

DOI: <https://doi.org/10.17816/OV64115>

COVID-19 как новый фактор риска развития острых сосудистых заболеваний зрительного нерва и сетчатки

© В.А. Тургель¹, В.А. Антонов¹, С.Н. Тульцева¹, Ф.Е. Шадричев², Н.Н. Григорьева²¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;² Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр, Санкт-Петербург, Россия

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — это вирусное респираторное заболевание, сопровождающееся системным «эндотелиитом». У пациентов с COVID-19 нередко наблюдаются изменения, связанные с гиперкоагуляцией, гипофибринолизом, повышением внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, также происходит снижение тромборезистентности сосудистой стенки и нарушение вазомоторной функции, что значительно увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений. В настоящее время активно изучаются патогенетические аспекты связи COVID-19 с сосудистыми и воспалительными поражениями зрительного нерва и сетчатки. Одним из триггеров нарушения кровотока в сосудах глаза может стать снижение перфузионного давления, наблюдаемое в острый период инфекционного процесса. Это связано как с особенностью его клинического течения, так и со спецификой проводимых реанимационных мероприятий. В качестве механизма поражения сосудистой стенки в постинфекционном периоде, рассматривается её вторичное аутоиммунное воспаление. В данной публикации впервые на примере ассоциированной с коронавирусной инфекцией ишемической нейрооптикопатией рассматриваются возможные патогенетические связи этих заболеваний.

Ключевые слова: COVID-19; ПИН; передняя ишемическая нейрооптикопатия; ишемическая нейрооптикопатия; диабетическая ретинопатия; сосудистые заболевания сетчатки.

Как цитировать:

Тургель В.А., Антонов В.А., Тульцева С.Н., Шадричев Ф.Е., Григорьева Н.Н. COVID-19 как новый фактор риска развития острых сосудистых заболеваний зрительного нерва и сетчатки // Офтальмологические ведомости. 2021. Т. 14. № 2. С. 105–115. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV64115>

DOI: <https://doi.org/10.17816/OV64115>

COVID-19 as a new risk factor for the development of acute vascular diseases of the optic nerve and retina

© Vadim A. Turgel¹, Vladimir A. Antonov¹, Svetlana N. Tultseva¹, Fedor E. Shadrichev², Niurguyana N. Grigorieva²

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² St. Petersburg Territorial Diabetology Center, Saint Petersburg, Russia

The new coronavirus disease (COVID-19) is a viral respiratory infection accompanied by systemic “endotheliitis”. COVID-19 patients usually encounter changes related to hypercoagulability, hypofibrinolysis, and increased intravascular platelet aggregation. There is also a vascular wall thromboresistance decrease and impaired vasomotor function, which significantly increase the risk of thromboembolic complications. Currently, pathogenic aspects of the relationship between COVID-19 and vascular and inflammatory conditions of the optic nerve and retina are actively investigated. One of the triggers of impaired blood flow in ocular vessels may be a perfusion pressure decrease, observed in the acute period of the infectious process. This is related to both COVID-19 clinical course features and to resuscitation specificity as well. Secondary autoimmune inflammation is being considered as a mechanism of damage to the vascular wall in the post-infectious period. In this publication, possible pathogenic links of these diseases are considered for the first time in a specific context of the example of ischemic optic neuropathy associated with coronavirus infection.

Keywords: COVID-19; AION; anterior ischemic optic neuropathy; ischemic optic neuropathy; diabetic retinopathy; retinal vascular diseases.

To cite this article:

Turgel VA, Antonov VA, Tultseva SN, Shadrichev FE, Grigorieva NN. COVID-19 as a new risk factor for the development of acute vascular diseases of the optic nerve and retina. *Ophthalmology Journal*. 2021;14(2):105-115. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV64115>

Received: 25.03.2021

Accepted: 25.04.2021

Published: 25.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

В ноябре 2019 г. в Китае были зарегистрированы первые случаи новой инфекции, протекающей в форме острого респираторного синдрома с развитием атипичной пневмонии. Впоследствии это заболевание получило название новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019). Болезнь вызывает новый вид коронавирусов SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

В связи с высокой контагиозностью и быстрым ростом числа заболевших во всем мире 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии COVID-19 [1]. Распространённость заболевания продолжает расти, за год, с марта 2020 г., число новых случаев COVID-19 увеличилось более чем в 200 раз и на март 2021 г. составляет более 116 млн человек, при этом число летальных исходов, ассоциированных с COVID-19, уже достигло 2,5 млн [1].

По современным представлениям COVID-19 — это вирусное респираторное заболевание, сопровождающееся вовлечением в процесс эндотелия сосудистой стенки (местный и/или системный «эндотелиит») и развитием связанного с этим гиперкоагуляционного синдрома [2]. Согласно российским методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 выделяют 4 степени тяжести заболевания: лёгкое, среднетяжёлое, тяжёлое и крайне тяжёлое течение. Степень тяжести COVID-19 определяется величиной температуры тела, частотой дыхательных движений, уровнем сатурации крови кислородом, характером изменений лёгочной ткани по данным компьютерной томографии, а также наличием осложнений. В группу повышенного риска входят пациенты с такими коморбидными состояниями, как сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), метаболический синдром, дислипидемия и др. [3]. Сопутствующая патология при COVID-19 связана со значимым увеличением смертности [4]. Так, летальность среди пациентов, не имеющих сопутствующих заболеваний, составляет 0,9 %, а при наличии некомпенсированных СД и гипертонической болезни достигает 7,3 и 6 % соответственно [5].

Основными причинами смерти при COVID-19 являются тромбоземболические осложнения, дыхательная и полиорганная недостаточность [6].

Внедрение вируса SARS-CoV-2 в клетку человека происходит посредством рецепторов для ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ-2). Рецепторы АПФ-2 в большом количестве обнаруживаются в эндотелии сосудов, в связи с чем основными органами-мишенями при COVID-19 становятся хорошо васкуляризированные органы и ткани, в том числе головной мозг и глаз [7].

Изменения сетчатки у пациентов с коронавирусным заболеванием многими авторами расцениваются

как проявления системного эндотелиита. Первые сообщения на тему «постковидной ретинопатии» появились в марте 2020 г. в журнале «Lancet». Авторы описали на глазном дне у 4 из 12 обследованных пациентов с COVID-19 ватообразные очаги и интратетинальные кровоизлияния [8]. Позже подобные изменения отмечались и другими офтальмологами, связывающими их появление с выраженным нарушением перфузии сетчатки [9–11]. Наиболее масштабным исследованием в этой области является SERPICO-19 (ScREening the Retina in Patients with COVID-19), выявившее патологическую дилатацию вен у 27,7 % обследованных пациентов, перенесших COVID-19, у 7,4 % также были отмечены ватообразные очаги и у 9,3 % — интратетинальные кровоизлияния. Степень проявления изменений сетчатки коррелировала со степенью тяжести основного заболевания [12].

