



Юсеф Н.Ю., Анджелова Д.В., Казарян Э.Э., Воробьева М.В. ✉

Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова,
Москва, Россия

Мультимодальная визуализация офтальмологических проявлений Long-COVID-19. Клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Юсеф Н.Ю., Анджелова Д.В.; сбор и обработка материала – Казарян Э.Э., Воробьева М.В.; написание текста – Анджелова Д.В., Воробьева М.В.; редактирование – Юсеф Н.Ю., Казарян Э.Э.

Финансирование: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Подана: 13.04.2023

Принята: 10.05.2023

Контакты: vorobyova@mail.ru

Резюме

В эпоху эпидемии коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19) и борьбы с вирусом SARS-CoV-2 резко возросло число случаев глазной патологии, в частности воспалительного характера. Причиной тому может быть как сама коронавирусная инфекция, так и активная иммунизация населения вакцинами. Вакцина как триггер способна запускать каскад аутоиммунных реакций с развитием воспалительного ответа. Описано немало побочных явлений вакцинации против SARS-CoV-2. Частым осложнением перенесенной коронавирусной инфекции и вакцинации является воспаление сосудистой оболочки глаза. Значительные и порой необратимые зрительные нарушения вследствие аутоиммунного ответа, обусловленного вакцинацией или коронавирусной инфекцией, требуют высокой осведомленности врачей о возможных офтальмологических проявлениях. В статье описывается случай отдаленных офтальмологических проявлений перенесенной инфекции COVID-19 на фоне предшествующей ей иммунизации вакциной Pfizer/BioNTech (BNT162b2) против данной вирусной инфекции. С помощью высокотехнологичных методов исследования выявлены и описаны изменения заднего отрезка глаза вследствие перенесенного ранее увеита. Клинический случай демонстрирует, что COVID-19 и вакцинация против него, предположительно, могут играть роль в индукции иммунного ответа с развитием воспалительного процесса глаз.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2, увеит, вакцинация



Yusef N., Andzhelova D., Kazaryan E., Vorobyova M. ✉
M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Multimodal Visualization of Ophthalmic Manifestations of Long-COVID-19. Clinical Case

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study – Yusef N., Andzhelova D.; collection and processing of material – Kazaryan E., Vorobyova M.; writing the text – Andzhelova D., Vorobyova M.; editing – Yusef N., Kazaryan E.

Funding: none of the authors has a financial interest in the presented materials or methods.

Submitted: 13.04.2023

Accepted: 10.05.2023

Contacts: vorobyova@mail.ru

Abstract

In the era of the epidemic of coronavirus infection in 2019 (COVID-19) and the fight against the SARS-CoV-2 virus, the number of cases of ocular pathology, in particular of an inflammatory nature, has sharply increased. The reason for this may be both the coronavirus infection itself and the active immunization of the population with vaccines. The vaccine as a trigger is able to trigger a cascade of autoimmune reactions with the development of an inflammatory response. Many side effects of vaccination against SARS-CoV-2 have been described. A common complication of a coronavirus infection and vaccination is inflammation of the vascular membrane of the eye. Significant and sometimes irreversible visual disturbances due to an autoimmune response caused by vaccination or coronavirus infection require high awareness of doctors about possible ophthalmological manifestations. The article describes a case of distant ophthalmological manifestations of a COVID-19 infection against the background of a previous vaccination Pfizer/BioNTech (BNT162b2) against this viral infection. With the help of high-tech research methods, changes in the posterior segment of the eye due to previously transferred uveitis have been identified and described. A clinical case demonstrates that COVID-19 and vaccination against it, presumably, can play a role in the induction of an immune response with the development of an inflammatory of eye.

