустрічається значно частіше у важких випадках ( $n = 38$ ) порівняно з безсимптомними пацієнтами ( $n = 375$ ) COVID-19 [126]. Також TNF- $\alpha$ , з яким зв'язується TNF у різних його варіантах, як зазначалося вище, є ключовою ланкою внутрішньоочного запалення. TNF- $\alpha$  рекрутує лейкоцити, опосередковуючи виробництво внутрішньоочних хемокінів, підвищує адгезію лейкоцитів до ендотелію судин, посилює здатність дендритних клітин до екстракції антигену, активує макрофаги та Т-клітини, і зрештою призводить до руйнування гемато-ретинального бар'єру [74]. Це один з можливих шляхів

виникнення ретинальних змін на фоні запального процесу, викликаного COVID-19.

Цікавими є дані щодо варіантів гену HLA. Алель HLA-DRB1\*08 асоціювалася з найвищим ризиком розвитку важкої форми захворювання COVID-19 [93]. Було також виявлено, що алель HLA-DPA1\*02:02 пов'язана із підвищеною сприйнятливістю до COVID-19, але не впливає на ризик госпіталізації [154]. Наявність наступних варіантів гену HLA, а саме: HLA-A\*11, HLA-C\*01, HLA-A\*11:01, HLA-C\*04:01, HLA-C rs143334143, DQA1\*01:02, HLA-DRB1\*03 і HLA-DQB1\*04 були пов'язані з вищою смертністю від COVID-19 [44, 60, 96, 155]. Однак, вважається, що деякі варіанти гену HLA, такі як HLA-A\*02:05, HLA-B\*58:01, HLA-C\*07:01 і HLA-DRB1\*03:01, захищають від критично важкого перебігу COVID-19 [44, 87, 93, 96, 120, 144].

Аналізуючи ризик захворюваності на COVID-19, пов'язаний з варіантами гену IFNL-4 rs12979680: алель T була надмірно експресована у пацієнтів із COVID-19 порівняно з контрольною групою (36,16% проти 26,40%,  $p = 6,4 \times 10^{-4}$ ; OR 0,633 C проти T; 95% ДІ (0,487, 0,824), що свідчить про те, що цей варіант гену може бути фактором ризику розвитку COVID-19. Відповідно, генотип CC, який запобігає розвитку COVID-19, був значно нижчим у пацієнтів з COVID-19 порівняно з контрольною групою (37,85% проти 55,51%,  $p = 8 \times 10^{-5}$ ; OR 0,488; 95% ДІ (0,342, 0,698) [130].

Дані щодо ризиків виникнення ускладнень та смертності на фоні COVID-19 наступні: носії варіантів TC або CC хромосомного локуса 3 rs10490770 зазнали підвищеного ризику смертності (HR, 1,4; 95% ДІ, 1,2-1,7). Носії варіантів TC або CC мали підвищені шанси на кілька ускладнень COVID-19: важку дихальну недостатність (OR, 2,1; 95% ДІ, 1,6-2,6), венозну тромбоемболію (OR, 1,7; 95% ДІ, 1,2-2,4) та ураження печінки (OR, 1,5; 95% ДІ, 1,2-2,0). Носії варіантів TC або CC віком 60 років і молодше мали вищу ймовірність смерті або тяжкої дихальної недостатності (OR, 2,7; 95% ДІ, 1,8-3,9) порівняно з особами старше 60 років (OR, 1,5; 95% ДІ, 1,2-1,8),  $P = 0,038$ )

[105]. Як зазначалося вище, варіанти TC або CC локуса 3 rs10490770 сприяють виникнення тромбемболічних ускладнень [105], що теж може розцінюватися як один з шляхів виникнення ретинальних змін на фоні COVID-19.

Stawiski та ін. вважає, що варіанти S19P, I21V, E23 K, K26R, T27A, N64 K, T92I, Q102P і H378R гену ACE2 сприяють сприйнятливості до вірусної інфекції COVID-19 [141]. Також ризик захворювання на COVID-19 пов'язаний з варіантом GG гену ACE2 rs2285666 – така експресія виражає майже вдвічі підвищений ризик зараження SARS-CoV-2 і втричі підвищений ризик смерті від COVID-19 [103].

Verma та ін. дослідили, що генотип ACE1 I/D впливає на тяжкість захворювання пацієнтів із COVID-19: варіант DD гену ACE переважає у пацієнтів з важким перебігом COVID-19 [150]. Враховуючи, що алель ACE1 D підвищує ризик гіпертензії [40], можемо теж припускати, що це є один з шляхів виникнення ретинальних змін при COVID-19.

### **Власна гіпотеза**

Віднайдення кореляційних зв'язків між ретинальними, офтальмологічними змінами та важкістю перебігу COVID-19, метаболічним статусом і варіантами гену ангіотензинперетворюючого ферменту у пацієнтів з коронавірусною хворобою є основоположною ідеєю. Описані на сьогодні ретинальні зміни при COVID-19 не мають чіткої вибірки пацієнтів, структуризації та причинно-наслідкових механізмів виникнення. Можливо внесення ясності у ці питання на прикладі нашого дослідження зможуть допомогти у діагностуванні, лікуванні та профілакуванні судинних катастроф, спричинених COVID-19 як у гострій фазі захворювання, так і у відновному періоді.

### **Резюме**

Провівши огляд літератури, можемо зробити наступні висновки: на даний момент описаний перелік офтальмологічних та ретинальних змін, які спровоковані інфекцією COVID-19, наведені гіпотетичні шляхи проникнення вірусу SARS-COV-2 у клітини органу зору та обговорюються можливі механізми виникнення вище зазначених патологічних змін. Дані про кореляційні зв'язки COVID-індукованих офтальмологічних та ретинальних змін з важкістю перебігу даної інфекційної патології, метаболічним статусом пацієнтів та з генетичними маркерами досить обмежені, потребують доповнення та узагальнення. Якби такі дані були наявні, на нашу думку, вони б допомогли прогнозувати важкість перебігу COVID-19, вчасно коригувати терапію та попереджати тромботичні та тромбемболічні ускладнення. На нашу думку, першочергово потрібно систематизувати ретинальні та офтальмологічні зміни при COVID-19, визначити їх кореляцію з важкістю перебігу даної інфекційної хвороби, метаболічним статусом пацієнтів та віднайти можливі зв'язки з генетичними маркерами як у гострій фазі захворювання, так і в «пост-ковідному» періоді.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Клінічна характеристика груп хворих та дизайн дослідження

Дослідження проведені на базі інфекційного відділення та обласного офтальмологічного центру КП «Волинська обласна клінічна лікарня Волинської обласної ради» з жовтня 2020 по грудень 2021 року. Дослідження є проспективним, неконтрольовано-перехресним. Під спостереженням перебувало 117 пацієнтів (234 ока) віком від 42 до 82 років, усі пацієнти були госпіталізовані в інфекційне відділення клініки (позитивний ПЛР-тест до COVID-19). До клінічних спостережень не залучали пацієнтів, які мали в анамнезі хвороби сітківки (при ретроспективному перегляді амбулаторних карток даних пацієнтів було виявлено зміни з боку очного дна). Усі клінічні спостереження та дослідження були проведено згідно з Гельсінською декларацією та з інформованої згоди пацієнтів. Висновок комісії з біоетики № 2 від 29.10.2020 КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради».

Дослідження складалося з чотирьох етапів. На першому етапі досліджували особливості структури та розподілу офтальмологічних та ретинальних змін у пацієнтів з різним клінічним перебігом COVID-19 (117 пацієнтів, 234 ока). На другому етапі досліджували зв'язки між офтальмологічними та ретинальними змінами при COVID-19 та метаболічним статусом пацієнтів (117 пацієнтів, 234 ока). На третьому етапі роботи вивчали вплив різних варіантів гену ACE на виникнення офтальмологічних та ретинальних змін при COVID-19 (94 пацієнта, 188 очей). На четвертому етапі вивчали морфометричні та морфологічні зміни сітківки та хоріоїдеї за даними ОКТ-А у пацієнтів з різним перебігом COVID-19 після одужання (104 пацієнта, 208 очей).

На першому етапі дослідження під спостереженням перебувало 117 пацієнтів (234 ока). Усі пацієнти були розподілені на 4 групи, за важкістю клінічного перебігу COVID-19. Так, до **групи 1** (34 пацієнти) потрапляли хворі з у край важким перебігом COVID-19, з ознаками важкої пневмонії, гострим респіраторним дистрес-синдромом; лікування із застосуванням штучної вентиляції легень. До **групи 2** (26 пацієнтів) потрапили пацієнти з важким перебігом COVID-19, з ознаками тяжкої пневмонії, і наявністю одного з наступних факторів: частота дихання > 30 вдихів/хв; важкий респіраторний дистрес; або SpO<sub>2</sub> < 90%, штучна вентиляція легень не застосовувалась. **Група 3** (30 пацієнтів) – хворі з COVID-19 середньої важкості, без ознак тяжкої пневмонії, SpO<sub>2</sub> ≥ 90%, з декомпенсованою супутньою патологією. **Група 4** (27 пацієнтів) охопила пацієнтів з середньою важкістю COVID-19 без ознак тяжкої пневмонії, SpO<sub>2</sub> ≥ 90%, з супутньою патологією в стані компенсації [1, 2].

На даному етапі було вивчено структуру та особливості розподілу офтальмологічних та ретинальних змін у пацієнтів. Всім пацієнтам з кожної групи були проведені загальноклінічні обстеження: комп'ютерна томографія легень з визначенням відсотку ураження їх паренхіми, виміряно сатурацію крові та підібрано швидкість потоку кисню для підтримання сатурації крові на нормальному рівні, визначено частоту серцевих скорочень, частоту дихання, виявлено наявність супутньої патології та стан її компенсації; спеціальні офтальмологічні обстеження: фундусскопія з фотореєстрацією картини очного дна. (табл. 2.1). Дані обстеження були проведені з метою розподілу пацієнтів на групи важкості перебігу COVID-19 та виявлення розподілу серед них офтальмологічних та ретинальних проявів COVID-19.

Таблиця 2.1

### Клінічна характеристика груп хворих

(n – кількість хворих)

Показник	Група 1 (n=34)	Група 2 (n=26)	Група 3 (n=30)	Група 4 (n=27)

Вік (роки) M±SD	65,4 ± 9,3	63,7 ± 10,8	59,6 ± 9,9	58,6 ± 9,3
Жінки (n, %)	18 (52,9)	17 (65,4)	18 (60,0)	13 (48,1)
Чоловіки (n, %)	16 (47,1)	9 (34,6)	10 (40,0)	4 (51,9)
Ураження паренхіми легень (%) Me (QI-QIII)	68 (65-69)	52 (48-55)	39 (39-42)	28 (24-29)
Рівень сатурації крові (%) Me (QI-QIII)	87 (78-93)	93 (88-9)	96 (93-98)	94 (93-95)
Швидкість потоку кисню (л/хв) для підтримання сатурації крові на нормальному рівні Me (QI-QIII)	16 (12-20)	12 (10-15)	8 (6-10)	10 (8 -15)
АТС (мм рт ст) Me (QI-QIII)	130 (130-140)	130 (130-140)	130 (125-135)	130 (121-140)
АТД Me (мм рт ст) (QI-QIII)	85 (80-90)	80 (80-90)	80 (80-85)	80 (80-90)
ЧСС (уд/хв) M±SD	95,0 ±19,3	92,2 ± 13,4	87,3 ± 14,0	93,9 ± 12,1
ЧД (др/хв) Me (QI-QIII)	27 (24-32)	24 (24-26)	22 (18- 24)	22 (17- 24,5)
Супутня патологія: гіпертонічна хвороба (n, %)	10 (29,4)	6 (23,1)	12 (40)	8 (29,6)
Супутня патологія: цукровий діабет 1 або 2 типу (n, %)	7 (20,6)	4 (15,4)	2 (6,7)	2 (7,4)

На другому етапі досліджували зв'язки між офтальмологічними та ретинальними змінами при COVID-19 та метаболічним статусом пацієнтів. Пацієнти, їх кількість, розподіл за важкістю перебігу захворювання ідентичні

першому етапові спостереження (табл. 2.1). Для визначення метаболічного статусу у пацієнтів досліджували кількість лейкоцитів, рівень лімфоцитів, кількість еритроцитів, рівень гемоглобіну, кількість тромбоцитів, рівень С-реактивного білку, рівень МНВ, рівень прокальцитоніну, рівень Д-димеру, рівень глюкози крові натще, відсоток ураження паренхіми легень, рівень сатурації крові, показники систолічного та діастолічного артеріального тиску. Офтальмологічні та ретинальні прояви захворювання визначались та само, як і на першому етапі.

На третьому етапі вивчали розподіл пацієнтів за варіантами гена ACE (rs 4340) та відмінності клінічного перебігу COVID-19, зокрема наявність ретинальних змін, показники метаболічного статусу, у пацієнтів з різними варіантами зазначеного гену. На даному етапі дослідження кількість пацієнтів дещо скоротилася, у зв'язку з летальними випадками захворювання на COVID-19 або відмовою пацієнтів від генетичних досліджень, та під спостереженням перебувало 94 пацієнта (188 очей) з перших двох етапів.

Усім пацієнтам на даному етапі було проведене молекулярно-генетичне дослідження варіантів гена ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE, rs 4340) на базі молекулярно-генетичної лабораторії Державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров'я України» за методом алель специфічної ПЛР. Зразки крові пацієнтів транспортувалися до вище згаданого закладу для проведення досліджень з дотриманням правил транспортування біологічного матеріалу, згідно з наказом МОЗ України № 662 від 30 липня 2013 року.

Згідно даних молекулярно-генетичного дослідження, усі пацієнти були розподілені на 3 групи. **Група I** (28 пацієнтів) – мали варіант II гену ACE. **Група II** (47 пацієнтів) – мали варіант ID гену ACE. **Група III** (19 пацієнтів) – мали варіант DD гену ACE. Клінічні характеристики груп пацієнтів залежно від варіантів гена ангіотензинперетворюючого ферменту ACE, rs 4340 наведена в таблиці 2.2.

*Таблиця 2.2*

**Клінічні характеристики груп пацієнтів залежно від варіантів гена  
ангіотензинперетворюючого ферменту ACE, rs 4340**

(n – кількість хворих)

Показник	Група 1 з генотипом II (n=28)	Група 2 з генотипом ID (n=47)	Група 3 з генотипом DD (n=19)
Вік, роки M±SD	63,5 ± 9,5	64,7 ± 10,3	61,6 ± 10,7
Жінки (n, %)	16 (57,1)	25 (53,2)	11 (57,9)
Чоловіки (n, %)	12 (42,9)	22 (46,8)	8 (42,1)
Швидкість потоку кисню (л/хв) для підтримання сатурації крові на нормальному рівні Me (QI- QIII)	11 (8–14,5)	12 (8–17,75)	10 (8,5–16)
АТС (мм рт ст) Me (QI- QIII)	130 (125–140)	130 (125–140)	130 (130–140)
АТД (мм рт ст) Me (QI- QIII)	80 (80–90)	80 (80–90)	80 (80–90)
ЧСС (уд/хв) M±SD	91± 17,5	92,7± 16,2	90,7± 14,6
ЧД (др/хв) M±SD	24,2± 4,4	24.3± 4,1	25.1± 4,7
Супутня патологія: цукровий діабет 1 або 2 типу (n, %)	5 (17,9)	4 (8,5)	2 (10,5)
Супутня патологія: гіпертонічна хвороба (n, %)	9 (32,1)	15 (31,9)	5 (26,3)

Після розподілу пацієнтів за варіантами гену ACE (rs 4340) у них дослідили відмінності клінічного перебігу COVID-19 за показниками метаболічного статусу та наявністю ретинальних змін.

На четвертому етапі вивчали морфометричні та морфологічні зміни сітківки та хоріоїдеї за даними ОКТ-А у пацієнтів з різним перебігом COVID-19 після одужання. На даному етапі під спостереженням перебувало 104 пацієнта (208 очей). Порівняння проводилося для всієї когорти пацієнтів за наступними показниками: товщина хоріоїдеї субфовеоларно, площа фовеоларної аваскулярної зони, щільність судин у поверхневому капілярному сплетінні, щільність судин у глибокому капілярному сплетінні з проміжками часу в 1 місяць, 6 місяців та 1 рік після одужання від COVID-19 (таблиця 2.3).

Таблиця 2.3

### 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)
АТС (мм рт ст) Me (QI-QIII)	130 (125–140)	125 (120–135)	120 (115–135)
АТД (мм рт ст) Me (QI-QIII)	80 (80–90)	80 (80–90)	80 (80–90)
ЧСС (уд/хв) M±SD	74± 17,5	69± 13,5	68± 12,5
ЧД (др/хв) M±SD	16,2± 4,3	14,3± 2,3	14.1± 3,1
Супутня патологія: цукровий діабет 1 або 2 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)
--	-----------	-----------	-----------

Додатково, тим пацієнтам, яким на попередньому етапі було виконане молекулярно-генетичне дослідження варіантів гену ACE (rs 4340) – групи пацієнтів з етапу 3, додатково вивчали кореляційні зв'язки між варіантами даного гену та площею фовеолярної аваскулярної зони через 1 рік після одужання від COVID-19, товщиною хоріоїдеї субфовеолярно через 1 рік після одужання від COVID-19, щільністю судин у поверхневому капілярному сплетінні через 1 рік після одужання від COVID-19, щільністю судин у глибокому капілярному сплетінні через 1 рік після одужання від COVID-19.

## 2.2. Методи клінічних досліджень

На першому та другому етапах дослідження усі пацієнти підлягали загально клінічному обстеженню: комп'ютерна томографія легень (комп'ютерний томограф Sinovision Technologies (Beijing) Co., Ltd., Insitum 32, Японія), вимірювання рівня сатурації крові (пульсоксиметр IMDK C101A2, Праймед, Китай); вимірювання швидкості потоку кисню, при якій зберігається нормальний рівень сатурації крові; загальний аналіз крові (гематологічний аналізатор Mythic-18, Orphee, Швейцарія); вимірювання рівня артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та частоти дихання, діагностика супутньої патології. Життєві показники та рівень сатурації киснем крові моніторувалися в пацієнтів від моменту потрапляння в стаціонар до моменту їх виписки або смерті.

Також пацієнтам проводили біохімічний аналіз крові, який включав в себе: Д-димер (Cobas-h232, Roche Diagnostics, Німеччина), глюкоза крові натще та С-реактивний білок (Cobas-311, Roche Diagnostics, Німеччина), прокальцитонін (PrisMatic ELISA Microplate reader, Monobind Inc., США), коагулограма з визначенням МНВ (гемакоагулометр HumaClot duo plus, Human GmbH, Німеччина).

Зі спеціальних офтальмологічних досліджень використовувалася пряма офтальмоскопія з фундусреєстрацією очного дна за допомогою портативних фундус-камер PictorPlusFundusCamera та VistaView, (VolkOptical).

Виконувалася фотореєстрація центрального відділу сітківки. Оцінювалися: центральна вена сітківки, центральна артерія сітківки, ретинальні венули (венули другого та вище порядків, тобто гілки носових та темпоральним гілок центральної вени сітківки), співвідношення артеріоли до венул (норма приймалася як 2:3), макулярна ділянка та диск зорового нерву. При виявленні ретинальних змін проводилося їх прицільна реєстрація.

При використанні портативної немідріатичної фундускамери Pictor Plus Fundus Camera не застосовували жодних інстиляцій крапель; камера мала

стандартний рівень освітлення за замовчуванням для всіх типів райдужки – згідно з інструкцією виробника. Під час виконання дослідження за допомогою мідріатичної фундускамери VistaView пацієнтам інстилювалися краплі мідріатика – 0,5% розчин тропікамідю. Використовувалися різні рівні освітлення при реєстрації очного дна залежно від кольору райдужки пацієнта: для темно-карих очей – високий рівень освітлення, зелених та світло-карих – середній, для голубих – низький.

На третьому етапі у пацієнтів виконували молекулярно-генетичне дослідження варіантів гена ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE, rs 4340) у молекулярно-генетичній лабораторії Державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров'я України». У якості біологічних зразків для проведення дослідження була використана периферична венозна кров пацієнтів. Біологічні зразки пацієнтів зберігалися та були транспортовані у молекулярно-генетичну лабораторію закладу із використанням консерванту “DNA/RNA Shield” (Zymo Research, США) згідно інструкції виробника. Визначення I/D варіантів гена ACE проводили згідно раніше опублікованій методиці, для чого після виділення ДНК із периферичної венозної крові із використанням комерційного набору «Quick-DNA Miniprep Plus Kit» (Zymo Research, США) із використанням алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції ампліфікували фрагменти ДНК, які візуалізували в агарозному гелі [124].

На четвертому етапі дослідження для вивчення морфометричних та морфологічних зміни сітківки та хоріоїдеї у пацієнтів з різним перебігом COVID-19 після одужання використовувати метод оптичної когерентної томографії-ангіографії. Обстеження проводилися за допомогою приладу Optovue Avanti XR 100 – Ophthalmic Optical Coherence Tomography with 100/240V RTVue XR 100 (Optovue Inc. USA) у режимах HD Angio Retina 6mm, Retina Line, Retina Radial Lines. Пацієнтам проводилося визначення наступних параметрів: товщина хоріоїдеї субфовеолярно, площа фовеолярної

аваскулярної зони, щільність судин у поверхневому капілярному сплетінні, щільність судин у глибокому капілярному сплетінні.

### 2.3 Обґрунтування вибору поліморфізму генів для діагностики перебігу COVID-19 та ретинальних змін.

На нашу думку найбільш вагомим впливом на сприйнятливість та важкість перебігу COVID-19 мають гени ACE та ACE2, адже вони регулюють активність ангіотензин-перетворюючого ферменту та саме через взаємодію з рецепторами до ангіотензинперетворюючого ферменту II (ACE2) вірус потрапляє до клітин [37]. Варіанти S19P, I21V, E23 K, K26R, T27A, N64 K, T92I, Q102P і H378R гену ACE2 сприяють сприйнятливості до вірусної інфекції COVID-19, відповідно до Stawiski та ін. [141]. Також варто відмітити, що варіанти rs2285666, rs2048683, rs879922 і rs4240157 гену ACE2 мають сильний кореляційний зв'язок із підвищеною тяжкістю перебігу COVID-19 у пацієнтів з супутнім ожирінням, а також корелюють з підвищеними рівнями нітрогену сечовини та креатиніну в крові [72]. Варіанти K26R і I468W можуть впливати на зв'язування між білком S SARS-CoV-2 і рецептором hACE2 [90]. Натомість при оцінці генетичної варіації ACE2 у прогресуванні COVID-19, варіант rs2285666 ACE2 не був пов'язаний із результатом захворювання [53].

В свою чергу саме ген ACE є основним у експресії всієї ангіотензин-перетворюючої системи, а при захворюванні на COVID-19 він відіграє одну з ключових ролей у тому, який перебіг хвороби можна очікувати. Дані, які стосуються варіантів гену ACE та його зв'язку з COVID-19 є контрверсійними. Генотип DD ACE асоціюється з нижчою експресією ACE2 у тканинах людини [71]. Оскільки прикріплення до клітини-хазяїна SARS-CoV-2 переважно сприяє рецептор ACE2 [89], ACE2 протидіє ефектам свого гомолога ACE1 [52]. Дисбаланс ACE1/ACE2 відіграє важливу роль у зараженні SARS-CoV-2 і прогресуванні COVID -19 [52]. У той час як алель ACE1 D, здається, має захисний ефект у невакцинованої популяції [38, 37], з іншого боку, алель ACE1 D асоціюється з підвищеним ризиком гіпертензії, преєклампсії, серцевої недостатності, інфаркту мозку, діабетичної нефропатії, енцефалопатії, астми, важкої гіпоглікемії при діабеті, раку шлунка та поганого

прогнозу після трансплантації нирки. Багато з цих станів були пов'язані з важким перебігом COVID-19 [40]. Тим часом алель ACE1 I покращує збільшує ризик обструктивного апное уві сні у гіпертоніків [49]. У дослідженні Verma та ін. досліджували, як генотип ACE1 I/D впливає на тяжкість захворювання пацієнтів із COVID-19: варіант DD гену ACE переважає у пацієнтів з важким перебігом COVID-19 [150]. Більшість наявних даних підтверджують думку про те, що генотип DD негативно впливає на симптоми COVID-19. Проте невеликі дослідження, проведені в кількох країнах, дали протилежні результати, що свідчить про те, що генотип ACE II є фактором ризику. Цей суперечливий результат може мати місце в певних географічних регіонах, особливо в підгрупах пацієнтів. Це також може бути наслідком взаємодії з іншими генами або ще нез'ясованими біохімічними механізмами [156].

Пацієнти з варіантом DD гену ACE мали майже 2,0-кратне підвищення ризику (ВР: 1,886, довірна межа [CL] 95%: 1,266-2,810,  $p = 0,0018$ ) розвитку більш важкого перебігу COVID-19 порівняно з особами з варіантами ID та II, як і носії алелі D до носіїв алелі I (ОР: 1,372; КЛ 95%: 1,051-1,791;  $p = 0,0201$ ).

Активність АПФ (виражена у умовних одиницях, АУ/л) була нижчою у пацієнтів з COVID-19 ( $3,62 \pm 0,26$ ), ніж у контрольній групі ( $4,65 \pm 0,13$ ) ( $p < 0,0001$ ), і це зниження спостерігалось переважно серед пацієнтів з COVID-19 та варіантом DD гену ACE порівняно з контрольною групою пацієнтів з варіантом DD гену ACE ( $(3,97) \pm 0,29$  проти  $5,38 \pm 0,21$ ;  $p = 0,0014$ )).

Результати демонструють, що генотип DD гену ACE може сприяти підвищенню тяжкості захворювання COVID-19 [114]. Також є дані, що тяжка пневмонія COVID-19 частіше спостерігалася у пацієнтів з варіантом DI гену ACE (31%), ніж DD (8%) і II (0%) ( $p = 0,021$ ) [11]. На противагу вище наведеним даним [38, 37, 156], наявні дані, що існує статистично достовірний зв'язок між генотипом DD ACE1 і тяжкістю захворювання COVID-19 ( $p$ -значення =  $1 \times 10^{-2}$ ; OR = 2,004, 95% CI = 1,147-3,499), і дослідження показали, що він успадковувався за рецесивним або кодомінантним типом

успадкування. Крім того, алель I продемонструвала захисну роль проти важкої форми захворювання COVID-19 ( $p$ -значення =  $1 \times 10^{-4}$ ) [140].

Зважаючи на те, що рецептори ACE є в судинах по всьому організму (орган зору не є виключенням), та в тканині сітківки зокрема, як ми описували вище. Даних щодо корелятивних зв'язків між будь-якими варіантами гену ACE та виникненням ретинальних змін у хворих на COVID-19 нами при огляді літератури знайдено не було. Це і стало критеріями вибору поліморфізму генів для діагностики перебігу COVID-19 та ретинальних змін.

## 2.4 Методи статистичного аналізу

Статистичний пакет аналіз проводився у пакеті EZR v. 1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v. 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

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 ( $Q_I - Q_{III}$ ).

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

Для порівняння середніх значень у двох групах для кількісних показників використано критерій Манна-Уїтні. Для порівняння середніх значень у більш ніж двох групах для кількісних показників у випадку нормального закону розподілу використано дисперсійний аналіз, а у випадку закону розподілу відмінного від нормального використано критерій Крускала-Уолліса. Апостеріорне порівняння приводилося за критерієм Данна.

Для порівняння якісних показників було використано критерій  $\chi^2$ -квадрат, при цьому критичний рівень значимості прийнятий рівним 0.05. Для порівняння якісних показників для упорядкованих градацій було використано критерій  $\chi^2$ -квадрат, при цьому критичний рівень значимості прийнятий рівним 0,001. При порівнянні більше ніж двох груп використано поправку Бонферроні.

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 значимості прийнятий рівним 0,05.

## РОЗДІЛ 3

### СТРУКТУРА І ЧАСТОТА РЕТИНАЛЬНИХ ЗМІН У ПАЦІЄНТІВ З COVID-19

#### 3.1. Стан сітківки та ретинальних судин за даними фундусскопії у пацієнтів з різною важкістю перебігу COVID-19

У результаті проведених досліджень виявлено, що з обстежених 234 ока, 47 (20,1%) мали ретинальні зміни, з них: 8 (17,0%) – звужені ретинальні судини, 14 (29,8%) – звивистість та розширення ретинальних венул, 9 (19,1%) – «cotton wool spots» (ватоподібні ексудати), 10 (21,3%) – інтратретинальні та петехіальні крововиливи, 5 (10,6%) – оклюзію центральної вени сітківки або гілки центральної вени сітківки, 1 (2,1%) – передню ішемічну оптиконеуропатію. Окрім ретинальних змін, у 2 пацієнтів (0,9%) був виявлений частковий гемофтальм [63].

Виявлені ретинальні та офтальмологічні зміни розподілялись на такі, що супроводжувались зниженням гостроти зору в пацієнтів (клінічно значущі) 8 випадків (17,0 %): гемофтальм, передня ішемічна оптиконеуропатія, оклюзія центральної вени сітківки або гілки центральної вени сітківки) та безсимтомні (клінічно незначущі) 39 випадків (83,0 %): «cotton wool spots» (ватоподібні ексудати), звужені ретинальні судини, інтратретинальні та петехіальні крововиливи, звивистість та розширення ретинальних венул [63].

