

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-157-167>



Поражение органа зрения при COVID-19. Часть 2: осложнения со стороны заднего отрезка глаза, нейроофтальмологические проявления, вакцинация и факторы риска

Н.И. Курышева^{1, 2} ✉, О.А. Евдокимова^{1, 2}, А.Д. Никитина^{1, 2}

¹ Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ РФ — Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ул. Маршала Новикова, д. 23, Москва, 123098, Россия

² Центр офтальмологии ФМБА России, ФГБУ ГНЦ РФ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА, ул. Гамалеи, д. 15, Москва, 123098, Россия

Поражения заднего отрезка глаза при COVID-19 имеют различные проявления: сосудистые, воспалительные и нейрональные. Все они вызваны вирусом SARS-CoV-2, тем не менее их невозможно характеризовать как специфичные для COVID-19. Средний возраст пациентов, согласно данным литературы, колеблется от 17 до 75 лет и составляет 50 лет. Средняя продолжительность между появлением офтальмологических симптомов и выявлением COVID-19 составила 12 дней. Заболевание в равной степени поражает как мужчин, так и женщин. Прямое воздействие вируса, иммуноопосредованное повреждение тканей, активация системы свертывания и протромботическое состояние, вызванное вирусной инфекцией, сопутствующие заболевания и лекарственные препараты, используемые при лечении, влияют на развитие офтальмопатологии. Офтальмологи должны быть осведомлены о возможных связях патологии заднего отрезка глаза, орбиты и нейроофтальмологических расстройств с SARS-CoV-2, а также о возможном обострении хронических форм воспалительных заболеваний глаз и аутоиммунных нарушений вследствие вакцинации от COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; ретинальные сосудистые окклюзии; хориоидиты; острая макулярная нейроретинопатия и парацентральная острая срединная макулопатия; невриты; осложнения коронавирусной инфекции; вакцинация

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Курышева Н.И., Евдокимова О.А., Никитина А.Д. Поражение органа зрения при COVID-19. Часть 2: осложнения со стороны заднего отрезка глаза, нейроофтальмологические проявления, вакцинация и факторы риска. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 157-67 <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-157-167>

Eye damage in COVID-19. Part 2: posterior segment complications, neuro-ophthalmic manifestations, vaccination and risk factors

Natalia I. Kuryшева^{1, 2} ✉, Oksana A. Evdokimova^{1, 2}, Anastasia D. Nikitina^{1, 2}

¹ Medical Biological University of Innovations and Continuing Education — A.I. Burnazyan Medical Biophysical Center, 23, Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia

² Ophthalmological Center, Federal Medical and Biological Agency, 15, Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia
e-natalia@list.ru

Posterior eye segment involvement in COVID-19 has varied manifestations: vascular, inflammatory, and neuronal. All of them are triggered by SARS-CoV-2 virus but they cannot be viewed as exclusively specific to COVID-19. According to the literature, the mean age of the patients varies from 17 to 75 with the median of 50 years. The median duration between the appearance of ophthalmic symptoms and the detection of COVID-19 was 12 days. The disease affects both men and women equally. Direct exposure to the virus, immune-mediated tissue damage, activation of the coagulation system, the prothrombotic state caused by a viral infection, concomitant diseases and medications used in the treatment contribute to the development of eye pathologies. Ophthalmologists should be aware of the possible relations of posterior eye segment pathologies, orbit and neuro-ophthalmic disorders with SARS-CoV-2, as well as the possible exacerbation of chronic forms of inflammatory eye diseases and autoimmune disorders due to anti-COVID-19 vaccination.

Keywords: COVID-19; retinal vascular occlusions; choroiditis; acute macular neuroretinopathy; paracentral acute middle maculopathy; neuritis; complications of coronavirus infection; vaccination

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the authors have no financial or property interest in any materials or methods mentioned.

For citation: Kuryшева N.I., Evdokimova O.A., Nikitina A.D. Eye damage in COVID-19. Part 2: posterior segment complications, neuro-ophthalmic manifestations, vaccination and risk factors. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (1): 157-67 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-157-167>

За год, прошедший с момента начала пандемии, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, стало очевидным: орган зрения находится под ударом данной инфекции наряду с прочими органами и тканями. Это обусловлено тем, что белки, имеющие отношение к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) и играющие ключевую роль при заражении SARS-CoV-2, широко распространены в тканях глаза: в пигментном эпителии [1], сетчатке [2–6] и водянистой влаге [7].

Прямое воздействие вируса, иммуноопосредованное повреждение тканей, активация системы свертывания и протромботическое состояние, вызванное вирусной инфекцией, сопутствующие заболевания и лекарственные препараты, используемые при лечении, влияют на развитие глазной патологии.

В данной части обзора (первая часть опубликована в РОЖ № 4, 2022) мы остановимся на разнообразных поражениях заднего отрезка глаза, вызванных коронавирусом SARS-CoV-2, а также нейроофтальмологических проявлениях этого заболевания и его осложнений, которые были отмечены в литературе последних месяцев.

1. Поражение заднего отдела глаза

Поражения заднего сегмента глаза многолики и проявляются в виде сосудистой, воспалительной и/или нейрональной патологии. Все они вызваны вирусной инфекцией, тем не менее их невозможно характеризовать как специфичные для COVID-19. Возраст пациентов, согласно данным литературы, колеблется от 17 до 75 лет (в среднем 50 лет).