К COVID-ассоциированным состояниям также относятся развитие парацентральной острой срединной макулопатии (paracentral acute middle maculopathy/acute maculopathy neuroretinopathy) [13], окклюзий ретинальных артерий и вен [14–17] и воспалительные заболевания сосудов сетчатки и зрительного нерва [18].

Вопрос о связи перечисленных состояний с COVID-19 остаётся дискуссионным.

При этом нельзя отрицать, что при COVID-19 к развитию данных глазных заболеваний имеются патогенетические предпосылки. Они могут быть связаны как с особенностями течения самой болезни, так и с нюансами лечения больных.

Важными условиями развития всех острых сосудистых заболеваний глаза являются: увеличение протромботического потенциала (как общего, так и местного) и снижение перфузионного давления (резкое кратковременное или умеренное, но длительное). И то, и другое можно наблюдать при новой коронавирусной инфекции. Рассмотрим их последовательно.

Вследствие подавления работы фермента АПФ-2 вирусом SARS-CoV-2 при COVID-19 в организме изменяется баланс в работе ферментов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в сторону основных эффектов ангиотензина II: вазоконстрикция, пролиферация, фиброз и поддержание воспаления [19]. Это, в свою очередь, увеличивает общее сосудистое сопротивление. Поражение эндотелия в форме «эндотелиита» при COVID-19 сопровождается системной микрососудистой дисфункцией. Нарушение вазомоторной регуляции приводит к вазоконстрикции, а нарушение барьерной функции эндотелия и субэндотелиальных структур приводит к появлению интерстициального отёка и запускает каскад воспалительных реакций. Увеличение синтеза факторов адгезии тромбоцитов и снижение уровня тканевого активатора плазминогена сопровождаются повышением прокоагуляционного потенциала и снижением тромборезистентности сосудов. В совокупности все указанные изменения создают условия для развития

тромбоэмболических осложнений [20]. Сопутствующий этому процессу выраженный воспалительный компонент, развивающийся в ряде случаев в виде гиперреакции — цитокинового шторма, приводит к замыканию порочного круга и развитию системной эндотелиопатии и полиорганной недостаточности [21].

В настоящее время рассматривается несколько механизмов действия вируса SARS-CoV-2 на эндотелий. Основные версии включают прямое повреждающее вирусное воздействие, проявляющееся, как правило, в острый период заболевания, и нарушение иммунной регуляции с развитием аутоиммунного воспаления, возникающего в позднем периоде болезни. Это объясняет большое количество тромбозов и васкулитов как в острой фазе вирусного заболевания, так и в период после выздоровления. Наиболее опасным в плане отсроченных осложнений считается период реконвалесценции (первые 40–50 сут) [14].

Если говорить о перфузионном давлении сосудов в целом, то оно зависит от разницы между артериальным и венозным давлением. Так, перфузионное давление в сосудах глаза и интраорбитальной части зрительного нерва зависит от разницы давления в задних коротких цилиарных артериях и центральной артерии сетчатки и венозного давления, но с учетом внутриглазного. Падение давления в указанных артериях в первую очередь может произойти в результате спазма/стеноза или эмболии глазничной, внутренней и/или наружной сонной артерии. Повышение венозного давления в центральной вене сетчатки и орбитальных венах чаще всего связаны с их воспалением, нарушением оттока вследствие наружной компрессии или тромбоза кавернозного синуса. Усугубить эти процессы могут некоторые особенности лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением коронавирусной инфекции [22]. Роль так называемого синдрома Вальсальвы, возникающего при проведении вентиляции лёгких в положении лёжа на животе, в настоящее время широко обсуждается как главная причина повышения венозного и глазного давления у пациентов с COVID-19 [23]. Немалую роль играет и нарушение газового состава крови [23].

В качестве демонстрации вышесказанного приводим клинический случай развития ишемической нейрооптикопатии у пациента, перенесшего COVID-19. Это первое описание ишемической нейрооптикопатии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент В., 61 год, находился на стационарном лечении в течение 25 сут с диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелое течение, протекающая в форме внебольничной двухсторонней полисегментарной пневмонии, осложнённой дыхательной недостаточностью 2-й степени». Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2-го типа, абдоминальное

ожирение II степени, гипертоническая болезнь III стадии, ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность II функционального класса.

В связи с увеличением объёма поражения лёгочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ) и нарастанием явлений дыхательной недостаточности пациент с 10-х по 20-е сутки заболевания находился в реанимационном отделении, где ему проводилась неинвазивная вентиляция лёгких. В соответствии с методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 и в связи с высоким уровнем гликемии, больной был переведён на помповую инсулинотерапию, получил курс глюкокортикоидов и антикоагулянтов. Из особенностей течения заболевания следует отметить высокий уровень глюкозы в плазме крови (до 19,96 ммоль/л), гиперфибриногеномию и гиперхолестеринемию.

Пациент выписан в относительно удовлетворительном состоянии на 25-е сутки с рекомендациями продолжать приём комбинированной гипогликемической терапии, включающей пероральные гипогликемические препараты и инсулинотерапию.

Спустя 2,5 нед. утром после пробуждения пациент отметил снижение зрения и болезненные ощущения за правым глазом. Углублённый офтальмологический осмотр [визометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, оптическая когерентная томография (ОКТ), В-сканирование] не показал объективных признаков, объясняющих данные симптомы. Острота зрения с коррекцией составляла 1,0 на обоих глазах. На глазном дне правого глаза определялась ступёванность границ диска зрительного нерва (ДЗН) с назальной стороны, и на обоих глазах отмечены изменения, характерные для непролиферативной диабетической ретинопатии, осложнённой на левом глазу формированием макроаневризмы.

С целью уточнения диагноза пациенту была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, магнитно-резонансная ангиография (МРА), а также общий клинический и биохимический анализы крови.

При МРТ головного мозга признаков объёмных образований и очаговых изменений вещества головного мозга выявлено не было, при этом отмечалось расширение ретробульбарного сегмента правого зрительного нерва до 6,6 мм относительно левого зрительного нерва (6,3 мм). Изменения интенсивности сигнала от ткани зрительных нервов не отмечалось. МРА гемодинамически значимых стенозов, аневризм и сосудистых мальформаций не выявила.