Надалі дослідили відмінності структури та частоти ретинальних змін у пацієнтів з різним клінічним перебігом COVID-19 (табл. 3.1).

*Таблиця 3.1*

#### Структура та частота ретинальних змін у пацієнтів з різним клінічним перебігом COVID-19

(n – кількість хворих, %)

Ретинальні зміни	Група тяжкості				Рівень значимості
	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	

	(n=34)	(n=26)	(n=30)	(n=27)	Відмінності , p
Немає ретинальних змін	10 (29,4) <sup>3,4</sup>	16 (61,5)	26 (86,7) <sup>1</sup>	16 (59,3) <sup>1</sup>	<0,001
Ватоподібні екsudати	3 (8,8) <sup>3,4</sup>	3 (11,5)	3 (10) <sup>1</sup>	0 (0) <sup>1</sup>	
Звужені ретинальні судини	3 (8,8) <sup>3,4</sup>	2 (7,7)	0 (0) <sup>1</sup>	3 (11,1) <sup>1</sup>	
Гемофтальм	2 (5,9) <sup>3,4</sup>	0 (0)	0 (0) <sup>1</sup>	0 (0) <sup>1</sup>	
Інтраретинальні або петехіальні крововиливи	8 (23,5) <sup>3,4</sup>	2 (7,7)	0 (0) <sup>1</sup>	0 (0) <sup>1</sup>	
ПІОН	1 (2,9) <sup>3,4</sup>	0 (0)	0 (0) <sup>1</sup>	0 (0) <sup>1</sup>	
Оклюдія ЦВС або гілки ЦВС	3 (8,8) <sup>3,4</sup>	1 (3,8)	1 (3,3) <sup>1</sup>	0 (0) <sup>1</sup>	
Звивистість та розширення ретинальних венул	4 (11,8) <sup>3,4</sup>	2 (7,7)	0 (0) <sup>1</sup>	8 (29,6) <sup>1</sup>	0,007
Клінічно значущі	6 (17,6) <sup>2,3</sup>	1 (3,8)	1 (3,3)	0 (0)	
Клінічно незначущі	28 (82,4) <sup>2,3,4</sup>	25 (96,2)	29 (96,7)	27 (100)	
Примітка: усі дані наведені у абсолютній кількості та %, порівняння проводилося за критерієм хі-квадрат. Порівняння клінічно значимих і незначимих ретинальних змін проводилося за критерієм хі-квадрат для упорядкованих градацій. <sup>1</sup> - відмінність від групи 1 статистично значима, p<0,001; <sup>2</sup> - відмінність від групи 2 статистично значима, p<0,001; <sup>3</sup> - відмінність від групи 3 статистично значима, p<0,001; <sup>4</sup> - відмінність від групи 4 статистично значима, p<0,001.					

Встановлено, що у групі 1 (вкрай важкі пацієнти) достатньо часто трапляються такі зміни, як ватоподібні екsudати (8,8%), звужені ретинальні судини (8,8%), петехіальні та інтраретинальні крововиливи (23,5%), оклюдія ЦВС або гілки ЦВС (рисунок 3.1) (8,8%), звивистість та розширення ретинальних венул (11,8%), гемофтальм (рисунок 3.2) (5,9%), передня

ішемічна оптиконейропатія (рисунок 3.3) (2,9%). Лише у 29,4 % випадків не спостерігали ретинальних змін при фундускопії [63].

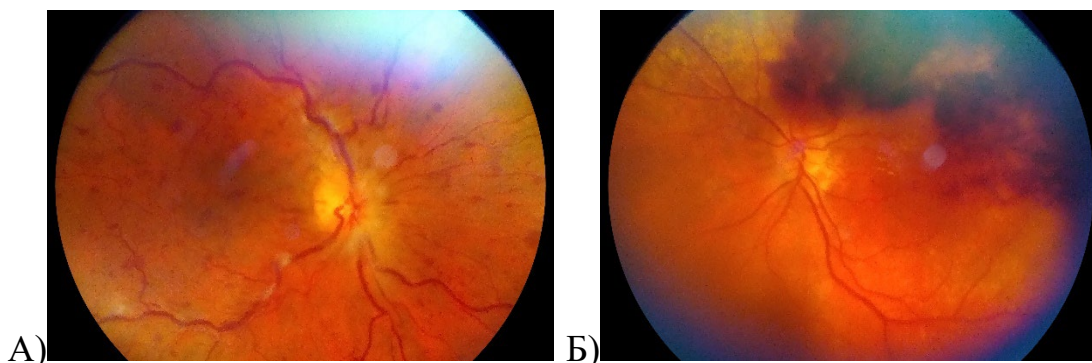


Рисунок 3.1 А) Хворий В., 70 років. COVID-19, вкрай важкий перебіг, ГРДС, ДН III, ураження паренхіми легень 72%, клінічна група спостережень 1. Кольорове фото очного дна. Оклюзія ЦВС.

Б) Хвора Н., 58 років. COVID-19, важкий перебіг, ДН III, ураження паренхіми легень 53%, клінічна група спостережень 2. Кольорове фото очного дна. Оклюзія верхньо-скроневої гілки ЦВС.

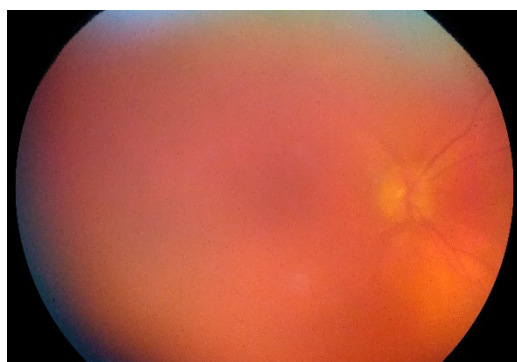


Рисунок 3.2 Хвора Л., 72 роки. COVID-19, вкрай важкий перебіг, ГРДС, ДН III, ураження паренхіми легень 68%, клінічна група спостережень 1. Кольорове фото очного дна. Гемофтальм.



Рисунок 3.3 Хвора Ж., 68 років. COVID-19, вкрай важкий перебіг, ГРДС, ДН ІІІ, ураження паренхіми легень 67%, клінічна група спостережень 1. Кольорове фото очного дна. Передня ішемічна оптиконеуропатія.

У пацієнтів групи 2 (хворі з важким перебігом) – розподіл частоти ретинальних змін схожий із групою 1: ватоподібні ексудати (рисунок 3.4) (11,5%), звужені ретинальні судини (7,7%), петехіальні та інтратретинальні крововиливи (рисунок 3.5) (7,7%), звивистість та розширення ретинальних венул (7,7%), оклюзія ЦВС або гілки ЦВС у 3,8 % випадків. Разом з тим у хворих цієї групи не спостерігали випадків передньої ішемічної оптиконеуропатії і гемофтальму [63].



Рисунок 3.4 Хворий А., 53 роки. COVID-19, перебіг середньої важкості з декомпенсованою супутньою патологією, ДН ІІ, ураження паренхіми легень 41%, клінічна група спостережень 3. Кольорове фото очного дна. Ватоподібний ексудат («cotton wool spots») уздовж верхньо-скроневої судинної аркади.



Рисунок 3.5 Хворий С., 62 роки. COVID-19, важкий перебіг, ДН ІІІ, ураження паренхіми легень 48%, клінічна група спостережень 2. Кольорове фото очного дна. Петехіальні крововиливи на середній периферії сітківки.

У пацієнтів групи 3 (хворі з перебігом середньої важкості та декомпенсованою супутньою патологією) діагностували ватоподібні ексудати у 10 % випадків та оклюзію гілки ЦВС або ЦВС у 3,3 % випадків. У групі спостерігали максимальну кількість пацієнтів без ретинальних змін – 86,7 %. У пацієнтів з перебігом COVID-19 середньої важкості та компенсованою супутньою патологією (група 4) розширення та звивистість ретинальних венул виявлено в 29,6% (рисунок 3.6), звуження ретинальних судин (11,1%) (рисунок 3.7); у 59,3 % випадків жодних ретинальних змін не виявлено [63].

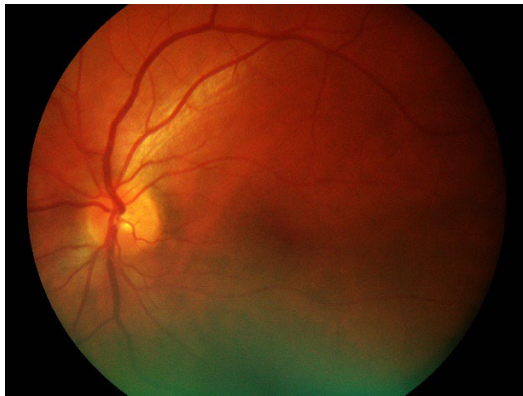


Рисунок 3.6 Хворий Т., 59 років. COVID-19, перебіг середньої важкості з компенсованою супутньою патологією, ураження паренхіми легень 28%, клінічна група спостережень 4. Кольорове фото очного дна. Розширення ретинальних венул.

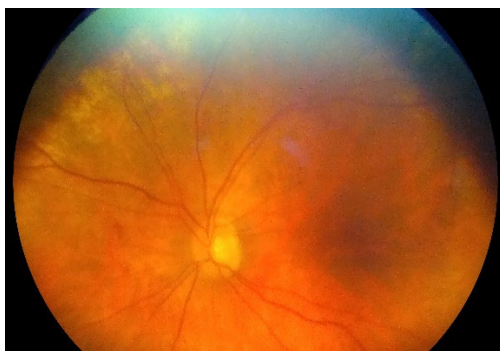


Рисунок 3.7 Хвора О., 65 років. COVID-19, перебіг середньої важкості з компенсованою супутньою патологією, ураження паренхіми легень 38%, клінічна група спостережень 4. Кольорове фото очного дна. Звужені ретинальні судини, інтраретинальні та петехіальні крововиливи.

При проведенні аналізу виявлено відмінність за розподілом за частотою виявлення ретинальних змін для пацієнтів 4-ьох груп ( $p < 0,001$  за критерієм хі-квадрат). При цьому виявлено статистично значиму (з урахуванням поправки Бонферроні) відмінність розподілу ( $p < 0,05$ ) між розподілом ретинальних змін між групою 1 та групами 3, 4. Статистично значимої відмінності розподілу між групою 1 та групою 2 не виявлено ( $p > 0,05$ ) [63].

При проведенні аналізу виявлено відмінність за розподілом за частотою виявлення клінічно значущих ретинальних змін при різному за важкістю перебігу COVID-19 (табл. 3.1). На рисунку 3.8 представлено інтервальну оцінку частоти виявлення клінічно значущих ретинальних змін у 4-ьох групах пацієнтів.

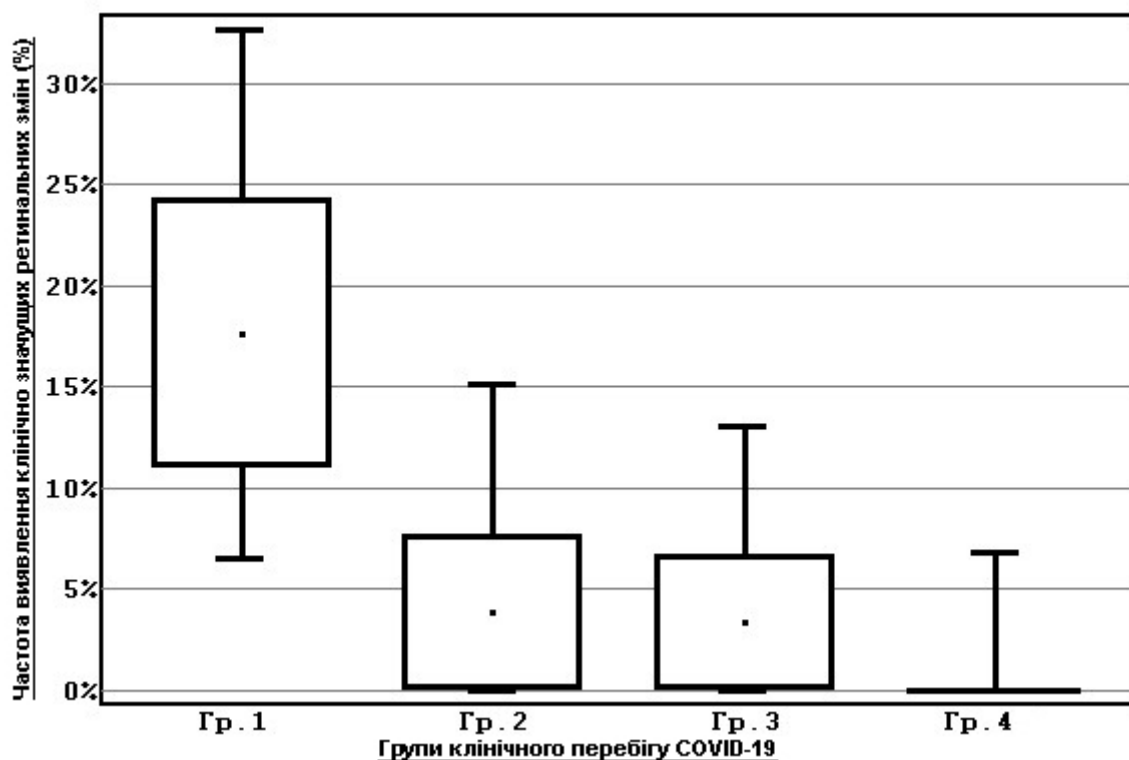


Рис.3.8 Частота виявлення клінічно значущих ретинальних змін для пацієнтів груп різного клінічного перебігу COVID-19. Указана частота, стандартна похибка та 95% ВІ частоти.

Виявлено тренд до зниження ризику виникнення клінічно значущих ретинальних змін при зниженні ступеня важкості захворювання ( $p = 0,007$  за критерієм хі-квадрат для упорядкованих градацій, при заданому рівні

достовірної значимої відмінності  $p < 0.001$ ). Клінічно значущі ретинальні зміни відсутні в пацієнтів 4 групи. Пацієнти групи 2 та групи 3 мають низьку частоту виникнення клінічно значущих ретинальних змін 3,8% та 3,3% відповідно, що свідчить про низьку вірогідність розвитку системних позалегенових судинних ускладнень COVID-19. Пацієнти групи 1 мають дуже високу частоту виникнення клінічно значущих ретинальних змін – 17,6% [63].

Структура та частота ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19 залежить від важкості клінічного перебігу захворювання. Ретинальні зміни (передня ішемічна оптиконеуропатія, оклюзія центральної вени сітківки або її гілки, ватоподібні ексудати, звужені ретинальні судини, інtrarетинальні та петехіальні крововиливи, звивистість та розширення ретинальних венул) та гемофтальм достовірно частіше виникають у пацієнтів з у край важким перебігом COVID-19, ніж у пацієнтів з більш легким перебігом ( $p < 0,05$ ). При зменшенні важкості захворювання змінюється спектр діагностованих ретинальних змін, так у пацієнтів з перебігом COVID-19 середньої важкості та компенсованою супутньою патологією були лише звужені ретинальні судини, звивистість та розширення ретинальних венул [63].

Виявлено тренд до зниження ризику виникнення клінічно значущих ретинальних змін, при зниженні ступеня важкості захворювання ( $p = 0,007$  за критерієм хі-квадрат для упорядкованих градацій, при заданому рівні достовірної значимої відмінності  $p < 0.001$ ). Клінічно значущі ретинальні зміни (передня ішемічна оптиконеуропатія, оклюзія центральної вени сітківки або її гілки), а також гемофтальм найчастіше виявлялись у хворих з у край важким та важким перебігом COVID-19 і відсутні у пацієнтів з перебігом середньої важкості та компенсованою супутньою патологією [63].

### 3.2 Стан сітківки та ретинальних судин за даними фундусскопії у пацієнтів з різними показниками метаболічного статусу з різною важкістю перебігу COVID-19

Надалі дослідили особливості метаболічних зрушень у пацієнтів з наявністю і відсутністю ретинальних змін, та при наявності значущих і незначущих змін. Встановлено, що у пацієнтів з ретинальними змінами статистично значуще меншим був вміст лімфоцитів на 30,8 %, нижчим на 17,6 % рівень глюкози в крові і більшою на 51,2 % площа уражень паренхіми легень за даними комп'ютерної томографії. Відмінності інших досліджуваних показників, в тому числі Д-димеру, були статистично незначущі (табл. 3.2) [64].

Таблиця 3.2

#### Розподіл наявності ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19, залежно від метаболічних зрушень

(n – кількість хворих)

Показник	Без ретинальних змін (n=68)	Ретинальні зміни наявні (n=49)	Рівень значимості відмінності між групами, p
Вік, роки	62 (53,5–69)	63 (58,75–69,25)	0,416
Рівень лейкоцитів, к-сть *10 <sup>9</sup> /л	6,85 (5,1–12,5)	7,2 (5,675–10,95)	0,611
Рівень лімфоцитів, %	1,3 (0,9–1,6)	0,9 (0,6–1,3)	0,003
Рівень еритроцитів, к-сть *10 <sup>12</sup> /л	4,615 (4,4–4,895)	4,6 (4,2–5,16)	0,726
Рівень гемоглобіну, г/л	135,5 (127,5–147,5)	142 (128,75–150,5)	0,182

Рівень тромбоцитів, к-сть*10 <sup>12</sup> /л	2 (146–243,5)	198 (148,25–251)	0,643
Рівень С-реактивного білку, мг/мл	33,845 (15,44–89,5)	57,16 (16,22–109,74)	0,586
Рівень МНВ, Од	1,14 (1,07–1,3)	1,2 (1–1,35)	0,98
Рівень прокальцитоніну, нг/мл	0,225 (0,09–0,665)	0,17 (0,0275–0,605)	0,225
Рівень Д-димеру, мкг/мл	0,5 (0,285–1,115)	0,87 (0,298–2,175)	0,145
Рівень глюкози крові натще, ммоль/мл	8,04 (6,335–9,725)	6,62 (5,373–10,095)	0,047
Ураження паренхіми легень, %	41 (36–54,5)	62 (42,25–68,75)	0,004
Рівень сатурації крові, %	94 (89,5–96)	94 (86–94,25)	0,167
АТ систолічний, мм рт ст	130 (127,5–140)	130 (123,75–140)	0,729
АТ діастолічний, мм рт ст	80 (80–90)	80 (80–90)	0,457
Примітки: порівняння проведено за критерієм Манна-Уїтні			

При проведенні аналізу виявлено знижений ( $p=0,003$ ) рівень вмісту лімфоцитів у крові у групі пацієнтів із ретинальними змінами у порівнянні з групою пацієнтів без ретинальних змін (табл. 3.2, рис. 3.9А) [64].

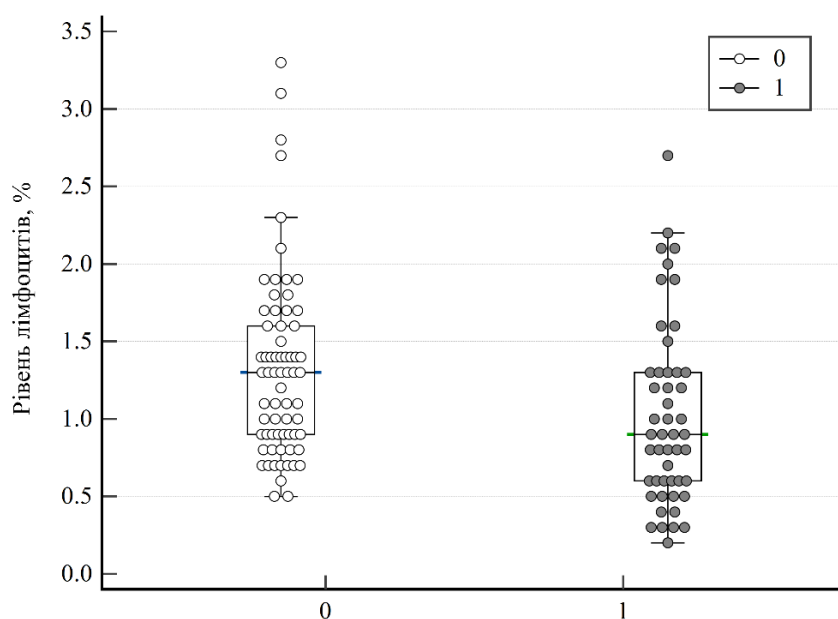


Рисунок 3.9 А Рівень лімфоцитів в крові в пацієнтів в групі пацієнтів без ретинальних змін (0) та при наявності ретинальних змін (1). Указано медіанне значення, значення першого та третього кватилію, мінімальне та максимальне значення.

Виявлено також зниження ( $p=0,047$ ) рівня глюкози крові у групі пацієнтів із ретинальними змінами у порівнянні з групою пацієнтів без ретинальних змін (табл. 3.2, рис. 3.9Б) [64].

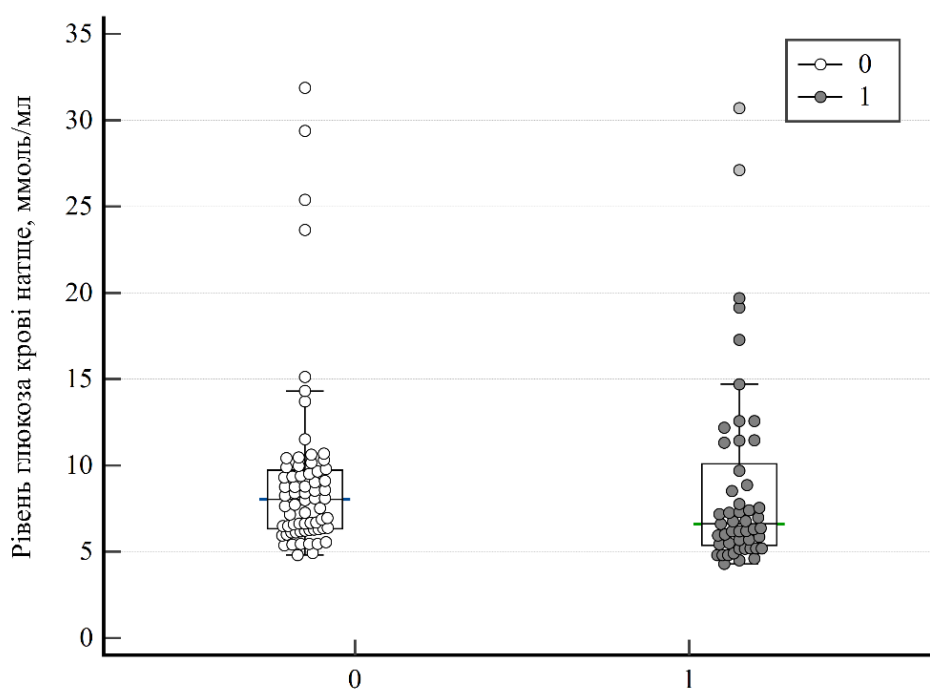


Рисунок 3.9 Б Рівень глюкози в крові натще в пацієнтів в групі пацієнтів без ретинальних змін (0) та при наявності ретинальних змін (1). Указано медіанне значення, значення першого та третього квартилю, мінімальне та максимальне значення.

В групі пацієнтів із ретинальними змінами ступінь ураження легень вище ( $p=0,004$ ) у порівнянні з групою пацієнтів без ретинальних змін (табл. 3.2, рис. 3.9В) [64].

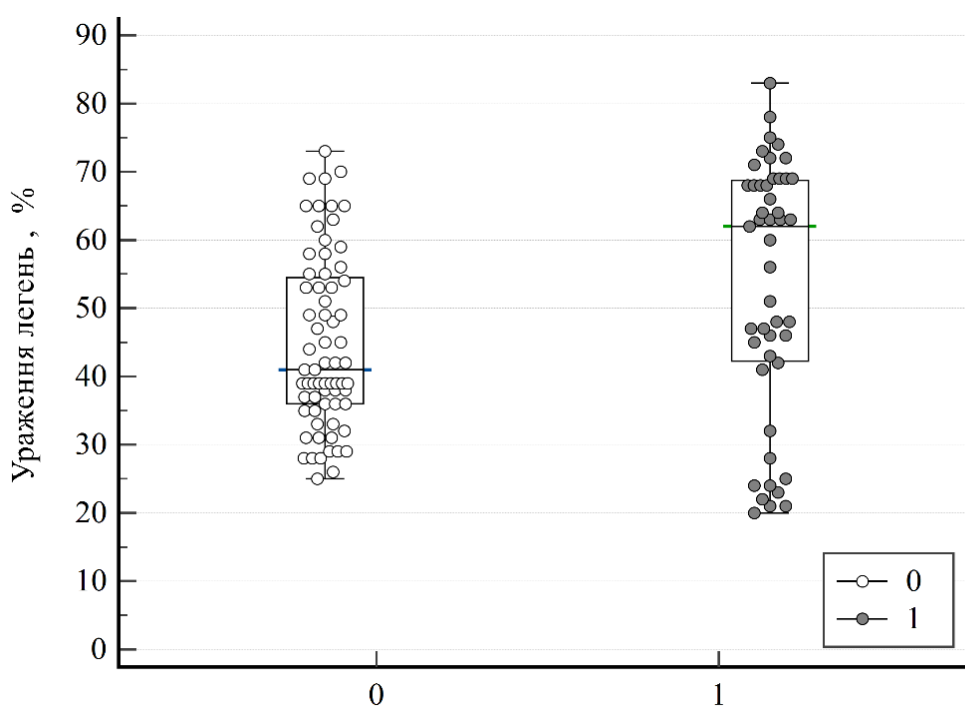


Рисунок 3.9 В Відсоток ураження паренхіми легень в групі пацієнтів без ретинальних змін (0) та при наявності ретинальних змін (1). Указано медіанне значення, значення першого та третього квартилю, мінімальне та максимальне значення.

За іншими параметрами статистично значимої відмінності показників у двох групах не виявлено ( $p>0,05$ ) [64].

Що стосується клінічно значимих та клінічно незначимих ретинальних змін: клінічно значимі ретинальні зміни виникають у пацієнтів з статистично значимо вищим рівнем Д-димеру та більшим відсотком ураження паренхіми

легень, ніж у групі пацієнтів з клінічно незначимими ретинальними змінами (табл. 3.3) [64].

Таблиця 3.3

**Розподіл наявності клінічно значимих та клінічно незначимих ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19, залежно від метаболічних зрушень**

Показник	Клінічно значимі ретинальні зміни відсутні (n=109)	Клінічно значимі ретинальні зміни наявні (n=8)	Рівень значимості відмінності між групами, p
Вік, роки	63 (56–69)	66,5 (60,5–76)	0,124
Рівень лейкоцитів, к-сть *10 <sup>9</sup> /л	7 (5,3–12,225)	8,95 (5,6–10,65)	0,654
Рівень лімфоцитів, %	1,1 (0,775–1,4)	1,4 (0,8–1,8)	0,338
Рівень еритроцитів, к-сть*10 <sup>12</sup> /л	4,6 (4,235–4,943)	5,015 (4,425–5,345)	0,165
Рівень гемоглобіну, г/л.	137 (127,75–148)	146 (137–153,5)	0,193
Рівень тромбоцитів, к-сть*10 <sup>12</sup> /л	203 (148,25–244,25)	170,5 (13,5–255)	0,397
Рівень С-реактивного білку, мг/мл	33,42 (15,99–93,72)	81,01 (20,01–143,985)	0,288
Рівень МНВ, Од	1,14 (1,07–1,3)	1,2 (1,035–1,595)	0,52
Рівень прокальцитоніну, нг/мл	0,22 (0,07–0,688)	0,085 (0,07–0,385)	0,356

Рівень Д-димеру, мкг/мл	0,54 (0,28–1,14)	2,705 (1,495–3,83)	<0,001
Рівень глюкоза крові натще, ммоль/мл.	7,18 (6,8–9,715)	7,27 (6,53–9,43)	0,854
Ураження паренхіми легень, %	45 (36–62)	68 (55,5–72)	0,004
Рівень сатурації крові, %	94 (88–96)	90,5 (82–97,5)	0,661
АТ систолічний, мм рт ст	130 (125–140)	130 (130–14)	0,322
АТ діастолічний, мм рт ст	80 (80–90)	80 (80–90)	0,883
Примітки: порівняння проведено за критерієм Манна-Уїтні			

В результаті проведених досліджень в 8 (17,0%) випадках спостерігали клінічно значущі ковід-індуковані ретинальні та офтальмологічні зміни, які спричиняли зниження гостроти зору та статистично достовірно залежать від вищого рівня Д-димеру. При фундускопії виявляли: гемофтальм (рис. 3.10А), передню ішемічну оптиконейропатію (рис. 3.10Б), оклюзію центральної вени сітківки або гілки центральної вени сітківки (рис. 3.10В) [64].

