

DOI: <https://doi.org/10.17816/OV569005>

Научная статья



Динамика показателей ретиальной перфузии у пациентов с постковидным синдромом

В.А. Тургель¹, С.Н. Тульцева²¹ Клиника «Офтакон», Санкт-Петербург, Россия;² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Особой проблемой настоящего времени является реабилитация пациентов, ранее перенёвших коронавирусную инфекцию (COVID-19), а также лечение пациентов с постковидным синдромом. Длительное время после перенесённого COVID-19 пациенты могут предъявлять жалобы, включая и изменение качества зрения. По одной из версий это может быть обусловлено длительно персистирующими микроциркуляторными изменениями в сетчатке.

Цель — оценить изменение показателей ретиальной микроциркуляции в динамике у пациентов с постковидным синдромом и оценить связь данных показателей со зрительными функциями.

Материалы и методы. Был отобран 41 пациент (82 глаза), которых разделили на группы в зависимости от степени тяжести COVID-19: лёгкая, средней тяжести и тяжёлая. В контрольную группу вошло 13 человека (26 глаз), не переносивших на момент обследования COVID-19. Всем пациентам проводилось офтальмологическое обследование, включая исследование остроты зрения с низким контрастом и оптическую когерентную томографию-ангиографию. Исследовалась плотность сосудов (VD) в пределах поверхностного капиллярного сплетения (SCP), глубокого капиллярного сплетения (DCP) и радиальных перипапиллярных капилляров (RPC). Измерены следующие структурные показатели: толщина сетчатки, толщина слоя нервных волокон сетчатки и толщина комплекса ганглионарных клеток. Обследование проводилось дважды всем пациентам: через 6 нед. после перенесённой коронавирусной инфекции и через 27 нед. (6 мес. после первого визита).

Результаты. У пациентов со средней тяжести и тяжёлым течением коронавирусной инфекцией отмечено значимое снижение низкоконтрастной остроты зрения в сравнении с группой контроля на первом визите ($p < 0,001$ в обоих случаях), которая полностью восстановилась ко второму визиту. В этой же группе пациентов отмечалось значимое снижение VD SCP ($p < 0,001$) и VD DCP ($p < 0,001$) относительно группы контроля и эти показатели выражено уменьшились на втором визите ($p < 0,001$ в обоих случаях). В группе пациентов с течением заболевания средней тяжести так же отмечено снижение VD SCP и VD DCP относительно контрольной группы ($p < 0,001$ в обоих случаях), при этом показатели оставались стабильными в течение 6 мес., наблюдения ($p = 0,082$). Со стороны VD RPC и основных морфометрических показателей достоверных изменений за 6 мес. наблюдения не выявлено.

Заключение. У пациентов со средней тяжести и тяжёлым течением коронавирусной инфекции значительно снижена контрастная чувствительность, которая носит временный характер и полностью восстанавливается через 6 мес. У пациентов с тяжёлым течением COVID-19 отмечена отрицательная динамика показателей перфузии сетчатки в течение 6 мес. как в глубоком, так и в поверхностном капиллярном сплетении. Пациенты с постковидным синдромом, либо перенёвшие COVID-19 и предъявляющие жалобы со стороны органа зрения, нуждаются в углублённом офтальмологическом обследовании с применением оптической когерентной томографии-ангиографии и возможным привлечением смежных специалистов.

Ключевые слова: COVID-19; коронавирусная инфекция; постковидный синдром; лонг-ковид; оптическая когерентная томография-ангиография; поверхностное капиллярное сплетение сетчатки; глубокое капиллярное сплетение сетчатки; радиальные перипапиллярные капилляры.

Как цитировать:

Тургель В.А., Тульцева С.Н. Динамика показателей ретиальной перфузии у пациентов с постковидным синдромом // Офтальмологические ведомости. 2023. Т. 16. № 3. С. 53–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV569005>

DOI: <https://doi.org/10.17816/OV569005>

Research Article

Dynamics of retinal perfusion parameters in patients with post-COVID syndrome

Vadim A. Turgel¹, Svetlana N. Tultseva²

¹ Oftacon Clinic, Saint Petersburg, Russia;

² Academician I.P. Pavlov First State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: A major current health issue is the rehabilitation of patients who previously had a coronavirus infection (COVID-19), as well as the treatment of patients with post-COVID syndrome. For a long time after COVID-19, patients may have complaints, including vision-related ones. One of the theories is that this may be due to long-term persistent microcirculatory retinal changes.

AIM: To assess the long-term dynamics of retinal microcirculation changes in patients with post-COVID syndrome and to evaluate the relationship of these parameters with visual functions.

MATERIALS AND METHODS: The main group consisting of 41 patients (82 eyes) was divided into groups depending on the severity of COVID-19: mild, moderate and severe. The control group included 13 people (26 eyes) who did not have COVID-19 to the time of the examination. All patients underwent an ophthalmological examination, including low-contrast visual acuity testing and optical coherence tomography-angiography. Vessel density (VD) was examined within the superficial capillary plexus (SCP), deep capillary plexus (DCP), and radial peripapillary capillaries (RPC). The following structural indicators were also measured: the retinal thickness, the retinal nerve fiber layer thickness and the ganglion cell complex. All patients were examined twice: 6 weeks after COVID-19 and in 27 weeks (6 months after the first visit).

RESULTS: Patients who went through moderately severe and severe COVID-19 showed a significant decrease in low-contrast visual acuity in comparison to the control group at Visit 1 ($p < .001$ in both cases), which totally recovered to the Visit 2. In the same group of patients, there was a significant decrease in VD SCP ($p < .001$) and VD DCP ($p < .001$) in comparison to the control group, and these parameters significantly decreased at visit 2 ($p < .001$ in both cases). In the group of patients with moderate COVID-19, there was also a decrease in VD SCP and VD DCP in comparison to the control group ($p < .001$ in both cases), while the indicators remained stable during 6 months of follow-up ($p = .082$). There were no significant changes in VD RPC and main morphometric parameters during 6 months of follow-up.

