

УДК 617.73 DOI: 10.53498/24094498\_2022\_3\_29

А.Т. Касымханова (к.м.н.), Н.Г. Кисамеденов (к.м.н.), Р.Е. Минуаров

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан

## ИЗМЕНЕНИЯ СО СТОРОНЫ СЕТЧАТКИ И ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА – ВЗАИМОСВЯЗЬ С SARS-COV-2 (КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ)

**Введение:** Представленное наблюдательное исследование позволяет впервые провести анализ данных подробного офтальмологического обследования с включением офтальмологической когерентной томографии (ОКТ) у 2 пациентов после инфекции COVID-19. Анализируя полученные данные, можно сказать, что офтальмологические проявления инфекции COVID-19 не ограничиваются глазной поверхностью, но и затрагивают задний отдел глаза. Описанные нами гиперрефлективные очаги на уровне внутреннего плексиформного слоя сетчатки, располагающиеся наиболее часто по ходу папилломакулярного пучка, могут расцениваться как малые формы ватообразных ретинальных очагов. Причиной таких изменений, по данным других исследований, служит микроангиопатия сетчатки, что в более выраженной форме подтверждается наличием монокулярной преретинальной геморрагии у одного из наших пациентов. Возможно, ретинальные анатомические нарушения, обнаруженные нами, связаны с непосредственной тропностью SARS-CoV-2 к сетчатке. На сегодняшний день в литературе не представлены данные, объясняющие такую ситуацию. Вероятно, требуется более длительное наблюдение для оценки конечной степени поражения сетчатки.

В нашей клинике наблюдались 2 пациента, перенесшие Covid-19 и предъявлявшие жалобы на нарушение зрения.

**Ключевые слова:** Covid-19, зрительный нерв, сетчатка, ОКТ, постковидные осложнения.

В настоящее время распространенность новой коронавирусной инфекции COVID-19 имеет всемирный масштаб. Основными проявлениями инфицирования SARS-CoV-2 наряду с бессимптомным течением заболевания являются острые респираторные заболевания, интерстициальная пневмония, гастроэнтерит, а также развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания с полиорганной патологией [1].

Офтальмологическая симптоматика в основном определяется развитием фолликулярного конъюнктивита, слезотечения [2, 3]. Однако по мере накопления опыта, более глубокого изучения клинических проявлений заболевания появляется все больше информации и о других поражениях глаз. И если в первых публикациях после начала эпидемии описывали только изменение конъюнктивы [4, 5], в настоящее время установлена возможность повреждения заднего отдела глазного яблока. Так, был описан случай развития папиллофлебита — разновидности окклюзии центральной вены сетчатки, основной

причиной развития которого, с точки зрения исследователей, стала гиперкоагуляция, вызванная инфекцией SARS-CoV-2 [6]. Как известно, SARS-CoV-2 для проникновения в клетки использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [7]. Установлено, что рецептор АПФ2 широко экспрессируется во многих органах, включая центральную нервную систему и сетчатку [8]. Описаны случаи появления ватообразных инфильтратов, геморрагий у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [9, 10]. Также при анализе биопсии сетчатки у 3 из 14 умерших пациентов с COVID-19 было доказано наличие в ней РНК SARS-CoV-2 [11]. В исследованиях на животных было показано, что кошачий коронавирус (FCoV) вызывает поражение глаз, связанное в основном с развитием васкулита и проявляющееся конъюнктивитом, пиогранулематозным передним увеитом, хориоидитом с отслойкой сетчатки, васкулитом сетчатки [12]. Мышиный коронавирус, вирус мышинного гепатита CoV (MHV) вызывает воспаление в ранней фазе и дегенерацию сетчатки



в поздней фазе, а также неврит зрительного нерва [12, 13]. На сегодня нет точных данных о частоте поражения сетчатки и зрительного нерва у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2.