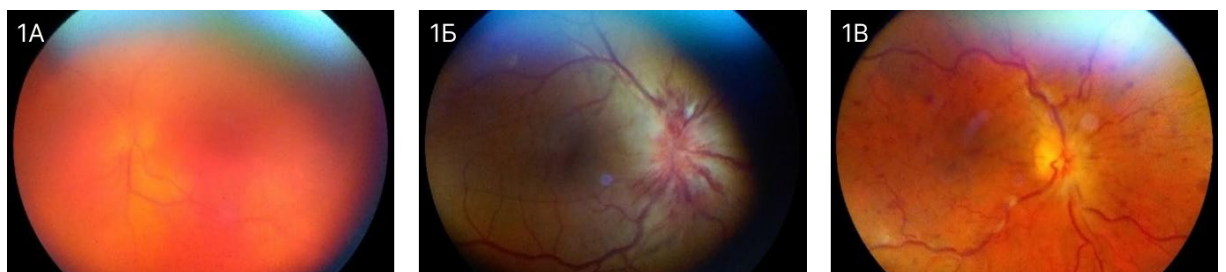


Рисунок 3.10 А) Гемофтальм; Б) ПІОН; В) Окклюзія ЦВС

Клінічно незначущі зміни виявлено в 39 випадках (83,0 %), а саме: «cotton wool spots» (ватоподібні ексудати) (рис. 3.11А), звужені ретинальні

судини (рис. 3.11Б), інтратретинальні та петехіальні крововиливи (рис. 3.11В), звивистість та розширення ретинальних венул (рис. 3.11Г) [64].

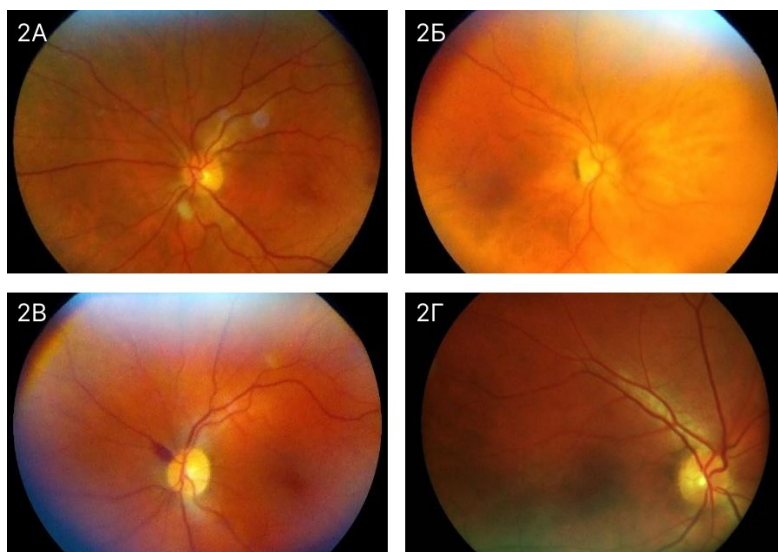


Рисунок 3.11 А) Ватоподібні ексудати («cotton wool spots»); Б) Звужені ретинальні судини; В) Інтратретинальні та петехіальні крововиливи; Г) Звивистість та розширення ретинальних венул

В групі пацієнтів із клінічно значимими ретинальними змінами площа ураження легень статистично значимимо більша ( $p=0,004$ ) у порівнянні з групою пацієнтів з клінічно незначимими ретинальними змін (табл. 3.3, рис. 3.12А) [64].

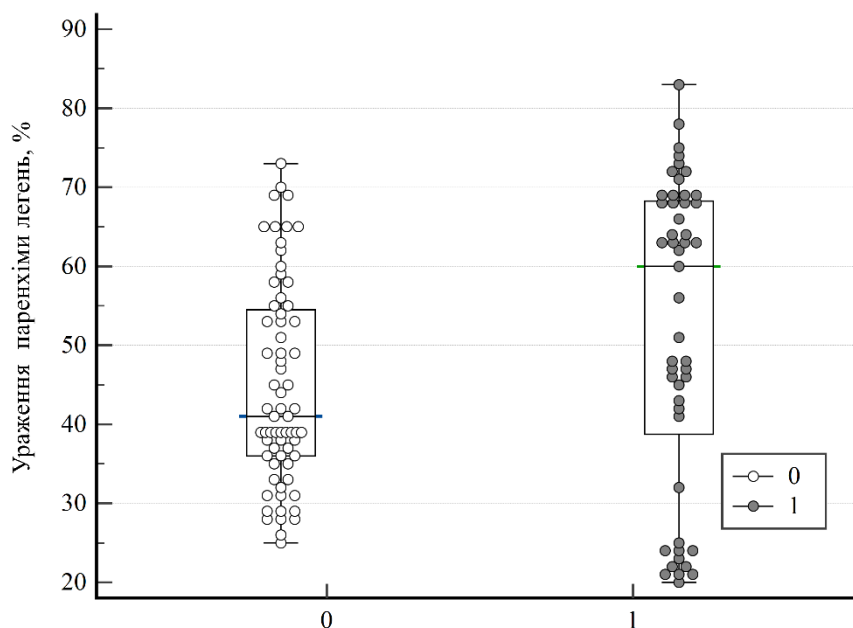


Рисунок 3.12 А Площа ураження паренхіми легень в групі пацієнтів без клінічно значимих ретинальних змін (0) та при наявності клінічно значимих ретинальних змін (1). Указано медіанне значення, значення першого та третього кватилію, мінімальне та максимальне значення.

При проведенні аналізу виявлено статистично значимо підвищений ( $p < 0,001$ ) рівень Д-димеру в крові у групі пацієнтів із клінічно значимими ретинальними змінами у порівнянні з групою пацієнтів з клінічно незначимими ретинальними змінами (табл. 3.3, рис. 3.12Б) [64].

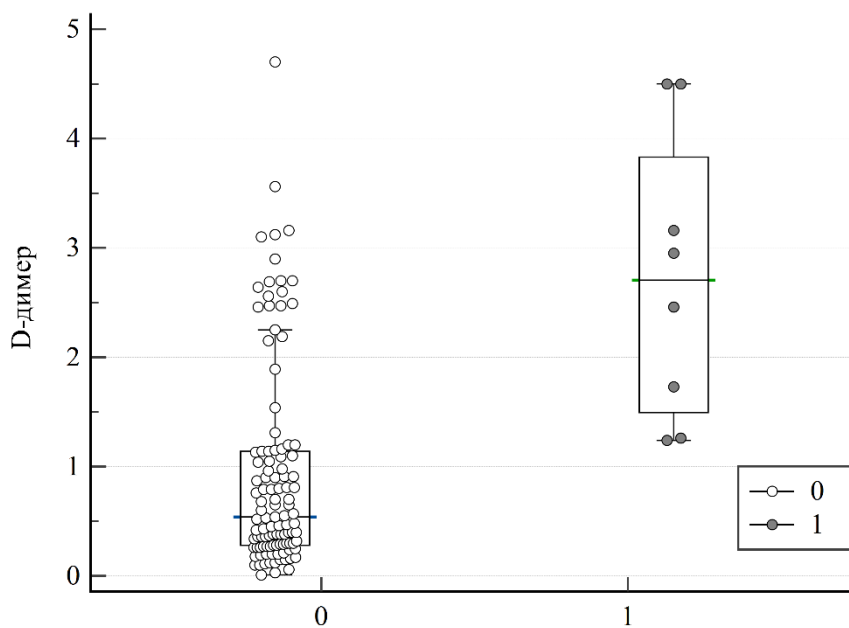


Рисунок 3.12 Б Рівень Д-димеру в групі пацієнтів без клінічно значимих ретинальних змін (0) та при наявності клінічно значимих ретинальних змін (1). Указано медіанне значення, значення першого та третього кватилію, мінімальне та максимальне значення.

За іншими параметрами статистично значимої відмінності показників у групах порівняння не виявлено ( $p > 0,05$ ) [64].

Слід зазначити, що групи спостереження пацієнтів без ретинальних змін, з значимими та незначимими ретинальними змінами статистично вірогідно не відрізнялись одна від одної за наявністю супутньої патології, а саме гіпертонічної хвороби (0,479), цукрового діабету I і II типу (0,260). Також

встановлено, що у пацієнтів з вкрай важким перебігом захворювання (група І) статистично вірогідно було більше значущих і незначущих ретинальних змін порівняно з іншими групами ( $p < 0,001$ ). Групи 2-4 клінічного перебігу COVID-19 (табл. 3.1) не відрізнялись за наявністю ретинальних змін ( $p > 0,5$ ) [64].

Для прогнозування перебігу COVID-19 та виникнення можливих ускладнень був проведений аналіз зв'язку ризику виникнення клінічно значимих ретинальних змін для кожної факторної ознаки метаболічних зрушень в пацієнтів з COVID-19. При цьому був використаний метод побудови однофакторних моделей логістичної регресії [64].

Таблиця 3.4

**Розподіл коефіцієнтів однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику виникнення клінічно значимих ретинальних змін**

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту моделі від 0, $p$	Показники відношення шансів, ВШ (95% ВІ)
Стать	Ж	Референтний		
	Ч	0,28±0,73	0,706	–
Вік, роки		0,096±0,043	0,025	1,10 (1,01–1,20)
Рівень лейкоцитів, к-сть *10 <sup>9</sup> /л		0,037±0,067	0,583	–
Рівень лімфоцитів, %		0,42±0,55	0,446	–
Рівень еритроцитів, к-сть *10 <sup>12</sup> /л		0,40±0,44	0,360	–
Рівень гемоглобіну, г/л.		0,025±0,021	0,224	–
Рівень тромбоцитів, к-сть *10 <sup>12</sup> /л		–0,003±0,004	0,440	–
Рівень С-реактивного білку, мг/мл		0,003±0,004	0,506	–
Рівень МНВ, Од		0,45±0,62	0,464	–

Рівень прокальцитоніну, нг/мл	-0,76±0,91	0,406	-
Рівень Д-димеру, мкг/мл	1,12±0,32	<0,001	3,1 (1,7–5,8)
Рівень глюкоза крові натще, ммоль/мл.	-0,018±0,077	0,816	-
Ураження паренхіми легень, %	0,084±0,032	0,010	1,09 (1,02–1,16)
Рівень сатурації крові, %	-0,034±0,042	0,416	-
АТ систолічний, мм рт ст	0,010±0,023	0,669	-
АТ діастолічний, мм рт ст	0,008±0,042	0,838	-
ГХ	Ні	Референтний	
	Так	-1,20±1,09	0,271
ЦД 1 або 2 типу	Ні	Референтний	
	Так	0,90±0,87	0,300
Примітки: ВІ – величина інтервалу			

При проведенні однофакторного аналізу виявлено зростання ( $p=0,025$ ) ризику виникнення клінічно значимих ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19 з віком пацієнтів, ВШ = 1,10 (95% ВІ 1,01–1,20) на кожен рік. Усі пацієнти з клінічно значимим ретинальними змінами були старші 60-ти років [64].

Також виявлено зростання ( $p<0,001$ ) ризику виникнення клінічно значимих ретинальних змін із зростанням рівня Д-димеру, ВШ = 3,1 (95% ВІ 1,7–5,8) на кожен одиницю виміру (мкг/мл). На рисунку 3.13 представлено криву операційних характеристик цієї моделі [64].

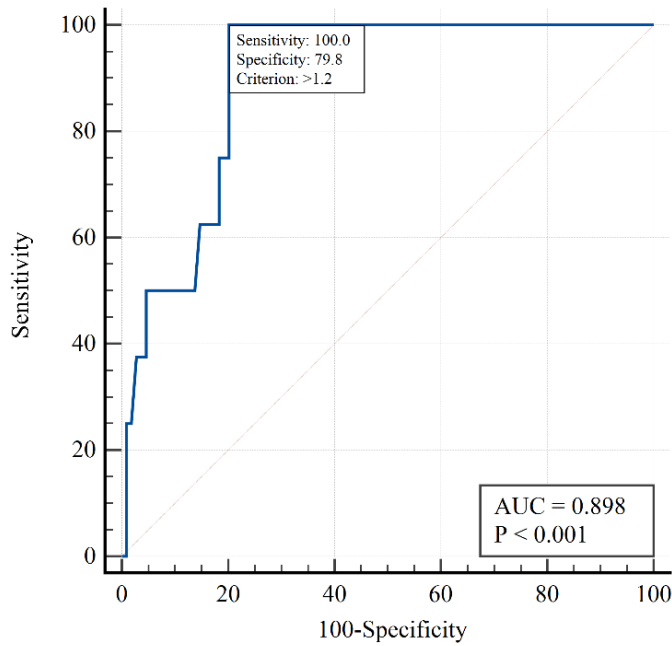


Рисунок 3.13 ROC-крива прогнозування ризику виникнення клінічно значимих ретинальних змін за рівнем Д-димеру.

Площа під кривою операційних характеристик моделі  $AUC_1 = 0,90$  (95% ВІ 0,83–0,95), що свідчить про сильний зв'язок ризику виникнення клінічно значимих ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19 з рівнем Д-димеру. При виборі оптимального (за Youden Index) критичного рівня  $Y_{crit} > 1,2$  одиниць виміру (мкг/мл) чутливість моделі складає 100% (95% ВІ 63,1%–100%), специфічність – 79,8% (95% ВІ 71,1%–86,9%). Усі пацієнти з клінічно значимим ретинальними змінами мали рівень Д-димеру  $> 1,2$  мкг/мл [64].

Крім того, теж було виявлено зростання ( $p=0,010$ ) ризику виникнення клінічно значимих ретинальних змін із зростанням ступеню ураження паренхіми легень у пацієнтів з COVID-19, ВШ = 1,09 (95% ВІ 1,02–1,16) на кожен відсоток зростання площі ураження паренхіми легень. На рисунку 3.14 представлено криву операційних характеристик цієї моделі [64].

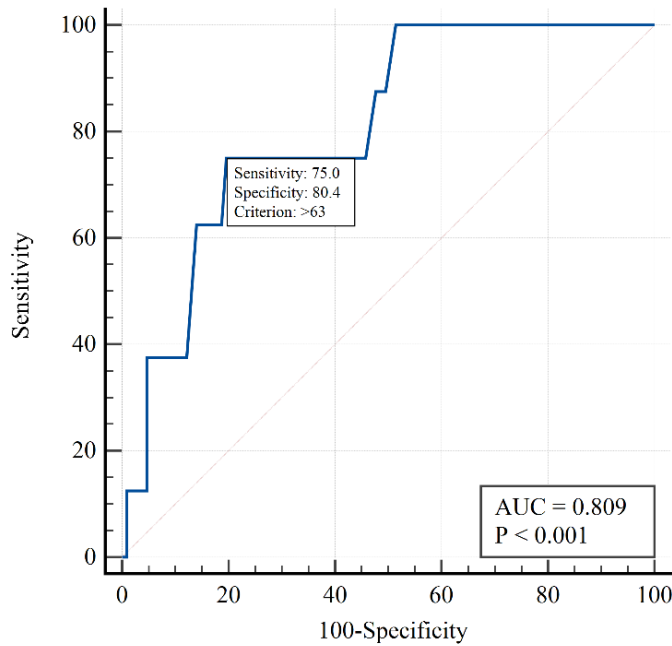


Рисунок 3.14 ROC-крива прогнозування ризику виникнення клінічно значимих ретинальних змін за ступенем ураження паренхіми легень у пацієнтів з COVID-19.

Площа під кривою операційних характеристик моделі  $AUC_2 = 0,81$  (95% ВІ 0,73–0,88), що свідчить про сильний зв'язок ризику виникнення клінічно значимих ретинальних змін зі ступенем ураження паренхіми легень. При виборі оптимального (за Youden Index) критичного рівня  $Y_{crit} >63\%$  чутливість моделі складає 75% (95% ВІ 34,9%–96,8%), специфічність – 80,4% (95% ВІ 71,6%–87,4%). Усі пацієнти з клінічно значимим ретинальними змінами мали площу ураження паренхіми легень  $>63\%$  [64].

Структура ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19 корелює з важкістю клінічного перебігу захворювання та змінами у метаболічному статусі пацієнтів. Зростання площі ураження паренхіми легень та рівня Д-димеру в крові підвищують ризик виникнення значущих ретинальних і офтальмологічних змін, які супроводжувалися зниженням гостроти зору (гемофтальм, передня ішемічна оптиконейропатія, оклюзія центральної вени сітківки або гілки центральної вени сітківки) [64].

### 3.3 Морфометричні та морфологічні зміни сітківки та хоріоїдеї за даними ОКТ-А у пацієнтів з різним перебігом COVID-19 після одужання

За пацієнтами, які одужали від COVID-19 проводили катамнестичне спостереження через наступні часові проміжки: 1 місяць, 3 місяці, 6 місяців та 1 рік. Зважаючи на те, що COVID-19 – інфекційна хвороби, яка патогенетично уражає ендотелій судин, є тригером до коагулопатичних ускладнень та гіпоксії тканин у відновному періоді, нами оцінювалися наступні параметри в усіх пацієнтів: товщина сітківки в макулярній ділянці, товщина хоріоїдеї субфовеоларно, площа фовеоларної аваскулярної зони, щільність судин в поверхневому капілярному сплетінні (скан бмм), щільність судин в глибокому капілярному сплетінні (скан бмм). При аналізі отриманих даних були отримані наступні результати (табл 3.5) [2].

Таблиця 3.5

#### Динаміка змін морфометричних параметрів сітківки та хоріоїдеї у пост-COVID-19 періоді

Показник	Через 1 місяць (n=104)	Через 6 місяців (n=104)	Через 1 рік (n=104)	P, рівень значимості відмінності
Товщина сітківки в макулярній ділянці, мкм	252,65 <sup>2,3</sup> (248,3–257,6)	243,8 <sup>1,3</sup> (241,15–246,6)	236,25 <sup>1,2</sup> (232,2–238,55)	<0,001
Товщина хоріоїдеї субфовеоларно, мкм	385,25 <sup>2,3</sup> (381,35–391,25)	346,95 <sup>1,3</sup> (339,5–354,6)	316,55 <sup>1,2</sup> (309,5–325,9)	<0,001
ФАЗ, мм <sup>2</sup>	0,35 <sup>2,3</sup> (0,295–0,41)	0,44 <sup>1,3</sup> (0,39–0,51)	0,525 <sup>1,2</sup> (0,44–0,59)	<0,001
Щільність судин в поверхневому	14,75 <sup>2,3</sup>	20,45 <sup>1,3</sup>	25,95 <sup>1,2</sup>	<0,001

капілярному сплетінні, скан 6 мм, %	(8,6–21,75)	(13,8–26,4)	(19,45–33,55)	
Щільність судин в глибокому капілярному сплетінні, скан 6 мм, %	9,7 <sup>2,3</sup> (6,3–12,8)	13,75 <sup>1,3</sup> (10,15–16,85)	17,9 <sup>1,2</sup> (14,65–21,4)	<0,001

Примітки: наведено медіану (Me) та міжквартильний інтервал (Q<sub>I</sub> – Q<sub>III</sub>) показника. Для аналізу динаміки використано критерій Фрідмана, постеріорні парні порівняння проводилися за Conover (Conover WJ, 1999 Practical nonparametric statistics, 3<sup>rd</sup> edition. New York: John Wiley & Sons.):

<sup>1</sup> – відмінність від показників через 1 місяць статистично значуща,  $p < 0,05$ ;

<sup>2</sup> – відмінність від показників через 6 місяців статистично значуща,  $p < 0,05$ ;

<sup>3</sup> – відмінність від показників через 1 рік статистично значуща,  $p < 0,05$ .

Під час динамічного спостереження показників морфометричних та морфологічних змін сітківки та хоріоїдеї у пацієнтів в «пост-COVID-19» періоді, були виявлені наступні тенденції. Зниження ( $p < 0,001$  за критерієм Фрідмана) показників товщина сітківки в макулярній ділянці та товщина хоріоїдеї субфовеоларно з часом (табл. 3.5, рис. 3.15-3.19) [2];

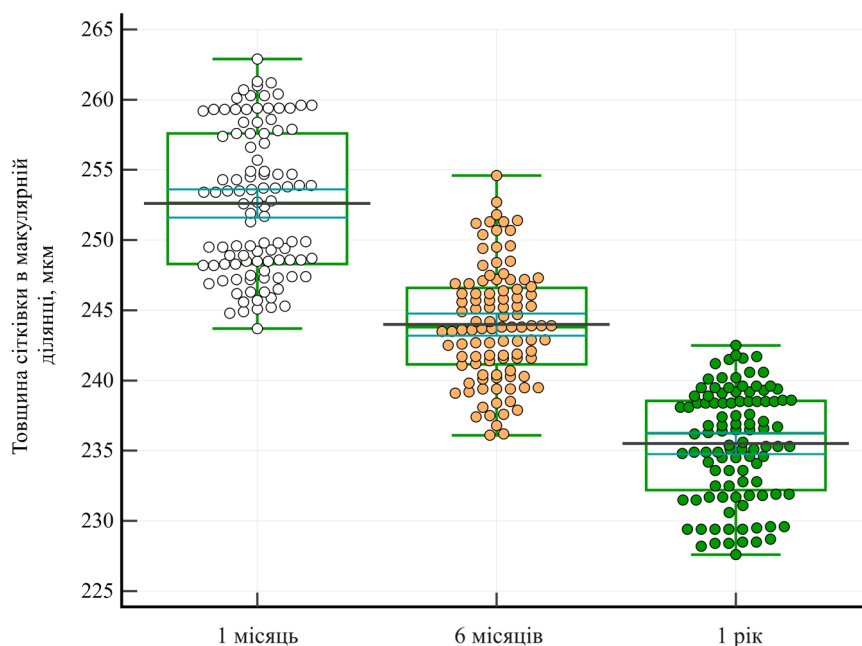


Рисунок 3.15 Динаміка показника товщини сітківки в макулярній ділянці через 1 місяць, 6 місяців та 1 рік після COVID-19

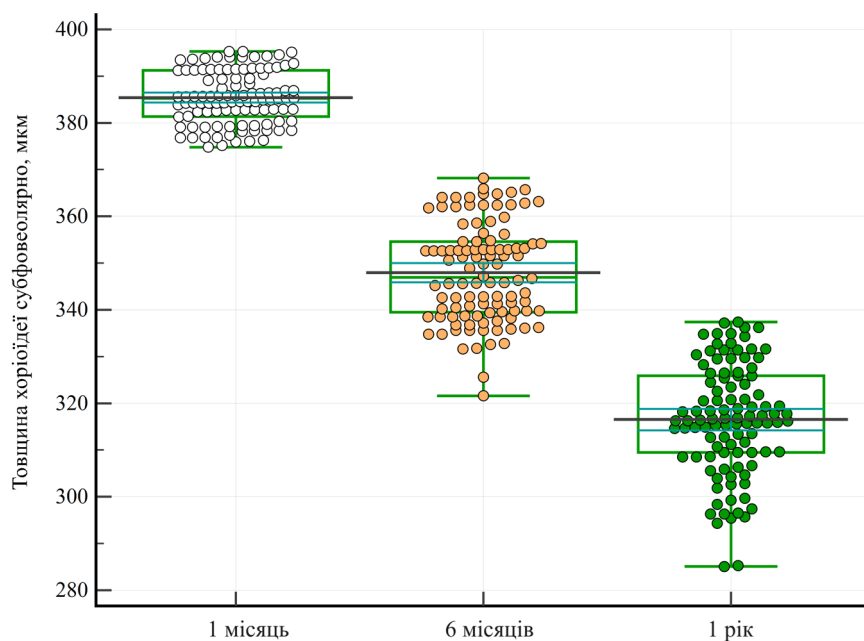


Рисунок 3.16 Динаміка показника товщини хоріоїдеї субфовеоларно через 1 місяць, 6 місяців та 1 рік після COVID-19

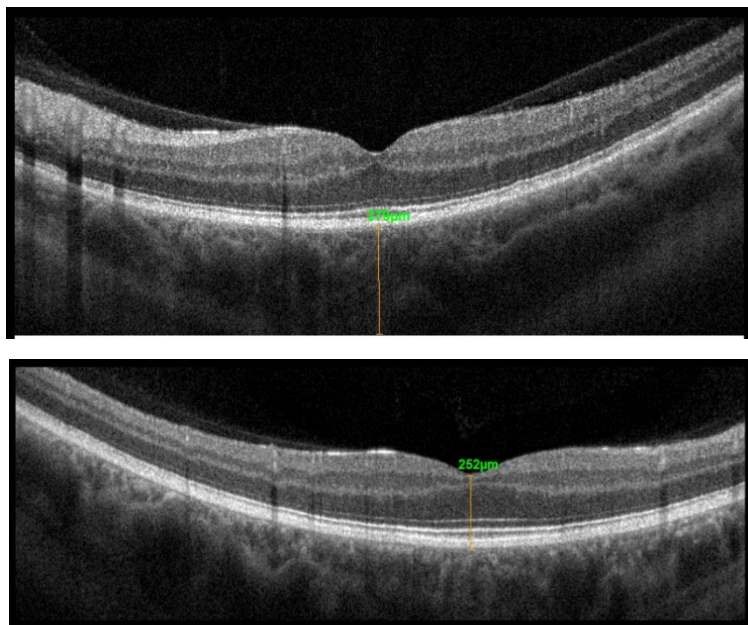


Рисунок 3.17 (А, Б) ОКТ макулярної ділянки через 1 місяць після одужання від COVID-19. Товщина сітківки в макулярній ділянці – 252 мкм. Товщина хоріоїдеї субфовеолярно – 379 мкм.

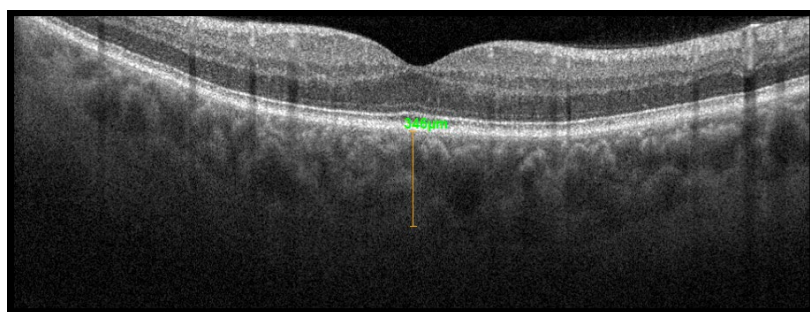
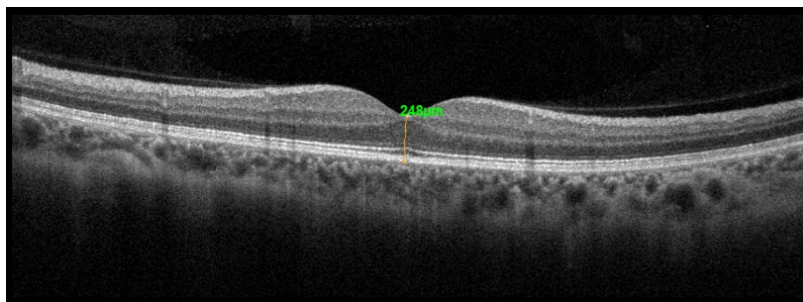


Рисунок 3.18 (А, Б) ОКТ макулярної ділянки через 6 місяців після одужання від COVID-19. Товщина сітківки в макулярній ділянці – 248 мкм. Товщина хоріоїдеї субфовеолярно – 346 мкм.

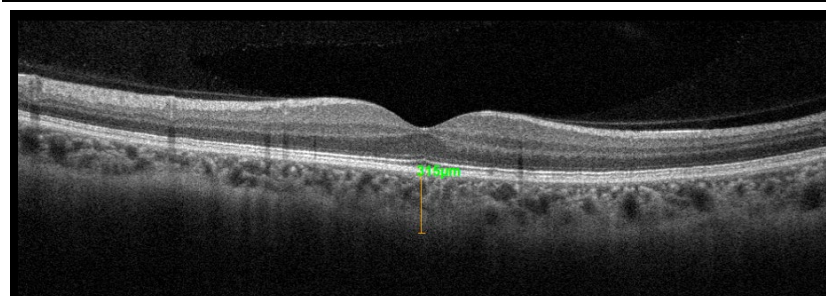
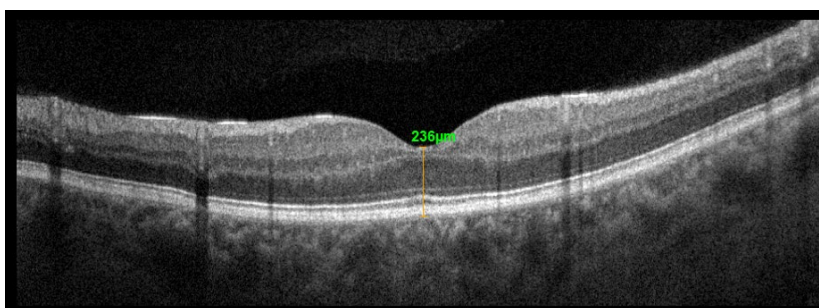


Рисунок 3.19 (А, Б) ОКТ макулярної ділянки через 1 рік після одужання від COVID-19. Товщина сітківки в макулярній ділянці – 236 мкм. Товщина хоріоїдеї субфовеолярно – 315 мкм.

Зростання ( $p < 0,001$  за критерієм Фрідмана) показників ФАЗ, щільність судин в поверхневому капілярному сплетінні, скан 6 мм і щільність судин в глибокому капілярному сплетінні, скан 6 мм з часом (табл. 3.5, рис. 3.20-3.22) [2].