CONCLUSIONS: In patients with COVID-19 from moderate severity to severe, there is a significant decrease in contrast sensitivity, which is temporary and fully recovers after 6 months. In patients with severe COVID-19, there was a negative dynamic of retinal perfusion during 6 months, both in deep and superficial capillary plexuses. Patients with post-COVID syndrome, or those who have had COVID-19 and present with visual complaints, need a deep ophthalmological examination including optical coherence tomography-angiography, with a possible involvement of related specialists.

Keywords: COVID-19; coronavirus infection; post-COVID syndrome; long COVID; optical coherence tomography-angiography; retinal superficial capillary plexus of the retina; deep capillary plexus of the retina; radial peripapillary capillaries.

To cite this article:

Turgel VA, Tultseva SN. Dynamics of retinal perfusion parameters in patients with post-COVID syndrome. *Ophthalmology Reports*. 2023;16(3):53–62.

DOI: <https://doi.org/10.17816/OV569005>

Received: 03.09.2023

Accepted: 22.09.2023

Published: 29.09.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

За прошедшие несколько лет был достигнут порог коллективного иммунитета к новой коронавирусной инфекции (КИ, COVID-19), в результате чего отмечается снижение тяжести течения и уровня смертности от этой инфекции. Так, на 15-й встрече Комитета по чрезвычайным ситуациям (Emergency Committee) 5 мая 2023 г. принято решение, что новая КИ спустя 1221 день пандемии потеряла статус чрезвычайной ситуации в области здравоохранения (Public health emergency of international concern, PHEIC) [1]. В то же время подчеркивается, что уровень заболеваемости остаётся относительно высоким, вирус продолжает мутировать, увеличивая вирулентность, при этом сохраняется его тропность к эндотелию сосудов и возможность вызывать полиорганное поражение.

Особой проблемой настоящего времени является реабилитация пациентов, ранее перенёсших КИ, а также лечение пациентов с так называемым лонг-ковидом. Остаётся также важной проблема разработки программ восстановления пациентов с постковидным синдромом. На эти цели в федеральный бюджет Российской Федерации в 2023 г. дополнительно было выделено 117 млрд руб., а в 2024 г. — 121,7 млрд руб. [2].

В течение 3 мес. и более около 80 % пациентов, перенёсших КИ, отмечают более одного резидуального симптома [3]. Жалобы носят как временный, так и постоянный характер [4] и в основном связаны с проявлением нейрокognитивного дефицита и с декомпенсацией сердечно-сосудистых заболеваний [3, 5]. До 17 % пациентов после КИ в течение длительного периода времени предъявляют жалобы на ухудшение качества зрения [3, 6]. Чаще всего это связано с преходящим расстройством аккомодации. Более редкими, но при этом наиболее тяжёлыми являются жалобы, обусловленные ковид-ассоциированными изменениями роговицы, сетчатки и зрительного нерва.

В настоящее время выполнено всего два масштабных исследования, посвящённых изучению офтальмологических проявлений постковидного синдрома [3, 7]. Имеется предположение, что у ряда больных изменения сетчатки, возникшие в острый период КИ, продолжают прогрессировать, приводя к развитию клинически значимой её ишемии [8].

На сегодняшний день не существует общепринятой версии патогенеза изменений, встречающихся при постковидном синдроме [9]. Предполагается, что в основе патологических процессов может лежать как прямая нейротоксичность SARS-CoV-2 [10, 11] и его длительное персистирование в нервной ткани [12], так и опосредованные изменения в нервной ткани и тканях глаза [8, 13], связанные с хроническим нейровоспалением [14], «вялотекущей» аутоиммунной реакцией [15], а также эндотелиопатией [16].

Оценка качества и частоты встречаемости зрительных расстройств после КИ, изучение патогенетических основ

этого состояния, разработка алгоритмов обследования и медицинской помощи таким пациентам — одна из актуальных задач современной офтальмологии.

Цель исследования — оценить изменение показателей ретиальной микроциркуляции в динамике у пациентов с постковидным синдромом и связь данных показателей со зрительными функциями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с ноября 2021 г. по октябрь 2022 г. на кафедре офтальмологии с клиникой им. проф. Ю.С. Астахова ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова был обследован 41 пациент (82 глаза) после перенесённой КИ разной степени тяжести. Медианный возраст составил 59 лет (от 31 до 80 лет), из 41 пациента было 23 женщины. Группа контроля состояла из 13 здоровых добровольцев (26 глаз, медианный возраст 46 лет, 6 женщин).

Критерии включения в основную группу: перенесённая инфекция COVID-19 (подтверждённая методом ПЦР-мазка из ротоглотки) с давностью заболевания, не превышающей 12 нед. от появления первых симптомов.

Критерии исключения: возраст менее 18 лет; декомпенсированные на момент обследования системные заболевания; текущая беременность, период лактации; наличие в анамнезе офтальмологического заболевания или хирургического вмешательства; отклонение рефракции более чем на 5 дптр от эметропии и наличие астигматизма степенью более 2 дптр; признаки ретинопатии или выраженной ангиопатии на глазном дне.

Дополнительным критерием исключения пациентов из контрольной группы являлось вакцинирование от коронавирусной инфекции в срок до 6 мес., предшествовавших исследованию.

Пациенты основной группы были поделены на 3 подгруппы, в зависимости от степени тяжести перенесённой КИ, которая определялась лечащим врачом-терапевтом на основании действующей на момент диагностики инфекции версии временных методических клинических рекомендаций.

Все 4 группы оказались однородны по показателям распределения по полу, максимально скорректированной остроты зрения, внутриглазного давления. Единственный показатель, по которому группы значительно различались, — средний возраст пациентов (табл. 1).