**Цель исследования:** изучить характер ретинальных изменений, оценить зрительные функции у пациентов, перенесших COVID-19.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось в рамках амбулаторного осмотра в АО «Национальный центр нейрохирургии». Исследование включало: сбор жалоб и анамнестических данных по наличию изменений вкуса и обоняния; уточнение степени КТ тяжести поражения легких по данным медицинской документации. Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование: • визометрия с определением максимально скорректированной остроты зрения, по стандартной таблице определения остроты зрения, • авторефрактометрия (TRK-1P, Торсон, Япония), • бесконтактная офтальмотонометрия (TRK-1P, Торсон, Япония), • статическая периметрия (HFA 745 i, Carl Zeiss, Германия), • биомикроскопия (SL-130, Carl Zeiss, Германия), • офтальмоскопия. В дополнение к стандартному обследованию проводилась оптическая когерентная томография (ОКТ) с исследованием сетчатки и зрительного нерва на аппарате RTVue 100 (Optovue, США).

**Результаты.** Характеристики пациентов до заболевания COVID-19. По данным первичной медицинской документации ранее у пациентов не отмечалось аномалии рефракции (гиперметропия, миопия, астигматизм) и заболевания сетчатки и зрительного нерва в анамнезе также не имелось. Данные после недавно перенесенного заболевания COVID-19. У обоих пациентов отсутствовали жалобы на слезотечение, покраснение глаз за весь период от дебюта симптомов COVID-19, включая момент осмотра. При биомикроскопии патологии переднего отдела глаза (гиперемии тарзальной и бульбарной конъюнктивы, увеличения фолликулов конъюнктивы, хемоза, нарушения эпителизации роговицы, опалесценции влаги передней камеры, изменений радужки) не отмечено. Оптические среды (хрусталик, стекловидное тело) оставались интактными, изменений их прозрачности относительно фиксированной ранее не отме-

чалось. Внутриглазное давление по данным бесконтактной пневмотонометрии было в пределах нормальных значений:  $16,0 \pm 2,7$  мм рт. ст. Офтальмоскопия проводилась в условиях медикаментозного мидриаза (однократная инстилляция 1 капли устойчивой комбинации фенилэфрина гидрохлорида 50 мг, тропикамида 8 мг).

Особый интерес представляют изменения, выявленные у мужчины 37 лет, перенесшего инфекцию COVID-19, двухстороннюю полисегментарную пневмонию (КТ-1) и получавшего стационарное лечение (противовирусную, антибактериальную, антикоагулянтную терапию). Офтальмологическое обследование проведено на 17-й день от манифестации COVID-19. На момент осмотра и за все время заболевания не отмечал жалоб со стороны органа зрения (снижения зрения, явлений конъюнктивита или слезотечения); также не отмечалось гипосмии и агевзии. Офтальмопатологии в анамнезе не отмечено. Максимально скорректированная острота зрения 1,0, эмметропия, при пороговой статической периметрии дефектов поля зрения не выявлено. При офтальмоскопии на правом глазу выявлена единичная преретинальная паравазальная геморрагия, локализованная по ходу верхневисочного сосудистого пучка (рис. 1а) и на левом глазу ватообразный паравазальный ретинальный очаг по ходу нижневисочного сосудистого пучка (рис. 1б), который при офтальмологической когерентной томографии (ОКТ) представлял собой крупный гиперрефлективный участок с четкими границами на уровне внутреннего плексиформного слоя сетчатки, деформирующий ретинальный профиль (рис. 2а). Следует отметить, что только у этого пациента указанные изменения были видны при офтальмоскопии. На обоих глазах изменения сочетались с мелкими гиперрефлективными очагами по ходу папилломакулярного пучка. При проведении контрольной ОКТ через 14 дней отмечен самопроизвольный неполный регресс ватообразного очага (рис. 2б). В то же время гиперрефлективные очаги, визуализирующиеся по ходу папилломакулярного пучка, остались без изменений на обоих глазах. Офтальмоскопическая картина при повторном осмотре не выявляла какой-либо патологии, отмечена резорбция преретинальной геморрагии. В нашем исследовании не установлено случаев папиллофлебита, признаков витреоретинального воспаления и витреита.