Keywords: coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, uveitis, vaccination

■ ВВЕДЕНИЕ

Эпидемия коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19) ознаменовалась активной вакцинацией населения новыми разработанными вакцинами против SARS-CoV-2, что позволило снизить заболеваемость и стало жизненно важной приоритетной мировой задачей. Между тем на фоне высокой заболеваемости COVID-19 и всеобщей иммунизации отмечается рост сосудистых, нейродегенеративных и аутоиммунных заболеваний.

Кроме того, в литературе опубликовано много сообщений о побочных явлениях со стороны органа зрения после вакцинации от SARS-CoV-2 [1], среди которых важное место отводится увеитам и окклюзионным сосудистым нарушениям [2].

Данные эффекты наблюдали в ранние сроки после вакцинации против SARS-CoV-2. Однако данных об этих осложнениях в отдаленных сроках наблюдения в настоящее время недостаточно. Кроме того, вопрос об отсроченных глазных побочных явлениях вакцинации у пациентов, ранее перенесших коронавирусную инфекцию, в литературе не освещен.

В связи с этим для понимания оптимального применения вакцин в клинической практике необходимо тщательное изучение возможных побочных эффектов после вакцинации.

Данное наблюдение подтолкнуло нас на мысль о необходимости более широкого поиска возможных отдаленных реакций организма после перенесенной коронавирусной инфекции, а также побочных влияний иммунизации вакциной от SARS-CoV-2 на орган зрения.

Описание клинического наблюдения

Пациентка Ц. 35 лет обратилась в ФГБНУ «НИИГБ имени М.М. Краснова» в декабре 2021 г. с целью профилактического осмотра. В анамнезе имеется наличие миопии слабой степени, ежедневная длительная работа за компьютером.

Vis OD=0,5 sph–2,5D=1,0, Vis OS=0,4 sph–2,75D=1,0.

В ходе первичного обследования другой патологии не было выявлено, и пациентке было предложено участие в научно-исследовательской работе для набора пациентов контрольной группы, в рамках которой были проведены дополнительные исследования: оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки, ультразвуковые исследование (В-сканирование) и цветное доплеровское картирование (ЦДК), согласно которым иной патологии не выявлено.

В сентябре 2022 г. пациентка вновь обратилась в институт глазных болезней, но уже с жалобами на дискомфорт в глазах, невозможность сконцентрировать внимание, нарушение зрения.

Со слов пациентки, в июне 2022 г. она перенесла COVID-19 легкой степени после вакцинации. Ранее в апреле 2022 г. ей была проведена иммунизация вакциной Pfizer/BioNTech (BNT162b2) против COVID-19. Данная вакцина представляет собой мРНК-вакцину, состоящую из модифицированной нуклеозидами мРНК, кодирующей мутантную форму белка шипа SARS-CoV-2, который инкапсулирован в липидные наночастицы.

Согласно утвержденным методическим рекомендациям иммунизация проводится в 2 этапа, где вторая доза вводится через 21 день после первой дозы. Пациентке был проведен полный цикл иммунизации к вирусу SARS-CoV-2. Поствакцинальный период протекал без значимых осложнений, однако пациентка отметила периодически возникающие боли в суставах рук и в глазах.

При повторном обращении было выявлено следующее.

Офтальмологический статус: Vis OD=0,3 sph–2,75D=1,0. Vis OS=0,3 sph–3,0D=1,0. ВГД: OD = 15 мм рт. ст., OS = 18 мм рт. ст.

Поле зрения OU – в пределах возрастной нормы.

При офтальмоскопии: OU – передний отрезок глазного яблока без патологических изменений. В стекловидном теле отмечают единичные плавающие помутнения в задних отделах стекловидного тела. На глазном дне: OU – диск зрительного нерва (ДЗН) миопически изменен, конусообразный, бледно-розового цвета, границы



слегка ступенчаты в назальной половине ДЗН, симметрично на обоих глазах. Макулярная зона без видимых патологических изменений, макулярный и фовеолярный рефлекс сохранены. На периферии единичные зоны диспигментации.