Всем пациентам было выполнено стандартное офтальмологическое обследование, включающее оценку максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) с использованием ТСП-2000 (Торсон, Япония) с высоким (100 %) и с низким контрастом (5 %), тонометрию (тонометр iCare, Финляндия), биомикроскопию переднего отрезка и биомикроофтальмоскопию с линзами 60 D и 78 D. С целью оценки ретиальной микроциркуляции применялся томограф RTVue XR Avanti (скорость сканирования 26 000 А-сканов/с, разрешающая способность 5 мкм,

Таблица 1. Общая характеристика пациентов групп исследования и контрольной группы на первом визите
Table 1. General characteristics of patients of the study groups and the control group at the first visit

Критерий	Контроль	Реконвалесценты коронавирусной инфекции			p
		лёгкое течение (1-я группа)	средней тяжести (2-я группа)	тяжёлое течение (3-я группа)	
Пациенты (глаз)	13 (26)	14 (28)	16 (32)	11 (22)	0,217
Женщины	6 (46,0 %)	7 (50,0 %)	8 (50,0 %)	4 (36,4 %)	0,395
Возраст	46 [21; 58]	52,5 [32; 71]	59,3 [41; 73]	66,3 [37; 84]	0,002
Максимально корректированная острота зрения при низком контрасте	0,76 [0,5; 1,0]	0,79 [0,4; 1,0]	0,69 [0,3; 1,0]	0,65 [0,4; 1,0]	0,781
Максимально корректированная острота зрения при высоком контрасте	0,96 [0,8; 1,0]	0,98 [0,9; 1,2]	0,98 [0,8; 1,6]	0,96 [0,6; 1,2]	0,691
Внутриглазное давление, мм рт. ст.	16,5 [10; 19]	18,8 [9; 21]	17,2 [10; 20]	17,5 [9; 19]	0,364
Срок первого обследования, нед.	–	6 [1; 12]	7 [2; 12]	6 [1; 12]	0,380
Срок второго обследования, нед.	27 [24; 31]	28 [21; 30]	23 [23; 38]	29 [20; 41]	0,133

Примечание. Медиана [минимум; максимум]. Уровни значимости (p) указаны для критерия Манна – Уитни и теста хи-квадрат при биномиальном распределении.

длина волны 840 нм) с модулем ангиографии AngioVue (Optovue Inc., США).

Учитывая задачу исследования, определяющим методом являлась оптическая когерентная томография-ангиография (ОКТА) с оценкой структурных параметров сетчатки и зрительного нерва.

Морфометрические параметры диска зрительного нерва и комплекса ганглиозных клеток сетчатки (GCC) определяли с применением протоколов GCC и 3D disc ONH (3D disc Optic Nerve Head). Протокол GCC предназначен для измерения толщины выделенных трёх наружных слоёв сетчатки в макулярной зоне [слой нервных волокон сетчатки — (СНВС), слой ганглионарных клеток и внутренний плексиформный слой]. Параметрами карты GCC служат средняя толщина комплекса ганглиозных клеток всей области измерения, средняя толщина комплекса ганглиозных клеток над и под горизонтальным меридианом (соответственно верхняя и нижняя половины GCC), локальный объём статистически значимых потерь толщины GCC для всей области, измеряемой в процентах (фокальный коэффициент потери GCC); полный объём потерь толщины комплекса ганглиозных клеток для всей области, измеряемый в процентах (глобальный коэффициент потери GCC).

Для исследования макулярной области применяли режим сканирования HD AngioRetina 3 × 3 мм, включающий съёмку 304 В-сканов из 304 А-сканов каждый с удалением артефактов проекции AngioVue 3D Projection Artifact Removal.

Все измерения получены с использованием автоматической сегментации для поверхностного капиллярного сплетения (SCP), глубокого капиллярного сплетения (DCP) сетчатки и сплетения радиальных перипапиллярных капилляров (RPC).

Структурные и ангиографические показатели анализировались по 9 заданным программой секторам в соответствии со стандартом ETDRS. Плотность сосудов (VD) сплетения рассчитывалась суммарно со всех 9 секторов как для поверхностного (VD SCP), так и для глубокого (VD DCP) сплетения сетчатки.

Исследование плотности перипапиллярных радиальных капилляров выполнялось с использованием схожего протокола анализа диска зрительного нерва HD AngioDisc 4,5 × 4,5 мм. Анализ плотности сосудов проводился на уровне слоя нервных волокон сетчатки в пределах эллипсоидной кольцевой зоны. Внутренний диаметр этой зоны задаётся автоматически, охватывая область сканирования от 2000 мкм над внутренней пограничной мембраной до 150 мкм под ней в пределах края отверстия в мембране Бруха; наружный диаметр равноудалён от внутреннего на 750 мкм. Значения плотности радиальных перипапиллярных капилляров представлены по 9 секторам в соответствии с модифицированным стандартом Garway-Heath. Для сплетения радиальных перипапиллярных капилляров показатель плотности сосудов (VD RPC) рассчитывался суммарно во всех анализируемых секторах.

Всем пациентам обследование было проведено дважды — в день первого обследования и через 6 мес. после него. Первое исследование у всех пациентов в среднем было проведено на 6–7-й неделе после появления первых симптомов КИ, а второе исследование — на 23–29-й неделе. Объём исследований в первый и во второй визит был одинаковым.