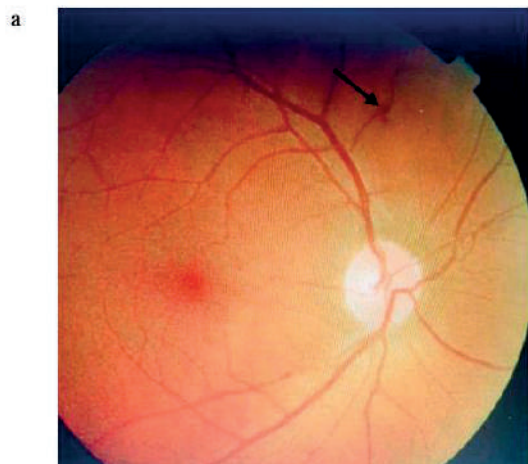


Рисунок 1а – Единичная преретинальная паравазальная гемморрагия

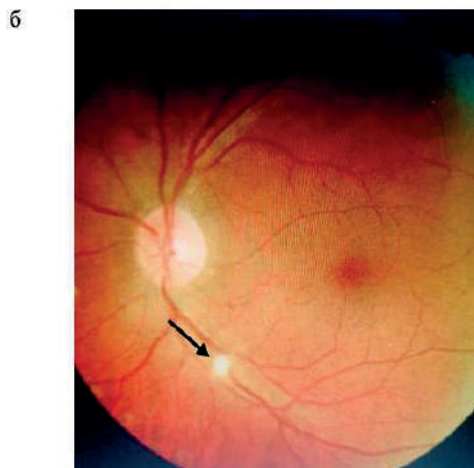


Рисунок 1б – Ватообразный паравазальный ретинальный очаг

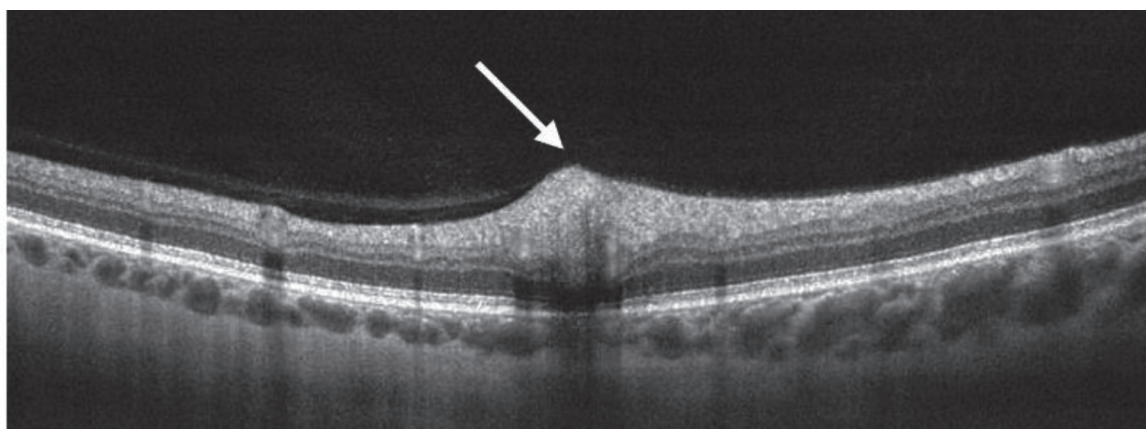


Рисунок 2а – Офтальмологическая когерентная томография: крупный гиперрефлективный участок с четкими границами на уровне внутреннего плексиформного слоя сетчатки