Несмотря на получаемую комбинированную гипогликемическую терапию, подобранную в стационаре, уровень глюкозы оставался повышен до 10,83 ммоль/л, а уровень гликированного гемоглобина составлял 10,0 %. Сохранялась выявленная ранее гиперхолестеринемия (6,30 ммоль/л) и отмечено снижение скорости клубочковой фильтрации до 64 мл/мин. В клиническом

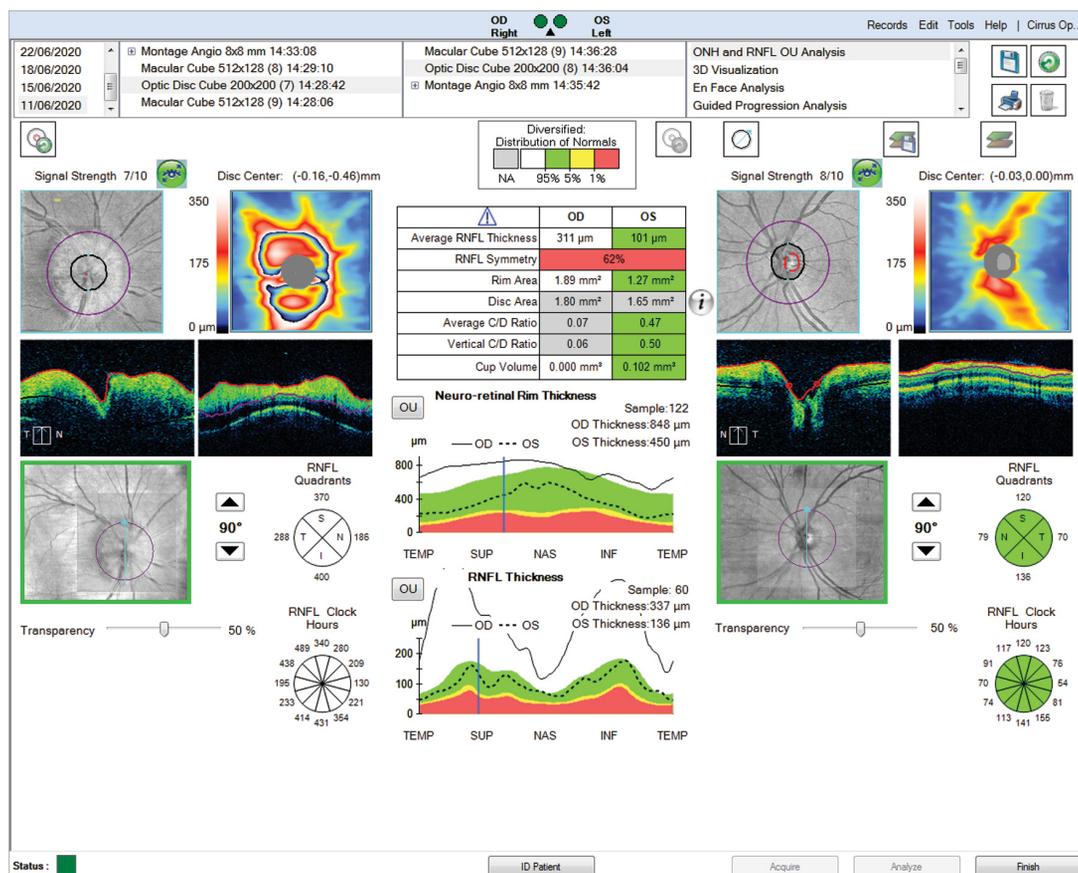


Рис. 1. Данные оптической когерентной томографии диска зрительного нерва обоих глаз пациента, 5-е сутки после появления жалоб. Отмечено значимое увеличение толщины слоя нервных волокон сетчатки перипапиллярно на правом глазу, проминирование ткани зрительного нерва в стекловидное тело. Морфометрические показатели диска зрительного нерва левого глаза в пределах возрастной нормы

Fig. 1. OCT of both optic nerve heads, 5 days after first symptoms. There is a significant increase of the retinal nerve fiber layer's thickness in the peripapillar area of the right eye, protruding of the optic nerve tissue into the vitreous. Morphometric indices of the optic nerve head of the left eye - within the expected range for age

анализе крови существенных отклонений от референсных значений не выявлено.

В последующие 5 сут зрение на правом глазу снизилось до движения руки у лица. Истинное внутриглазное давление составляло на правом глазу 15 мм рт. ст., на левом 16 мм рт. ст. Пороговая периметрия значимых патологических изменений на левом глазу не выявила, поле зрения правого глаза не определялось.

Из значимых изменений: появился относительный афферентный зрачковый дефект справа, ДЗН стал бледным, значительно увеличилось его выстояние за счёт отёка ткани зрительного нерва [максимальное проминирование над уровнем пигментного эпителия до 764 мкм (рис. 1)] и перипапиллярного отёка сетчатки. В связи с компрессией центральной вены сетчатки диаметр вен увеличился, появились их патологическая извитость и штрихообразное интравитреальное кровоизлияние по краю ДЗН (рис. 2, a). Офтальмоскопическая картина левого глаза не претерпела существенных изменений (рис. 2, b). Клиническая картина чётко соответствовала диагнозу передней ишемической нейрооптикопатии (ПИН), при этом жалобы на боль в глубине орбиты

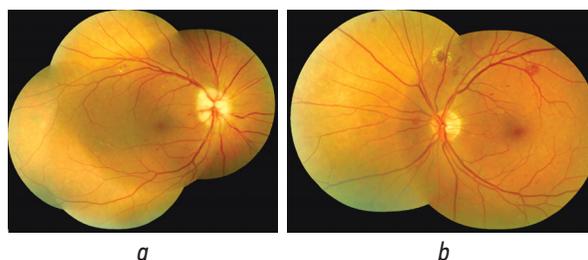


Рис. 2. Фундус-фото глазного дна пациента на 5-е сутки после появления жалоб. Состояние глазного дна правого (a) и левого (b) глаз пациента. На обоих глазах наблюдаются проявления непролиферативной диабетической ретинопатии: интравитреальные кровоизлияния, единичные ватообразные и твёрдые экссудаты. На правом глазу — отёк и побледнение диска зрительного нерва с геморрагией. На левом глазу по ходу верхне-носовой сосудистой аркады единичная макроаневризма, окружённая твёрдыми экссудатами