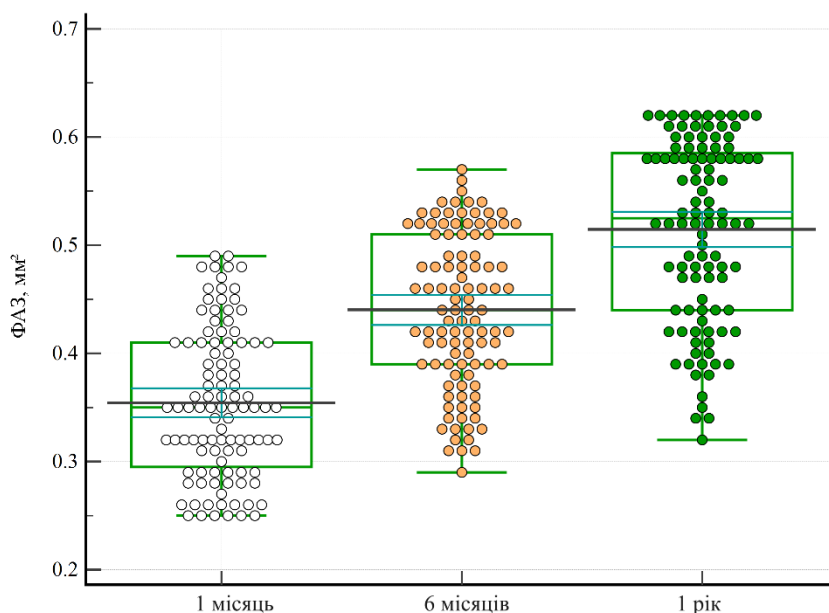


Рисунок 3.20 Динаміка показника ФАЗ через 1 місяць, 6 місяців та 1 рік після COVID-19

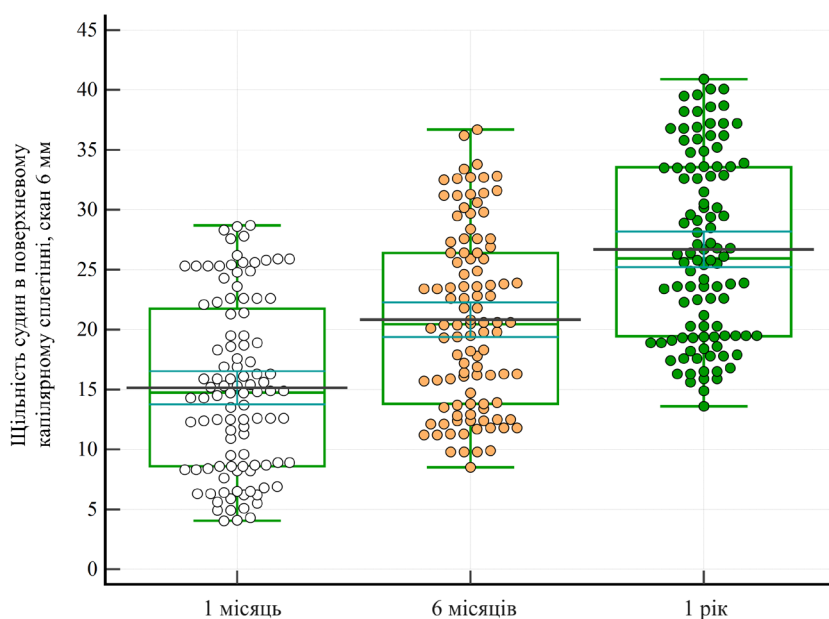


Рисунок 3.21 Динаміка показника щільності судин у поверхневому капілярному сплетінні через 1 місяць, 6 місяців та 1 рік після COVID-19

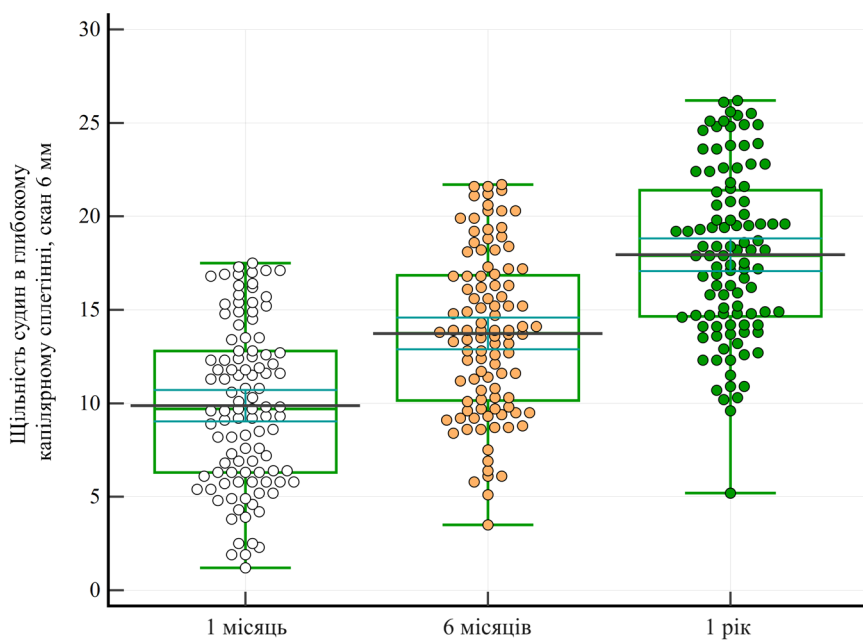


Рисунок 3.22 Динаміка показника щільності судин у глибокому капілярному сплетінні через 1 місяць, 6 місяців та 1 рік після COVID-19

## Резюме

Структура та частота ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19 залежить від важкості клінічного перебігу захворювання. Ретинальні зміни (передня ішемічна оптиконеуропатія, оклюзія центральної вени сітківки або її гілки, ватоподібні ексудати, звужені ретинальні судини, інтраретинальні та петехіальні крововиливи, звивистість та розширення ретинальних венул) та гемофтальм достовірно частіше виникають у пацієнтів з укрій важким перебігом COVID-19, ніж у пацієнтів з більш легким перебігом ( $p < 0,05$ ).

Виявлено тренд до зниження ризику виникнення клінічно значущих ретинальних змін, при зниженні ступеня важкості захворювання ( $p = 0,007$  за критерієм хі-квадрат для упорядкованих градацій, при заданому рівні достовірної значимої відмінності  $p < 0,001$ ).

Структура ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19 корелює з важкістю клінічного перебігу захворювання та змінами у метаболічному статусі пацієнтів. Зростання площі ураження паренхіми легень та рівня Д-димеру в крові підвищують ризик виникнення значущих ретинальних і офтальмологічних змін ( $p < 0,05$ ).

Морфологічні та морфометричні зміни сітківки та хоріоїдеї (статистично значиме ( $p < 0,001$ ) зниження товщини хоріоїдеї субфовеолярно, зростання площі фовеолярної аваскулярної зони, зростання щільності судин у поверхневому капілярному сплетінні, зростання щільності судин у глибокому капілярному сплетінні після перенесеного COVID-19) свідчать про перенесену гіпоксію та гіпоперфузію тканин сітківки та хоріоїдеї у «пост-ковідному» періоді.

### Список робіт, опублікованих за темою розділу

1. Гуцалюк К. М. Особливості структури та частоти ретинальних змін у пацієнтів з різним клінічним перебігом COVID-19. / Hutsaliuk K., Skalska N., Zborovska O. & Ulianova N. (2024) Retinal Changes In Patients With Different Covid-19 Course. *Klinika Oczna / Acta Ophthalmologica Polonica*, 126(2):71-78.

Doi:10.5114/Co.2024.139669 [63]. (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19, особисто консультувала пацієнтів з COVID-19, що увійшли до дослідження, формувала та аналізувала базу даних)

2. Гуцалюк К. М. Ретинальні зміни у пацієнтів з COVID-19 з різною виразністю метаболічних зрушень. / Hutsaliuk K., Skalska N., Ulianova N. (2024) Retinal Changes In Patients With Covid-19 And Different Expressiveness Of Metabolic Changes. *Cesk Slov Oftalmol.*, 80(3):156-166. English. Doi: 10.31348/2024/12 [64]. (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19, особисто консультувала пацієнтів з COVID-19, що увійшли до дослідження, формувала та аналізувала базу даних)

3. Гуцалюк К. М. Динаміка та особливості морфологічних та морфометричних змін сітківки у пацієнтів у пост-COVID-19 періоді з різними варіантами гену ангіотензинперетворюючого ферменту. / Гуцалюк, К., Россоха, З., Скальська, Н., & Ульянова, Н. (2025). Динаміка та особливості морфологічних та морфометричних змін сітківки у пост-COVID-19 періоді у пацієнтів з різними варіантами гену ангіотензинперетворюючого ферменту. *Офтальмологічний журнал*, (1), 9–16. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh20251916> [2]. (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19, особисто консультувала пацієнтів з COVID-19, що увійшли до дослідження, формувала та аналізувала базу даних)

4. Гуцалюк К. М. Частота та структура змін ретинальних судин у пацієнтів з різним клінічним перебігом COVID-19. / Frequency and structure of retinal vessels changes in different clinical course of COVID-19. Hutsaliuk K., Ulianova N. // *Euretina 2022.-oral report*, 1-4. September 2022. (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19, особисто консультувала пацієнтів з COVID-19, що увійшли до дослідження, формувала та аналізувала базу даних)

5. Гуцалюк К. М. Особливості структури і частоти ретинальних змін у пацієнтів з різним клінічним перебігом COVID-19 / Гуцалюк К.М., Скальська Н.Ю., Зборовська О.В., Ульянова Н.А. Особливості структури і частоти ретинальних змін у пацієнтів з різним клінічним перебігом COVID-19 / Філатовські читання – 2023: науково-практична конференція з міжнародною участю, Одеса, 24-26 травня 2023р.: матеріали. – Одеса, 2023. – Тези С. 101–104. (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19, особисто консультивала пацієнтів з COVID-19, що увійшли до дослідження, формувала та аналізувала базу даних)

6. Гуцалюк К. М. Офтальмоскопічні зміни ретинальних судин у пацієнтів з COVID-19 / Гуцалюк К.М., Ульянова Н.А., Офтальмоскопічні зміни ретинальних судин у пацієнтів з COVID-19 /XXV міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених – 2021: науково-практична конференція з міжнародною участю, Тернопіль, 12-14 квітня 2021р.: матеріали. – Тернопіль, 2021. – Тези С. 73. (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19, особисто консультивала пацієнтів з COVID-19, що увійшли до дослідження, формувала та аналізувала базу даних)

7. Гуцалюк К. М. Морфологічні та морфометричні змін сітківки у пацієнтів у пост-COVID-19 періоді з поліморфізмом гену ангіотензинперетворюючого ферменту / Лютневі зустрічі – 2025: науково-практична конференція з міжнародною участю, Одеса, 14-15 лютого 2025р.: матеріали. – Одеса, 2025. – Тези С. 110–114. (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19, особисто консультивала пацієнтів з COVID-19, що увійшли до дослідження, формувала та аналізувала базу даних)

## РОЗДІЛ 4

### 4.1 Стан сітківки та ретинальних судин за даними фундусскопії у пацієнтів залежно від варіантів гену ангіотензинперетворюючого ферменту і різною важкістю перебігу COVID-19

В результаті проведеного дослідження виявлено наступний 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 з різними варіантами гену ACE (rs 4340). В результаті проведених досліджень у пацієнтів з 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 Д-димеру. Важливим є те, що розподіл пацієнтів з супутньою патологією був однаковим в групах спостереження з різними варіантами гену ACE (табл. 4.1) [1].

Таблиця 4.1

#### Порівняльна характеристика груп пацієнтів залежно від варіантів гена ангіотензинперетворюючого 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, рівень значимості відмінності
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	11 (8–14,5)	12 (8–17,75)	10 (8,5–16)	0,726

потокі кисню (л/хв) для підтримання сатурації крові на нормальному рівні (QI-QIII)				
АТС (мм ртст) (QI-QIII)	130 (125–140)	130 (125–140)	130 (130–140)	0,396
АТД (мм ртст) (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
Д-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
Примітки: M±m, n – кількість хворих M±SD – середнє ± стандартне відхилення QI – QIII – медіана та міжквартильний інтервал				

Взагалі при обстеженні цих хворих діагностували наступні зміни сітківки та інших структур очного яблука: «cotton wool spots» (ватоподібні ексудати), звужені ретинальні судини, гемофтальм, інтратретинальні та петехіальні крововиливи, передня ішемічна оптиконеуропатія, оклюзія центральної вени сітківки або гілки центральної вени сітківки, звивистість та розширення ретинальних венул [1].

Ватоподібні ексудати зустрічалися з однаковим відсотковим співвідношення 10,7% та 10,6% у групах з варіантами II та ID гену ACE відповідно, в той час як у представників варіанту DD гену ACE – у два рази рідше – 5,3%. Звужені ретинальні судини найчастіше спостерігалися у групі з варіантом II гену ACE – 10,7%, носії варіанту ID – 4,3%, а у носіїв варіанту DD дані ретинальні зміни взагалі були відсутні. Гемофтальм – 10,5 % пацієнтів та передня ішемічна оптиконеуропатія – 5,3% були виявлені лише у пацієнтів з групи варіанту DD гену ACE. Перехіральні та інтратретинальні крововиливи мали наступне відсоткове співвідношення: пацієнти з варіантами II гену ACE – 7,1%, ID – 10,6%, DD – 15,8%. Оклюзія ЦВС була виявлена у 2,1% пацієнтів з варіантом ID гену ACE та у 21,1% пацієнтів з варіантом DD гену ACE. Розширені та звивисті ретинальні судини зустрічалися у наступних групах пацієнтів: варіант II гену ACE – 7,1%, ID – 8,5% [1].

До клінічно значимих (супроводжувалися зниженням гостроти зору) відносили гемофтальм, передню ішемічну оптиконеуропатію, оклюзію центральної вени сітківки або гілки центральної вени сітківки. До клінічно незначущих відносили «cotton wool spots» (ватоподібні ексудати), звужені ретинальні судини, інтратретинальні та петехіальні крововиливи, звивистість та розширення ретинальних венул.

Під час статистичної обробки даних структури і частоти ретинальних змін за даними фундускопії у пацієнтів з COVID-19 з варіантами гена ACE виявлено статистично значущі відмінності (табл. 4.2) [1].

Таблиця 4.2

**Характеристика ретинальних змін у хворих COVID-19 залежно від генотипів за геном ACE**

Показник	Абс. (%)			P, рівень значим ості відмін ності
	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) <sup>3</sup>	30 (63,8)	8 (42,1) <sup>1</sup>	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 та інтратретинальні крововиливи	2 (7,1)	5 (10,6)	3 (15,8)	
	ПОН	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	
	оклюзія 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) <sup>3</sup>	46 (97,9) <sup>3</sup>	12 (63,2) <sup>1,2</sup>	<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)	

При проведенні статистичного аналізу за допомогою критерія хі-квадрат виявлено відмінність розподілу ретинальних змін (за частотою прояву у групах) у пацієнтів з різним генотипом гену ACE ( $p=0,008$ ). Встановлено зростання ( $p<0,001$ ) ризику прояву клінічно значимих ретинальних змін у пацієнтів з генотипом DD (36,8%) у порівнянні з пацієнтами з генотипом II

(0%) та з генотипом ID (2,1%),  $p < 0,05$  (при парному порівнянні з урахуванням поправки Бонферроні). Разом з тим, не виявлено відмінностей в розподілі окремих видів ретинальних проявів при COVID-19 у пацієнтів з різними генотипами гену ACE. Статистично значимої відмінності розподілу пацієнтів з різними варіантами гену ACE за групами тяжкості не виявлено ( $p = 0,960$ ) [1].

Також дослідили ризик виникнення клінічно значимих ретинальних змін, залежно від варіантів гена ACE, адже саме ці зміни супроводжувалися зниженням гостроти зору, яке суб'єктивно відмічати пацієнти при огляді і потребували корекції лікування основної хвороби (табл. 4.3) [1].

Таблиця 4.3

**Асоціація між варіантами гена ACE та ризиком виникнення клінічно значущих ретинальних змін у пацієнтів з 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				

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) у порівнянні із генотипом DD [1].

На рисунку 4.1 наведено криву операційних характеристик моделі прогнозування ризику виникнення клінічно значущих ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19 у залежності від варіанта гену ACE.

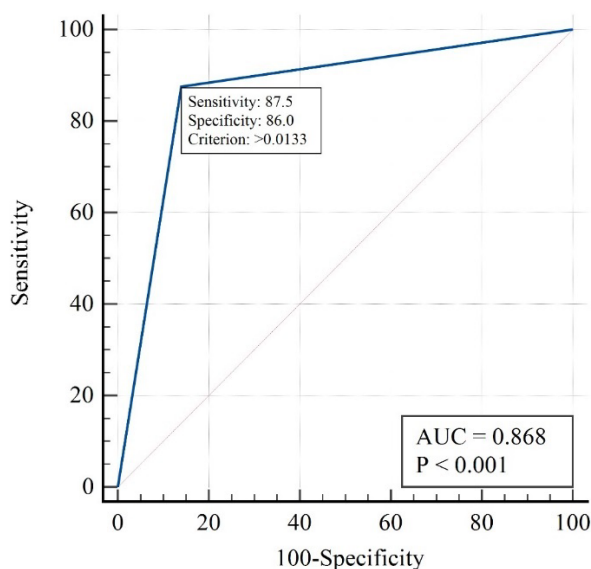


Рисунок 4.1. ROC-крива моделі прогнозування ризику виникнення клінічно значущих ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19 та генотипом DD.

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 з COVID-19 з варіантами гена ACE, чутливість тесту складає 87,5% (95% ДІ 47,3% – 99,7%), специфічність – 86,0% (95% ДІ 76,9% – 92,6%) [1].

Додатково був проведений статистичний аналіз для виявлення асоціації між поліморфізмом ACE та ризиком виникнення ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19. Результати наведені у таблиці 4.4 та таблиці 4.5.

Таблиця 4.4

## Асоціація між поліморфізмом ACE та ризиком виникнення ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19

Діагноз	Dominant model (II+ID) vs. DD		Recessive model II vs. (ID+DD)		Homozygous model II vs. DD		Heterozygous model ID vs. II		Codominant model I vs. D	
	II+ID	DD	II	ID+DD	II	DD	ID	II	I	D
COVID-19 («є ретинальні зміни»)	27	11	10	28	10	11	17	10	37	39
COVID-19 («немає ретинальних змін»)	48	8	18	38	18	8	30	18	66	46
OR (95% CI)	0,41 (0,15 – 1,14)		0,75 (0,30-1,88)		0,40 (0,12-1,33)		1,02 (0,38-2,71)		0,66 (0,37-1,19)	
Точний критерій Фишера P values	0,116		0,648		0,151		0,629		0,181	
Шанс знайти в основній групі	0,56		0,56		0,56		0,57		0,56	
Шанс знайти в контрольній групі	1,38		0,74		1,38		0,56		0,85	

З таблиці 4.4 видно, що статистичний аналіз для виявлення асоціації між поліморфізмом ACE та ризиком виникнення будь-яких ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19 не дав статистично значимих корелятивних зв'язків.

Таблиця 4.5

**Асоціація між поліморфізмом ACE та ризиком виникнення ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19**

Діагноз	Dominant model (II+ID) vs. DD		Recessive model II vs. (ID+DD)		Homozygous model II vs. DD		Heterozygous model ID vs. II		Codominant model I vs. D	
	II+ID	DD	II	ID+DD	II	DD	ID	II	I	D
Значущі	1	7	0	8	0	7	1	0	1	15
Незначущі	74	12	28	58	28	12	46	28	102	70
OR (95% CI)	0,023 (0,003-0,21)		0,12 (0,01-2,17)		0,029 (0,001-0,55)		1,84 (0,1-46,7)		0,046 (0,006-0,35)	
Точний критерій Фишера	<0,001		0,100		0,001		>0,999		<0,001	
P values										
Шанс знайти в основній групі	0,01		0		0		0,02		0,01	
Шанс знайти в контрольній групі	0,58		0,14		0,58		0		0,21	

З таблиці 4.5 видно, що статистичний аналіз для виявлення асоціації між поліморфізмом ACE та ризиком виникнення клінічно значимих або клінічно незначимих ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19 дав наступні статистично достовірні корелятивні зв'язки: алель D гену ACE у домінантній, гомозиготній та кодомінантній моделях корелює з ризиком виникнення клінічно значущих ретинальних змін у хворих на COVID-19.

Структура ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19 корелює з важкістю клінічного перебігу захворювання та змінами у метаболічному статусі пацієнтів (дивитися розділ 3.1). Зростання площі ураження паренхіми легень та рівня Д-димеру в крові підвищують ризик виникнення значущих ретинальних і офтальмологічних змін, які супроводжувалися зниженням гостроти зору (гемофтальм, передня ішемічна оптиконеуропатія, оклюзія центральної вени сітківки або гілки центральної вени сітківки).

У пацієнтів з генотипом DD за геном ACE при захворюванні на COVID-19 ризик виникнення клінічно значимих ретинальних змін вище, ніж у пацієнтів з варіантами II та ID за геном ACE ( $p < 0,001$ ) [1].

Узагальнюючи, можемо сказати, що варіант DD гену ACE є фактором ризику не лише виникнення клінічно значимих ретинальних змін під час гострого періоду захворювання на COVID-19, а і постковідних ретинальних та харіоїдальних змін [1].

## 4.2 Стан сітківки та ретинальних судин за ОКТ-А у пацієнтів залежно від варіантів гену ангіотензинперетворюючого ферменту у пост-COVID-19 періоді

При проведенні катamnестичного обстеження пацієнтів у відновному періоді через 1 рік після перенесеного COVID-19 та пошуку кореляційних зв'язків між морфометричними параметрами сітківки та хоріоїдеї з варіантами гену ACE виявлені наступні дані, наведені у таблиці 4.6 [2].

Табл. 4.6

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 <sup>2</sup>	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 субфовеолярно 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

Виявлено статистично значимий прямий середньої сили кореляційний зв'язок ( $r=+0,45$ ,  $p<0,001$ ) між генотипом DD гену ACE і зростання ФАЗ ( $>0,4$

мм<sup>2</sup>) через 1 рік після перенесеного COVID-19, з іншими варіантами гену даний зв'язок слабкий та недостовірний ( $p > 0,05$ ) (рис. 4.2-4.4) [2].

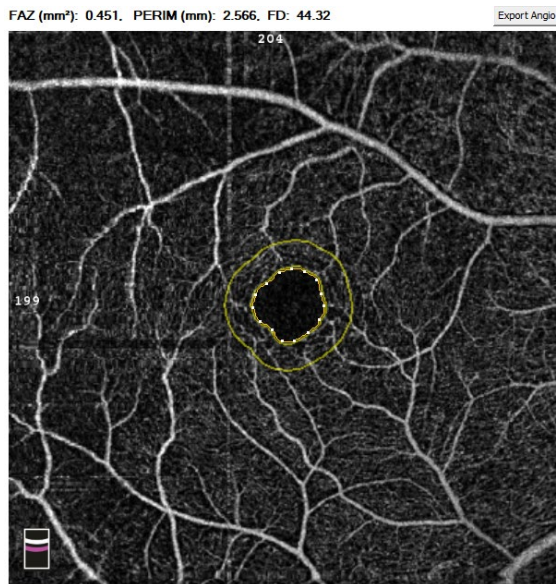


Рисунок 4.2 – ОКТ-А сітківки з вимірюванням ФАЗ через 1 рік після одужання від COVID-19. Площа ФАЗ – 0,451 мм<sup>2</sup>.

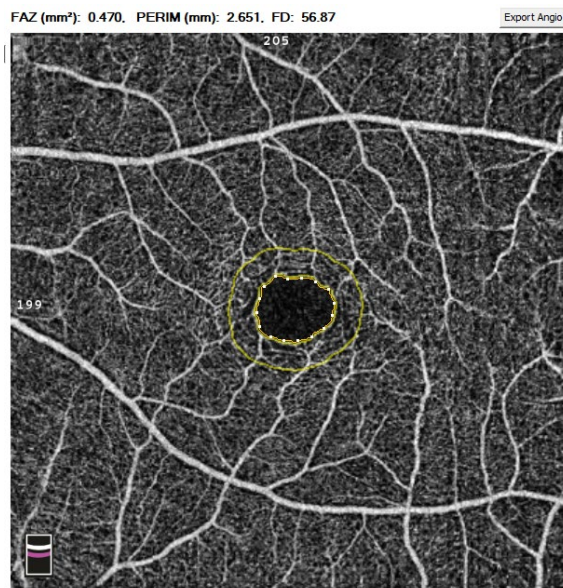


Рисунок 4.3 – ОКТ-А сітківки з вимірюванням ФАЗ через 1 рік після одужання від COVID-19. Площа ФАЗ – 0,470 мм<sup>2</sup>.

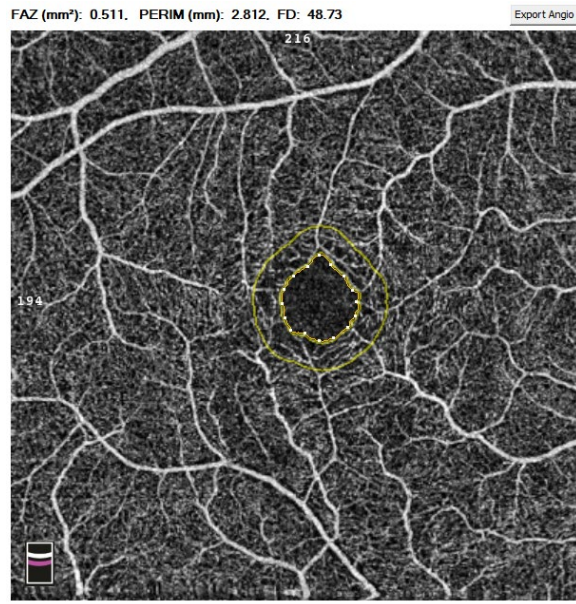


Рисунок 4.4 – ОКТ-А сітківки з вимірюванням ФАЗ через 1 рік після одужання від COVID-19. Площа ФАЗ – 0,511 мм<sup>2</sup>.

При оцінці щільності судин у поверхневому капілярному сплетінні (рис. 4.6 - 4.8), виконаному при катamnестичному спостереженні через рік після перенесеного COVID-19 виявлено статистично значимий прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r=+0,78$ ,  $p<0,001$ ) між варіантом DD гену ACE і зростанням щільності судин у поверхневому капілярному сплетінні (скан 6мм) (рис. 4.5), з іншими варіантами гену даний зв'язок слабкий та недостовірний ( $p>0,05$ ) [2].

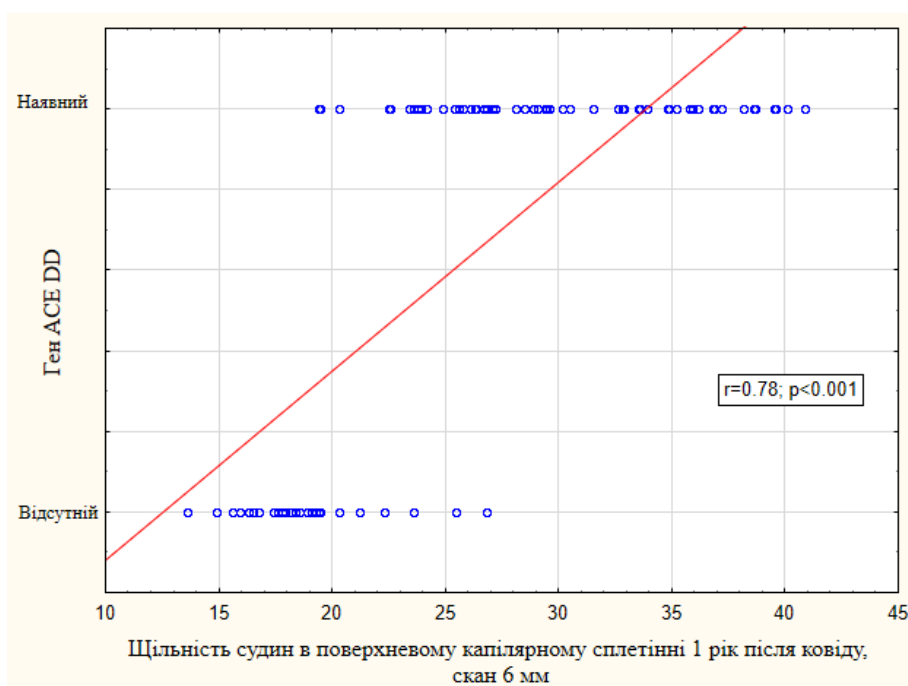


Рисунок 4.5 Дані кореляційного зв'язку між варіантом DD гену ACE і зростанням щільності судин у поверхневому капілярному сплетінні (скан 6мм) через 1 рік після перенесеного COVID-19.