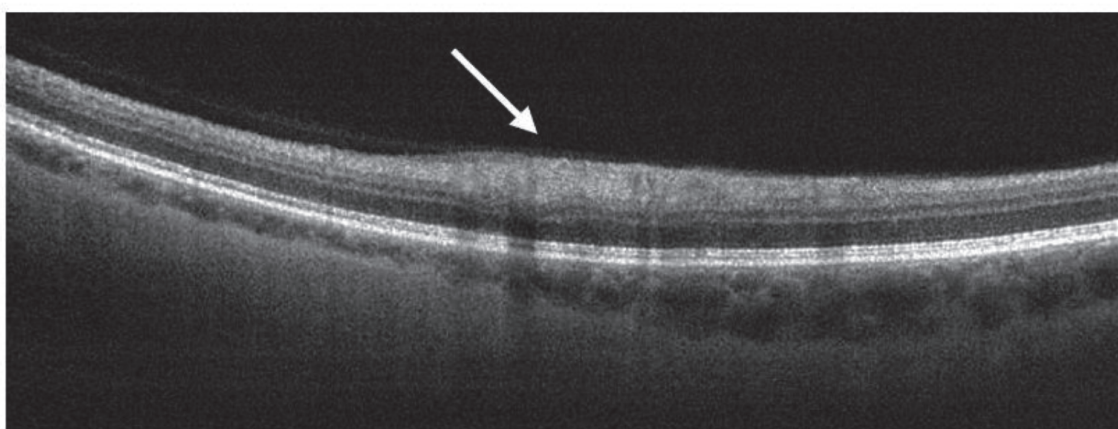


Рисунок 2б – Офтальмологическая когерентная томография: самопроизвольный неполный регресс ватообразного очага

Вторая пациентка наблюдалась с поражением зрительного нерва при COVID-19. Пациентка А., 27 лет обратилась с жалобами на потерю предметного зрения на оба глаза. Из анамнеза выяснилось, что 5 недель назад у нее

появилось снижение остроты зрения, «пятно» перед глазами, кратковременная потеря вкуса и обоняния. Лихорадка, респираторные или какие-либо другие симптомы, описываемые в случае инфицирования SARS- COV-2 отсутствовали.

При обращении в поликлинику был выявлен положительный ПЦР (полимеразная цепная реакция) анализ на Covid-19. Компьютерная томография органов грудной клетки выявила поражение легких. Пациентка была госпитализирована и проведен курс лечения коронавирусной инфекции.

На фоне улучшения состояния со стороны легких у пациентки отмечались боли при движении

глазных яблок, затуманивание зрения. Офтальмологом было проведено обследование: острота зрения составила 0,2\0,1 не кор; тест поля зрения - сужение периферических границ полей зрения на 15 град, центральная абсолютная скотома. Офтальмоскопически: ДЗН бледно-розовый, умеренно проминирует, границы ступеваны из-за перипапиллярного отека, сосуды расширены (рис. 3).

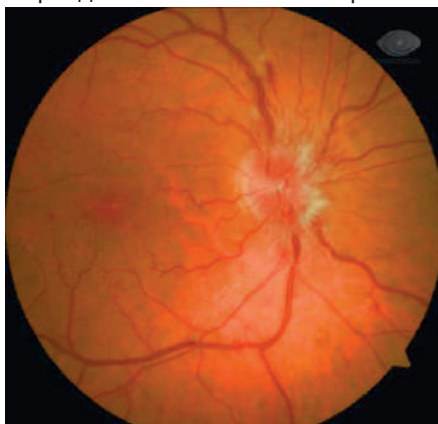


Рисунок 3 – Офтальмоскопия: ДЗН бледно-розовый, умеренно проминирует, границы ступеваны из-за перипапиллярного отека, сосуды расширены

В ходе оптической когерентной томографии выявлено наличие отечного компонента, увеличение толщины слоя нервных волокон (рис. 4). Проведен курс противовоспалительной и антибактериальной терапии. Однако острота зрения продолжала снижаться. При обращении в нашу клинику пациентку беспокоили отсутствие предметного зрения, боли при движении глазных

яблок. Офтальмологическое обследование выявило снижение остроты зрения до полной слепоты справа и светоощущения на левом глазу. Поле зрения не определялось. Биомикроскопически: нитевидная деструкция стекловидного тела. При осмотре глазного дна выявлена следующая картина: ДЗН деколорирован, границы смазаны, сосуды узкие (рис. 5).