Fig. 2. Fundus photo, 5 days after first symptoms. Right (a) and left (b) eye fundi status. In both eyes, there are signs of non-proliferative diabetic retinopathy: intraretinal hemorrhages, single cotton-wool spots and hard exudates. On the right eye, optic disc edema and paleness with a hemorrhage are present. On the left eye, along the upper nasal vascular arcade, there is a single macroaneurysm surrounded by hard exudates

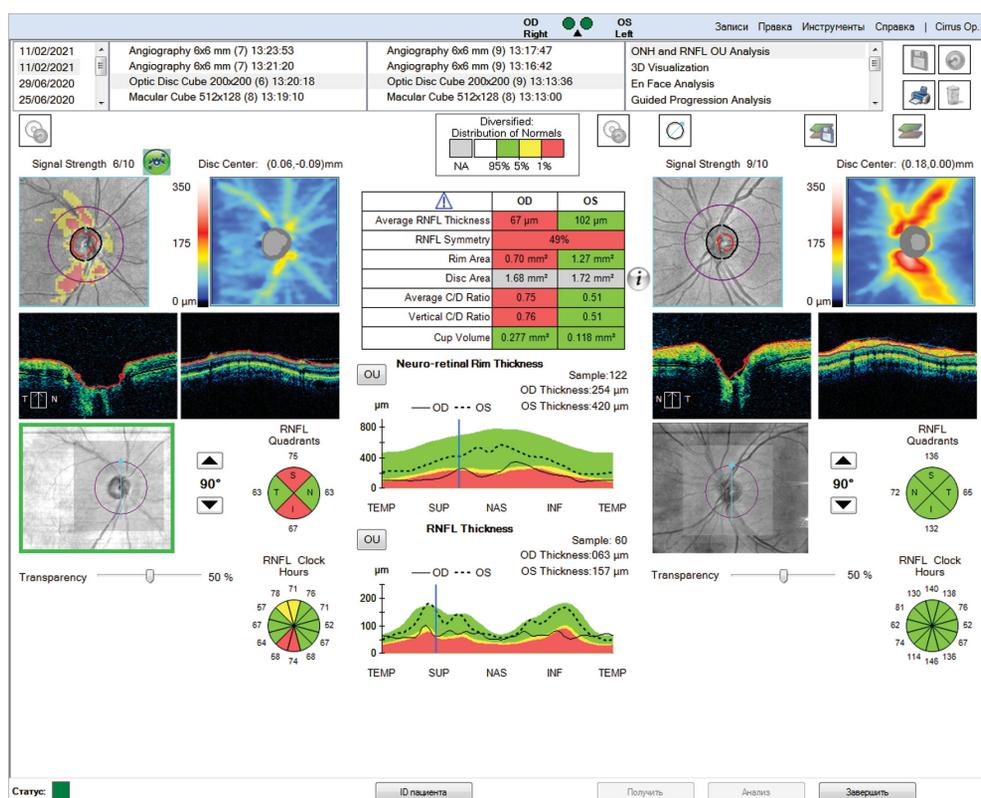


Рис. 3. Данные оптической когерентной томографии диска зрительного нерва обоих глаз пациента, осмотр в динамике через 6 мес. Нейроретинальный поясик и слой нервных волокон сетчатки парапапиллярно на правом глазу значительно истончены, отношения диаметра экскавации к диаметру диска зрительного нерва увеличено до 0,7. Морфометрические показатели диска зрительного нерва левого глаза в пределах возрастной нормы, без динамических изменений в сравнении с первым обследованием

Fig. 3. OCT of both optic nerve heads, 6 months after the first examination. The neuroretinal rim thickness and that of the retinal nerve fiber layer in the parapapillar area of the right eye are significantly thinned, cup-to-disc ratio is increased up to 0.7. Morphometric indices of the optic nerve head of the left eye - within the expected range for age, without any dynamic changes when compared to the first examination

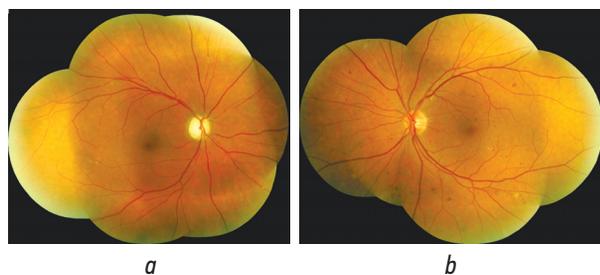


Рис. 4. Фундус-фото глазного дна пациента через 6 мес. после первого осмотра. Состояние глазного дна правого (а) и левого (б) глаз пациента. На правом глазу отмечается частичный регресс ретинальных изменений, атрофические изменения диска зрительного нерва. Присутствует выраженный ангиосклероз, симптом «медной проволоки» на артериолах второго и третьего порядка. На левом глазу — регресс макроаневризмы, увеличение ретинальных кровоизлияний в заднем полюсе и по периферии снизу

Fig. 4. Fundus photo, 6 months after the first examination. Right (a) and left (b) eye fundi status. On the right eye, a partial regression of retinal changes, atrophic optic nerve head changes may be noted. Significant angiosclerosis, “copper wire” sign on the 2nd and 3rd range arterioles are present. On the left eye, there is a macroaneurysm regression, more retinal hemorrhages in the posterior pole and in the lower periphery

и увеличение диаметра интраорбитальной части зрительного нерва, не характерные для этого заболевания, требовали исключить ишемическое/воспалительное ретробульбарное поражение зрительного нерва.

С этой целью была выполнена мультиспиральная КТ орбит, подтвердившая утолщение зрительного нерва правого глаза в ретробульбарном сегменте до 6,7 мм (при норме 4,7–6,3 мм) без признаков его компрессии в канале зрительного нерва и отсутствие патологических изменений со стороны левого зрительного нерва. Объем ретробульбарной клетчатки с двух сторон был симметричен, деформаций костных стенок орбит отмечено не было.

Несмотря на достаточно быструю положительную динамику картины глазного дна и изменений морфометрических параметров зрительного нерва [по данным ОКТ выстояние диска зрительного нерва уменьшилось до 395 мкм (рис. 3)] на фоне глюкокортикоидной терапии, функционального ответа получено не было.

Через 6 мес. острота зрения правого глаза по-прежнему составляла движение руки у лица. Выявлялись признаки атрофии зрительного нерва с характерными изменениями в виде побледнения, истончения слоя нервных волокон сетчатки парапапиллярно (рис. 4, а).