Статистический анализ данных проводился с использованием IBM SPSS Statistics 23 версии. Все группы пациентов были однородными по составу, что подтвердилось с использованием рангового коэффициента Краскела – Уоллиса для четырёх несвязанных выборок. Оценка значимости различий между несвязанными выборками пациентов с разной степенью тяжести COVID-19 и группой контроля проводилась попарно с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни, а для оценки значимости изменений в связанных выборках применялся критерий Вилкоксона. Корреляции как между значениями внутри групп, так и между всеми значениями выявлялись с использованием рангового коэффициента корреляций Пирсона. Для описательной статистики использовался показатель медианы или среднего арифметического в сочетании с обозначениями минимума и максимума значений в пределах группы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период наблюдения в группе контроля не отмечено значимых изменений капиллярной перфузии ни в одном из изученных сплетений сетчатки. Медианная VD SCP на первом и на втором визите составила 52,4 и 51,7 ($p = 0,784$), а VD DCP — 52,1 и 52,3 ($p = 0,693$) соответственно.

В первой группе пациентов с лёгким течением КИ VD SCP в течение 6 мес. наблюдения статистически незначимо увеличилось с 51,5 до 52,4 ($p = 0,871$), медианная VD DCP также не имела явных отличий, составив 51,3 и 53,0 ($p = 0,585$) на первичном осмотре и на осмотре в динамике.

В группе пациентов, перенёсших КИ средней тяжести, было отмечено значимое снижение VD в глубоком капиллярном сплетении с 49,1 до 47,8 ($p = 0,019$) в течение 6 мес. наблюдения, однако при сопоставлении VD SCP в той же группе достоверных различий выявлено не было (47,3 на первом визите, 46,7 на втором визите, $p = 0,082$).

У пациентов с тяжёлым течением КИ отмечено достоверное снижение плотности как поверхностного, так глубокого капиллярного сплетения к 6 мес. наблюдения. Плотность капиллярной перфузии в поверхностном сплетении уменьшилась на 2,5 % с 42,0 до 41,1 ($p < 0,001$), в то время как в глубоком сплетении снизилась на 4,5 % — с 46,2 до 44,1 ($p < 0,001$).

Ни в одной из обследованных подгрупп не выявлено значимых различий в плотности сосудов радиального перипапиллярного капиллярного сплетения. В группе контроля VD RPC составили 61,7 и 61,2 ($p = 0,844$), на первом и втором визитах соответственно, в 1-й группе пациентов — 61,5 и 59,9 ($p = 0,180$), во 2-й группе — 61,1 и 60,8 ($p = 0,336$), в 3-й группе — 59,8 и 58,1 ($p = 0,417$) (табл. 2).

Плотность сосудов капиллярных сплетений сетчатки также имела значимые различия между подгруппами реконвалесцентов КИ тяжёлой, средней тяжести и группы контроля.

Во 2-й группе VD SCP на первом визите составила 47,3, что было значимо меньше, чем в группе контроля, где VD SCP было 52,4 ($p < 0,001$). На втором визите статистически значимые различия сохранились и составили 51,7 в группе контроля и 46,7 — во 2-й группе ($p < 0,001$). Показатели VD DCP также значимо различались между 2-й группой и группой контроля, как на первом (49,1 и 52,1, $p < 0,001$), так и на втором (47,8 и 52,3, $p < 0,001$) визите.

В 3-й группе различия так же выражены в оба визита. Отмечено уменьшение показателя VD SCP, который при первом визите составил 42,0 и 52,4, в 3-й и контрольной группах соответственно ($p < 0,001$), а ко второму

Таблица 2. Показатели плотности сосудов в капиллярных сплетениях сетчатки в группах наблюдения на первом и на втором визите

Table 2. Vessel density parameters in the retinal capillary plexuses in the groups at the first and the second visits

Группа наблюдения	Плотность сосудов поверхностного капиллярного сплетение (VD SCP)		p	Плотность сосудов глубокого капиллярного сплетение (VD DCP)		p	Плотность радиальных перипапиллярных капилляров (VD RPC)		p
	первый визит	второй визит		первый визит	второй визит		первый визит	второй визит	
Контроль	52,4 [39,1; 55,6]	51,7 [37,4; 56,1]	0,784	52,1 [41,7; 56,5]	52,3 [40,8; 57,8]	0,693	61,7 [56,3; 65,5]	61,2 [55,8; 66,1]	0,844
1-я группа	51,5 [36,5; 55,1]	52,4 [39,4; 55,1]	0,871	51,3 [44,8; 53,6]	53,0 [38,5; 56,7]	0,585	60,5 [57,1; 64,6]	59,9 [53,3; 62,4]	0,180
2-я группа	47,3 [38,2; 54,1]	46,7 [38,0; 53,8]	0,082	49,1 [40,2; 59,6]	47,8 [40,4; 59,8]	0,019	61,1 [56,4; 65,5]	60,8 [55,7; 69,0]	0,336
3-я группа	42,0 [34,5; 50,0]	41,1 [34,6; 50,8]	<0,001	46,2 [36,4; 56,4]	44,1 [36,2; 56,1]	<0,001	59,8 [52,6; 64,4]	58,1 [51,5; 58,8]	0,417

Примечание. Медиана [минимум; максимум]. Уровни значимости (p) указаны для критерия Вилкоксона. 1, 2 и 3-я группы наблюдения — группы пациентов с лёгким, средней тяжести и тяжёлым течением соответственно.

Таблица 3. Основные морфометрические параметры сетчатки и зрительного нерва в группах наблюдения на первом и на втором визите**Table 3.** Main morphometric parameters of the retina and optic nerve in the groups at the first and the second visits

Группа наблюдения	Толщина макулы в центре		<i>p</i>	Толщина слоя нервных волокон сетчатки перипапиллярно		<i>p</i>	Толщина комплекса ганглионарных клеток		<i>p</i>
	первый визит	второй визит		первый визит	второй визит		первый визит	второй визит	
Контроль	260,0 [231; 291]	258,5 [231; 293]	0,871	49,6 [38,1; 50,1]	52,4 [41,5; 53,2]	0,521	98,4 [80; 114]	97,2 [80; 113]	0,892
1-я группа	263,5 [229; 300]	262,0 [230; 306]	0,594	50,8 [44,8; 53,6]	50,8 [44,2; 56,7]	0,905	96,7 [82; 125]	99,0 [78; 124]	0,815
2-я группа	261,5 [221; 285]	260,5 [221; 284]	0,613	49,4 [40,2; 59,6]	50,1 [40,4; 59,8]	0,854	94,3 [79; 119]	96,2 [81; 119]	0,798
3-я группа	258,5 [224; 286]	256,0 [223; 284]	0,577	47,2 [36,4; 56,4]	45,1 [36,2; 56,1]	0,360	97,3 [82; 120]	96,9 [82; 121]	0,514

Примечание. Медиана [минимум; максимум]. Уровни значимости (*p*) указаны для критерия Вилкоксона. 1, 2 и 3-я группы наблюдения — группы пациентов с лёгким, средней тяжести и тяжёлым течением заболевания соответственно.