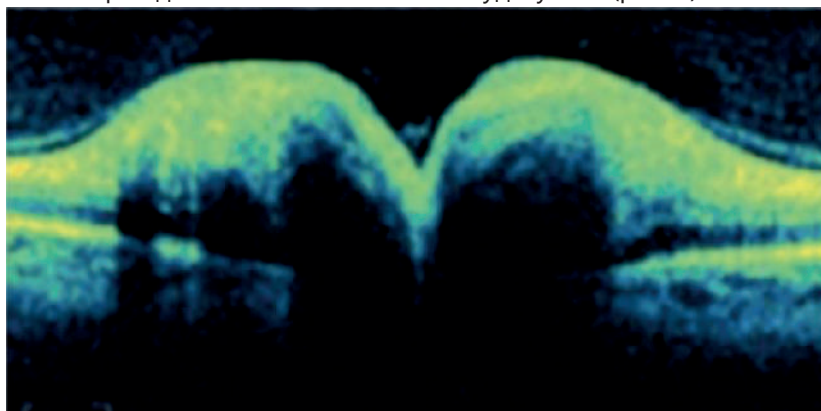


Рисунок 4 – Офтальмологическая когерентная томография: увеличение толщины слоя нервных волокон



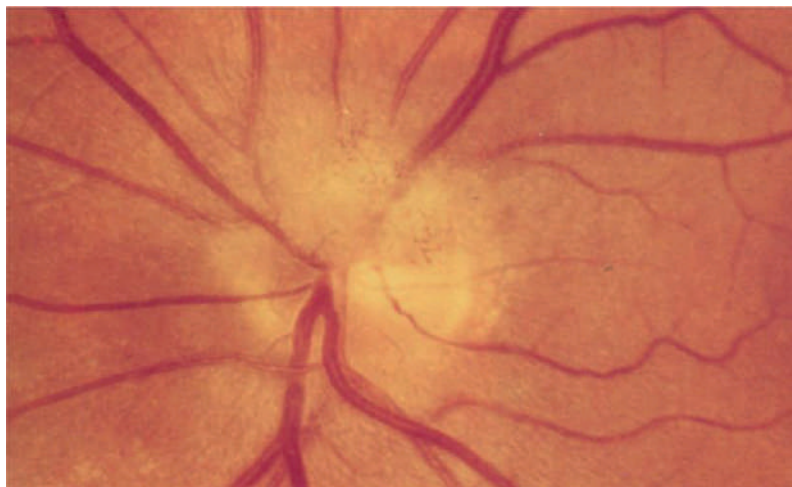


Рисунок 5 – ДЗН деколорирован, границы смазаны, сосуды узкие

ОКТ установило признаки истончения слоя ганглиозных клеток сетчатки. Примечательно то, что хотя первоначальная выраженность отека зрительного нерва у данной пациентки была умеренной, она привела к атрофии зрительного нерва. Подобные изменения были описаны и для других вирусов (например, вируса ветряной оспы). После проведенной антибактериальной, гормональной (общей и местной), противоотечной терапии Полученные сведения не могли быть объяснены поражением центральной нервной системы (менингоэнцефалитом, например) у пациентов, инфицированных SARS –COV-2, поскольку магнитно-резонансная томография головы исключила подобные изменения.

**Обсуждение.** Представленное наблюдательное исследование позволяет впервые провести анализ данных подробного офтальмологического обследования с включением ОКТ у 2 пациентов после инфекции COVID-19. Анализируя полученные данные, можно сказать, что офтальмологические проявления инфекции COVID-19 не ограничиваются глазной поверхностью, а также затрагивают и задний отдел глаза. Описанные нами гиперрефлективные очаги на уровне внутреннего плексиформного слоя сетчатки, располагающиеся наиболее часто по ходу папилломакулярного пучка, могут расцениваться как малые формы ватообразных ретинальных очагов, так как соответствуют им по локализации и степени экзогенности. Причиной таких изменений, по данным других исследований, предполагается микроангиопатия сетчатки [9], что в более выраженной форме подтверждается наличием монокулярной преретинальной геморрагии у одного из наших пациентов. Эти изменения представляют собой локальные скопления разрушенной аксоплазмы