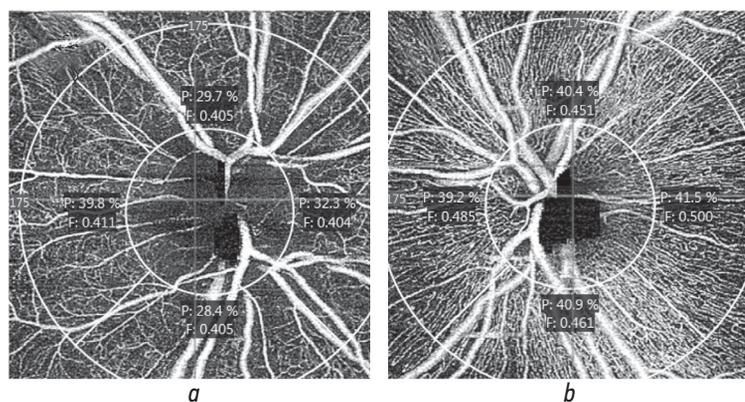


Рис. 5. Данные оптической когерентной томографии в режиме ангиографии диска зрительного нерва пациента через 6 мес. после первого осмотра. Показатели перфузии диска зрительного нерва правого (а) и левого (б) глаз. Средние значения плотности перфузии составили 32,9 и 40,5 % соответственно

Fig. 5. AngioOCT of the optic nerve head, 6 months after the first examination. Optic nerve head perfusion indices of the right (a) and left (b) eye. Mean values of perfusion density are 32.9 and 40.5 %, respectively

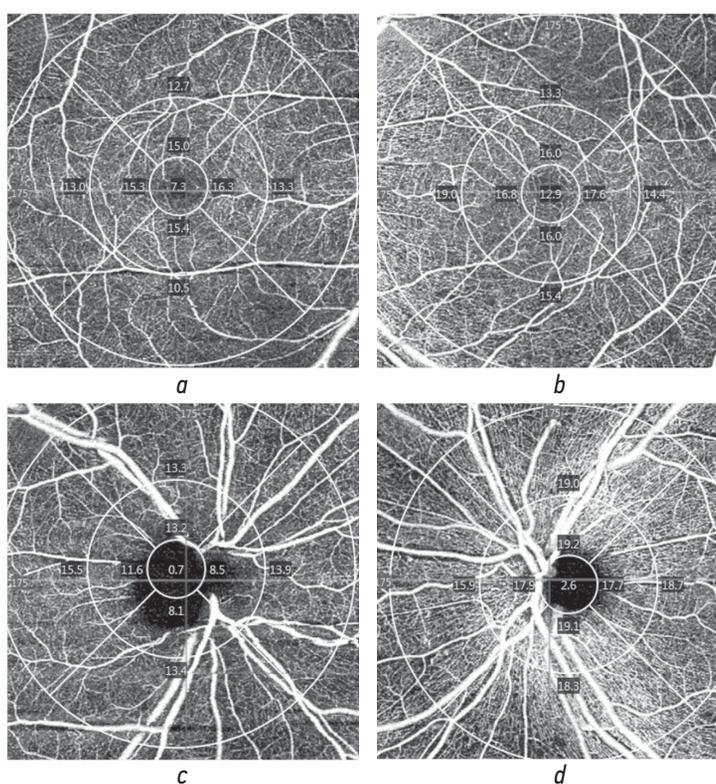


Рис. 6. Данные оптической когерентной томографии в ангиорежиме пациента через 6 мес. после первого осмотра. Показатели сосудистой плотности ($\text{мм}/\text{мм}^2$) поверхностного сосудистого сплетения в макулярной зоне правого (а) и левого (б) глаз и показатели сосудистой плотности парапапиллярного сплетения правого (с) и левого (д) глаз. Отмечается снижение сосудистой плотности во всех участках измерения на стороне поражения

Fig. 6. AngioOCT of the patient, 6 months after the first examination. Vascular density indices (mm/mm^2) of the superficial vascular plexus in the macular area of the right (a) and the left (b) eye, and vascular density indices of the parapapillary plexus of the right (c) and the left (d) eye. A decrease in vascular density in all measurement areas on the involved side is noted

Выявлено быстрое прогрессирование на поражённом глазу ангиосклероза сетчатки. В течение 6 мес. практически все артерии 2-го и 3-го порядка приобрели вид серебряной и медной проволоки с частичным сохранением кровотока. Следует отметить практически полное исчезновение проявлений диабетической ретинопатии на этом глазу.

Во время ОКТ-ангиографии, выполненной также через 6 мес., выявлено значительное снижение плотности капилляров сетчатки и снижение перфузии, как в парапапиллярной (рис. 5), так и в макулярной (рис. 6) зонах. Вторичная атрофия зрительного нерва — типичный исход ПИН. Нетипичным представляется расширение

экскавации ДЗН, прогрессирующие атеросклеротические изменения и обратное развитие диабетической ретинопатии только на одном глазу. Объяснением этого является, возможно, ишемия правого глаза, произошедшая в результате предшествующей сосудистой катастрофы.

На левом глазу за указанный период значимых изменений не произошло (рис. 4, b).

В связи с сохраняющимися гипергликемией (глюкоза плазмы 20,97 ммоль/л, гликированный гемоглобин 12,1 %), гиперхолестеринемией (холестерин 5,90 ммоль/л, триглицериды 5,73 ммоль/л) и появлением когнитивного расстройства пациент направлен на обследование и лечение к эндокринологу и неврологу. Учитывая высокий риск развития неоваскулярных осложнений на правом и быстрое прогрессирование диабетической ретинопатии на левом глазу, пациент остаётся под наблюдением с рекомендацией ежемесячных осмотров офтальмолога.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведённый клинический случай ишемической нейрооптикопатии, ассоциированной с COVID-19, интересен как с точки зрения диагностики, так и рассмотрения новых механизмов развития заболевания.

Основными местными факторами риска ПИН признаются анатомические особенности строения ДЗН (малые размеры и друзы) [24, 25]. Среди системных факторов риска также имеет значение ряд общих нарушений метаболизма и гемодинамики. Общеизвестными причинами, способствующими нарушению кровообращения в зрительном нерве, являются АГ и СД [26, 27]. С АГ связывают в первую очередь падение перфузионного давления в сосудах глаза при его резком снижении [28]. Этот механизм хорошо изучен и не вызывает сомнений. Роль СД в патогенезе ишемических нейрооптикопатий более сложная.

Метаанализ клинических исследований, посвящённых изучению влияния уровня гликемии на риск развития ПИН, показал высокую значимость этого показателя в развитии болезни. Вероятнее всего, это связано с воздействием повышенного уровня глюкозы в крови на многие биохимические процессы, что в конечном итоге приводит к оксидативному стрессу и цитотоксическому действию, влияющим на функцию эндотелиоцитов и перицитов, что ведёт к срыву ауторегуляции глазного кровотока [29].