Таблица 4. Показатели зрительных функций в группах наблюдения на первом и на втором визите**Table 4.** Visual functions in the groups at the first and the second visits

Группа	МКОЗ при высоком контрасте		<i>p</i>	МКОЗ при низком контрасте		<i>p</i>
	первый визит	второй визит		первый визит	второй визит	
Контроль	0,96 [0,8; 1,0]	0,98 [0,8; 1,0]	0,813	0,76 [0,5; 1,0]	0,74 [0,4; 1,0]	0,096
1 группа	0,98 [0,9; 1,2]	0,99 [0,9; 1,6]	0,890	0,79 [0,4; 1,0]	0,77 [0,5; 1,0]	0,451
2 группа	0,98 [0,8; 1,6]	1,03 [0,9; 1,6]	0,761	0,69 [0,3; 1,0]	0,75 [0,3; 1,0]	0,177
3 группа	0,96 [0,6; 1,2]	1,01 [0,8; 1,2]	0,569	0,65 [0,4; 1,0]	0,72 [0,3; 1,0]	0,024

Примечание. Медиана [минимум; максимум]. Уровни значимости (*p*) указаны для критерия Вилкоксона. 1, 2 и 3-я группы наблюдения — группы пациентов с лёгким, средней тяжести и тяжёлым течением заболевания соответственно.

визиту — 41,1 и 51,7 ($p < 0,001$). Показатель VD DCP также был значимо меньше и в первый (46,2 и 52,1, $p < 0,001$) и во второй визит (44,1 и 52,3, $p < 0,001$).

Между значением VD 1-й группы и группы контроля значимых различий не отмечено ни в первый, ни во второй визиты. Показатели VD RPC не имели значимых отличий между всеми 4 группами в течение всего периода наблюдения.

При сопоставлении ассоциированных морфометрических показателей сетчатки и зрительного нерва значимых отличий между первым и вторым визитом не выявлено ни в одной из групп.

Однако при сопоставлении показателя толщины слоя нервных волокон сетчатки между группами отмечена значимая разница между группой пациентов с тяжёлым течением КИ и группой контроля как в первый (47,2 и 49,6 мкм, $p = 0,046$), так и во второй визит (45,1 и 52,4 мкм, $p < 0,001$) (табл. 3).

При оценке зрительных функций пациентов разных групп значимые отличия были выявлены для показателя остроты зрения с низким контрастом между пациентами 2-й и 3-й групп и группой контроля на первом визите (0,65 и 0,76, $p < 0,001$ и 0,69 и 0,76, $p < 0,001$ соответственно), но не на втором визите.

При сравнении МКОЗ при низком контрасте в динамике в 3-й группе было отмечено значимое увеличение показателя с 0,65 до 0,72 ($p = 0,024$) (табл. 4).

Корреляций между показателями МКОЗ при высоком и низком контрасте и показателями VD SCP и DCP не выявлено, за исключением умеренной корреляции между МКОЗ при низком контрасте и VD DCP в группе пациентов с тяжёлым течением КИ, отмеченной только на первом визите ($K = 0,424$, $p = 0,012$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной мишенью при коронавирусной инфекции является респираторный тракт. Учитывая тропность вируса к рецепторам АПФ, другими органами-мишенями являются центральная и периферическая нервная система, а также сердечно-сосудистая система и иные органы, включая орган зрения [17].

Период восстановления после новой коронавирусной инфекции занимает 4–6 мес. и более [18]. Около 69 % больных в течение этого периода могут отмечать жалобы неврологического характера, включающие слабость, «туман в голове» («brain fog»), нарушение памяти, концентрации внимания и нарушение качества зрения [19, 20].

При обследовании таких пациентов в 30 % случаев эти жалобы подтверждаются объективными структурными изменениями различных органов и систем [18].

Зрительные расстройства во многих случаях оказываются связанными с расстройствами вегетативной иннервации глазного яблока и носят, как правило, обратимый характер. Так, в нашем исследовании при измерении остроты зрения с низким контрастом у пациентов с тяжёлым и средней тяжести течением COVID-19 показатели зрительной функции были значимо меньше, чем в группе контроля, однако фактически не отличались между собой во время второго осмотра спустя 6 мес. Исследование низкоконтрастной остроты зрения является важной частью офтальмологического осмотра, особенно при сохранной высококонтрастной МКОЗ, поскольку может отражать снижение качества зрения и объяснять глазные жалобы у ряда пациентов.

В нашем исследовании было отмечено, что пациенты, перенёсшие COVID-19 тяжёлой степени, имеют выраженное уменьшение плотности сосудов в наружном и глубоком капиллярных сплетениях сетчатки в сравнении с группой здоровых добровольцев. Эти изменения не только сохранялись в течение 6 мес., но и стали более выраженными в сравнении с результатами первичного обследования. Полученные данные полностью согласуются с аналогичным исследованием М. Abrishami и соавт. [21], в котором у пациентов, госпитализированных по поводу КИ, отмечено выраженное снижение плотности капилляров обоих ретинальных сплетений в течение 3 мес. наблюдения. В исследованиях S. Banderas García и соавт. [22] и V. Bilbao-Malavé и соавт. [23] также отмечено значимое снижение перфузии в течение 8 и 6 мес. соответственно, однако прогрессирования микроциркуляторных нарушений не отмечено. Возможно, это связано с несоответствующими критериями включения пациентов в основную группу, различным сроком динамического наблюдения и разной величиной выборок.