внутри нескольких пучков немиелинизированных аксонов ганглиозных клеток и являются проявлениями сосудистой патологии слоя нервных волокон сетчатки [9], что подтверждается в нашем наблюдении наиболее частой локализацией процесса по ходу папилломакулярного пучка. Так же, как и при других формах ишемической ретинопатии на ранней стадии, например, диабетической, мы в своем наблюдении показали отсутствие функциональных нарушений при имеющихся анатомических изменениях сетчатки, как при субъективной оценке зрения пациентами, так и при проведении визометрии и пороговой статической периметрии. Эта ситуация связана с небольшой анатомической зоной поражения, видимой нами на этапах наблюдения, которая не вызывает появления ни абсолютных, ни относительных скотом, ни снижения центральной остроты зрения. Возможно, ретинальные анатомические нарушения, обнаруженные нами, связаны с непосредственной тропностью SARS-CoV-2 к сетчатке, а также большей экспрессией рецептора АПФ2 в сетчатке у ряда пациентов. Обращает на себя внимание тот факт, что наибольшие проявления микроангиопатии, такие как преретинальная геморрагия и ватообразный ретинальный очаг, подверглись скорейшему регрессу в отличие от гиперрефлективных эллипсоидных очагов, локализованных по ходу папилломакулярного пучка. На сегодняшний день в литературе не представлены данные, объясняющие такую ситуацию. Вероятно, требуется более длительное наблюдение для оценки конечной степени поражения сетчатки.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ** Проведенное исследование позволяет установить, что проявления COVID-19 не ограничиваются только поражением переднего отдела глаза, как предполагалось ранее. Та-

ким образом, возможно, что офтальмологические проявления не связаны с новой коронавирусной инфекцией, но учитывая отсутствие соответствующего офтальмологического анамнеза и заболе-

вание у пациентки, не исключается возможность того, что в данном конкретном случае офтальмо-нейропатическое воспаление вызвано вирусом SARS-COV-2.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Временные методические рекомендации Минздрава РФ по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020), 166 с. [Vremennye metodicheskie rekomendatsii Minzdrava RF po profilaktike, diagnostike i lecheniyu koronavirusnoi infektsii (COVID-19) (Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation on the prevention, diagnosis and treatment of coronavirus infection (COVID-19)). Versiya 7 (03.06.2020), 166 s. In Russian]
2. Wu P., Duan F., Luo C., et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei province, China // *JAMA Ophthalmol.* - 2020 Mar 31. - 138(5).
3. Майчук Д.Ю., Атлас С.Н., Лошкарева А.О. Глазные проявления коронавирусной инфекции COVID-19 (клиническое наблюдение) // *Вестник офтальмологии.* - 2020. - 136(4). - 118-23. [Maichuk D.YU., Atlas S.N., Loshkareva A.O. Glaznye proyavleniya koronavirusnoi infektsii COVID-19 (klinicheskoe nablyudenie) (Ocular manifestations of coronavirus infection COVID-19 (clinical observation)) // *Vestnik oftal'mologii.* - 2020. - 136(4). - 118-23. In Russian]
4. Khavandi S., Tabibzadeh E., Naderan M., Shoar S. Corona virus disease-19 (COVID-19) presenting as conjunctivitis: atypically high-risk during a pandemic // *Cont Lens Anterior Eye.* - 2020 Jun. - 43(3). - 211-2.
5. Li J.O., Lam D.S.C., Chen Y., Ting D.S.W. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear // *Br J Ophthalmol.* - 2020 Mar. - 104(3). - 297-8. <https://doi.org/10.1136>.
6. Insausti-García A., Reche-Sainz J.A., Ruiz-Arranz C., et al. Papillophlebitis in a COVID-19 patient: Inflammation and hypercoagulable state // *Eur J Ophthalmol.* - 2020 Jul 30.
7. Zhang H., Penninger J.M., Li Y., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target // *Intensive Care Med.* - 2020 Apr. - 46(4). - 586-90.
8. Verma A., Shan Z., Lei B., et al. ACE2 and Ang(1-7) confer protection against development of diabetic retinopathy // *Mol Ther.* - 2012 Jan. - 20(1). - 28-36.
9. Landecho M.F., Gándara E. COVID-19 retinal microangiopathy as an in vivo biomarker of systemic vascular disease? // *J Intern Med.* - 2020 Jul 30.
10. Marinho P., Marcos A., Romano A., et al. Retinal findings in patients with COVID-11 // *Lancet.* - 2020 May 23. - 395(10237). - 1610.
11. Casagrande M., Fitzek A., Püschel K., et al. Detection of SARSCoV-2 in Human Retinal Biopsies of Deceased COVID-19 Patients // *Ocul Immunol Inflamm.* - 2020 Jul 3. - 28(5). - 721-5. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1770301> PMID: 32469258 11.
12. Seah I., Agrawal R. Can the coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals // *Ocul Immunol Inflamm.* - 2020 Apr. - 28(3). - 391- 5.