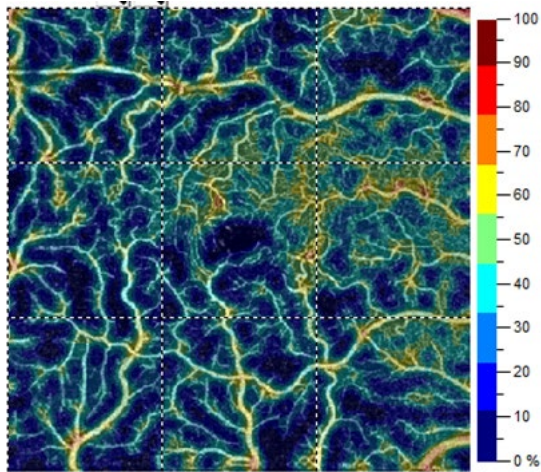


Рисунок 4.6 ОКТ-А макулярної ділянки з вимірюванням щільності судин у поверхневому капілярному сплетінні через 1 рік після одужання від COVID-19. Щільність судин у поверхневому капілярному сплетінні – 31,9 %.

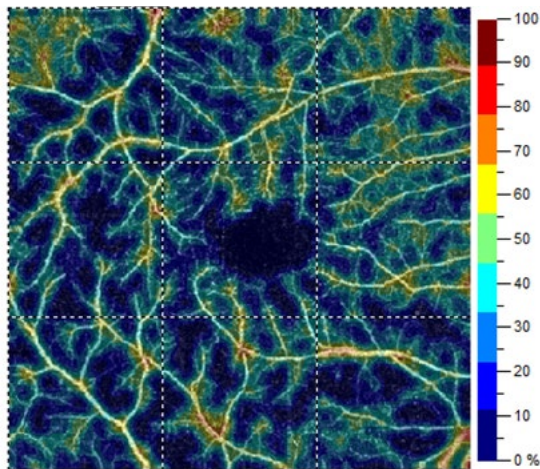


Рисунок 4.7 ОКТ-А макулярної ділянки з вимірюванням щільності судин у поверхневому капілярному сплетінні через 1 рік після одужання від COVID-19. Щільність судин у поверхневому капілярному сплетінні – 34,9 %.

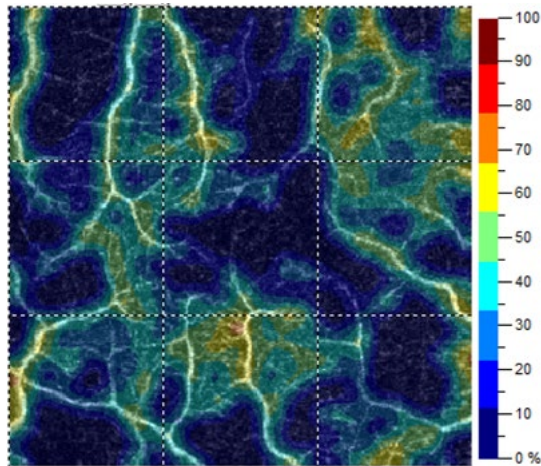


Рисунок 4.8 ОКТ-А макулярної ділянки з вимірюванням щільності судин у поверхневому капілярному сплетінні через 1 рік після одужання від COVID-19. Щільність судин у поверхневому капілярному сплетінні – 23,1 %.

Після оцінки поверхневого капілярного сплетіння, перейшли до оцінки глибокого капілярного сплетіння сітківки (Рис. 4.9 – 4.11) і отримали наступні результати: виявлено статистично значимий прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r=+0,79$ ,  $p<0,001$ ) між варіантом DD гену ACE і зростанням щільності судин у глибокому капілярному сплетінні (скан 6мм) через 1 рік після перенесеного COVID-19, з іншими варіантами гену даний зв'язок слабкий та недостовірний ( $p>0,05$ ) [2].

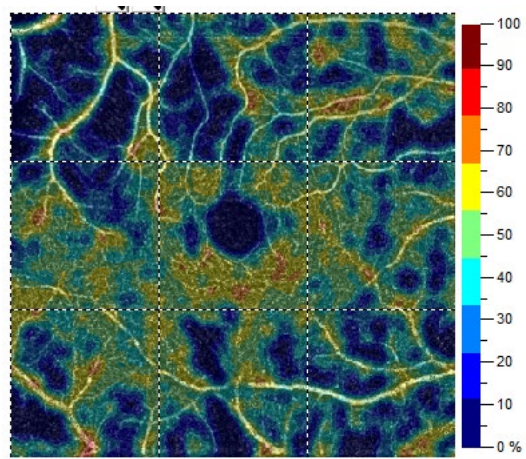


Рисунок 4.9 ОКТ-А макулярної ділянки з вимірюванням щільності судин у глибокому капілярному сплетінні через 1 рік після одужання від COVID-19. Щільність судин у глибокому капілярному сплетінні – 21,1 %.

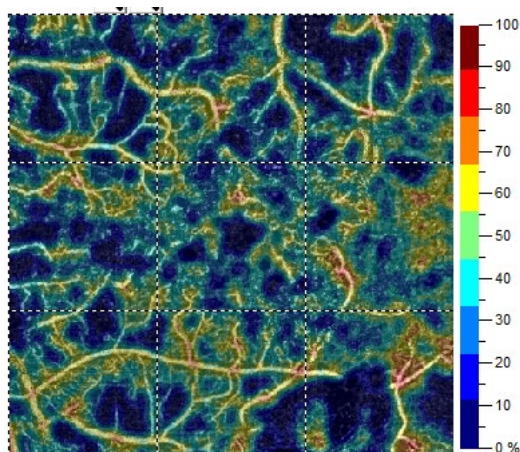


Рисунок 4.10 ОКТ-А макулярної ділянки з вимірюванням щільності судин у глибокому капілярному сплетінні через 1 рік після одужання від COVID-19. Щільність судин у глибокому капілярному сплетінні – 19,8 %.

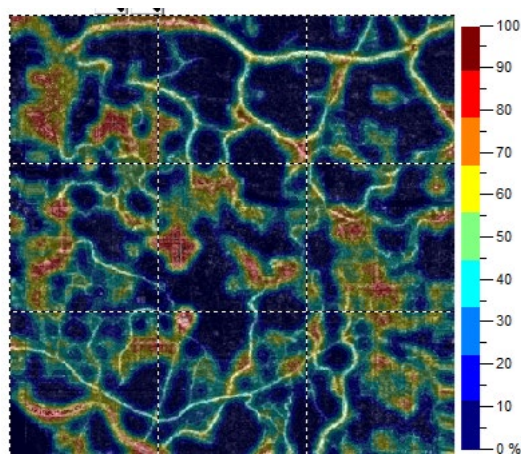


Рисунок 4.11 ОКТ-А макулярної ділянки з вимірюванням щільності судин у глибокому капілярному сплетінні через 1 рік після одужання від COVID-19. Щільність судин у глибокому капілярному сплетінні – 17,3 %.

Оцінивши стан судин у капілярних сплетеннях сітківки, перейшли до дослідження судин хоріоїдеї. При оцінці результатів обстеження пацієнтів було виявлено статистично значимий зворотній сильний кореляційний зв'язок ( $r=-0,81$ ,  $p<0,001$ ) між варіантом DD гену ACE і зниженням товщини хоріоїдеї субфовеоларно через 1 рік після перенесеного COVID-19 (рис. 4.12), з іншими варіантами гену даний зв'язок слабкий та недостовірний ( $p>0,05$ ) [2].

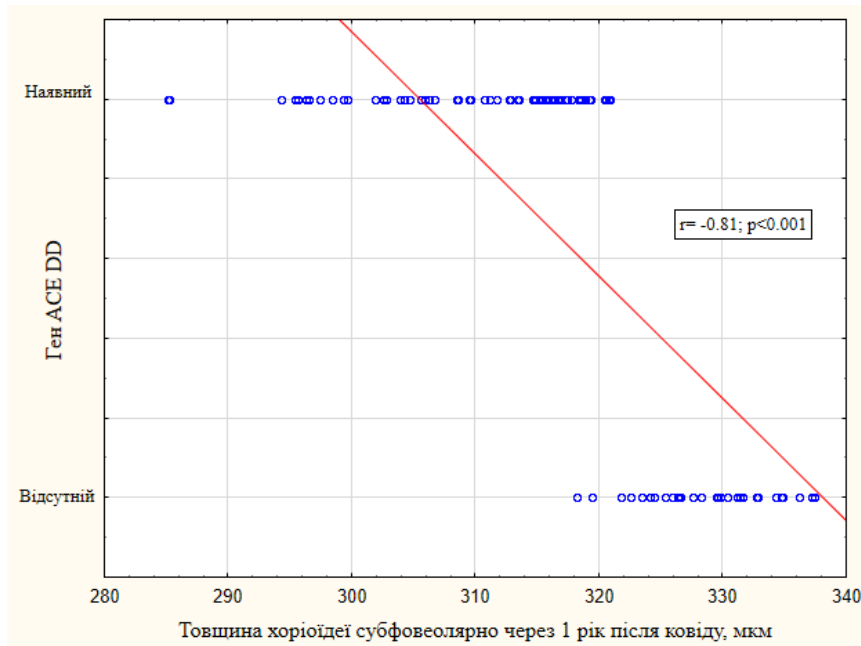


Рисунок 4.12. Дані кореляційного зв'язку між варіантом DD гену ACE і між варіантом DD гену ACE і зниженням товщини хоріоїдеї субфовеоларно через 1 рік після перенесеного COVID-19.

Також дослідили ризик виникнення морфологічних та морфометричних змін сітківки та хоріоїдеї у пацієнтів після перенесеного COVID-19, залежно від варіантів гена ACE (табл. 4.7) [2].

Таблиця 4.7

**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±0,57	0,052	3,01 (0,99 – 9,19)
Примітка: ВШ – відношення шансів ACE – angiotensin-converting enzyme ДІ – довірчий інтервал				

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 [2].

На рисунку 4.13 наведено криву операційних характеристик моделі прогнозування ризику виникнення морфологічних та морфометричних змін сітківки та хоріоїдеї у пацієнтів після перенесеного COVID-19 у залежності від варіанта гену ACE.

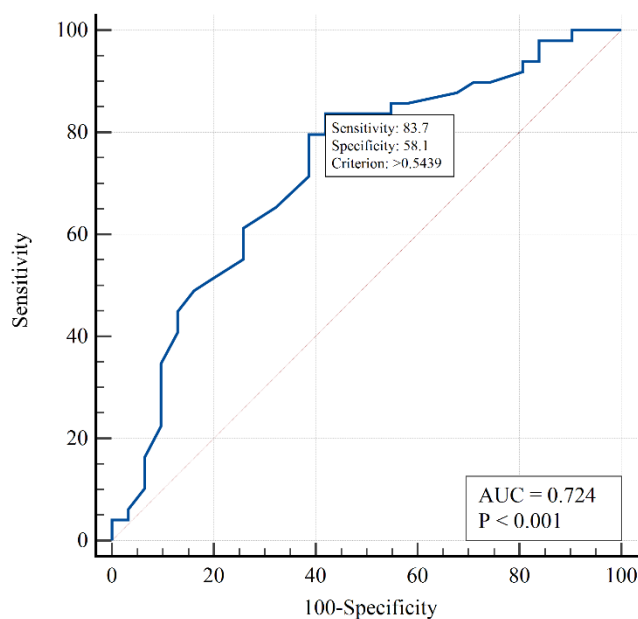


Рисунок 4.13. ROC-крива моделі прогнозування ризику виникнення морфологічних та морфометричних змін сітківки та хоріоїдеї у пацієнтів після перенесеного COVID-19 у залежності від варіанта гену ACE.

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 варіантами гена ACE, чутливість тесту складає 83,7% (95% ДІ 45,6% – 98,3%), специфічність – 58,1% (95% ДІ 73,7% – 91,8%) [2].

## Резюме

У пацієнтів з генотипом DD за геном ACE при захворюванні на COVID-19 ризик виникнення клінічно значимих ретинальних змін вище, ніж у пацієнтів з варіантами II та ID за геном ACE ( $p < 0,001$ ).

ОКТ-а може представляти дійсний неінвазивний біомаркер 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 наявний статистично значимий кореляційний зв'язок ( $p < 0,001$ ) з морфометричними змінами сітківки та хоріоїдеї, чого не було виявлено у пацієнтів з варіантами II та ID гену ACE.

## Список робіт, опублікованих за темою розділу

1. Гуцалюк К. М. Структура та частота ретинальних змін, за даними фундускопії, у пацієнтів з COVID-19 з різними варіантами гену ангіотензинперетворюючого ферменту. / Гуцалюк, К., Россоха, З., Скальська, Н., & Ульянова, Н. (2024). Структура й частота ретинальних змін за даними фундускопії в пацієнтів із COVID-19 із різними варіантами гена ангіотензинперетворювального ферменту. *Офтальмологічний журнал*, (1), 54–60. <https://doi.org/10.31288/ofthalmolzh202415460> [1] (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19, особисто консультувала пацієнтів з COVID-19, що увійшли до дослідження, формувала та аналізувала базу даних)

2. Гуцалюк К. М. Динаміка та особливості морфологічних та морфометричних змін сітківки у пацієнтів у пост-COVID-19 періоді з різними варіантами гену ангіотензинперетворюючого ферменту. / Гуцалюк, К., Россоха, З., Скальська, Н., & Ульянова, Н. (2025). Динаміка та особливості морфологічних та морфометричних змін сітківки у пост-COVID-19 періоді у пацієнтів з різними варіантами гену ангіотензинперетворюючого ферменту. *Офтальмологічний журнал*, (1), 9–16.

<https://doi.org/10.31288/oftalmolzh20251916> [2]. (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19, особисто консультувала пацієнтів з COVID-19, що увійшли до дослідження, формувала та аналізувала базу даних)

3. Гуцалюк К. М. Динаміка ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19 та різними варіантами гену ангіотензинперетворюючого ферменту. / Dynamics of retinal changes during COVID-19 in patients with different variants of the angiotensin-converting enzyme gene Hutsaliuk K., Ulianova N. // Euretina 2024.- poster report, 19-22. September 2024. (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19, особисто консультувала пацієнтів з COVID-19, що увійшли до дослідження, формувала та аналізувала базу даних)

4. Гуцалюк К. М. Структура та частота ретинальних змін, за даними фундускопії, у пацієнтів з COVID-19 з різною важкістю COVID-19-індукованих метаболічних зрушень та різними варіантами гену ангіотензинперетворюючого ферменту. / Retinal changes as evidenced by funduscopy and their frequencies in patients with COVID-19 with different severity of COVID-induced metabolic changes and diverse variants of the angiotensin-converting enzyme gene. Hutsaliuk K., Ulianova N. // Okulistyka Kontrowersje.-poster report, 10-12. October 2024. (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19, особисто консультувала пацієнтів з COVID-19, що увійшли до дослідження, формувала та аналізувала базу даних)

5. Гуцалюк К. М. Морфологічні та морфометричні зміни сітківки у пацієнтів у пост-COVID-19 періоді з поліморфізмом гену ангіотензинперетворюючого ферменту / Лютневі зустрічі – 2025: науково-практична конференція з міжнародною участю, Одеса, 14-15 лютого 2025р.: матеріали. – Одеса, 2025. – Тези С. 110–114. (особистий внесок здобувача – аналізував наукову літературу стосовно проблеми ретинальних змін у

пацієнтів з COVID-19, особисто консультувала пацієнтів з COVID-19, що увійшли до дослідження, формувала та аналізувала базу даних)

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Отримані нами в ході проведення дослідження дані, щодо різноманітності ретинальних та офтальмологічних змін при COVID-19 повністю узгоджуються з даними літератури. Під час проведення фундускопії пацієнтам з COVID-19 нами були отримані наступні дані про те, що різноманітність офтальмологічних та ретинальних проявів даної інфекційної хвороби включає: ватоподібні ексудати («cotton wool spots»), звужені ретинальні судини, звивисті та розширені ретинальні судини, петехіальні та інtrarетинальні крововиливи, гемофтальм, ПОН, оклюзію ЦВС або її гілок. Найбільш розповсюдженими проявами COVID-19 у задньому відрізку ока визнані: увеїт [98, 142, 161], вітреїт [142]; ватоподібні ексудати на сітківці [46, 100, 98, 146, 142, 161, 68, 45], інtrarетинальні та петехіальні крововиливи по ходу ретинальних судин [45, 100, 98, 146, 161, 68, 45], звивистість та розширення ретинальних венул [98, 142, 66], оклюзія центральної вени сітківки [134, 142, 161].

Під час опрацювання даних фундускопії пацієнтів, ми вирішили розподілити знайдені ретинальні та офтальмологічні зміни на клінічно значимі (ті, які супроводжуються зниження гостроти зору) та клінічно незначимі (безсимптомні). Тож, до клінічно значимих змін, ми віднесли: гемофтальм, ПОН, оклюзію ЦВС або її гілок, а до клінічно незначимих: ватоподібні ексудати («cotton wool spots»), звужені ретинальні судини, звивисті та розширені ретинальні судини, петехіальні та інtrarетинальні крововиливи. Саме такого поділу офтальмологічних та ретинальних змін при COVID-19 нами в літературі знайдено не було, але опрацьовуючи статті, можемо виділити наступні дані, котрі підтверджують логіку нашого розподілу. Так, за даними авторів [100, 146, 45] у хворих на COVID-19 були виявлені ватоподібні ексудати та петехіальні крововиливи по ходу судинних ретинальних аркад, усі пацієнти були госпіталізовані, проте не потребували невідкладної медичної

допомоги, при цьому важкість COVID-19 не зазначалася, а наявна супутня патологія була повністю компенсована. На противагу цьому, Mack HG, Fraser-Bell S. та Lima із співавторами інформують, що ватоподібні екsudати, петехіальні крововиливи по ходу судинних ретинальних аркад та розширення ретинальних венул можуть з'являтися при будь-яких інших інфекційних захворюваннях як складова відповіді організму на запальних процес та не є патогномонічними ознаками COVID-19 [98, 92]. Ці вибірки пацієнтів є недосконалыми та дискутабельними, адже не у всіх пацієнтів визначалася важкість перебігу COVID-19 та наявність офтальмологічних скарг. Sen M. та співавтори, описують ватоподібні екsudати та петехіальні крововиливи по ходу судинних ретинальних аркад у пацієнтів з важким перебігом COVID-19, але не визначають наявність у пацієнтів офтальмологічних скарг (зниження гостроти зору зокрема) [134].

Invernizzi A. та співавтори зазначають, що ватоподібні екsudати та петехіальні крововиливи по ходу судинних ретинальних аркад, розширення та звивистість ретинальних венул трапляються у хворих на COVID-19 з неважким перебігом, але як і попередні автори, не зазначають наявність у пацієнтів офтальмологічних скарг (зниження гостроти зору зокрема) [77]. Оклюзія центральної вени сітківки описаний деякими авторами [134, 142, 161] у хворих на COVID-19 з важким перебігом та скаргами на різке зниження гостроти зору, що свідчить про клінічну значущість цих ретинальних проявів. Також є випадки оклюзії центральної артерії сітківки в пацієнтів з важким перебігом COVID-19 і скаргами на різке, безболісне зниження гостроти зору, що теж зараховує такий прояв до клінічно значущих [134, 46]. Особливо цікавою є COVID-19-індукована макулопатія у пацієнтів з легким перебігом інфекції зі скаргами на поступове зниження гостроти зору, що робить цей позалегеневий прояв теж клінічно значущим [83, 25].

При подальшому статистичному опрацюванні даних нами виявлено кореляцію клінічно значущих ретинальних та офтальмологічних змін з у край важким, важким перебігом COVID-19 та перебігом середньої важкості та

наявністю декомпенсованої супутньої патології. Встановлено, що у групі 1 (вкрай важкі пацієнти) достатньо часто трапляються такі зміни, як оклюзія ЦВС або гілки ЦВС (8,8%), гемофтальм (5,9%), ПОН (2,9%). У пацієнтів групи 2 (хворі з важким перебігом) – розподіл частоти ретинальних змін схожий із групою 1: оклюзія ЦВС або гілки ЦВС у 3,8 % випадків. Разом з тим у хворих цієї групи не спостерігали випадків передньої ішемічної оптиконеуропатії та гемофтальму. У пацієнтів групи 3 (хворі з перебігом середньої важкості та декомпенсованою супутньою патологією) діагностували оклюзію гілки ЦВС або ЦВС у 3,3 % випадків. Ця інформація дозволяє припустити, що в когорті пацієнтів з цих груп є передумови до виникнення й інших позалегенових судинних ускладнень COVID-19.

Щодо хворих на COVID-19 з перебігом середньої важкості та декомпенсованою супутньою патологією, то в них були виявлені переважно клінічно незначущі ретинальні зміни (ватоподібні ексудати) та лише один випадок клінічно значущих змін (оклюзія гілки ЦВС). На нашу думку, можна припустити зменшення ризику виникнення інших судинних ускладнень COVID-19. У групі пацієнтів з перебігом COVID-19 середньої важкості та компенсованою супутньою патологією зустрічаються лише клінічно незначущі ретинальні зміни (звуження ретинальних судин, звивистість та розширення ретинальних венул), що нівелює будь-який ризик виникнення позалегенових судинних ускладнень COVID-19. Такі факти спонукають до подальших досліджень структури ретинальних змін, які б враховували метаболічні зрушення при цій інфекційній хворобі, їх взаємозв'язок з важкістю перебігу COVID-19 та наявності при цьому певних ретинальних проявів.

Зважаючи на те, що COVID-19 в загальному має характерні риси гострої респіраторної інфекції з залученням до процесу всіх органів і систем організму людини при середньо важкому, важкому та вкрай важкому перебігу, варто виділити певні метаболічні зміни, які найбільше впливають на тромбемболічні ускладнення. Тож, характерний для даної хвороби, перелік метаболічних

змін: підвищені рівні Д-димеру, фібриногену, С-реактивного білку, прокальцитоніну, феритину, ШОЕ, кількості тромбоцитів та мають прогностично достовірний зв'язок з підвищеним ризиком тромботичних ускладнень при COVID-19 [148, 13, 14].

Найбільш істотним, з точки зору тромбемболічних ускладнень, є рівень Д-димеру. Патофізіологічний ланцюг утворення Д-димеру є наступним: фібринолітична система розщеплює фібринову сітку після утворення тромбу; Д-димер, який складається з двох D-фрагментів фібрину, утворюється в результаті активації ферменту плазміну; Це свідчить про наявність зруйнованого фібрину в крові, тобто Д-димер відображає активацію систем коагуляції та фібринолізу [125].

Розглядаючи Д-димер, як маркер тромбемболічних ускладнень при COVID-19 маємо наступні дані: надмірне запалення (цитокіновий шторм, активація ендотелію судин та макрофагів), дифузне внутрішньосудинне згортання крові, іммобілізація, гіпоксія внаслідок надмірного ураження легень при COVID-19 можуть призвести до масивних тромбемболічних ускладнень [120]. Опубліковані дані по коагулопатії при COVID-19 показали підвищення рівня Д-димеру, лактатдегідрогенази, легкі або відсутність змін у протромбіновому і тромбопластиновому часі, а також підвищення рівня антифосфоліпідних антитіл [160, 138, 161, 30].

Аналізуючи загальний зв'язок рівнів Д-димеру з офтальмологічною патологією загалом, можемо відмітити наступні кореляційні зв'язки: рівень Д-димеру статистично достовірно вищий у пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією, ніж у пацієнтів з непроліферативною діабетичною ретинопатією [163, 34]. Також статистично вищий рівень Д-димеру був виявлений у пацієнтів з лейкемічною ретинопатією у порівнянні з контрольною групою [157].

При аналізі отриманих нами даних, можемо стверджувати, що клінічно значимі ретинальні зміни виникають у пацієнтів з статистично достовірно вищим рівнем Д-димеру, ніж у групі пацієнтів з клінічно незначимими

ретинальними змінами. Також ми використали показник Д-димеру як індикатор ризику виникнення клінічно значимих ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19: виявлено зростання ( $p < 0,001$ ) ризику виникнення клінічно значимих ретинальних змін із зростанням рівня Д-димеру, ВШ = 3,1 (95% ВІ 1,7–5,8) на кожен одиницю виміру (мгк/мл).

Як відомо, сприйнятливість організму людини та його схильність до багатьох процесів залежить від набору генів та їх варіантів. Сучасна медицина все частіше і частіше використовує генетичне картування етнічних груп, населення окремих країн чи взагалі окремих індивідуумів задля передбачення сприйнятливості, важкості перебігу та можливих ускладнень різних захворювань. Варіанти генів зараз уже входять у поняття мультифакторності, якщо розглядати патології з багатьма етіологічними чинниками або багатьма факторами, які визначають перебіг хвороби чи її ускладнення та наслідки. COVID-19 у даному контексті теж не є виключенням.

На сьогодні доведено, що перебіг COVID-19 та наявність ускладнень при даному захворюванні багато в чому залежить від експресії варіантів багатьох генів та молекулярно-генетичні дослідження можуть облегшити та попередити виникнення ускладнень даної інфекційної хвороби, що включає і ускладнення з боку органа зору. В свою чергу надання кваліфікованої офтальмологічної допомоги при хронічних захворюваннях сітківки в умовах пандемії COVID-19 має низку особливостей [3].

При аналізі наукових праць, нами були виділені групи генів та їх варіантів, які відповідали за високу сприйнятливість до захворювання на COVID-19, варіант перебігу інфекції та рівень смертності.

Досліджено залежність перебігу та рівня смертності від поліморфізму гену інтерферон-індукованого трансмембранного білку 3 (IFITM3) [78]. Також є повідомлення про взаємозв'язок варіантів промоторної ділянки гена IL 6 з важким перебігом COVID-19 [12]. Дослідники також виявили залежність розповсюдженості захворювання та смертності від COVID-19 та варіантів алелі C677T метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) [120]. Не менш

цікавим є взаємозв'язок варіантів гену OAS1, який відповідає за сприйнятливість організму до розвитку хвороби Альцгеймера, а також за розвиток важкої форми COVID-19 [87]. Варіанти генів HLA [36, 144, 15] та вітаміну К епоксидредуктазного комплексу субодиниці 1 (VKORC1) [73] мають зв'язок з сприйнятливістю, важкістю та смертністю при захворюванні на COVID-19.

Патогенетично при середньо важкому, важкому та вкрай важкому перебігу COVID-19 розвивається «цитокіновий шторм» [101], внаслідок дисфункції ендотелію судин, призводить до неконтрольованої гіпертермії, тахіпное, тахікардії та гіпотонії [82]. Саме ураження ендотелію судин та коагулопатійні зрушення є причиною частих тромбоемболічних ускладнень COVID-19.

Зважаючи на те, що ендотелій наявний у всіх судинах як макро- так і мікроциркуляторного русла, то тромбоемболічні ускладнення можуть виникнути у будь-яких судинах будь-якого органу людини. До офтальмологічних проявів COVID-19 входять: звуження ретинальних судин, розширені ретинальні судини, а також власне коагулопатичні та тромбоемболічні ускладнення: «cotton wool spots» (ватоподібні ексудати), гемофтальм, інтратретинальні крововиливи, передня ішемічна оптиконеуропатія, оклюзія ЦВС [69]. При цьому відсутні дані щодо кореляційних зв'язків між змінами ретинальних судин, варіантами гену ангіотензинперетворюючого ферменту та важкістю перебігу COVID-19. Такі дані дозволять передбачати перебіг COVID-19, виникнення позалегеневих судинних ускладнень та можливість їх вчасної профілактики та за наявності – проводити вчасне лікування.

Розглядаючи детальніше молекулярно-генетичні аспекти впливу на перебіг COVID-19 досліджуваного нами гену ACE, виділяємо наступні дані: алель ACE1 D асоціюється з підвищеним ризиком гіпертензії, преєклампсії, серцевої недостатності, інфаркту мозку, діабетичної нефропатії, енцефалопатії, астми, важкої гіпоглікемії при діабеті, раку шлунка та поганого

прогнозу після трансплантації нирки. Багато з цих станів були пов'язані з важким перебігом COVID-19 [40]. Алель ACE1 I покращує збільшує ризик обструктивного апное уві сні у гіпертоніків [49]. За даними деяких авторів генотип ACE1 I/D безпосередньо впливає на тяжкість захворювання пацієнтів із COVID-19: варіант DD гену ACE переважає у пацієнтів з важким перебігом COVID-19 [150].

Якщо розглядати варіанти гену ACE у контексті не лише зв'язку з важкістю перебігу COVID-19, а і з можливістю виникнення судинних ускладнень при даній інфекції – таких даних в опрацьованій нами літературі не було знайдено. На нашу думку, дані кореляційні зв'язки є логічними, адже рецептори до ангіотензинперетворюючого ферменту розповсюджені переважно в паренхімі легень, нирок та ендотелії стінок судин [101, 82]. Тож, проведені нами попередні дослідження, які показали статистично значимий зв'язок між важкістю перебігу COVID-19 та вираженістю та різноманітністю ретинальних змін нашої уваги привели нас до пошуку взаємозв'язку варіантів гену ACE та наявності ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19, як прояву позалегенових судинних ускладнень.

З патогенетичної точки зору, ангіотензинперетворюючий фермент сприяє перетворенню ангіотензину I у вазоконстриктор ангіотензин II, який звужує судини, підвищує артеріальний тиск [9]. Як ми уже зазначали вище вірус COVID-19 потрапляє у клітину через взаємодію з рецепторами ACE2 [166], які в свою чергу знаходяться у багатьох клітинах та тканинах організму, зокрема в ендотелії судин [101, 82] та клітинах сітківки [91, 58].