В ходе нашего исследования установлено значимое истончение СНВС у пациентов, перенёсших COVID-19 в тяжёлой форме, в сравнении с группой контроля и с группой пациентов с лёгким течением КИ. В настоящее время объяснить полученные данные представляется затруднительным в связи с малой выборкой пациентов данной группы и отсутствием корреляций между толщиной СНВС и плотностью радиальных перипапиллярных капилляров. Похожие результаты были получены в исследовании E. Dağ Şeker и соавт. [13], где уменьшение толщины перипапиллярного СНВС сохранялось у пациентов после перенесённой КИ в течение 12 мес. без отрицательной динамики. Особенностью проведённой работы являлось также исследование толщины СНВС в макулярной области, которая также демонстрировала уменьшение в сравнении с контрольной группой в течение всего срока наблюдения. Авторы выдвинули гипотезу вторичного структурного истончения, ассоциированного с уменьшением перфузии

в поверхностных капиллярах сетчатки, однако в нашем исследовании подтвердить данную гипотезу не представлялось возможным в связи с особенностями используемого ОКТА, программное обеспечение которого не способно измерить отдельно толщину СНВС в макулярной области, выделив её из ГСС.

У пациентов, перенёсших КИ средней степени тяжести, отмечено значимое уменьшение плотности сосудов поверхностного и глубокого капиллярного сплетения в сравнении с группой контроля, которое сохранялось без значимой динамики и через 6 мес. наблюдения. Аналогичные данные были получены и в исследовании S. Banderas García и соавт. [22], которые отмечали столь же выраженное стабильное снижение перфузии у пациентов с COVID-19 средней тяжести в течение 8 мес. наблюдения. В других исследованиях в основной группе пациенты с тяжёлым и средней тяжести течением не рассматривались отдельно, а анализировались вместе.

Основными предположительными причинами персистирования и в тяжёлых случаях прогрессирования ишемии сетчатки являются продолжительное снижение перфузионного давления сетчатки и сохраняющееся вялотекущее нейровоспаление [14].

На основании полученных в исследовании данных в план обследования пациентов, перенёсших КИ, необходимо включать дополнительные диагностические мероприятия — исследование остроты зрения с низким контрастом (5 %) и ОКТА сетчатки с определением плотности сосудов SCP и DCP. Кроме того, полученные результаты наводят на мысль о необходимости изучения эффективности ряда местных и системных препаратов, способных улучшить перфузию сетчатки, и с этой же целью в ряде случаев может потребоваться привлечение смежных специалистов (невролог, кардиолог).

Учитывая предполагаемый патогенез наблюдаемых процессов, в качестве лечения возможно рассмотреть применение местных нестероидных противовоспалительных препаратов (бромфенак, индометацин), ограниченные данные об эффективном применении которых уже имеются при COVID-ассоциированных зрительных нарушениях [24].

Другим направлением терапевтического воздействия могут стать эндотелиопротекторы, в частности, гепариноид сулодексид [25]. Применение сулодексида у пациентов с постковидным синдромом показало положительный эффект на функции эндотелия, а также приводило к уменьшению симптомов (слабости, одышки, болей в груди, ощущение сердцебиения) при высоком профиле безопасности препарата в клинических дозировках [26, 27].

ВЫВОДЫ

В результате исследования можно сделать следующие выводы:

1) у пациентов со средней тяжести и тяжёлым течением COVID-19 имеется значительное снижение контрастной

чувствительности, которое носит временный характер и полностью восстанавливается через 6 мес.;

2) у пациентов с COVID-19 средней тяжести отмечена отрицательная динамика показателей перфузии сетчатки в течение 6 мес. как в глубоком, так и в поверхностном капиллярных сплетениях;

3) у пациентов со средней тяжести течением COVID-19 отмечалось снижение перфузии в поверхностном и глубоком капиллярных сплетениях, и данные изменения оставались стабильными в течение всего срока наблюдения;

4) пациенты с постковидным синдромом, либо перенёвшие COVID-19 и предъявляющие жалобы со стороны органа зрения, нуждаются в глубоком офтальмологическом обследовании с применением ОКТА и возможным привлечением смежных специалистов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: В.А. Тургель — сбор и обработка материала, анализ полученных данных, обзор литературы; С.Н. Тульцева — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, обзор литературы.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Contribution of each author: V.A. Turgel — collection and processing of material, analysis of the data obtained, literature review; S.N. Tultseva — concept and design of the study, collection and processing of material, analysis of the data obtained, literature review.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- World Health Organization. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic [дата обращения: 03.09.2023]. Режим доступа: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)
- Гарант.Ру. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 30 января 2023 г. № 31-2/И/2-1287 «О формировании и экономическом обосновании территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023–2025 годы» [дата обращения: 03.09.2023]. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/406175295/>
- Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11, No. 1. ID 6144. DOI: 10.1038/s41598-021-95565-8
- Fernández-de-Las-Peñas C., Florencio L.L., Gómez-Mayordomo V., et al. Proposed integrative model for post-COVID symptoms // *Diabetes Metab Syndr*. 2021. Vol. 15, No. 4. ID102159. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.05.032
- Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V., et al. Defining Post-COVID symptoms (Post-acute COVID, long COVID, persistent Post-COVID): An integrative classification // *Int J Environ Res Public Health*. 2021. Vol. 18, No. 5. ID 2621. DOI: 10.3390/ijerph18052621
- Kamal M., Abo Omirah M., Hussein A., Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations // *Int J Clin Pract*. 2021. Vol. 75, No. 3. ID e13746. DOI: 10.1111/ijcp.13746
- Abdel-Gawad M., Zaghloul M.S., Abd-Elsalam S., et al. Post-COVID-19 Syndrome clinical manifestations: A systematic review // *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2022. Vol. 21, No. 2. P. 115–120. DOI: 10.2174/1871523021666220328115818
- Jadali Z., Jalil A.T. Long COVID and ophthalmology: New insights into underlying disease mechanisms // *Taiwan J Ophthalmol*. 2022. Vol. 12, No. 4. P. 499–500. DOI: 10.4103/2211-5056.354536
- Castanares-Zapatero D., Chalou P., Kohn L., et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review // *Ann Med*. 2022. Vol. 54, No. 1. P. 1473–1487. DOI: 10.1080/07853890.2022.2076901
- Bitirgen G., Korkmaz C., Zamani A., et al. Corneal confocal microscopy identifies corneal nerve fibre loss and increased dendritic cells in patients with long COVID // *Br J Ophthalmol*. 2022. Vol. 106, No. 12. P. 1635–1641. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2021-319450
- Balcom E.F., Nath A., Power C. Acute and chronic neurological disorders in COVID-19: potential mechanisms of disease // *Brain*. 2021. Vol. 144, No. 12. P. 3576–3588. DOI: 10.1093/brain/awab302