По данным оптической когерентной томографии сетчатки (Stratus OCT-3000, Germany) обоих глаз профиль фовеальной ямки сохранен, все слои сетчатки четко дифференцируются. Слой пигментного эпителия четкий, ровный. Пара- и перифовеально визуализируются региональные сосуды. Толщина сетчатки в пределах нормы, оптические срезы структурны, без видимой патологии в наружных и внутренних слоях. Толщина слоя ганглиозных клеток в пределах нормальных значений. На ОКТ

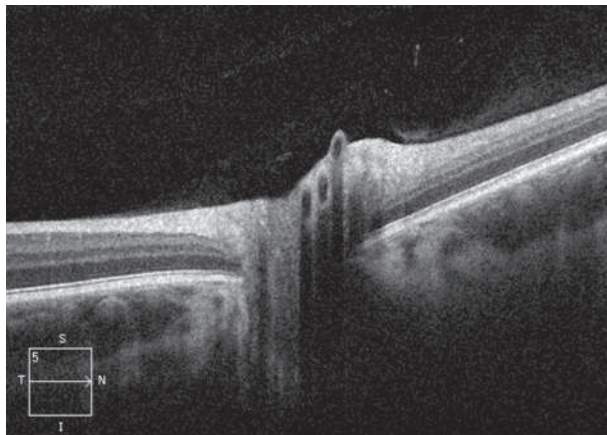


Рис. 1. Оптическая когерентная томография области ДЗН. Отслойка стекловидного тела с частичной тракцией сетчатки. Правый глаз

Fig. 1. Optical coherence tomography of the optic nerve disc region. Vitreous detachment with partial retinal traction. Right eye

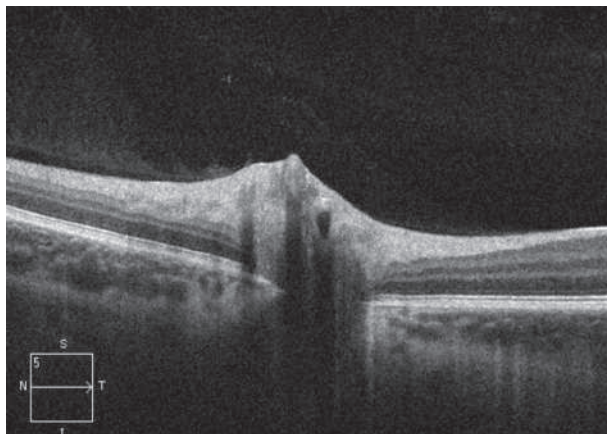


Рис. 2. Оптическая когерентная томография области ДЗН. Отслойка стекловидного тела с частичной тракцией сетчатки. Левый глаз

Fig. 2. Optical coherence tomography of the optic nerve disc region. Vitreous detachment with partial retinal traction. Left eye

ДЗН отмечается незначительная асимметрия по параметрам диска зрительного нерва, толщина слоя нервных волокон сетчатки (CHVC) в нижних секторах асимметрична, на верхней границе нормы, также отмечается незначительная асимметрия показателей отношения экскавации к диаметру ДЗН – OD и OS 0,43 и 0,29 соответственно.

Следует отметить, что на сканограммах по краю ДЗН имеется задняя отслойка стекловидного тела с частичной тракцией сетчатки обоих глаз (рис. 1, 2). На поперечных срезах перипапиллярно во внутренних слоях визуализируется гиперрефлективная зона без четких границ, что клинически соответствует офтальмоскопической картине глазного дна.

При ультразвуковом исследовании в В-режиме с серой шкалой с применением цветного доплеровского картирования (на многофункциональном УЗИ-сканере VOLUSON-E8) визуализировалась тотальная задняя отслойка СТ, образующая витреоретинальный блок (от области ДЗН к ЗОСТ тянется шварта) на обоих глазах, без образования фракционной отслойки сетчатки и с единичными фракционно плавающими мелкодисперсными помутнениями в стекловидном теле (рис. 3, 4). При проведении ЦДК отмечается снижение систолической и диастолической линейных скоростей кровотока с одномоментным повышением индекса периферического сопротивления в обоих глазах.