Следует отметить, что как повышение, так и резкое снижение уровня гликемии приводит к появлению/прогрессированию диабетических изменений на глазном дне и увеличивает риск развития острых сосудистых катастроф. Об этом свидетельствуют выводы досрочно прерванного в связи с высокой летальностью пациентов, получавших интенсивную гипогликемическую терапию, исследования ACCORD.

Резкое снижение уровня глюкозы в крови, связанное с началом или подключением инсулинотерапии, у 10–20 % больных приводит к временному (3–6 мес.) усугублению диабетических изменений сетчатки. В условиях новой коронавирусной инфекции имеющееся у пациентов с СД нарушение баланса ПААС [30] дополнительно усугубляется вызванной SARS-CoV-2 дисрегуляцией АПФ-2. Это может приводить к появлению или прогрессированию имевшейся ранее ишемии сетчатки и, возможно, увеличивать риск развития ишемии зрительного нерва [31]. Учитывая исходно высокий уровень гликемии у описанного пациента, нельзя исключить резкого снижения концентрации глюкозы в плазме после его перевода на инсулинотерапию в реанимационном отделении. В совокупности с тяжёлым течением COVID-19 это могло стать определяющим фактором прогрессирования диабетической ретинопатии.

Последние исследования показали, что в отличие от большинства вирусов SARS-CoV-2 и антитела к нему практически не определяются в спинномозговой жидкости. Нет достоверных данных о его проникновении через гематоэнцефалический барьер. Однако исключить прямое нейротропное действие вируса полностью нельзя. PHK SARS-CoV-2 посмертно выявлялся в нейронах сетчатки у пациентов, умерших от COVID-19 [32]. Транссинаптическое попадание вируса в центральную нервную систему (ЦНС) уже доказано для SARS-CoV-1, так же предполагалось для SARS-CoV-2 [33]. Высокая частота встречаемости ансемии у пациентов с COVID-19 говорит в пользу поражения вирусом обонятельной слизистой, через которую вирус способен попадать в нейроны ЦНС транссинаптически [34].

Еще одним из интересных, но мало изученных механизмов поражения нервной ткани и развития тромбозов сосудов головного мозга является теория аутоиммунного воспаления, наблюдаемого у пациентов с COVID-19. При наличии неврологических нарушений у пациентов с COVID-19 в спинномозговой жидкости не обнаруживается лейкоцитоза, плеоцитоза и иных признаков, свидетельствующих о типичном течении воспалительного процесса. При этом у большинства больных выявляется значительное повышение уровня биохимических маркеров воспаления (неоптерина и бета-2-микроглобулина), свидетельствующих об активации иммунных клеток головного мозга. Кроме того, хорошо известна связь аутоиммунных демиелинизирующих заболеваний ЦНС с перенесенными накануне вирусными инфекциями, в том числе с COVID-19. Описаны два клинических случая двухстороннего поражения зрительных нервов, ассоциированного с появлением антител к гликопротеину миелина олигодендроцитов (myelin oligodendrocyte glycoprotein — MOG) у пациентов после перенесённого COVID-19 [35, 36].

Опубликованные на сегодняшний день данные позволяют предположить, что механизм поражения сетчатки и зрительного нерва при коронавирусной инфекции

может быть более сложным, чем мы его представляем на сегодняшний день.

В описанном клиническом случае у пациента с СД и АГ, страдающего дислипидемией и ожирением, несмотря на отсутствие распространённых местных факторов риска, имелись основные предпосылки к развитию ПИН. Развившееся вирусное заболевание COVID-19 привело к декомпенсации хронических заболеваний, а реанимационные мероприятия могли способствовать нарушению гемодинамики и падению перфузионного давления в сосудах глаза и зрительного нерва. При этом нетипичная картина ПИН, возможно, объясняется сопутствующим аутоиммунным воспалительным процессом. Наличием воспаления объясняется и болезненность за глазным яблоком в остром периоде заболевания, и отёк интраорбитальной части зрительного нерва, и атрофия зрительного нерва с формированием экскавации, более характерная не для сосудистого, а для поствоспалительного поражения зрительного нерва.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization (WHO) Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Режим доступа: <https://covid19.who.int>. Дата обращения: 30.04.2021.
2. COVID-19 and vascular disease // *EBioMedicine*. 2020. Vol. 58. P. 102966. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102966
3. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area // *JAMA*. 2020. Vol. 323. P. 2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
4. Nishiga M., Wang D.W., Han Y., et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives // *Nat Rev Cardiol*. 2020. Vol. 17, No. 9. P. 543–558. DOI: 10.1038/s41569-020-0413-9
5. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y., et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis // *Eur Respir J*. 2020. Vol. 55, No. 5. P. 2000547. DOI: 10.1183/13993003.01227-2020
6. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thromb Res*. 2020. Vol. 191. P. 145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
7. Zhang J., Xie B., Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis // *Brain Behav Immun*. 2020. Vol. 87. P. 59–73. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.046
8. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, et al. Retinal findings in patients with COVID-19 // *Lancet*. 2020. Vol. 395(10237). P. 1610. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31014-X
9. Caporossi T., Bacherini D., Tartaro, et al. Retinal findings in patients affected by COVID-19 intubated in an intensive care unit // *Acta Ophthalmol*. 2020. DOI: 10.1111/aos.14734
10. Lani-Louzada R., Ramos CdVF., Cordeiro R.M., et al. Retinal changes in COVID-19 hospitalized cases // *PLoS ONE*. 2020. Vol. 15, No. 12. P. e0243346. DOI: 10.1371/journal.pone.0243346
11. Landecho MF, Yuste JR, Gándara E, et al. COVID-19 retinal microangiopathy as an in vivo biomarker of systemic vascular disease? // *J Intern Med*. 2021. Vol. 289, No. 1. P. 116–120. DOI: 10.1111/joim.13156
12. Invernizzi A., Torre A., Parrulli S., Zicarelli F., et al. Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SER-PICO-19 study // *EClinicalMedicine*. 2020. Vol. 27. P. 100550. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100550
13. Virgo J., Mohamed M. Paracentral acute middle maculopathy and acute macular neuroretinopathy following SARS-CoV-2 infection // *Eye (Lond)*. 2020. Vol. 34, No. 12. P. 2352–2353. DOI: 10.1038/s41433-020-1069-8
14. Sheth J.U., Narayanan R., Goyal J., et al. Retinal vein occlusion in COVID-19: A novel entity // *Indian J Ophthalmol*. 2020. Vol. 68, No. (10). P. 2291–2293. DOI: 10.4103/ijo.IJO_2380_20
15. Invernizzi A., Pellegrini M., Messenio D., et al. Impending Central Retinal Vein Occlusion in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *Ocul Immunol Inflamm*. 2020. Vol. 28, No. 8. P. 1290–1292. DOI: 10.1080/09273948.2020.1807023
16. Insausti-Garcia A., Reche-Sainz J.A., Ruiz-Arranz C., et al. Papillophlebitis in a COVID-19 patient: Inflammation and hypercoagulable state // *European Journal of Ophthalmology*. 2020. P. 1120672120947591. DOI: 10.1177/1120672120947591
17. Acharya S., Diamond M., Anwar S., et al. Unique case of central retinal artery occlusion secondary to COVID-19 disease // *IDCases*. 2020. Vol. 21. P. e00867. DOI: 10.1016/j.idcr.2020.e00867
18. Quintana-Castaneda L., Feito-Rodríguez M, Fernández-Alcalde C., et al. Concurrent chilblains and retinal vasculitis in a child with COVID-19 // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020. Vol. 34, No. 12. P. e764–e766. DOI: 10.1111/jdv.16801
19. Петрищев Н.Н., Халепов О.В., Вавиленкова Ю.А., и др. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы) // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020. Vol. 19, No. 3. P. 90–98. DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98
20. Zhang S., Zhang J., Wang C., et al. COVID-19 and ischemic stroke: Mechanisms of hypercoagulability (Review) // *Int J Mol Med*. 2021. Vol. 47, No. 3. P. 21. DOI: 10.3892/ijmm.2021.4854
21. Li H., Liu L., Zhang D., et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses // *Lancet*. 2020. Vol. 395(10235). P. 1517–1520. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X