12. de Melo G.D., Lazarini F., Levallois S., et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters // *Sci Transl Med*. 2021. Vol. 13, No. 596. ID eabf8396. DOI: 10.1126/scitranslmed.abf8396
13. Dağ Şeker E., Erbahçeci Timur İ.E. Assessment of early and long-COVID related retinal neurodegeneration with optical coherence tomography // *Int Ophthalmol*. 2023. Vol. 43. P. 2073–2081. DOI: 10.1007/s10792-022-02607-9
14. Yong S.J. Persistent brainstem dysfunction in long-COVID: a hypothesis // *ACS Chem Neurosci*. 2021. Vol. 12, No. 4. P. 573–580. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00793
15. de Erausquin G.A., Snyder H., Carrillo M., et al. The chronic neuropsychiatric sequelae of COVID-19: the need for a prospective study of viral impact on brain functioning // *Alzheimers Dement*. 2021. Vol. 17, No. 6. P. 1056–1065. DOI: 10.1002/alz.12255
16. Castanares-Zapatero D.K., Dauvrin M., Detollenaere J., et al. Long COVID: pathophysiology — epidemiology and patient needs. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg–Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé, 2021.
17. Moslehi N., Jahromy M.H., Ashrafi P., et al. Multi-organ system involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A mega review // *J Family Med Prim Care*. 2022. Vol. 11, No. 9. P. 5014–5023. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1570_21
18. Stefanou M.I., Palaiodimos L., Bakola E., et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review // *Ther Adv Chronic Dis*. 2022. Vol. 13. ID 20406223221076890. DOI: 10.1177/20406223221076890
19. Barizien N., Le Guen M., Russel S., et al. Clinical characterization of dysautonomia in long COVID-19 patients // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11. ID 14042. DOI: 10.1038/s41598-021-93546-5
20. Roberts K.A., Colley L., Agbaedeng T.A., et al. Vascular manifestations of COVID-19 — thromboembolism and microvascular dysfunction // *Front Cardiovasc Med*. 2020. Vol. 7. ID 598400. DOI: 10.3389/fcvm.2020.598400
21. Abrishami M., Hassanpour K., Hosseini S., et al. Macular vessel density reduction in patients recovered from COVID-19: a longitudinal optical coherence tomography angiography study // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022. Vol. 260. P. 771–779. DOI: 10.1007/s00417-021-05429-0
22. Banderas García S., Aragón D., Azarfane B., et al. Persistent reduction of retinal microvascular vessel density in patients with moderate and severe COVID-19 disease // *BMJ Open Ophthalmol*. 2022. Vol. 7, No. 1. ID e000867. DOI: 10.1136/bmjophth-2021-000867
23. Bilbao-Malavé V., González-Zamora J., Saenz de Viteri M., et al. Persistent retinal microvascular impairment in COVID-19 bilateral pneumonia at 6-months follow-up Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography // *Biomedicines*. 2021. Vol. 9, No. 5. ID 502. DOI: 10.3390/biomedicines9050502
24. Pace J.L., Richard D., Khachik A., et al. Ophthalmic presentations and manifestations of COVID-19: A systematic review of global observations // *Cureus*. 2023. Vol. 15, No. 6. ID e40695. DOI: 10.7759/cureus.40695
25. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Слиецанс А.А., Волотова Е.В. Эндотелиопротекторы — новый класс фармакологических препаратов // *Вестник РАМН*. 2012. № 7. С. 50–57.
26. Андожская Ю.С. Возможности высокочастотной ультразвуковой доплерографии в оценке микроциркуляторных расстройств у больных сердечно-сосудистого профиля, перенёсших COVID-19 // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2021. Т. 20, № 4. С. 101–105. DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-101-105
27. Charfeddine S., Ibhadjamor H., Jdidi J., et al. Sulodexide significantly improves endothelial dysfunction and alleviates chest pain and palpitations in patients with Long-COVID-19: Insights from TUN-EndCOV study // *Front Cardiovasc Med*. 2022. Vol. 9. ID 866113. DOI: 10.3389/fcvm.2022.866113