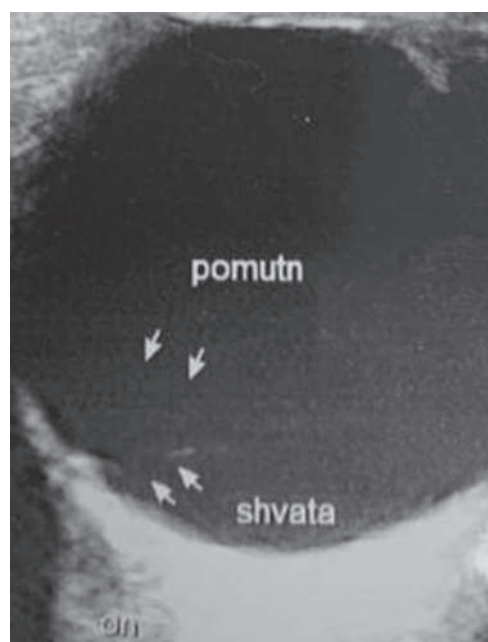


Рис. 3. Серошкальное В-сканирование. Шварта, тянущаяся от области диска зрительного нерва, и задняя отслойка стекловидного тела (отмечено стрелками). Правый глаз
Fig. 3. Seroscale B-scan. A mooring line extending from the area of the optic nerve disc and a posterior detachment of the vitreous body (marked with arrows). Right eye



Рис. 4. Серошкальное В-сканирование. Шварта, тянущаяся от области диска зрительного нерва, и задняя отслойка стекловидного тела (отмечено стрелками). Левый глаз
Fig. 4. Seroscale B-scan. A mooring line extending from the area of the optic nerve disc and a posterior detachment of the vitreous body (marked with arrows). Left eye



■ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что пациенты, перенесшие COVID-19 различной степени тяжести, выздоравливают в течение нескольких недель после перенесенной вирусной инфекции. У ряда пациентов на протяжении длительного времени после выздоровления симптомы со стороны дыхательной, нервной, сердечно-сосудистой и иных систем организма могут как сохраняться, так и впервые возникать или рецидивировать в отдаленном периоде. Людей с этим заболеванием иногда называют «дальнобойщиками» [3]. В соответствии с рекомендациями UK NICE пост-COVID-19 определяется как продолжающееся симптоматическое течение COVID-19 у тех, у кого еще сохраняются симптомы в течение 4–12 недель после острого периода заболевания, в то время как понятие «пост-COVID-19-синдром» используется в отношении тех, у которых симптомы сохраняются более 12 недель после появления первых симптомов [4].

Термин «длительный COVID» используется с мая 2020 г. [5] в отношении тех пациентов, у которых симптомы сохраняются после окончания острой фазы заболевания.

Сложилась ситуация, когда врачи разных специальностей сталкиваются с клиническими проявлениями как острого, так и длительного течения инфекции. В свою очередь, функциональные ограничения, связанные с коронавирусной инфекцией, являются проявлением post-COVID-19 или long-COVID-19 синдромов, которые обуславливают появление и прогрессирование сопутствующих заболеваний, что в свою очередь увеличивает риск смертности при сосудистых, хронических системных заболеваниях. Офтальмопатология при данном состоянии описана довольно скудно, поскольку, как правило, по значимости отступает на второй план по сравнению с тяжелым, нередко полиорганным поражением, которое может привести к инвалидизации, а иногда и к смерти пациента.