*А.Т. Касымханова (м.ғ.к.), Н.Г. Кисамеденов (м.ғ.к.), Р.Е. Минуаров*

*«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан*

## **КӨЗДІҢ ТОР ҚАБЫҒЫНЫҢ ЖӘНЕ КӨРУ ЖҮЙЕСІНІҢ ӨЗГЕРІСТЕРІ – SARS-COV-2-МЕН БАЙЛАНЫС (КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЛАР)**

Қазіргі уақытта жаңа COVID-19 коронавирустық инфекциясының таралуы бүкіл әлемдік ауқымға ие. SARS-CoV-2 инфекциясының негізгі көріністері аурудың асимптоматикалық ағымымен қатар өткір респираторлық аурулар, интерстициальды пневмония, гастроэнтерит, сондай-ақ көп ағзалық патологиясы бар таратылған тамырішілік коагуляция синдромының дамуы болып табылады.

Мұндай өзгерістердің себебі, басқа зерттеулерге сәйкес, ретинальды микроангиопатия деп болжанады. Бүгінгі таңда әдебиетте мұндай жағдайды түсіндіретін деректер жоқ. Ретинальды зақымданудың соңғы дәрежесін бағалау үшін ұзақ бақылау қажет болуы мүмкін.

**Негізгі сөздер:** Covid-19, көру жүйкесі, көздің тор қабығы, ОКТ, ковидтен кейінгі асқынулар.

*A.T. Kasymkhanova (Cand.Med.Sci.), N.G. Kisamedenov (Cand.Med.Sci.), R.E. Minuarov*

*JSC "National Center for Neurosurgery", Astana, Republic of Kazakhstan*

## **CHANGES IN THE RETINA AND OPTIC NERVE ASSOCIATED WITH SARS-COV-2 (CLINICAL CASES)**

The presented observational study allows for the first time to examine the data of a detailed ophthalmological examination with the inclusion of optical coherence tomography (OCT) of two patients after COVID-19 infection. Based on the analysis of the obtained data, it is possible to say that the ophthalmic manifestations of COVID-19 disease are not limited to the ocular surface but also affect the posterior segment of the eyeball. The hyperreflective foci described by us, most often located adjacent to the papillomacular bundle, can be regarded as small forms of cotton-like retinal foci.

According to other studies, the reason for these changes is assumed to be retinal microangiopathy, which is confirmed by the presence of monocular preretinal hemorrhage in the case of one of our patients. Possible retinal anatomical abnormalities that we discovered are associated with the direct tropism of SARS-CoV-2 to the retina. Currently, no data is available in the literature explaining this situation. Probably, more comprehensive monitoring is required to assess the final extent of retinal damage.

**Keywords:** Covid-19, optic nerve, retina, OCT, post-COVID complications.