Розглядаючи вплив варіантів гену ACE на активність вазоконстрикції та підвищення артеріального тиску, маємо наступні результати: варіант DD гену ACE зустрічався у пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією частіше, ніж варіант II та ID [115]. Тож варіант DD гену ACE свідчить про схильність індивідуумів до системної артеріальної гіпертензії [119, 95]. Також є дані про те, що варіант DD гену ACE статистично достовірно зв'язаний з виникненням у пацієнтів інсультів головного мозку, як наслідку підвищеного

артеріального тиску [55]. Існують дані про те, що варіант DD гену ACE має статистично достовірну кореляцію з появою і прогресуванням у пацієнтів мікрокрововиливів у головному мозку [159]. Якщо розглядати вище надані дані у контексті виявлення клінічно значимих ретинальних змін при COVID-19, то можливий механізм їх виникнення заключається у впливі варіанту DD гену ACE у ролі прямого вазоконстриктора через активацію ангіотензину II. Як результат – створюються умови максимального звуження судин, підвищення системного артеріального тиску і максимальної гіпоксії тканин по всьому організму і в сітківці ока зокрема. Слід зазначити, що вазоконстрикція спричиняє гіпоксію тканин сітківки та її набряк. В свою чергу набряк є одним з факторів, який спричиняє ушкодження тканини сітківки, наслідком чого є функціональні порушення [117]. Вище наведений механізм дії сприяє виникненню передньої ішемічної оптиконеуропатії, оклюзії ЦВС та гемофтальму.

У клітини сітківки вірус COVID-19 потрапляє, зокрема, через одночасну взаємодію з рецепторами ACE та CD147/базигіну [91]. В доповнення, 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 та ангіотензиногенові рецептори) [91]. Зокрема є теж дані про наявність ACE/ACE2 рецепторів у органелах клітин пігментного епітелію та гангліонарних клітинах сітківки (в лабораторних умовах препарати людських органодів сітківки були отримані з індукованих плюрипотентних стовбурових клітин), які в умовах *in vitro* були сприйнятливі до зараження псевдовірусом COVID-19 [10]. Також цікавим є факт, що експресія ACE/ACE2 зростає від рогівки до сітківки і на даний момент це починають розглядати, як ще один шлях поширення вірусу в глибинні структури сітківки, зорового нерву та зорового шляху [58]. 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 [62].

Результати досліджень Monu M. та ін. доводять, що інтраназальне поширення вірусу SARS-CoV-2 не тільки призвело до присутності спайкового білка 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 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. [104].

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 [85].

При оцінці судинних і гістологічних змін помертло 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 стикалися з подальшою імунологічною проблемою після інфекції SARS-CoV-2 [57].

Подібно до вище наведеного дослідження, Reinhold A. та ін. теж зазначають 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 [122].

Можливо така тропність вірусу до клітин сітківки пояснює наявність статистично значущих відмінностей розподілу ретинальних змін у пацієнтів з різними варіантами гену ACE.

Отже, всі наведені вище дані, на нашу думку, можуть пояснювати виникнення всієї різноманітності змін у сітківці при COVID-19. Додатковим фактором, який сприяє виникненню значущих змін, є підвищення активності ангіотензинперетворюючого ферменту у пацієнтів з варіантом DD гену ACE, який збільшує спазм судин та призводить до гіпоксії тканин.

При статистичному опрацюванні даних встановлено зростання ( $p < 0,001$ ) ризику прояву клінічно значимих ретинальних змін у пацієнтів з генотипом DD (36,8%) у порівнянні з пацієнтами з генотипом II (0%) та з генотипом ID (2,1%),  $p < 0,05$  (при парному порівнянні з урахуванням поправки Бонферроні). Також 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) у порівнянні із генотипом DD.

Опрацювавши дані пацієнтів під час гострої фази хвороби COVID-19, ми продовжили дослідження у «пост-ковідному» періоді. За останніми даними літератури, на сьогодні вже виділено таку нозологію, як «пост-COVID-19 синдром» [108, 56]. Загально пост-COVID-19 синдром характеризується фіброзом та дисфункцією легеневої паренхіми, міокарду, нейроглії та

віддаленими тромбемболічними ускладненнями [108]. Дані прояви мають прямий зв'язок з проникненням вірусу у клітини за допомогою ACE/ACE-2 рецепторів, ендотеліальною дисфункцією, спричиненою даною інфекційною хворобою, довготривалою персистенцією вірусу у клітинах людського організму, довготривалим підгострим запальним процесом, імунною відповіддю організму на вірусну інвазію та психосоціальними факторами [56]. До «пост-ковідних» офтальмологічних змін, зокрема патології заднього полюса, належать ватоподібні ексудати «cotton wool spots», інтратетинальні крововиливи, центральна серозна ретинопатія [128, 129], папілофлебіт, неврит зорового нерва, панувеїт, мультифокальний ретиніт, некротичний ретиніт, оклюзія центральної артерії/вени сітківки та ретинопатія, по типу Пуртшнера [128]. За даними ОКТ та ОКТ-а описують наступні зміни морфологічних та морфометричних параметрів сітківки на хоріоїдеї після одужання від COVID-19: зниження щільності судин поверхневого капілярного сплетіння та збільшення у глибокому капілярному сплетінні [50], збільшення площі фовеолярної аваскулярної зони (ФАЗ) [18].

Зважаючи на те, що судини наявні по всьому організму, орган зору не є виключенням, нами доведено вище кореляцію між важкістю перебігу COVID-19 та наявністю клінічно значущих ретинальних змін та їх зв'язок з варіантами гену ACE, ми вирішили дослідити стан сітківки та віднайти її характерні зміни для пост-ковідного періоду.

Нами було отримано наступні результати: виявлено статистично значиме зниження ( $p < 0,001$ ) товщини хоріоїдеї субфовеолярно, зростання ( $p < 0,001$ ) площі фовеолярної аваскулярної, зростання ( $p < 0,001$ ) щільності судин у поверхневому капілярному сплетінні, скан 6 мм та зростання ( $p < 0,001$ ) щільності судин у глибокому капілярному сплетінні, скан 6 мм з часом (через 1 місяць, 6 місяців та 1 рік) після перенесеного COVID-19.

Порівнюючи власні результати пацієнтів у пост-COVID-19 періоді, наведені вище, 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 коливається в межах  $245.7 \pm 20.0$  мкм, товщина хоріоїдеї макулярно -  $310.7 \pm 57,5$  мкм [6]. Згідно отриманих нами результатів, товщина сітківки макулярно через 1 місяць після перенесеного COVID-19 була товщою (252,65 мкм), ніж у здорових осіб, через 6 місяців – через 6 місяців – 243.8 мкм, набула середньостатистичних значень здорового індивідуума, а через 1 рік – товщина зменшилася, порівняно зі здоровими очима (236,25 мкм). 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 вищезгаданих 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. Ваїка А. та ін. ствержують, що площа ФАЗ становить  $0.21$  ( $0.04;0.55$ )  $\text{мм}^2$ , 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 [20]. За нашими даними, у пацієнтів через 1 місяць після перенесеного COVID-19 площі ФАЗ становила  $0,35$   $\text{мм}^2$ , через 6 місяців -  $0,44$   $\text{мм}^2$ , через 1 рік –  $0,525$   $\text{мм}^2$ . 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. 3.5) були значно нижчими за середньостатистичні показники здорових осіб. Дані морфологічні та морфометричні показники також свідчать на користь виникнення судинної дисфункції сітківки та хоріоїдеї, та її можливу роль як фактора ризику розвитку очних захворювань у більш віддаленому періоді.

Щодо даних літератури, то наші висновки стосовно морфометричних показників сітківки та хоріоїдеї знайшли підтвердження серед закордонних авторів. Так, деякі автори стверджують, що ОКТ-а показала зміни судин сітківки у пацієнтів, які повністю одужали від пневмонії COVID-19. Ці знахідки можуть бути наслідком тромботичної мікроангіопатії, яка вразила структури сітківки, а також інші системні органи. ОКТ-а може представляти неінвазивний біомаркер ранньої судинної дисфункції після інфекції SARS-CoV-2 [26]. Інші автори теж підтримують дану гіпотезу, що зростання щільності судин у обох капілярних сплетіннях та розширення ФАЗ показують вплив COVID-19 на мікроциркуляторне русло сітківки та його можливу роль як фактора ризику розвитку очних захворювань у пост-ковід періоді [18].

Konuk ŞG та ін. повідомляють, що група 1 (випадки після COVID-19) продемонструвала значно товщу судинну оболонку порівняно з групою 2 (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 групі 1, різниця 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 пов'язано із запаленням, пов'язаним із патогенезом COVID-19 [80]. На підтвердження наших результатів морфометричних та морфологічних параметрів сітківки та хоріоїдеї у пацієнтів після COVID-19 виступають дані групи 1 (пацієнти після COVID-19) вище зазначеного дослідження.

Також деякі автори повідомляють, що порівняно зі статусом до COVID-19, у пацієнтів із статусами через 1 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 гіперрефлексивних 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 ушкодження, спричинені вірусом [50].

У дослідженні мікросудинної недостатності сітківки з використанням оптичної когерентної томографії-ангіографії у пацієнтів із двосторонньою пневмонією COVID-19 González-Zamora та ін. [54] показали, що поверхнєве та глибоке капілярні сплетіння мали знижену щільність судин, а ФАЗ була збільшена в перифовеальній капілярній мережі. Sennamo та ін. [26] у своєму дослідженні отримали подібні висновки щодо поверхневого та глибокого капілярних сплетінь.

Abrishami та ін. [7] 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. [54], 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 фовеолярної 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) [18].

Натомість є автори, які описують протилежні зміни у сітківки в реабілітаційному періоді після COVID-19: зниження щільності судин у поверхневому та глибокому капілярних сплетіннях [133, 28].

Наявні теж дані про те, що ОКТ-дослідження не виявило жодних значущих змін морфології чи морфометрії зорового нерва, сітківки або судин сітківки внаслідок COVID-19 [143]. Також і інші автори повідомляють 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, що вказує на відсутність тривалого пошкодження судинного русла або шарів сітківки після перенесеного COVID-19, забезпечуючи певну впевненість у статусі «пост-ковідних» пацієнтів [107].

Також подібні результати зазначає Szkodny D. та ін. [143]: оптична когерентна томографія не виявила жодних істотних змін морфології чи морфометрії зорового нерва, сітківки або судин сітківки внаслідок COVID-19. Savastano MC та ін. [131] теж повідомляють, що щільність судин макулярно та перимакулярно і перфузія не змінювалися у пацієнтів з легким пост-COVID-19 синдромом після виписки з лікарні через 1 місяць, що свідчить про відсутність або мінімальне ураження судин сітківки SARS-CoV-2.

Зважаючи на наведені вище нами результати, що підтверджують вплив варіанту DD гену ACE з виникнення клінічно значущих ретинальних змін у гострому періоді захворювання на COVID-19, ми провели також пошук кореляційних зв'язків між варіантами гену ACE та морфометричними та морфологічними змінами сітківки на хоріоїдеї у пост-COVID-19 періоді.

Нами було виявлено статистично значимий кореляційний зв'язок ( $p < 0,001$ ) між генотипом DD гену ACE і зростання площі ФАЗ ( $> 0,4 \text{ мм}^2$ ), щільності судин у поверхнево-капілярному сплетінні, скан 6 мм, та глибокому капілярному сплетінні, скан 6мм, зниженням товщини хоріоїдеї субфовеолярно через 1 рік після перенесеного COVID-19, з іншими варіантами гену вище названі кореляційні зв'язки слабкі та недостовірні ( $p > 0,05$ ). Також було 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.

Якщо розглядати варіанти гену ACE у контексті кореляційних зв'язків з можливістю виникнення особливостей у морфологічних та морфометричних параметрах сітківки та хоріоїдеї у пост-COVID-19 періоді – 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 [101, 82]. Також, проведені нами попередні дослідження, які показали статистично достовірний зв'язок між важкістю перебігу COVID-19 та вираженістю і різноманітністю ретинальних змін [63], взаємозв'язку варіантів гену ACE та наявністю ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19 [1] наштовхнули нас на пошук взаємозв'язку варіантів гену ACE та морфологічними та морфометричними особливостями сітківки та хоріоїдеї у пост-COVID-19 періоді. Даний пошук дав позитивні результати.

Аналізуючи можливість впливу варіантів гену ACE на ймовірність виникнення ретинальних змін у пост-COVID-19 періоді наявні 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 холестеринном, високим рівнем тригліцеридів і низьким рівнем ліпопротеїдів низької щільності ( $p < 0,05$ ) [84]. 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. 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 контрольної групи, що свідчить про те, що це фактор ризику розвитку ішемічного інсульту у гіпертоніків [102]. 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 використовуватися як потенційний біомаркер для раннього виявлення ускладнень, пов'язаних з гіпертензією [23]. Було виявлено, що у гіпертоніків частіше зустрічалися генотипи DD та ID, а у нормотоніків – II генотип. [110]

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 спричиняє ушкодження тканини сітківки, наслідком чого є функціональні порушення [117]. Вище наведений механізм дії може бути одним з 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.

Під час виконання та отримання проміжних результатів наших досліджень, нами був розроблений алгоритм офтальмологічного обстеження пацієнтів з COVID-19. Остаточні результати досліджень підтвердили ефективність даного алгоритму та впровадили його у практику ведення пацієнтів з різною важкістю COVID-19.

Алгоритм офтальмологічного обстеження пацієнтів з COVID-19 включає в себе декілька етапів.

На першому етапі виконується пацієнтам в інфекційному стаціонарі виконується фундусреєстрація картини очного дна. Якщо у пацієнта немає будь-яких ретинальних або офтальмологічних – то даний пацієнт підлягає спостереженню і повторному огляду або при висловленні скарг на зниження гостроти зору, або при відсутності будь-яких скарг – на момент виписки зі стаціонару. Якщо у пацієнта на момент первинного огляду очного дна в умовах інфекційного стаціонару COVID-19 були виявлені будь-які ретинальні або офтальмологічні зміни – то пацієнту проводиться прицільна фотофіксація даних змін. Також паралельно фотофіксації ретинальних та офтальмологічних змін, у пацієнтів проводився (за згоди пацієнта) забір біологічного матеріалу (крові) для проведення молекулярно-генетичного дослідження варіантів гена ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE, rs 4340) на базі молекулярно-генетичної лабораторії Державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров'я України» за методом алель специфічної ПЛР.

На наступному етапі проводиться класифікація ретинальних або офтальмологічних змін. Як описувалося вище, всі ретинальні та офтальмологічні зміни ми поділили на клінічно значущі (ті, які супроводжувалися зниженням гостроти зору пацієнта – оклюзія центральної вени сітківки або її гілки, передня ішемічна оптиконейропатія, крововилив у порожнину склистого тіла), та клінічно незначущі (ті, які не супроводжувалися зниженням гостроти зору пацієнта – ватоподібні ексудати («cotton wool spots»), інтратретинальні та петехіальні крововиливи, звуження ретинальних судин, звивистість та розширення ретинальних венул). Також на цьому етапі були отримані висновки молекулярно-генетичних обстежень пацієнтів та їх результати співставлені з наявними у пацієнтів ретинальними та офтальмологічними змінами.

На третьому етапі, після проведення класифікації ретинальних та офтальмологічних, змін визначався термін наступного офтальмологічного огляду пацієнта. У разі виявлення клінічно незначущих ретинальних змін, наступних огляд пацієнта проводився через місяць, три місяці, півроку та один рік після одужання. У разі виявлення клінічно значущих ретинальних змін, слідує огляди – кожних три дні до моменту виписки пацієнта зі стаціонару, наступні огляди проводилися через один місяць, три місяці, півроку та один рік після одужання. Також у разі виявлення клінічно значущих ретинальних змін, які свідчать про порушення у системі згортання крові у бік гіперкоагуляції – пацієнтам проводяться додаткові обстеження на предмет виявлення інших позалегенових судинних ускладень.

На етапі оглядів після одужання усім пацієнтам виконувалася оптична когерентна томографія-ангіографія макулярної ділянки, скан 6 мм, у режимах HD Angio Retina 6mm, Retina Line, Retina Radial Lines, з визначенням наступних параметрів: товщина хоріоїдеї субфовеолярно, площа фовеолярної аваскулярної зони, щільність судин у поверхневому капілярному сплетінні, щільність судин у глибокому капілярному сплетінні. Дані результати теж співставлялися з отриманими раніше висновками молекулярно-генетичних обстежень пацієнтів.

Ефективність даного алгоритму офтальмологічного обстеження пацієнтів з COVID-19 оцінювалася під час перебування пацієнта в інфекційному стаціонарі КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради» та під час динамічного спостереження після перенесеного COVID-19.

Важливими у терапії даних пацієнтів та її корекції були як клінічно незначимі так і клінічно значимі ретинальні зміни, а також результати молекулярно-генетичних обстежень пацієнтів.

У випадку клінічно незначимих ретинальних змін, проводився більш прицільний моніторинг стану системи згортання крові, метаболічного статусу пацієнтів та швидкості подачі кисню для підтриманні сатурації крові на

нормальному рівні. Дані застережні дії виконувалися у зв'язку з тим, що ватоподібні екsudати, петехіальні крововиливи, звуження ретинальних судин, звивистість та розширення ретинальних венул можуть бути предикторами таких самих мікрovasкулярних порушень в інших органах організму і вести до виникнення важчих судинних та коагулопатичних ускладнень з часом плину хвороби, в разі невчасного внесення змін у лікування в разі потреби.

У випадку клінічно значимих ретинальних змін, пацієнтам проводився не лише більш прицільний моніторинг стану системи згортання крові, метаболічного статусу пацієнтів та швидкості подачі кисню для підтримання сатурації крові на нормальному рівні, а і негайна корекція лікування. Невідкладна корекція лікування проводилася у зв'язку з тим, що оклюзія центральної вени сітківки або її гілки, передня ішемічна оптиконеуропатія, крововилив у порожнину склистого тіла свідчили про вже наявні позалегеневі коагулопатичні та судинні ускладнення COVID-19. Корекція лікування полягала у підвищенні дози антикоагулянтів, кортикостероїдів та більш прицільний моніторинг та/або корекція терапії гіпертонії. Дані заходи запобігали виникненню інших позалегеневих коагулопатичних та судинних ускладнень.

У пост-COVID-19 періоді при виявленні наступних морфометричних та морфологічних змін сітківки на хоріоїдеї (площа ФАЗ  $>0,4$  мм<sup>2</sup>, щільність судин у поверхневому капілярному сплетінні  $< 33,0$  % щільність судин у глибокому капілярному сплетінні  $< 36,0$  %), що свідчили про значну мікросудинну недостатність, пацієнтам надавалися рекомендації щодо підвищеного контролю артеріального тиску, показників системи згортання крові, а також соматичного стану та компенсації хронічних захворювань за їх наявності.

У разі виявлення у пацієнта варіанта DD гену ACE, який корелює з підвищеним ризиком виникнення клінічно значимих ретинальних змін (які у свою чергу свідчили про вже наявні позалегеневі коагулопатичні та судинні ускладнення COVID-19), а також корелює із підвищеним ризиком виникнення

великих судинних катастроф на етапі гострого захворювання на COVID-19, даним пацієнтам проводилася негайна корекція лікування: підвищенні дози антикоагулянтів, кортикостероїдів та більш прицільний моніторинг та/або корекція терапії гіпертонії. Дані заходи запобігали виникненню інших позалегеневих коагулопатичних та судинних ускладнень.

У разі виявлення у пацієнта варіанта ID або II гену ACE на етапі гострого захворювання на COVID-19, тактика була такою, як при виявленні клінічно незначимих ретинальних змін.

У пост-COVID-19 періоді, пацієнтам з варіантом DD гену ACE, який корелював з виникнення морфологічних та морфометричних змін у сітківці та хоріоїдеї, що свідчили про перенесену гіпоксію даних тканин, надавалися рекомендації щодо підвищеного контролю артеріального тиску, показників системи згортання крові, а також соматичного стану та компенсації хронічних захворювань за їх наявності.

Ці прості дії можуть вчасно попередити великі судинні та тромбемболічні катастрофи.

## ВИСНОВКИ

1. Ретинальні зміни (передня ішемічна оптиконеуропатія, оклюзія центральної вени сітківки або її гілки, ватоподібні ексудати, звужені ретинальні судини, інтратретинальні та петехіальні крововиливи, звивистість та розширення ретинальних венул) та гемофтальм достовірно частіше виникають у пацієнтів з укр. важким перебігом COVID-19, ніж у пацієнтів з більш легким перебігом ( $p < 0,05$ ). При зменшенні важкості захворювання змінюється спектр діагностованих ретинальних змін, так у пацієнтів з перебігом COVID-19 середньої важкості та компенсованою супутньою патологією були лише звужені ретинальні судини, звивистість та розширення ретинальних венул. Ці дані свідчать про те, що структура та частота ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19 залежить від важкості клінічного перебігу захворювання.

2. Виявлено тренд до зниження ризику виникнення клінічно значущих ретинальних змін, при зниженні ступеня важкості захворювання ( $p = 0,007$  за критерієм хі-квадрат для упорядкованих градацій, при заданому рівні достовірної значимої відмінності  $p < 0,001$ ). Клінічно значущі ретинальні зміни, а також гемофтальм найчастіше виявлялись у хворих з укр. важким та важким перебігом COVID-19 і були відсутні у пацієнтів з перебігом середньої важкості та компенсованою супутньою патологією. Зростання площі ураження паренхіми легень та рівня Д-димеру в крові підвищують ризик виникнення значущих ретинальних і офтальмологічних змін, які супроводжувалися зниженням гостроти зору (гемофтальм, передня ішемічна оптиконеуропатія, оклюзія центральної вени сітківки або гілки центральної вени сітківки). Усі ці дані сукупно засвідчують кореляцію структури ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19 та важкістю клінічного перебігу захворювання та змінами у метаболічному статусі пацієнтів.

3. Морфологічні та морфометричні зміни сітківки та хоріоїдеї свідчили про перенесену гіпоксію тканин сітківки та хоріоїдеї у «пост-ковідному»

періоді та мають особливості динамічного розвитку з часом, а саме: статистично значиме ( $p < 0,001$ ) зниження товщини хоріоїдеї субфовеолярно (від 385,25 мкм до 316,55 мкм), зростання площі фовеолярної аваскулярної зони (від 0,35 мм<sup>2</sup> до 0,525 мм<sup>2</sup>), зростання щільності судин у поверхневому капілярному сплетінні (від 14,75% до 25,95%), зростання щільності судин у глибокому капілярному сплетінні (від 9,7% до 17,9%) після перенесеного COVID-19. Отже, оптична когерентна томографія-ангіографія є дійсним неінвазивним методом обстеження для виявлення біомаркерів 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.

4. У пацієнтів з генотипом DD за геном ACE при захворюванні на COVID-19 ризик виникнення клінічно значимих ретинальних змін вище, ніж у пацієнтів з варіантами II та ID за геном ACE ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів з генотипом DD за геном ACE після перенесеного захворювання на COVID-19 наявний статистично значимий кореляційний зв'язок ( $p < 0,001$ ) з морфометричними змінами сітківки та хоріоїдеї, чого не було виявлено у пацієнтів з варіантами II та ID гену ACE. 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, у порівнянні із генотипом DD ( $p < 0,001$ ).

5. Наявність у пацієнтів наступних діагностичних критеріїв, а саме клінічно значимих ретинальних та офтальмологічних змін (оклюзія центральної вени сітківки, передня ішемічна оптиконеуропатія, гемофтальм), які корелюють з варіантом DD гену ACE, свідчать про вже наявні або підвищений ризик виникнення позалегенових коагулопатичних та судинних ускладнень COVID-19 та можуть використовуватися як діагностичні критерії прогнозування важкого або вкрай важкого перебігу COVID-19.

6. Теоретичні розробки дисертації впроваджені в навчальний процес кафедри офтальмології ФПДО Львівського національного медичного

університету ім. Д. Галицького, кафедри оториноларингології, офтальмології та нейрохірургії Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, кафедри загальної патології та хірургічних хвороб медичного факультету Волинського національного університету ім. Л. Українки. Практичні здобутки дисертації впроваджені в роботу в лікувальну роботу відділення запальної патології ока ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»; Обласного офтальмологічного центру КП «Волинська обласна клінічна лікарня «Волинської обласної ради».

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гуцалюк, К., Россоха, З., Скальська, Н., & Ульянова, Н. (2024). Структура й частота ретинальних змін за даними фундускопії в пацієнтів із COVID-19 із різними варіантами гена ангіотензинперетворювального ферменту. *Офтальмологічний журнал*, (1), 54–60. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202415460>
2. Гуцалюк, К., Россоха, З., Скальська, Н., & Ульянова, Н. (2025). Динаміка та особливості морфологічних та морфометричних змін сітківки у пост-COVID-19 періоді у пацієнтів з різними варіантами гену ангіотензинперетворюючого ферменту. *Офтальмологічний журнал*, (1), 9–16. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh20251916>
3. Консенсус експертів. Особливості ведення пацієнтів із хронічними захворюваннями сітківки в сучасних умовах пандемії COVID-19 у світі та в Україні // *Офтальмол. журн.* — 2021. — № 2. — С. 82-85. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh20212828>
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 722 (2020), <https://www.dec.gov.ua/mtd/koronavirusna-hvoroba-2019-covid-19/> - 2
5. Про клінічне ведення пацієнтів з covid-19, «жива» клінічна настанова (2021), <https://www.dec.gov.ua/mtd/koronavirusna-hvoroba-2019-covid-19/>
6. Abrishami, M., Daneshvar, R., Emamverdian, Z., Saedian, N., Tohidinezhad, F., Eslami, S., & Ansari-Astaneh, M. R. (2022). Spectral-domain optical coherence tomography assessment of retinal and choroidal changes in patients with coronavirus disease 2019: a case-control study. *Journal of ophthalmic inflammation and infection*, 12(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s12348-022-00297-z>
7. Abrishami, M., Emamverdian, Z., Shoeibi, N., Omidtabrizi, A., Daneshvar, R., Saeidi Rezvani, T., Saedian, N., Eslami, S., Mazloumi, M., Sadda, S., & Sarraf, D. (2021). Optical coherence tomography angiography analysis of the retina in patients recovered from COVID-19: a case-control study. *Canadian journal of*

*ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie*, 56(1), 24–30.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2020.11.006>

8. Acharya, S., Diamond, M., Anwar, S., Glaser, A., & Tyagi, P. (2020). Unique case of central retinal artery occlusion secondary to COVID-19 disease. *IDCases*, 21, e00867. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00867>

9. Aghsaeifard, Z., & Alizadeh, R. (2022). The Role of Angiotensin-Converting Enzyme in Immunity: Shedding Light on Experimental Findings. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*, 22(1), 6–14.  
<https://doi.org/10.2174/1871530321666210212144511>

10. Ahmad Mulyadi Lai, H. I., Chou, S. J., Chien, Y., Tsai, P. H., Chien, C. S., Hsu, C. C., Jheng, Y. C., Wang, M. L., Chiou, S. H., Chou, Y. B., Hwang, D. K., Lin, T. C., Chen, S. J., & Yang, Y. P. (2021). Expression of Endogenous Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Retinal Organoids. *International journal of molecular sciences*, 22(3), 1320. <https://doi.org/10.3390/ijms22031320>

11. Aladag, E., Tas, Z., Ozdemir, B. S., Akbaba, T. H., Akpınar, M. G., Goker, H., Unalan-Altıntop, T., Inkaya, A. C., Alp, A., Metan, G., Haznedaroglu, I. C., Balci-Peynircioglu, B., & Sayinalp, N. (2021). Human Ace D/I Polymorphism Could Affect the Clinicobiological Course of COVID-19. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS*, 2021, 5509280.  
<https://doi.org/10.1155/2021/5509280>

12. Aladawy, S. A., Adel, L. A., Abdel Salam, S. A., Raafat, R. H., & Khattab, M. A. (2022). Polymorphism in promotor region of IL6 gene as a predictor for severity in COVID -19 patients. *The Egyptian journal of immunology*, 29(2), 1–9.