Учитывая то, что вены и артерии сосудистой оболочки глаза имеют широкую разветвленность, из-за чего ток крови в них недостаточно высок, это способствует задержке микробов, вирусов и других патологических агентов. После перенесенного ранее воспаления в организме остаются так называемые клетки памяти – долгоживущие Т- и В-лимфоциты, которые длительно персистируют в стекловидном теле, радужке и сосудистой оболочке. Эти клетки несут информацию о ранее индуцированной вирусным или иным агентом воспалительной реакции и формируют иммунный ответ при повторном контакте с ним, то есть запускают каскад реакций, направленных на элиминацию патогена. Также «клетки памяти» могут участвовать и в повторном возникновении воспалительного процесса с развитием аутоиммунного ответа в виде рецидива увеита. В основе его лежат следующие механизмы: 1) анамнестический иммунный ответ при повторной встрече с патогеном; 2) адъювант-/поликлональная активация В-лимфоцитов глаза с последующим внеглазным иммунным ответом; 3) сама аутоиммунная внутриглазная воспалительная реакция в виде реакции замедленного типа с отложением иммунных комплексов, присутствующих в водянистой влаге глаза [6]. Помимо этого, коронавирус может привести к внутриглазному воспалению и витреиту [7].

В литературе есть данные о случаях первичного развития увеита после применения вакцин против вируса гриппа, герпеса, кори, паротита, ветряной оспы [8].

Обсуждается несколько возможных механизмов, лежащих в основе развития поствакцинального увеита. Ранее Fraunfelder F.W. при изучении вакцины против гепатита было высказано предположение о том, что реакция гиперчувствительности

замедленного типа и отложение иммунного комплекса после вакцинации приводят к увеиту [9]. Авторы также отдельную роль в иммунологическом процессе отвели адъювантам. Агирре и соавт. сообщалось об увеальной реакции у собак после вакцинации собачьим аденовирусом 1, которая, как было установлено, является реакцией гиперчувствительности III типа с участием комплексов антиген – антитело, присутствующих в водянистой влаге [10].

Учитывая ранее установленный факт, что РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в водянистой влаге человека и других тканях глаза, вероятно аналогичная воспалительная реакция, включающая отложение иммунного комплекса [11].

В случае вакцинации против COVID-19 вакциной Pfizer среди возможных причин поствакцинального увеита описан вариант индицирования вакциной секреции интерферона 1-го типа [12].

Авторы предположили, что мРНК-вакцины активируют молекулы, чувствительные к РНК, ответственные за ауторегуляцию иммунного ответа. Haseeb A.A. с соавт. [13] считают феномен отложения иммунного комплекса приоритетным механизмом развития увеита в случае вакцины от COVID-19. Для ослабления иммуностимулирующего потенциала в вакцинах используется модифицированное нуклеиновое основание N1-метилпсевдоуридин [14], но пока данных о степени его влияния на развитие увеита недостаточно.

Описанный нами клинический случай подтверждает результаты проведенного в Японии многоцентрового исследования, которое продемонстрировало высокую частоту задних увеитов, возникающих после вакцинации против COVID-19 [15].

В использованной нами литературе есть много сообщений об осложнениях после вакцинации. Учитывая все вышеизложенное – анамнез, результаты диагностических исследований, жалобы, можно предположить, что имеющаяся клиническая картина структурно-функциональных нарушений органа зрения возникла после перенесенной коронавирусной инфекции или вакцинации.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя данный клинический случай, можно предположить, что вакцинация послужила индуктором внутриглазного воспаления с развитием субклинического увеита, поскольку вакцина представляет собой вируснесущую субстанцию, способную индуцировать иммунный ответ в организме человека и как осложнение вызвать воспалительную реакцию. С другой стороны, данная клиническая картина может быть следствием как самой перенесенной коронавирусной инфекции, так и вирусопосредованного неспецифического латентного аутоиммунного процесса, где органом-мишенью стало стекловидное тело. Однако абсолютных оснований для вывода о причинно-следственной связи нет. Все описанное нами носит предположительный характер.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sen M., Honavar S.G. After the Storm: Ophthalmic Manifestations of COVID-19 Vaccines. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(12):3398–3420. doi: 10.4103/ijo.IJO_2824_21
2. Kim D.H., Hsu D., Li Y., Sulewski M.E. Cataracts in setting of multisystem inflammation after COVID-19 vaccination. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2022;27:101654. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101654