REFERENCES

1. World Health Organization. *Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic* [cited: 03.09.2023]. Available at: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)
2. Garant.Ru. *Pis'mo Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 30 yanvarya 2023 g. No. 31-2/1/2-1287 "O formirovaniy i ehkonomicheskoy obosnovanii territorial'nykh programm gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoy pomoshchi na 2023–2025 gody"* [cited: 03.09.2023]. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/406175295/> (In Russ.)
3. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):6144. DOI: 10.1038/s41598-021-95565-8
4. Fernández-de-Las-Peñas C, Florencio LL, Gómez-Mayordomo V, et al. Proposed integrative model for post-COVID symptoms. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(4):102159. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.05.032
5. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, et al. Defining Post-COVID symptoms (Post-acute COVID, long COVID, persistent Post-COVID): An integrative classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):2621. DOI: 10.3390/ijerph18052621
6. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract*. 2021;75(3): e13746. DOI: 10.1111/ijcp.13746
7. Abdel-Gawad M, Zaghoul MS, Abd-Elsalam S, et al. Post-COVID-19 Syndrome clinical manifestations: A systematic review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2022;21(2):115–120. DOI: 10.2174/1871523021666220328115818
8. Jadali Z, Jalil AT. Long COVID and ophthalmology: New insights into underlying disease mechanisms. *Taiwan J Ophthalmol*. 2022;12(4):499–500. DOI: 10.4103/2211-5056.354536
9. Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med*. 2022;54(1):1473–1487. DOI: 10.1080/07853890.2022.2076901
10. Bitirgen G, Korkmaz C, Zamani A, et al. Corneal confocal microscopy identifies corneal nerve fibre loss and increased dendritic cells in patients with long COVID. *Br J Ophthalmol*. 2022;106(12): 1635–1641. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2021-319450

11. Balcom EF, Nath A, Power C. Acute and chronic neurological disorders in COVID-19: potential mechanisms of disease. *Brain*. 2021;144(12):3576–3588. DOI: 10.1093/brain/awab302
12. de Melo GD, Lazarini F, Levallois S, et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci Transl Med*. 2021;13(596): eabf8396. DOI: 10.1126/scitranslmed.abf8396
13. Dağ Şeker E, Erbahçeci Timur İE. Assessment of early and long-COVID related retinal neurodegeneration with optical coherence tomography. *Int Ophthalmol*. 2023;43:2073–2081. DOI: 10.1007/s10792-022-02607-9
14. Yong SJ. Persistent brainstem dysfunction in long-COVID: a hypothesis. *ACS Chem Neurosci*. 2021;12(4):573–580. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00793
15. de Erausquin GA, Snyder H, Carrillo M, et al. The chronic neuropsychiatric sequelae of COVID-19: the need for a prospective study of viral impact on brain functioning. *Alzheimers Dement*. 2021;17(6):1056–1065. DOI: 10.1002/alz.12255
16. Castanares-Zapatero DK, Dauvrin M, Detollenaere J, et al. *Long COVID: pathophysiology — epidemiology and patient needs*. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg-Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé, 2021.
17. Moslehi N, Jahromy MH, Ashrafi P, et al. Multi-organ system involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A mega review. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(9):5014–5023. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1570_21
18. Stefanou MI, Palaiodimou L, Bakola E, et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:20406223221076890. DOI: 10.1177/20406223221076890
19. Barizien N, Le Guen M, Russel S, et al. Clinical characterization of dysautonomia in long COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021;11:14042. DOI: 10.1038/s41598-021-93546-5
20. Roberts KA, Colley L, Agbaedeng TA, et al. Vascular manifestations of COVID-19 — thromboembolism and microvascular dysfunction. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:598400. DOI: 10.3389/fcvm.2020.598400
21. Abrishami M, Hassanpour K, Hosseini S, et al. Macular vessel density reduction in patients recovered from COVID-19: a longitudinal optical coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022;260:771–779. DOI: 10.1007/s00417-021-05429-0
22. Banderas García S, Aragón D, Azarfane B, et al. Persistent reduction of retinal microvascular vessel density in patients with moderate and severe COVID-19 disease. *BMJ Open Ophthalmol*. 2022;7(1): e000867. DOI: 10.1136/bmjophth-2021-000867
23. Bilbao-Malavé V, González-Zamora J, Saenz de Viteri M, et al. Persistent retinal microvascular impairment in COVID-19 bilateral pneumonia at 6-months follow-up Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography. *Biomedicines*. 2021;9(5):502. DOI: 10.3390/biomedicines9050502
24. Pace JL, Richard D, Khachik A, et al. Ophthalmic presentations and manifestations of COVID-19: A systematic review of global observations. *Cureus*. 2023;15(6): e40695. DOI: 10.7759/cureus.40695
25. Tyurenkov IN, Voronkov AV, Slietsans AA, Volotova EV. Endothelial protection drugs — a new class of pharmacological agents. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012;(7):50–57. (In Russ.)
26. Andozhskaya YuS. The potential of high-frequency ultrasound Dopplerography in the assessment of microcirculatory disorders in post-COVID-19 patients with a cardiovascular profile. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2021;20(4):101–105. (In Russ.) DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-101-105
27. Charfeddine S, Ibnhadjamor H, Jdidi J, et al. Sulodexide significantly improves endothelial dysfunction and alleviates chest pain and palpitations in patients with Long-COVID-19: Insights from TUN-EndCOV study. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:866113. DOI: 10.3389/fcvm.2022.866113

ОБ АВТОРАХ

***Вадим Алексеевич Тургель**, врач-офтальмолог;
адрес: Россия, 194021, Санкт-Петербург, 2-й Муринский пр.,
д. 34, корп. 1, лит. Б;
ORCID: 0000-0003-3049-1974;
e-mail: zanoza194@gmail.com

Светлана Николаевна Тульцева, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-9423-6772; eLibrary SPIN: 3911-0704;
e-mail: tultceva@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Vadim A. Turgel**, ophthalmologist;
address: 34 Murinskii av., Saint Petersburg, 194021, Russia;
ORCID: 0000-0003-3049-1974;
e-mail: zanoza194@gmail.com

Svetlana N. Tultseva, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: 0000-0002-9423-6772; eLibrary SPIN: 3911-0704;
e-mail: tultceva@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author