13. Ali, H. N., Ali, K. M., Rostam, H. M., Ali, A. M., Tawfeeq, H. M., Fatah, M. H., & Figueredo, G. P. (2022). Clinical laboratory parameters and comorbidities associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Kurdistan Region of Iraq. *Practical laboratory medicine*, 31, e00294.  
<https://doi.org/10.1016/j.plabm.2022.e00294>

14. Al-Samkari, H., Karp Leaf, R. S., Dzik, W. H., Carlson, J. C. T., Fogerty, A. E., Waheed, A., Goodarzi, K., Bendapudi, P. K., Bornikova, L., Gupta, S., Leaf, D. E., Kuter, D. J., & Rosovsky, R. P. (2020). COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*, *136*(4), 489–500. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006520>

15. Amoroso, A., Magistrini, P., Vespasiano, F., Bella, A., Bellino, S., Puoti, F., Alizzi, S., Vaisitti, T., Boros, S., Grossi, P. A., Trapani, S., Lombardini, L., Pezzotti, P., Deaglio, S., Brusaferrò, S., Cardillo, M., & Italian Network of Regional Transplant Coordinating Centers (2021). HLA and AB0 Polymorphisms May Influence SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Severity. *Transplantation*, *105*(1), 193–200. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003507>

16. Andolfo, I., Russo, R., Lasorsa, V. A., Cantalupo, S., Rosato, B. E., Bonfiglio, F., Frisso, G., Abete, P., Cassese, G. M., Servillo, G., Esposito, G., Gentile, I., Piscopo, C., Villani, R., Fiorentino, G., Cerino, P., Buonerba, C., Pierri, B., Zollo, M., Iolascon, A., ... Capasso, M. (2021). Common variants at 21q22.3 locus influence *MX1* and *TMPRSS2* gene expression and susceptibility to severe COVID-19. *iScience*, *24*(4), 102322. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102322>

17. Asselta, R., Paraboschi, E. M., Mantovani, A., & Duga, S. (2020). *ACE2* and *TMPRSS2* variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging*, *12*(11), 10087–10098. <https://doi.org/10.18632/aging.103415>

18. Aydemir, E., Aydemir, G. A., Atesoglu, H. I., Goker, Y. S., Ozcelik, K. C., & Kiziltoprak, H. (2021). The Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Retinal Microcirculation in Human Subjects. Auswirkungen der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) auf die retinale Mikrozirkulation bei Menschen. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, *238*(12), 1305–1311. <https://doi.org/10.1055/a-1579-0805>

19. Ay, İ. E., & Alay, D. (2022). Prospective Study: Frequency of Ophthalmic Findings, Relationship with Inflammation Markers, and Effect on Prognosis in

Patients Treated in the COVID-19 Intensive Care Unit. *Turkish journal of ophthalmology*, 52(1), 6–13. <https://doi.org/10.4274/tjo.galenos.2021.05005>

20. Bajka, A., Muth, D. R., Wiest, M. R. J., Said, S., Rejdak, M., Sidhu, S., Foa, N., Blaser, F., Barthelmes, D., Toro, M. D., Souied, E. H., Deuel, J. W., Schlagenhauf, P., & Zweifel, S. A. (2023). 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. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(7), 1283. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13071283>

21. Barış, M. E., Çiftçi, M. D., Güven Yılmaz, S., & Ateş, H. (2022). Impact of COVID-19-Related Lockdown on Glaucoma Patients. *Turkish journal of ophthalmology*, 52(2), 91–95. <https://doi.org/10.4274/tjo.galenos.2021.83765>

22. Bartz-Schmidt KU, Hoerauf H. (2020). SARS-CoV-2-Infektion und Auge [SARS-CoV-2 infection and the eye]. *Ophthalmologe*, Jul;117(7):593-594. German. doi: 10.1007/s00347-020-01161-y.

23. Birhan, T. A., Molla, M. D., & Tesfa, K. H. (2023). 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*, 18(5), e0285618. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285618>

24. Böcskei, Z., Arnould, L., Martel, A., & Bourcier, T. (2021). Letter to the editor: Keeping an eye on the many symptoms of COVID-19. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 259(9), 2861–2863. <https://doi.org/10.1007/s00417-021-05124-0>

25. Cheema, M., Aghazadeh, H., Nazarali, S., Ting, A., Hodges, J., McFarlane, A., Kanji, J. N., Zelyas, N., Damji, K. F., & Solarte, C. (2020). Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophthalmologie*, 55(4), e125–e129. <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2020.03.003>

26. Cennamo, G., Reibaldi, M., Montorio, D., D'Andrea, L., Fallico, M., & Triassi, M. (2021). Optical Coherence Tomography Angiography Features in Post-COVID-19 Pneumonia Patients: A Pilot Study. *American journal of ophthalmology*, *227*, 182–190. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2021.03.015>
27. Chen, L., Deng, C., Chen, X., Zhang, X., Chen, B., Yu, H., Qin, Y., Xiao, K., Zhang, H., & Sun, X. (2020). Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta ophthalmologica*, *98*(8), e951–e959. <https://doi.org/10.1111/aos.14472>
28. Chiosi, F., Campagna, G., Rinaldi, M., Manzi, G., dell'Omo, R., Fiorentino, G., Toro, M., Tranfa, F., D'Andrea, L., Rejdak, M., & Costagliola, C. (2022). Optical Coherence Tomography Angiography Analysis of Vessel Density Indices in Early Post-COVID-19 Patients. *Frontiers in medicine*, *9*, 927121. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.927121>
29. Chung, Y. S., Lam, C. Y., Tan, P. H., Tsang, H. F., & Wong, S. C. (2024). Comprehensive Review of COVID-19: Epidemiology, Pathogenesis, Advancement in Diagnostic and Detection Techniques, and Post-Pandemic Treatment Strategies. *International journal of molecular sciences*, *25*(15), 8155. <https://doi.org/10.3390/ijms25158155>
30. Connors, J. M., & Levy, J. H. (2020). COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*, *135*(23), 2033–2040. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>
31. Conrady, C. D., Faia, L. J., Gregg, K. S., & Rao, R. C. (2021). Coronavirus-19-Associated Retinopathy. *Ocular immunology and inflammation*, *29*(4), 675–676. <https://doi.org/10.1080/09273948.2021.1894456>
32. Cooper, I. D., Crofts, C. A. P., DiNicolantonio, J. J., Malhotra, A., Elliott, B., Kyriakidou, Y., & Brookler, K. H. (2020). Relationships between hyperinsulinaemia, magnesium, vitamin D, thrombosis and COVID-19: rationale for clinical management. *Open heart*, *7*(2), e001356. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001356>

33. D'Aloisio, R., Nasillo, V., Gironi, M., & Mastropasqua, R. (2020). Bilateral macular hemorrhage in a patient with COVID-19. *American journal of ophthalmology case reports*, 20, 100958. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100958>
34. Dan-Brezis, I., Zahavi, A., Axer-Siegel, R., Nisgav, Y., Dahbash, M., Weinberger, D., Ehrlich, R., & Livnat, T. (2020). Inflammation, angiogenesis and coagulation interplay in a variety of retinal diseases. *Acta ophthalmologica*, 98(5), e559–e562. <https://doi.org/10.1111/aos.14331>
35. de Oliveira, M. R., Lucena, A. R. V., Higino, T. M., & Ventura, C. V. (2023). Central retinal artery occlusion with cilioretinal artery sparing secondary to COVID-19: Additional ocular complication. *Indian journal of ophthalmology*, 71(2), 663–666. [https://doi.org/10.4103/ijo.IJO\\_1246\\_22](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1246_22)
36. Deb, P., Zannat, K. E., Talukder, S., Bhuiyan, A. H., Jilani, M. S. A., & Saif-Ur-Rahman, K. M. (2022). Association of HLA gene polymorphism with susceptibility, severity, and mortality of COVID-19: A systematic review. *HLA*, 99(4), 281–312. <https://doi.org/10.1111/tan.14560>
37. Delanghe, J. R., De Buyzere, M. L., & Speeckaert, M. M. (2021). Genetic Polymorphisms in the Host and COVID-19 Infection. *Advances in experimental medicine and biology*, 1318, 109–118. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-63761-3\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-63761-3_7)
38. Delanghe, J. R., Speeckaert, M. M., & De Buyzere, M. L. (2020). COVID-19 infections are also affected by human ACE1 D/I polymorphism. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 58(7), 1125–1126. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0425>
39. Desideri, L. F., & Tovani-Palone, M. R. (2021). COVID-19 and the increased risk of myopia and digital eye strain. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 19, eCE6491. [https://doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2021CE6491](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2021CE6491)
40. Dessie, Z. G., & Zewotir, T. (2021). Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117

patients. *BMC infectious diseases*, 21(1), 855. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>

41. Diamond, M., Acharya, S., Anwar, S., Glaser, A., & Tyagi, P. (2020). Unique case of central retinal artery occlusion secondary to COVID-19 disease. *IDCases*, 21, e00867. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00867>

42. Dos Santos Martins, T. G., Dos Santos Martins, D. G., Dos Santos Martins, T. G., Marinho, P., & Schor, P. (2021). COVID 19 repercussions in ophthalmology: a narrative review. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*, 139(5), 535–542. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2021.01113.R1.0504221>

43. Durán C, S. C., & Mayorga G, D. C. (2021). The eye: "An organ that must not be forgotten in coronavirus disease 2019 (COVID-2019) pandemic". *Journal of optometry*, 14(2), 114–119. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2020.07.002>

44. Ebrahimi, S., Ghasemi-Basir, H. R., Majzoobi, M. M., Rasouli-Saravani, A., Hajilooi, M., & Solgi, G. (2021). HLA-DRB1\*04 may predict the severity of disease in a group of Iranian COVID-19 patients. *Human immunology*, 82(10), 719–725. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.07.004>

45. Farvardin, M., Johari, M., Tahamtan, M., Najafi, M. T., Farvardin, R., Rao, K. S. J., & Nami, M. (2021). Ophthalmic manifestations of COVID-19; a less-appreciated yet significant challenge. *International ophthalmology*, 41(3), 1141–1147. <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01664-2>

46. Feng, Y., Armenti, S. T., & Mian, S. I. (2021). COVID-19 and the Eye: A Comprehensive Review of the Literature. *International ophthalmology clinics*, 61(1), 1–14. <https://doi.org/10.1097/HIO.0000000000000339>

47. Ferreira, A., Afonso, M., Silva, N., & Meireles, A. (2022). The Impact of COVID-19 Pandemic on Surgical Primary Retinal Detachments. *Ophthalmologica. Journal internationale d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift fur Augenheilkunde*, 245(2), 111–116. <https://doi.org/10.1159/000520342>

48. Gaba, W. H., Ahmed, D., Al Nuaimi, R. K., Dhanhani, A. A., & Eatamadi, H. (2020). Bilateral Central Retinal Vein Occlusion in a 40-Year-Old Man with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *The American journal of case reports*, *21*, e927691. <https://doi.org/10.12659/AJCR.927691>

49. Gard P. R. (2010). Implications of the angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in health and disease: a snapshot review. *International journal of molecular epidemiology and genetics*, *1*(2), 145–157.

50. Gao, Y., Zhang, Y., Mou, K., Liu, Y., Chen, Q., Man, S., Xu, H., Zhou, J., Wang, T., Li, Y., Chen, Y., & Zhang, M. (2023). 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. *Journal of medical virology*, *95*(10), e29168. <https://doi.org/10.1002/jmv.29168>

51. Gascon, P., Briantais, A., Bertrand, E., Ramtohul, P., Comet, A., Beylerian, M., Sauvan, L., Swiader, L., Durand, J. M., & Denis, D. (2020). Covid-19-Associated Retinopathy: A Case Report. *Ocular immunology and inflammation*, *28*(8), 1293–1297. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1825751>

52. Gemmati, D., Bramanti, B., Serino, M. L., Secchiero, P., Zauli, G., & Tisato, V. (2020). COVID-19 and Individual Genetic Susceptibility/Receptivity: Role of ACE1/ACE2 Genes, Immunity, Inflammation and Coagulation. Might the Double X-chromosome in Females Be Protective against SARS-CoV-2 Compared to the Single X-Chromosome in Males?. *International journal of molecular sciences*, *21*(10), 3474. <https://doi.org/10.3390/ijms21103474>

53. Gómez, J., Albaiceta, G. M., García-Clemente, M., López-Larrea, C., Amado-Rodríguez, L., Lopez-Alonso, I., Hermida, T., Enriquez, A. I., Herrero, P., Melón, S., Alvarez-Argüelles, M. E., Boga, J. A., Rojo-Alba, S., Cuesta-Llavona, E., Alvarez, V., Lorca, R., & Coto, E. (2020). Angiotensin-converting enzymes (ACE, ACE2) gene variants and COVID-19 outcome. *Gene*, *762*, 145102. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.145102>

54. González-Zamora, J., Bilbao-Malavé, V., Gándara, E., Casablanca-Piñera, A., Boquera-Ventosa, C., Landecho, M. F., Zarranz-Ventura, J., & García-Layana, A. (2021). Retinal Microvascular Impairment in COVID-19 Bilateral Pneumonia Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography. *Biomedicines*, *9*(3), 247. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030247>

55. Goyal, A., Saluja, A., Saraswathy, K. N., Bansal, P., & Dhamija, R. K. (2021). Role of ACE Polymorphism in Acute Ischemic Stroke. *Neurology India*, *69*(5), 1217–1221. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.329586>

56. Hallek, M., Adorjan, K., Behrends, U., Ertl, G., Suttorp, N., & Lehmann, C. (2023). Post-COVID Syndrome. *Deutsches Arzteblatt international*, *120*(4), 48–55. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0409>

57. Hernandez, M., González-Zamora, J., Recalde, S., Moreno-Orduña, M., Bilbao-Malavé, V., Saenz de Viteri, M., Landecho, M. F., Fernandez-Robredo, P., & García-Layana, A. (2021). Evaluation of Macular Retinal Vessels and Histological Changes in Two Cases of COVID-19. *Biomedicines*, *9*(11), 1546. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111546>

58. Hill, J. M., Clement, C., Arceneaux, L., & Lukiw, W. J. (2021). Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) Expression in the Aged Brain and Visual System. *Journal of aging science*, *Vol 9*(Suppl 7), 001.

59. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, *181*(2), 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

60. Hovhannisyán, A., Madelian, V., Avagyan, S., Nazaretyan, M., Hyussyán, A., Sirunyan, A., Arakelyan, R., Manukyan, Z., Yepiskoposyan, L., Mayilyan, K. R., & Jordan, F. (2022). HLA-C\*04:01 Affects HLA Class I Heterozygosity and Predicted Affinity to SARS-CoV-2 Peptides, and in Combination With Age and Sex of Armenian Patients Contributes to COVID-19 Severity. *Frontiers in immunology*, *13*, 769900. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.769900>

61. Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z. L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature reviews. Microbiology*, *19*(3), 141–154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
62. Hu, K., Patel, J., Swiston, C., & Patel, B. C. (2024). Ophthalmic Manifestations of Coronavirus (COVID-19). In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
63. Hutsaliuk K., Skalska N., Zborovska O. & Ulianova N. (2024) Retinal Changes In Patients With Different Covid-19 Course. *Klinika Oczna / Acta Ophthalmologica Polonica*, *126*(2):71-78. Doi:10.5114/Ko.2024.139669
64. Hutsaliuk K., Skalska N., Ulianova N. (2024) Retinal Changes In Patients With Covid-19 And Different Expressiveness Of Metabolic Changes. *Cesk Slov Oftalmol.*, *80*(3):156-166. English. Doi: 10.31348/2024/12.
65. Irham, L. M., Chou, W. H., Calkins, M. J., Adikusuma, W., Hsieh, S. L., & Chang, W. C. (2020). Genetic variants that influence SARS-CoV-2 receptor TMPRSS2 expression among population cohorts from multiple continents. *Biochemical and biophysical research communications*, *529*(2), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.179>
66. Insausti-García, A., Reche-Sainz, J. A., Ruiz-Arranz, C., López Vázquez, Á., & Ferro-Osuna, M. (2022). Papillophlebitis in a COVID-19 patient: Inflammation and hypercoagulable state. *European journal of ophthalmology*, *32*(1), NP168–NP172. <https://doi.org/10.1177/1120672120947591>
67. Invernizzi, A., Pellegrini, M., Messenio, D., Cereda, M., Olivieri, P., Brambilla, A. M., & Staurenghi, G. (2020). Impending Central Retinal Vein Occlusion in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ocular immunology and inflammation*, *28*(8), 1290–1292. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1807023>
68. Invernizzi, A., Schiuma, M., Parrulli, S., Torre, A., Zicarelli, F., Colombo, V., Marini, S., Villella, E., Bertoni, A., Antinori, S., Rizzardini, G., Galli, M., Meroni, L., Giacomelli, A., & Staurenghi, G. (2021). Retinal vessels modifications in acute and post-COVID-19. *Scientific reports*, *11*(1), 19373. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98873-1>

69. Invernizzi, A., Torre, A., Parrulli, S., Zicarelli, F., Schiuma, M., Colombo, V., Giacomelli, A., Cigada, M., Milazzo, L., Ridolfo, A., Faggion, I., Cordier, L., Oldani, M., Marini, S., Villa, P., Rizzardini, G., Galli, M., Antinori, S., Staurenghi, G., & Meroni, L. (2020). Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study. *EClinicalMedicine*, *27*, 100550. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100550>

70. Iyer, G. R., Samajder, S., Zubeda, S., S, D. S. N., Mali, V., Pv, S. K., Sharma, A., Abbas, N. Z., Bora, N. S., Narravula, A., & Hasan, Q. (2020). Infectivity and Progression of COVID-19 Based on Selected Host Candidate Gene Variants. *Frontiers in genetics*, *11*, 861. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00861>

71. Jacobs, M., Lahousse, L., Van Eeckhoutte, H. P., Wijnant, S. R. A., Delanghe, J. R., Brusselle, G. G., & Bracke, K. R. (2021). Effect of *ACE1* polymorphism rs1799752 on protein levels of ACE2, the SARS-CoV-2 entry receptor, in alveolar lung epithelium. *ERJ open research*, *7*(2), 00940-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00940-2020>

72. Jalaliddine, N., Bouzid, A., Hachim, M., Sharif-Askari, N. S., Mahboub, B., Senok, A., Halwani, R., Hamoudi, R. A., & Al Heialy, S. (2022). ACE2 polymorphisms impact COVID-19 severity in obese patients. *Scientific reports*, *12*(1), 21491. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26072-7>

73. Janssen, R., & Walk, J. (2020). Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) gene polymorphism as determinant of differences in Covid-19-related disease severity. *Medical hypotheses*, *144*, 110218. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110218>

74. Jiang, Q., Li, Z., Tao, T., Duan, R., Wang, X., & Su, W. (2021). TNF- $\alpha$  in Uveitis: From Bench to Clinic. *Frontiers in pharmacology*, *12*, 740057. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.740057>

75. Jin, Y. P., Canizares, M., El-Defrawy, S., Bogale, W., & Buys, Y. M. (2024). Use of virtual care in ophthalmology in Ontario, Canada in 2020 during the COVID-19 pandemic. *Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie*, *59*(1), e7–e15. <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2022.10.015>

76. Kaur, N., Kaur, A., & Chhabra, H. S. (2021). Bull's eye sign - A diagnostic clinch in COVID-19 pneumonia. *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace*, 92(1), 10.4081/monaldi.2021.1908. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2021.1908>
77. Kalra, G., Kaur, R., Ichhpujani, P., Chahal, R., & Kumar, S. (2021). COVID-19 and ophthalmology: A scientometric analysis. *Indian journal of ophthalmology*, 69(5), 1234–1240. [https://doi.org/10.4103/ijjo.IJO\\_3284\\_20](https://doi.org/10.4103/ijjo.IJO_3284_20)
78. Kim, Y. C., & Jeong, B. H. (2020). 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*, 12(1), 42. <https://doi.org/10.3390/genes12010042>
79. Koelle, K., Martin, M. A., Antia, R., Lopman, B., & Dean, N. E. (2022). The changing epidemiology of SARS-CoV-2. *Science (New York, N.Y.)*, 375(6585), 1116–1121. <https://doi.org/10.1126/science.abm4915>
80. Konuk, Ş. G., Kılıç, R., Türkyılmaz, B., & Türkoğlu, E. (2023). Choroidal thickness changes in post-COVID-19 cases. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*, 86(2), 150–155. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20230021>
81. Korayem, O. H., Ahmed, A. E., Meabed, M. H., Magdy, D. M., & Abdelghany, W. M. (2023). Genetic clues to COVID-19 severity: exploring the stromal cell-derived factor-1/CXCL12 rs2839693 polymorphism in adult Egyptians. *BMC infectious diseases*, 23(1), 702. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08691-1>
82. Kumar, M., & Al Khodor, S. (2020). Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *Journal of translational medicine*, 18(1), 353. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02520-8>
83. Kumar, A., Kumar, P., Kaushik, J., Dubbaka, S., & Manumala, L. K. (2021). COVID-19 induced maculopathy. *Clinical & experimental optometry*, 104(6), 734–735. <https://doi.org/10.1080/08164622.2021.1896947>
84. Kumari, N., Ahirwar, R., Yadav, A., Ramakrishnan, L., Sagar, S. K., & Mondal, P. R. (2024). ACE Gene I/D Polymorphism and Cardiometabolic Risk

Factors: A Cross Sectional Study of Rural Population. *Biochemical genetics*, 62(2), 1008–1020. <https://doi.org/10.1007/s10528-023-10462-1>

85. Kutlutürk, I., Tokuç, E. Ö., Karabaş, L., Rückert, R., Kaya, M., Karagöz, A., & Munk, M. R. (2024). 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. *Immunologic research*, 72(1), 50–71. <https://doi.org/10.1007/s12026-023-09412-1>

86. Landecho, M. F., Yuste, J. R., Gándara, E., Sunsundegui, P., Quiroga, J., Alcaide, A. B., & García-Layana, A. (2021). COVID-19 retinal microangiopathy as an in vivo biomarker of systemic vascular disease?. *Journal of internal medicine*, 289(1), 116–120. <https://doi.org/10.1111/joim.13156>

87. Langton, D. J., Bourke, S. C., Lie, B. A., Reiff, G., Natu, S., Darlay, R., Burn, J., & Echevarria, C. (2021). The influence of HLA genotype on the severity of COVID-19 infection. *HLA*, 98(1), 14–22. <https://doi.org/10.1111/tan.14284>

88. Lani-Louzada, R., Ramos, C. D. V. F., Cordeiro, R. M., & Sadun, A. A. (2020). Retinal changes in COVID-19 hospitalized cases. *PloS one*, 15(12), e0243346. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243346>

89. Letko, M., Marzi, A., & Munster, V. (2020). Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature microbiology*, 5(4), 562–569. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>

90. Li, Q., Cao, Z., & Rahman, P. (2020). Genetic variability of human angiotensin-converting enzyme 2 (hACE2) among various ethnic populations. *Molecular genetics & genomic medicine*, 8(8), e1344. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1344>

91. Li, Y. P., Ma, Y., Wang, N., & Jin, Z. B. (2021). Eyes on coronavirus. *Stem cell research*, 51, 102200. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2021.102200>

92. Lima, L. C. F., Moraes Junior, H. V., & Moraes, H. M. V. (2021). COVID-19 Ocular Manifestations in the Early Phase of Disease. *Ocular immunology and inflammation*, 29(4), 666–668. <https://doi.org/10.1080/09273948.2021.1887278>

93. Littera, R., Campagna, M., Deidda, S., Angioni, G., Cipri, S., Melis, M., Firinu, D., Santus, S., Lai, A., Porcella, R., Lai, S., Rattu, S., Scioscia, R., Meloni, F., Schirru, D., Cordeddu, W., Kowalik, M. A., Serra, M., Ragatzu, P., Carta, M. G., ... Chessa, L. (2020). Human Leukocyte Antigen Complex and Other Immunogenetic and Clinical Factors Influence Susceptibility or Protection to SARS-CoV-2 Infection and Severity of the Disease Course. The Sardinian Experience. *Frontiers in immunology*, 11, 605688. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.605688>

94. Lin, C. H., & Sun, I. T. (2023). Bilateral Simultaneous Central Retinal Vein Occlusion Secondary to COVID-19: A Case Report. *Case reports in ophthalmology*, 14(1), 56–61. <https://doi.org/10.1159/000529298>

95. Liu, M., Yi, J., & Tang, W. (2021). Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*, 22(1), 1470320321995074. <https://doi.org/10.1177/1470320321995074>

96. Lorente, L., Martín, M. M., Franco, A., Barrios, Y., Cáceres, J. J., Solé-Violán, J., Perez, A., Marcos Y Ramos, J. A., Ramos-Gómez, L., Ojeda, N., Jiménez, A., Working Group on COVID-19 Canary ICU, & Annex. Members of the BIOMEPOC group (2021). HLA genetic polymorphisms and prognosis of patients with COVID-19. Polimorfismos genéticos de los HLA y pronóstico de pacientes con COVID-19. *Medicina intensiva*, 45(2), 96–103. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.08.004>

97. L. A. Zago Filho, Lima, L. H., Melo, G. B., Zett, C., & Farah, M. E. (2020). Vitritis and Outer Retinal Abnormalities in a Patient with COVID-19. *Ocular immunology and inflammation*, 28(8), 1298–1300. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1821898> (Retraction published *Ocul Immunol Inflamm.* 2021 Jul 4;29(5):1035. doi: 10.1080/09273948.2021.1978772)

98. Mack, H. G., & Fraser-Bell, S. (2021). "COVID new normal" in ophthalmology: Implications for ophthalmologists, eye care, ophthalmic education and research. *Clinical & experimental ophthalmology*, 49(1), 9–11. <https://doi.org/10.1111/ceo.13898>
99. Magusali, N., Graham, A. C., Piers, T. M., Panichnantakul, P., Yaman, U., Shoai, M., Reynolds, R. H., Botia, J. A., Brookes, K. J., Guetta-Baranes, T., Bellou, E., Bayram, S., Sokolova, D., Ryten, M., Sala Frigerio, C., Escott-Price, V., Morgan, K., Pocock, J. M., Hardy, J., & Salih, D. A. (2021). A genetic link between risk for Alzheimer's disease and severe COVID-19 outcomes via the OAS1 gene. *Brain : a journal of neurology*, 144(12), 3727–3741. <https://doi.org/10.1093/brain/awab337>
100. Marinho, P. M., Marcos, A. A. A., Romano, A. C., Nascimento, H., & Belfort, R., Jr (2020). Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet (London, England)*, 395(10237), 1610. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31014-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31014-X)
101. Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., & HLH Across Speciality Collaboration, UK (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
102. Melake, A., & Berhane, N. (2023). Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and risk of ischemic stroke complication among patients with hypertension in the Ethiopian population. *Frontiers in neurology*, 14, 1093993. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1093993>
103. Möhlendick, B., Schönfelder, K., Breuckmann, K., Elsner, C., Babel, N., Balfanz, P., Dahl, E., Dreher, M., Fistera, D., Herbstreit, F., Hölzer, B., Koch, M., Kohnle, M., Marx, N., Risse, J., Schmidt, K., Skrzypczyk, S., Sutharsan, S., Taube, C., Westhoff, T. H., ... Kribben, A. (2021). ACE2 polymorphism and susceptibility for SARS-CoV-2 infection and severity of COVID-19. *Pharmacogenetics and genomics*, 31(8), 165–171. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000436>
104. Monu, M., Ahmad, F., Olson, R. M., Balendiran, V., & Singh, P. K. (2024). SARS-CoV-2 infects cells lining the blood-retinal barrier and induces a

hyperinflammatory immune response in the retina via systemic exposure. *PLoS pathogens*, 20(4), e1012156. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012156>

105. Nakanishi, T., Pigazzini, S., Degenhardt, F., Cordioli, M., Butler-Laporte, G., Maya-Miles, D., Bujanda, L., Bouysran, Y., Niemi, M. E., Palom, A., Ellinghaus, D., Khan, A., Martínez-Bueno, M., Rolker, S., Amitrano, S., Roade Tato, L., Fava, F., FinnGen, COVID-19 Host Genetics Initiative (HGI), Spinner, C. D., ... Ganna, A. (2021). Age-dependent impact of the major common genetic risk factor for COVID-19 on severity and mortality. *The Journal of clinical investigation*, 131(23), e152386. <https://doi.org/10.1172/JCI152386>

106. Ng, H. W., Scott, D. A. R., Danesh-Meyer, H. V., Smith, J. R., McGhee, C. N., & Niederer, R. L. (2024). Ocular manifestations of COVID-19. *Progress in retinal and eye research*, 102, 101285. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2024.101285>

107. Noor, M., McGrath, O., Drira, I., & Aslam, T. (2023). Retinal Microvasculature Image Analysis Using Optical Coherence Tomography Angiography in Patients with Post-COVID-19 Syndrome. *Journal of imaging*, 9(11), 234. <https://doi.org/10.3390/jimaging9110234>

108. Oronsky, B., Larson, C., Hammond, T. C., Oronsky, A., Kesari, S., Lybeck, M., & Reid, T. R. (2023). A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clinical reviews in allergy & immunology*, 64(1), 66–74. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>

109. Ö. Yalçınbayır, Uçan Gündüz, G., Coşkun, F., Hakyemez, B., & Doğanay, S. (2023). Different Cases, Different Manifestations of Post-COVID-19 Retinal Artery Occlusion: A Case Series. *Turkish journal of ophthalmology*, 53(2), 124–129. <https://doi.org/10.4274/tjo.galenos.2022.36930>

110. Pachocka, L., Włodarczyk, M., Kłosiewicz-Latoszek, L., & Stolarska, I. (2020). The association between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and hypertension, as well as environmental, biochemical and anthropometric factors. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*, 71(2), 207–214. <https://doi.org/10.32394/rpzh.2020.0119>