- 22.** Bertoli F., Veritti D., Danese C., et al. Ocular Findings in COVID-19 Patients: A Review of Direct Manifestations and Indirect Effects on the Eye // *J Ophthalmol.* 2020. Vol. 2020. P. 4827304. DOI: 10.1155/2020/4827304
- 23.** Lecler A., Cotton F., Lersy F., et al. Ocular MRI Findings in Patients with Severe COVID-19: A Retrospective Multicenter Observational Study // *Radiology.* 2021. P. 204394. DOI: 10.1148/radiol.2021204394
- 24.** Burde R.M. Optic disk risk factors for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy // *Am J Ophthalmol.* 1993. Vol. 116. No. 6. 759–764. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)73478-6
- 25.** Purvin V., King R., Kawasaki A., Yee R. Anterior ischemic optic neuropathy in eyes with optic disc drusen // *Arch Ophthalmol.* 2004. Vol. 122, No. 1. P. 48–53. DOI: 10.1001/archophth.122.1.48
- 26.** Characteristics of patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy eligible for the Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial // *Arch Ophthalmol.* 1996. Vol. 114, No. 11. P. 1366–1374. DOI: 10.1001/archophth.1996.01100140566007
- 27.** Lee M.S., Grossman D., Arnold A.C., et al. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: increased risk among diabetic patients // *Ophthalmology.* 2011. Vol. 118, No. 5. P. 959–963. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.054
- 28.** Hayreh S.S., Podhajsky P., Zimmerman M.B. Role of nocturnal arterial hypotension in optic nerve head ischemic disorders // *Ophthalmologica.* 1999. Vol. 213, No. 2. P. 76–96. DOI: 10.1159/000027399
- 29.** Chen T., Song D., Shan G., et al. The Association between Diabetes Mellitus and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, No. 9. P. e76653. DOI: 10.1371/journal.pone.0076653
- 30.** Strain W.D., Chaturvedi N. Review: the renin-angiotensin-aldosterone system and the eye in diabetes // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* 2002. Vol. 3, No. 4. P. 243–246. DOI: 10.3317/jraas.2002.045
- 31.** Guemes-Villahoz N., Burgos-Blasco B., Donate-Lopez J., et al. Retinal findings in COVID-19 patients with diabetes mellitus // *Diabetes Res Clin Pract.* 2020. Vol. 168. P. 108395. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108395
- 32.** Casagrande M., Fitzek A., Püschel K., et al. Detection of SARS-CoV2 in human retinal biopsies of deceased COVID19 patients // *Ocul Immunol Inflamm.* 2020. Vol. 28, No. 5. P. 721–725. DOI: 10.1080/09273948.2020.1770301
- 33.** Li Y., Bai W., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients // *J Med Virol.* 2020. Vol. 92, No. 6. P. 552–555. DOI: 10.1002/jmv.25728
- 34.** Keyhan S.O., Fallahi H.R., Cheshmi B. Dysosmia and dysgeusia due to the 2019 Novel Coronavirus; a hypothesis that needs further investigation // *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2020. Vol. 42, No. 1. P. 9. DOI: 10.1186/s40902-020-00254-7
- 35.** Sawalha K., Adeodokun S., Kamoga G.R. COVID-19-Induced Acute Bilateral Optic Neuritis // *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2020. Vol. 8. 2324709620976018. DOI: 10.1177/2324709620976018
- 36.** Zhou S., Jones-Lopez E.C., Soneji D.J., et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Optic Neuritis and Myelitis in COVID-19 // *J Neuroophthalmol.* 2020. Vol. 40, No. 3. P. 398–402. DOI: 10.1097/WNO.0000000000001049