3. Rubin R. As Their Numbers Grow Covid-19 "Long Haulers" Stump Experts. *JAMA*. 2020;324:1381–1383.
4. National Institute for Health and Care Excellence; SIGN. *Royal College of General Practitioners COVID-19 Guideline Scope: Management of the Long-Term Effects of COVID-19*. NICE: London, UK. 2020:1–7.
5. Mahase E. Long covid could be four different syndromes, review suggests. *BMJ*. 2020;14;371:m3981. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3981>
6. Ermakova N.A. Pathogenesis of uveitis. *RMZH Klinicheskaya oftalmologiya*. 2003;4(4):141. (in Russian)
7. Obaid N., Zulfiqar R., Khan A. Covid-19 association with anterior uveitis (post-covid acute anterior uveitis). *J Pak Med Assoc*. 2022;72(8):1642–1644. doi: 10.47391/JPMA.3303
8. Krichevskaia G.I., Katargina L.A. Viral and non-viral infections in the etiopathogenesis of uveitis. *Vestnik Oftalmologii*. 2020;136(1):124–129. doi: 10.17116/oftalma2020136011124. (in Russian)
9. Fraunfelder F.W., Suhler E.B., Fraunfelder F.T. Hepatitis B vaccine and uveitis: An emerging hypothesis suggested by review of 32 case reports. *Cutan. Ocul. Toxicol*. 2010;29:26–29. doi: 10.3109/15569520903427717
10. Aguirre G., Carmichael L., Bistner S. Corneal endothelium in viral induced anterior uveitis. Ultrastructural changes following canine adenovirus type 1 infection. *Arch. Ophthalmol*. 1975;93:219–224. doi: 10.1001/archoph.1975.01010020227012
11. Koo E.H., Eghrari A.O., Dzhaber D., Shah A., Fout E., Dubovy S., Maestre-Mesa J., Miller D. Presence of SARS-CoV-2 Viral RNA in Aqueous Humor of Asymptomatic Individuals. *Am. J. Ophthalmol*. 2021;230:151–155. doi: 10.1016/j.ajo.2021.05.008
12. Rabinovitch T., Ben-Arie-Weintrob Y., Hareuveni-Blum T., Shaer B., Vishnevskia-Dai V., Shulman S., Newman H., Biadsky M., Masarwa D., Fischer N. Uveitis following the BNT162b2 mRNA vaccination against SARS-CoV-2 infection: A possible association. *Retina*. 2021;41:2462–2471. doi: 10.1097/IAE.0000000000003277
13. Haseeb A.A., Solyman O., Abushanab M.M., Abo Obaia A.S., Elhusseiny A.M. Ocular Complications Following Vaccination for COVID-19: A One-Year Retrospective. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(2):342. doi: 10.3390/vaccines10020342
14. Nance K.D., Meier J.L. Modifications in an Emergency: The Role of N1-Methylpseudouridine in COVID-19 Vaccines. *ACS Cent. Sci*. 2021;7:748–756. doi: 10.1021/acscentsci.1c00197
15. Yasaka Y., Hasegawa E., Keino H., Usui Y., Maruyama K., Yamamoto Y., Kaburaki T., Iwata D., Takeuchi M., Kusuhara S., Takase H., Nagata K., Yanai R., Kaneko Y., Iwahashi C., Fukushima A., Ohguro N., Sonoda K.H.; JOIS Uveitis Survey Working Group. A multicenter study of ocular inflammation after COVID-19 vaccination. *Jpn J Ophthalmol*. 2023;67(1):14–21. doi: 10.1007/s10384