111. Padhy, S. K., Dcruz, R. P., & Kelgaonkar, A. (2021). Paracentral acute middle maculopathy following SARS-CoV-2 infection: the D-dimer hypothesis. *BMJ case reports*, *14*(3), e242043. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-242043>
112. Palacios, Y., Ruiz, A., Ramón-Luing, L. A., Ocaña-Guzman, R., Barreto-Rodriguez, O., Sánchez-Monciváis, A., Tecuatzi-Cadena, B., Regalado-García, A. G., Pineda-Gudiño, R. D., García-Martínez, A., Juárez-Hernández, F., Farias-Contreras, J. P., Fricke-Galindo, I., Pérez-Rubio, G., Falfán-Valencia, R., Buendia-Roldan, I., Medina-Quero, K., & Chavez-Galan, L. (2021). Severe COVID-19 Patients Show an Increase in Soluble TNFR1 and ADAM17, with a Relationship to Mortality. *International journal of molecular sciences*, *22*(16), 8423. <https://doi.org/10.3390/ijms22168423>
113. Paniri, A., Hosseini, M. M., & Akhavan-Niaki, H. (2021). First comprehensive computational analysis of functional consequences of *TMPRSS2* SNPs in susceptibility to SARS-CoV-2 among different populations. *Journal of biomolecular structure & dynamics*, *39*(10), 3576–3593. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1767690>
114. Papadopoulou, A., Fragkou, P. C., Maratou, E., Dimopoulou, D., Kominakis, A., Kokkinopoulou, I., Kroupis, C., Nikolaidou, A., Antonakos, G., Papaevangelou, V., Armaganidis, A., Tsantes, A., Polyzogopoulou, E., Tsiodras, S., Antoniadou, A., & Moutsatsou, P. (2022). Angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism, ACE activity, and COVID-19: A rather controversial hypothesis. A case-control study. *Journal of medical virology*, *94*(3), 1050–1059. <https://doi.org/10.1002/jmv.27417>
115. Patel, D. D., Parchwani, D. N., Dikshit, N., & Parchwani, T. (2022). Analysis of the Pattern, Alliance and Risk of rs1799752 (ACE I/D Polymorphism) with Essential Hypertension. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB*, *37*(1), 18–28. <https://doi.org/10.1007/s12291-020-00927-0>
116. Pereira, L. A., Soares, L. C. M., Nascimento, P. A., Cirillo, L. R. N., Sakuma, H. T., Veiga, G. L. D., Fonseca, F. L. A., Lima, V. L., & Abucham-Neto,

J. Z. (2022). Retinal findings in hospitalised patients with severe COVID-19. *The British journal of ophthalmology*, *106*(1), 102–105. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317576>

117. Peretiahina, D., Shakun, K., Ulianov, V., & Ulianova, N. (2022). The Role of Retinal Plasticity in the Formation of Irreversible Retinal Deformations in Age-Related Macular Degeneration. *Current eye research*, *47*(7), 1043–1049. <https://doi.org/10.1080/02713683.2022.2059810>

118. P. Gascon, Briantais, A., Bertrand, E., Ramtohul, P., Comet, A., Beylerian, M., Sauvan, L., Swiader, L., Durand, J. M., & Denis, D. (2020). Covid-19-Associated Retinopathy: A Case Report. *Ocular immunology and inflammation*, *28*(8), 1293–1297. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1825751>

119. Pinheiro, D. S., Santos, R. S., Jardim, P. C. B. V., Silva, E. G., Reis, A. A. S., Pedrino, G. R., & Ulhoa, C. J. (2019). The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients. *PloS one*, *14*(8), e0221248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221248>

120. Pisanti, S., Deelen, J., Gallina, A. M., Caputo, M., Citro, M., Abate, M., Sacchi, N., Vecchione, C., & Martinelli, R. (2020). Correlation of the two most frequent HLA haplotypes in the Italian population to the differential regional incidence of Covid-19. *Journal of translational medicine*, *18*(1), 352. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02515-5>

121. Ponti, G., Pastorino, L., Manfredini, M., Ozben, T., Oliva, G., Kaleci, S., Iannella, R., & Tomasi, A. (2021). COVID-19 spreading across world correlates with C677T allele of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene prevalence. *Journal of clinical laboratory analysis*, *35*(7), e23798. <https://doi.org/10.1002/jcla.23798>

122. Reinhold, A., Tzankov, A., Matter, M. S., Mihic-Probst, D., Scholl, H. P. N., & Meyer, P. (2021). Ocular Pathology and Occasionally Detectable Intraocular Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 RNA in Five Fatal

Coronavirus Disease-19 Cases. *Ophthalmic research*, 64(5), 785–792.  
<https://doi.org/10.1159/000514573>

123. Rokni, M., Heidari Nia, M., Sarhadi, M., Mirinejad, S., Sargazi, S., Moudi, M., Saravani, R., Rahdar, S., & Kargar, M. (2022). Association of TMPRSS2 Gene Polymorphisms with COVID-19 Severity and Mortality: a Case-Control Study with Computational Analyses. *Applied biochemistry and biotechnology*, 194(8), 3507–3526. <https://doi.org/10.1007/s12010-022-03885-w>

124. Rossokha Z., Fishchuk, L., Pokhylko V., Cherniavska Yu., Tsvirenko S., Kovtun S., Medvedieva N., Vershyhora V., Gorovenko N. (2020). 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. *Ukrainian Medical Journal*. 6(140). 1-5. 10.32471/umj.1680-3051.140.195935.

125. Rostami, M., & Mansouritorghabeh, H. (2020). D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert review of hematology*, 13(11), 1265–1275. <https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1831383>

126. Russo, R., Andolfo, I., Lasorsa, V. A., Cantalupo, S., Marra, R., Frisso, G., Abete, P., Cassese, G. M., Servillo, G., Esposito, G., Gentile, I., Piscopo, C., Della Monica, M., Fiorentino, G., Russo, G., Cerino, P., Buonerba, C., Pierri, B., Zollo, M., Iolascon, A., ... Capasso, M. (2021). The *TNFRSF13C* H159Y Variant Is Associated with Severe COVID-19: A Retrospective Study of 500 Patients from Southern Italy. *Genes*, 12(6), 881. <https://doi.org/10.3390/genes12060881>

127. Saha, R., Singh, S. K., & Samanta, S. (2021). Fundus Examination to Guide Anticoagulation Therapy in Suspected COVID-19 in a Critical Care Unit. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 25(6), 737–738. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23865>

128. Sanjay, S., Agrawal, S., Jayadev, C., Kawali, A., Gowda, P. B., Shetty, R., & Mahendradas, P. (2021). Posterior segment manifestations and imaging features post-COVID-19. *Medical hypothesis, discovery & innovation ophthalmology journal*, 10(3), 95–106. <https://doi.org/10.51329/mehdiophthal1427>

129. Sanjay, S., Gowda, P. B., Rao, B., Mutalik, D., Mahendradas, P., Kawali, A., & Shetty, R. (2021). "Old wine in a new bottle" - post COVID-19 infection, central serous chorioretinopathy and the steroids. *Journal of ophthalmic inflammation and infection*, 11(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s12348-021-00244-4>

130. Saponi-Cortes, J. M. R., Rivas, M. D., Calle-Alonso, F., Sanchez, J. F., Costo, A., Martin, C., & Zamorano, J. (2021). IFNL4 genetic variant can predispose to COVID-19. *Scientific reports*, 11(1), 21185. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00747-z>

131. Savastano, M. C., Gambini, G., Cozzupoli, G. M., Crincoli, E., Savastano, A., De Vico, U., Culiarsi, C., Falsini, B., Martelli, F., Minnella, A. M., Landi, F., Pagano, F. C., Rizzo, S., & Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group (2021). Retinal capillary involvement in early post-COVID-19 patients: a healthy controlled study. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 259(8), 2157–2165. <https://doi.org/10.1007/s00417-020-05070-3>

132. Sawalha, K., Adeodokun, S., & Kamoga, G. R. (2020). COVID-19-Induced Acute Bilateral Optic Neuritis. *Journal of investigative medicine high impact case reports*, 8, 2324709620976018. <https://doi.org/10.1177/2324709620976018>

133. Schlick, S., Lucio, M., Wallukat, G., Bartsch, A., Skornia, A., Hoffmanns, J., Szewczykowski, C., Schröder, T., Raith, F., Rogge, L., Heltmann, F., Moritz, M., Beitlich, L., Schottenhamml, J., Herrmann, M., Harrer, T., Ganslmayer, M., Kruse, F. E., Lämmer, R., Mardin, C., ... Hohberger, B. (2022). Post-COVID-19 Syndrome: Retinal Microcirculation as a Potential Marker for Chronic Fatigue. *International journal of molecular sciences*, 23(22), 13683. <https://doi.org/10.3390/ijms232213683>

134. Sen, M., Honavar, S. G., Sharma, N., & Sachdev, M. S. (2021). COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian journal of ophthalmology*, 69(3), 488–509. [https://doi.org/10.4103/ijo.IJO\\_297\\_21](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_297_21)

135. Sen, S., Kannan, N. B., Kumar, J., Rajan, R. P., Kumar, K., Baliga, G., Reddy, H., Upadhyay, A., & Ramasamy, K. (2022). Retinal manifestations in patients with SARS-CoV-2 infection and pathogenetic implications: a systematic review. *International ophthalmology*, *42*(1), 323–336. <https://doi.org/10.1007/s10792-021-01996-7>
136. Sheth, J. U., Narayanan, R., Goyal, J., & Goyal, V. (2020). Retinal vein occlusion in COVID-19: A novel entity. *Indian journal of ophthalmology*, *68*(10), 2291–2293. [https://doi.org/10.4103/ijo.IJO\\_2380\\_20](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2380_20)
137. Sethi, K., Levine, E. S., Roh, S., Marx, J. L., & Ramsey, D. J. (2021). Modeling the impact of COVID-19 on Retina Clinic Performance. *BMC ophthalmology*, *21*(1), 206. <https://doi.org/10.1186/s12886-021-01955-x>
138. Shi, C., Wang, C., Wang, H., Yang, C., Cai, F., Zeng, F., Cheng, F., Liu, Y., Zhou, T., Deng, B., Vlodavsky, I., Li, J. P., & Zhang, Y. (2020). The Potential of Low Molecular Weight Heparin to Mitigate Cytokine Storm in Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Clinical and translational science*, *13*(6), 1087–1095. <https://doi.org/10.1111/cts.12880>
139. Smulski, C. R., & Eibel, H. (2018). BAFF and BAFF-Receptor in B Cell Selection and Survival. *Frontiers in immunology*, *9*, 2285. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02285>
140. Soltani Rezaiezadeh, J., Lord, J. S., Yekaninejad, M. S., & Izadi, P. (2022). The association of ACE I/D polymorphism with the severity of COVID-19 in Iranian patients: A case-control study. *Human gene (Amsterdam, Netherlands)*, *34*, 201099. <https://doi.org/10.1016/j.humgen.2022.201099>
141. Stawiski, E. W., Diwanji, D., Suryamohan, K., Gupta, R., Fellouse, F. A., Sathirapongsasuti, J. F., ... & Seshagiri, S. (2020). Human ACE2 receptor polymorphisms predict SARS-CoV-2 susceptibility. *BioRxiv*, 2020-04.
142. Szczęśniak, M., & Brydak-Godowska, J. (2021). SARS-CoV-2 and the Eyes: A Review of the Literature on Transmission, Detection, and Ocular Manifestations. *Medical science monitor : international medical journal of*

*experimental and clinical research*, 27, e931863.  
<https://doi.org/10.12659/MSM.931863>

143. Szkodny, D., Wylęgała, E., Sujka-Franczak, P., Chlasta-Twardzik, E., Fiolka, R., Tomczyk, T., & Wylęgała, A. (2021). Retinal OCT Findings in Patients after COVID Infection. *Journal of clinical medicine*, 10(15), 3233. <https://doi.org/10.3390/jcm10153233>

144. Tomita, Y., Ikeda, T., Sato, R., & Sakagami, T. (2020). Association between HLA gene polymorphisms and mortality of COVID-19: An in silico analysis. *Immunity, inflammation and disease*, 8(4), 684–694. <https://doi.org/10.1002/iid3.358>

145. Tsironi, S., Kavvadas, D., Delis, G., Bekiaridou, A., Kapourani, V., Loizou, F., Apostolidou, P. S., Misiou, K., Theofrastou, E., Panakleridou, T., Psimenidou, E., Sarafi, A., Fadel, E., & Karachrysafi, S. (2022). Cataract Surgery during the COVID-19 Pandemic: Insights from a Greek Tertiary Hospital. *Geriatrics (Basel, Switzerland)*, 7(4), 77. <https://doi.org/10.3390/geriatrics7040077>

146. Ung, L., & Chodosh, J. (2022). COVID-19 and the eye: alternative facts The 2022 Bowman Club, David L. Easty lecture. *BMJ open ophthalmology*, 7(1), e001042. <https://doi.org/10.1136/bmjophth-2022-001042>

147. Udomsinprasert, W., Nontawong, N., Saengsiwaritt, W., Panthan, B., Jiaranai, P., Thongchompoo, N., Santon, S., Runcharoen, C., Sensorn, I., Jittikoon, J., Chaikledkaew, U., & Chantratita, W. (2023). Host genetic polymorphisms involved in long-term symptoms of COVID-19. *Emerging microbes & infections*, 12(2), 2239952. <https://doi.org/10.1080/22221751.2023.2239952>

148. Valapala, V. N. G., Dasari, N., Kolli, V. K., & Mandapaka, M. (2022). Clinical and biochemical profile of COVID-19 patients admitted in a tertiary care hospital in Visakhapatnam, India during post unlock 2.0 - a retrospective study. *Journal of medicine and life*, 15(2), 264–268. <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0341>

149. Venkatesh, R., Reddy, N. G., Agrawal, S., & Pereira, A. (2021). COVID-19-associated central retinal vein occlusion treated with oral aspirin. *BMJ case reports*, *14*(5), e242987. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-242987>
150. Verma, S., Abbas, M., Verma, S., Khan, F. H., Raza, S. T., Siddiqi, Z., Ahmad, I., & Mahdi, F. (2021). Impact of I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme 1 (ACE1) gene on the severity of COVID-19 patients. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, *91*, 104801. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.104801>
151. Virgo, J., & Mohamed, M. (2020). Paracentral acute middle maculopathy and acute macular neuroretinopathy following SARS-CoV-2 infection. *Eye (London, England)*, *34*(12), 2352–2353. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-1069-8>
152. Vu, A. F., Kodati, S., Lin, P., Bodaghi, B., Emami-Naeini, P., & COVID-19 Practice Patterns Study Group (2023). Impact of the COVID-19 pandemic on uveitis patient care. *The British journal of ophthalmology*, *107*(6), 790–794. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2021-320368>
153. Walinjkar, J. A., Makhija, S. C., Sharma, H. R., Morekar, S. R., & Natarajan, S. (2020). Central retinal vein occlusion with COVID-19 infection as the presumptive etiology. *Indian journal of ophthalmology*, *68*(11), 2572–2574. [https://doi.org/10.4103/ijo.IJO\\_2575\\_20](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2575_20)
154. Warren, R. L., & Birol, I. (2021). HLA alleles measured from COVID-19 patient transcriptomes reveal associations with disease prognosis in a New York cohort. *PeerJ*, *9*, e12368. <https://doi.org/10.7717/peerj.12368>
155. Weiner, J., Suwalski, P., Holtgrewe, M., Rakitko, A., Thibeault, C., Müller, M., Patriki, D., Quedenau, C., Krüger, U., Ilinsky, V., Popov, I., Balnis, J., Jaitovich, A., Helbig, E. T., Lippert, L. J., Stubbemann, P., Real, L. M., Macías, J., Pineda, J. A., Fernandez-Fuertes, M., ... Heidecker, B. (2021). Increased risk of severe clinical course of COVID-19 in carriers of HLA-

C\*04:01. *EClinicalMedicine*, 40, 101099.  
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101099>

156. Yamamoto, N., Nishida, N., Yamamoto, R., Gojobori, T., Shimotohno, K., Mizokami, M., & Ariumi, Y. (2021). *Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) I Gene Polymorphism and Phenotypic Expression of COVID-19 Symptoms*. *Genes*, 12(10), 1572. <https://doi.org/10.3390/genes12101572>

157. Yang, L., Chen, Y., Zhang, Y., Shen, T., & Shen, X. (2023). Changes in retinal circulation and choroidal thickness in patients with acute myeloid leukemia detected by optical coherence tomography angiography. *Frontiers in medicine*, 10, 1117204. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1117204>

158. Yener A. Ü. (2021). COVID-19 and the Eye: Ocular Manifestations, Treatment and Protection Measures. *Ocular immunology and inflammation*, 29(6), 1225–1233. <https://doi.org/10.1080/09273948.2021.1977829>

159. Yoon, C. W., Kim, J., Suh, Y. J., Kim, B. C., Youn, Y. C., Jeong, J. H., Han, H. J., & Choi, S. H. (2023). Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and the progression of cerebral microbleeds. *Frontiers in neurology*, 14, 1230141. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1230141>

160. Zhan, H., Chen, H., Liu, C., Cheng, L., Yan, S., Li, H., & Li, Y. (2021). Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 27, 10760296211010976. <https://doi.org/10.1177/10760296211010976>

161. Zhang, Y., & Stewart, J. M. (2021). Retinal and choroidal manifestations of COVID-19. *Current opinion in ophthalmology*, 32(6), 536–540. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000801>

162. Zhang, Y., Xiao, M., Zhang, S., Xia, P., Cao, W., Jiang, W., Chen, H., Ding, X., Zhao, H., Zhang, H., Wang, C., Zhao, J., Sun, X., Tian, R., Wu, W., Wu, D., Ma, J., Chen, Y., Zhang, D., Xie, J., ... Zhang, S. (2020). Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 382(17), e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>

163. Zhao, H., Zhang, L. D., Liu, L. F., Li, C. Q., Song, W. L., Pang, Y. Y., Zhang, Y. L., & Li, D. (2021). Blood Levels of Glycated Hemoglobin, D-Dimer, and Fibrinogen in Diabetic Retinopathy. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, *14*, 2483–2488. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S309068>
164. Zhao, X., Meng, L., Luo, M., Yu, W., Min, H., Dai, R., Koh, A., & Chen, Y. (2021). The influence of delayed treatment due to COVID-19 on patients with neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Therapeutic advances in chronic disease*, *12*, 20406223211026389. <https://doi.org/10.1177/20406223211026389>
165. Zhong, Y., Wang, K., Zhu, Y., Lyu, D., Yu, Y., Li, S., & Yao, K. (2021). Ocular manifestations in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Travel medicine and infectious disease*, *44*, 102191. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.102191>
166. Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. D., Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., Zheng, X. S., ... Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, *579*(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

## ДОДАТОК 1

### Акти впровадження

«Затверджую»

Ректор Львівського національного

медичного університету

імені Д. Галицького

 Орест ЧЕМЕРИС


«09» жовтня 2024 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції про впровадження:** вплив поліморфізму гену ангіотензинперетворюючого ферменту на виникнення ретинальних змін різної важкості при COVID-19.
- 2. Установа розробник, автор:** ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», аспірант Гуцалюк К.М.
- 3. Джерело інформації:** Гуцалюк К, Россоха З, Скальська Н, Ульянова Н. Структура й частота ретинальних змін за даними фундускопії в пацієнтів із COVID-19 із різними варіантами гена ангіотензинперетворювального ферменту / Офтальмологічний журнал. – 2024. - №1. – С. 54-60.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
- 5. Термін впровадження:** 2024-2025 навчальний рік.
- 6. Форми впровадження:** у навчальний процес кафедри офтальмології ФПДО при викладанні нормативної освітньої компоненти «Офтальмологія», теми «Методи дослідження зорового аналізатору», «Захворювання сітківки та зорового нерву».
- 7. Пропозиції, зауваження:** відсутні

Відповідальний за впровадження  
д.мед.н., професор  
завідувач кафедри  
Офтальмології ФПДО

 Андрій ГУДЗЬ

«Затверджую»

Проректор з наукової роботи,  
Заслужений діяч науки і техніки України

Тернопільського національного  
медичного університету



доктор біологічних наук, професор  
Іван КЛІЩ

2024 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції про впровадження:** прогнозування важкості ретинальних змін при COVID-19 в залежності від показників метаболічного статусу.
2. **Установа розробник, автор:** ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», аспірант Гуцалюк К.М.
3. **Джерело інформації:** Hutsaliuk K, Skalska N, Ulianova N. Retinal Changes in Patients With Covid-19 and Different Expressiveness of Metabolic Changes. Cesk Slov Oftalmol. 2024;80(3):156-166. English. doi: 10.31348/2024/12. PMID: 38527912.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.
5. **Термін впровадження:** 2024-2025 навчальний рік.
6. **Форми впровадження:** у навчальний процес кафедри Оториноларингології, офтальмології та нейрохірургії при викладанні нормативної освітньої компоненти «Офтальмологія», теми «Методи дослідження зорового аналізатору», «Захворювання сітківки та зорового нерву».
7. **Пропозиції, зауваження:** відсутні

Відповідальний за впровадження

д.мед.н., професор

кафедри Оториноларингології,

офтальмології та нейрохірургії

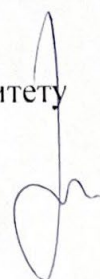
Микола ТУРЧИН

«Затверджую»  
 Проректор з навчальної роботи  
 та рекрутації, Волинського національного  
 університету імені Лесі Українки  
 професор  Юрій ГРОМИК  
 «03» травня 2024 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції про впровадження:** прогнозування виникнення ретинальних змін у пацієнтів з різним ступенем важкості COVID-19.
2. **Установа розробник, автор:** ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», аспірант Гуцалюк К.М.
3. **Джерело інформації:** Hutsaliuk K, Skalska N, Zborovska O, Ulianova N. Retinal changes in patients with different COVID-19 course. *Klinika Oczna / Acta Ophthalmologica Polonica*. 2024;126(2):71-78. doi:10.5114/ko.2024.139669.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Волинський національний університет імені Лесі Українки МОН України
5. **Термін впровадження:** 2024-2025 навчальний рік.
6. **Форми впровадження:** у навчальний процес кафедри загальної патології та хірургічних хвороб при викладанні нормативної освітньої компоненти «Офтальмологія», теми «Методи дослідження зорового аналізатору», «Захворювання сітківки та зорового нерву».
7. **Пропозиції, зауваження:** відсутні

Відповідальний за впровадження  
 завідувач кафедри загальної патології та  
 хірургічних хвороб,  
 Волинського національного медичного університету  
 імені Лесі Українки МОН України  
 д.мед.н., професор



Микола ГАЛЕЙ

«Затверджую»

Директор КП

«Волинська обласна клінічна лікарня»

Волинської обласної ради»

Олександр ДУДАР

«15» \_\_\_\_\_ 2024 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції про впровадження:** комбінований вплив показників метаболічного статусу на виникнення ретинальних змін у пацієнтів з різним ступенем важкості COVID-19.
2. **Установа розробник, автор:** ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», аспірант Гуцалюк К.М.
3. **Джерело інформації:** Hutsaliuk K, Skalska N, Ulianova N. Retinal Changes in Patients With Covid-19 and Different Expressiveness of Metabolic Changes. Cesk Slov Oftalmol. 2024;80(3):156-166. English. doi: 10.31348/2024/12. PMID: 38527912.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Обласний офтальмологічний центр КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради»
5. **Термін впровадження:** 2024-2025 рік.
6. **Форми впровадження:** у діагностику та лікування ретинальних проявів COVID-19 .
7. **Пропозиції, зауваження:** відсутні

Завідувачка

Обласного офтальмологічного

Центру КП «Волинська обласна

Клінічна лікарня»

Волинської обласної ради»



Лідія РУДАВСЬКА

«Затверджую»  
 т.в.о. заст. директора з наукової роботи  
 ДУ «Інститут очних хвороб  
 і тканинної терапії ім. В.П. Філатова  
 НАМН України»  
 д.мед.н., професор,  
 Коломієць В.О.  
 «25» жовтня 2024 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції про впровадження:** прогнозування важкості ретинальних змін при COVID-19 в залежності від поліморфізму гену ангіотензинперетворюючого ферменту.
2. **Установа розробник, автор:** ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», аспірант Гуцалюк К.М.
3. **Джерело інформації:** Гуцалюк К.М., Россоха З.І., Скальська Н.Ю., Ульянова Н.А. Структура й частота ретинальних змін за даними фундускопії в пацієнтів із COVID-19 із різними варіантами гена ангіотензинперетворювального ферменту / Офтальмологічний журнал. - 2024. - №1. – С. 54-60.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
5. **Термін впровадження:** 2024-2025 рік.
6. **Форми впровадження:** у наукову та лікувальну роботу відділу запальної патології ока.
7. **Пропозиції, зауваження:** відсутні

Відповідальний за впровадження  
 завідувач відділом  
 запальної патології ока  
 д.мед.н., професор

Зборовська О.В.

## ДОДАТОК 2

### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Гуцалюк К. М. Особливості структури та частоти ретинальних змін у пацієнтів з різним клінічним перебігом COVID-19. / Hutsaliuk K., Skalska N., Zborovska O. & Ulianova N. (2024) Retinal Changes In Patients With Different Covid-19 Course. *Klinika Oczna / Acta Ophthalmologica Polonica*, 126(2):71-78. Doi:10.5114/Ко.2024.139669.

2. Гуцалюк К. М. Ретинальні зміни у пацієнтів з COVID-19 з різною виразністю метаболічних зрушень. / Hutsaliuk K., Skalska N., Ulianova N. (2024) Retinal Changes In Patients With Covid-19 And Different Expressiveness Of Metabolic Changes. *Cesk Slov Oftalmol.*, 80(3):156-166. English. Doi: 10.31348/2024/12

3. Гуцалюк К. М. Структура та частота ретинальних змін, за даними фундускопії, у пацієнтів з COVID-19 з різними варіантами гену ангіотензинперетворюючого ферменту. / Hutsaliuk K., Rossokha Z., Skalska N. & Ulianova N. (2024) 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)*, 29 (1):54-60. DOI: 10.31288/oftalmolzh202415460

4. Гуцалюк К. М. Динаміка та особливості морфологічних та морфометричних змін сітківки у пацієнтів у пост-COVID-19 періоді з різними варіантами гену ангіотензинперетворюючого ферменту. / Гуцалюк, К., Россоха, З., Скальська, Н., & Ульянова, Н. (2025). Динаміка та особливості морфологічних та морфометричних змін сітківки у пост-COVID-19 періоді у пацієнтів з різними варіантами гену ангіотензинперетворюючого ферменту. *Офтальмологічний журнал*, (1), 9–16. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh20251916>

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. Гуцалюк К. М. Частота та структура змін ретинальних судин у пацієнтів з різним клінічним перебігом COVID-19. / Frequency and structure of retinal vessels changes in different clinical course of COVID-19. Hutsaliuk K., Ulianova N. // Euretina 2022, 1-4. September 2022. (форма участі – усна доповідь, публікація тез)

2. Гуцалюк К. М. Динаміка ретинальних змін у пацієнтів з COVID-19 та різними варіантами гену ангіотензинперетворюючого ферменту. / Dynamics of retinal changes during COVID-19 in patients with different variants of the angiotensin-converting enzyme gene Hutsaliuk K., Ulianova N. // Euretina 2024., 19-22. September 2024. (форма участі – стендова доповідь, публікація тез)

3. Гуцалюк К. М. Особливості структури і частоти ретинальних змін у пацієнтів з різним клінічним перебігом COVID-19 / Гуцалюк К.М., Скальська Н.Ю., Зборовська О.В., Ульянова Н.А. Особливості структури і частоти ретинальних змін у пацієнтів з різним клінічним перебігом COVID-19 / Філатовські читання – 2023: науково-практична конференція з міжнародною участю, Одеса, 24-26 травня 2023р.: матеріали. – Одеса, 2023. – Тези С. 101–104. (форма участі – публікація тез)

4. Гуцалюк К. М. Офтальмоскопічні зміни ретинальних судин у пацієнтів з COVID-19 / Гуцалюк К.М., Ульянова Н.А., Офтальмоскопічні зміни ретинальних судин у пацієнтів з COVID-19 /XXV міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених – 2021: науково-практична конференція з міжнародною участю, Тернопіль, 12-14 квітня 2021р.: матеріали. – Тернопіль, 2021. – Тези С. 73. (форма участі – усна доповідь, публікація тез)

5. Гуцалюк К. М. Структура та частота ретинальних змін, за даними фундускопії, у пацієнтів з COVID-19 з різною важкістю COVID-19-індукованих метаболічних зрушень та різними варіантами гену ангіотензинперетворюючого ферменту. / Retinal changes as evidenced by

fundoscopy and their frequencies in patients with COVID-19 with different severity of COVID-induced metabolic changes and diverse variants of the angiotensin-converting enzyme gene. Hutsaliuk K., Ulianova N. // *Okulistyka Kontrowersje.*, 10-12. October 2024. (форма участі – стендова доповідь)

6. Гуцалюк К. М. Морфологічні та морфометричні змін сітківки у пацієнтів у пост-COVID-19 періоді з поліморфізмом гену ангіотензинперетворюючого ферменту / Лютневі зустрічі – 2025: науково-практична конференція з міжнародною участю, Одеса, 14-15 лютого 2025р.: матеріали. – Одеса, 2025. – Тези С. 110–114. (форма участі – публікація тез)