REFERENCES

- 1.** World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID19) pandemic. Available: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed: 30.04.2021.
- 2.** COVID-19 and vascular disease. *EBioMedicine.* 2020;58:102966. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102966
- 3.** Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323:2052–2059. DOI:10.1001/jama.2020.6775
- 4.** Nishiga M, Wang DW, Han Y, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):543–558. DOI: 10.1038/s41569-020-0413-9
- 5.** Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000547. DOI: 10.1183/13993003.01227-2020
- 6.** Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–147. DOI: 10.1016/j.tromres.2020.04.013
- 7.** Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain Behav Immun.* 2020;87:59–73. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.046
- 8.** Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC et al. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10237):1610. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31014-X
- 9.** Caporossi T, Bacherini D, Tartaro, et al. Retinal findings in patients affected by COVID19 intubated in an intensive care unit. *Acta Ophthalmol.* 2020. DOI: 10.1111/aos.14734
- 10.** Lani-Louzada R, Ramos CdVF, Cordeiro RM, et al. Retinal changes in COVID-19 hospitalized cases. *PLoS ONE.* 2020;15(12):e0243346. DOI: 10.1371/journal.pone.0243346
- 11.** Landecho MF, Yuste JR, Gándara E, et al. COVID-19 retinal microangiopathy as an in vivo biomarker of systemic vascular disease? *J Intern Med.* 2021;289(1):116–120. DOI: 10.1111/joim.13156
- 12.** Invernizzi A, Torre A, Parrulli S, Zicarelli F, et al. Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study. *EClinicalMedicine.* 2020;27:100550. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100550
- 13.** Virgo J, Mohamed M. Paracentral acute middle maculopathy and acute macular neuroretinopathy following SARS-CoV-2 infection. *Eye (Lond).* 2020;34(12):2352–2353. DOI: 10.1038/s41433-020-1069-8
- 14.** Sheth JU, Narayanan R, Goyal J, et al. Retinal vein occlusion in COVID-19: A novel entity. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(10):2291–2293. DOI: 10.4103/ijo.IJO_2380_20
- 15.** Invernizzi A, Pellegrini M, Messenio D, et al. Impending Central Retinal Vein Occlusion in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(8):1290–1292. DOI: 10.1080/09273948.2020.1807023
- 16.** Insausti-Garcia A, Reche-Sainz JA, Ruiz-Arranz C, et al. Papillophlebitis in a COVID-19 patient: Inflammation and hypercoagulable state. *European Journal of Ophthalmology.* 2020;1120672120947591. DOI: 10.1177/1120672120947591
- 17.** Acharya S, Diamond M, Anwar S, et al. Unique case of central retinal artery occlusion secondary to COVID-19 disease. *IDCases.* 2020;21: e00867. DOI: 10.1016/j.idcr.2020.e00867

18. Quintana-Castanedo L, Feito-Rodríguez M, Fernández-Alcalde C, et al. Concurrent chilblains and retinal vasculitis in a child with COVID-19. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;34(12): e764–e766. DOI: 10.1111/jdv.16801
19. Petrishchev NN, Halepo OV, Vavilenkova YA, et al. COVID-19 i sosudistye narusheniya (obzor literatury). *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya*. 2020;19(3):90–98. (In Russ.) DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98
20. Zhang S, Zhang J, Wang C, et al. COVID-19 and ischemic stroke: Mechanisms of hypercoagulability (Review). *Int J Mol Med*. 2021;47(3):21. DOI: 10.3892/ijmm.2021.4854
21. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020;395(10235):1517–1520. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X
22. Bertoli F, Veritti D, Danese C, et al. Ocular Findings in COVID-19 Patients: A Review of Direct Manifestations and Indirect Effects on the Eye. *J Ophthalmol*. 2020;2020:4827304. DOI: 10.1155/2020/4827304
23. Lecler A, Cotton F, Lersy F et al. Ocular MRI Findings in Patients with Severe COVID-19: A Retrospective Multicenter Observational Study. *Radiology*. 2021;204394. DOI: 10.1148/radiol.2021204394
24. Burde RM. Optic disk risk factors for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 1993;116(6):759–764; DOI: 10.1016/S0002-9394(14)73478-6
25. Purvin V, King R, Kawasaki A, Yee R. Anterior ischemic optic neuropathy in eyes with optic disc drusen. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(1):48–53. DOI: 10.1001/archophth.122.1.48
26. Characteristics of patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy eligible for the Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(11):1366–1374. DOI: 10.1001/archophth.1996.01100140566007
27. Lee MS, Grossman D, Arnold AC, et al. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: increased risk among diabetic patients. *Ophthalmology*. 2011;118(5):959–963. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.054
28. Hayreh SS, Podhajsky P, Zimmerman MB. Role of nocturnal arterial hypotension in optic nerve head ischemic disorders. *Ophthalmologica*. 1999;213(2):76–96. DOI: 10.1159/000027399
29. Chen T, Song D, Shan G, et al. The Association between Diabetes Mellitus and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013;8(9): e76653. DOI: 10.1371/journal.pone.0076653
30. Strain WD, Chaturvedi N. Review: the renin-angiotensin-aldosterone system and the eye in diabetes. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2002;3(4):243–246. DOI: 10.3317/jraas.2002.045
31. Guemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, Donate-Lopez J, et al. Retinal findings in COVID-19 patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;168:108395. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108395
32. Casagrande M, Fitzek A, Püschel K, et al. Detection of SARS-CoV-2 in human retinal biopsies of deceased COVID-19 patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(5):721–725. DOI: 10.1080/09273948.2020.1770301
33. Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552–555. DOI: 10.1002/jmv.25728
34. Keyhan SO, Fallahi HR, Cheshmi B. Dysosmia and dysgeusia due to the 2019 Novel Coronavirus; a hypothesis that needs further investigation. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2020;42(1):9. DOI: 10.1186/s40902-020-00254-7
35. Sawalha K, Adeodokun S, Kamoga GR. COVID-19-Induced Acute Bilateral Optic Neuritis. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2020;8:2324709620976018. DOI: 10.1177/2324709620976018
36. Zhou S, Jones-Lopez EC, Soneji DJ, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Optic Neuritis and Myelitis in COVID-19. *J Neuroophthalmol*. 2020;40(3):398–402. DOI: 10.1097/WNO.0000000000001049

ОБ АВТОРАХ

***Вадим Алексеевич Тургель**, аспирант; адрес: Россия, 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8, корпус 16; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3049-1974>; e-mail: zanoza194@gmail.com

Владимир Александрович Антонов, аспирант; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5823-8367>; e-mail: antonov@alborada.fi

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

Фёдор Евгеньевич Шадричев, канд. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7790-9242>; eLibrary SPIN: 4465-8381; e-mail: shadrichev_dr@mail.ru

Нургуяна Николаевна Григорьева, канд. мед. наук, врач; eLibrary SPIN: 7299-4748; e-mail: grinur@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Vadim A. Turgel**, postgraduate student; address: 6-8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197089, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3049-1974>; e-mail: zanoza194@gmail.com

Vladimir A. Antonov postgraduate student; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5823-8367>; e-mail: antonov@alborada.fi

Svetlana N. Tultseva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9423-6772>; eLibrary SPIN: 3911-0704; e-mail: tultceva@yandex.ru

Fedor E. Shadrichev, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7790-9242>; eLibrary SPIN: 4465-8381; e-mail: shadrichev_dr@mail.ru

Niurguyana N. Grigorieva, MD, Cand. Sci. (Med.), ophthalmologist; eLibrary SPIN: 7299-4748; e-mail: grinur@mail.ru