Средняя продолжительность между выявлением COVID-19 и появлением офтальмологических симптомов составляет 12 дней. Заболевание в равной степени поражает как мужчин, так и женщин. В таблице 1 приведены сведения об описанных случаях поражения заднего отрезка глаза при COVID-19 и данные обзора литературы на эту тему.

Остановимся подробнее на патологии заднего отрезка глаза, вызванной или спровоцированной COVID-19.

Окклюзии сосудов сетчатки. Одним из наиболее часто описываемых проявлений данной инфекции со стороны заднего отрезка является окклюзия центральной вены сетчатки (ЦВС), частота которой при COVID-19 не коррелирует ни с тяжестью заболевания, ни с сопутствующей патологией, типичной для данного осложнения. Так, в имеющихся публикациях только один пациент страдал гипертонией и патологическим ожирением. Клинические проявления окклюзии ЦВС, развившейся у больных COVID-19, не имеют специфических характеристик, что следует из данных флюоресцентной ангиографии (ФАГ) и оптической когерентной томографии (ОКТ). Все описанные пациенты с COVID-19 имели повышенные D-димеры, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), повышенный уровень фибриногена и цитокинов, несмотря на отсутствие общих системных состояний, таких как гипертония, диабет или дислипидемия. Гипоксия, которой подвержены пациенты с пневмонией при COVID-19, приводит к высвобождению тканевого фактора коагуляции эндотелиальными клетками. В лечении указанной категории пациентов положительную роль играли стероиды в высоких дозах, которые способство-

Таблица 1. Поражения заднего отрезка глаза при COVID-19 (цит. по M. Sen и соавт., 2021 [19] в модификации авторов обзора)
Table 1. Pathology of the posterior segment of the eye in COVID-19 (Cit. after M. Sen et al., 2021 [19] in the modification of the authors of the review)

1	2	3	4	5	6	7
Исследование Study	Промежутки между симптомами/ди- агнозом COVID-19 и офтальмологическими проявлениями, дни Interval between symptoms/diagnosis of COVID-19 and ophthalmic manifestations, days	Тяжесть COVID- инфекции Severity of COVID infection	Признаки Signs	Диагноз Diagnosis	Лечение Therapy	Исход Outcome
A. Invernizzi и соавт. [8]	9	Легкая форма Light form	OD OS 20/40, АЗД, ретиальные геморрагии, извитость вен, диффузное побледнение сетчатки OD Vis 20/40, APF, retinal hemorrhages, tortuosity of the veins, diffuse blanching of the retina	Развивающаяся ОПВС Developing CRVO	Преднизолон внутри в убывающей дозе Lowering dose of prednisolone	Неделя, полное разрешение 1 week, full resolution
J. Walinjar и соавт. [9]	21	Легкая форма Light form	OD OS 6/24, папиллоэдема, кровоизлияния в виде «язычков пламени», пятнистые кровоизлияния во всех квадрантах OD Vis 6/24, papilledema, hemorrhages in the form of tongues of flame, spotted hemorrhages in all quadrants	ОПВС CRVO	Интравитреаль- но ранибизумаб 3 дозы Intravitreal Ranimizumab 3 doses	3 мес, улучшение зрения 6/12 3 months, vision improvement 6/12
J. Sheth и соавт. [10]	10	Умеренно- тяжелая форма Moderately severe form	OS 6/60, нижняя гемиретиальная ОВС, макулярный отек Vis 6/60, lower hemiretinal RVO, macular edema	Васкулитная ОВС Vasculite RVO	Интравитреально ранибизумаб, биоана-логи, оральные стероиды Intravitreal Ranimizumab, bioanalogs, oral steroids	Месяц: OS 6/9, разрешение СРЖ, устранение дезорга- низации внутренних слоев, поражение эллипсоидной зоны и наружной погранич- ной мембраны 1 month: Vis 6/9, resolution of SRF, elimination of disor- ganization of the inner layers, damage to the ellipsoidal zone and the outer boundary mem- brane
W. Gaba и соавт. [11]	4	Тяжелая форма Severe form	OD OS 6/9, OS 6/18. OU: расширенные извитые вены сетчатки, мягкие экссудаты, точечные интравитреальные геморрагии, папиллоэдема OD 6/9, OS 6/18. OU: dilated tortuous retinal veins, soft exudates, punctate intraretinal hemorrhages, papilledema	Двусторонняя ОПВС Bilateral CRVO	Низкомолеку- лярный гепарин, риворакабан Low molecular weight heparin, Rivoraxaban	2 нед — излечение Second week - recovery
S. Acharya и соавт. [12]	12	Тяжелая форма Severe form	Стушеванный край ДЗН, симптом «вишневой косточки», побледнение сетчатки Blurred edge of the optic disc, cherry-stone symptom, retinal blanching	ОПАС CRAO		
O. Dumitrascu и соавт. [13]	21	Тяжелая форма Severe form	OD папиллоэдема, побледнение сетчатки, экссудаты сетчатки, сохранение перфузии в нижневисочной перипапиллярной области OD papilledema, retinal blanching, retinal exudates, preservation of perfusion in the inferotemporal peripapillary area	Незавершенная окклюзия глазной артерии Incomplete occlusion of the ophthalmic artery	Эноксапарин Enoxaparin	

1	2	3	4	5	6	7
P. Gascon и соавт. [14]	Обратился с жалобами на зрение Complained about vision	Легкая форма Light form	20/60, глубокие ретиальные геморрагии на заднем полюсе, пятна Рота, легкое побледнение параfovea Vis 20/60, deep retinal hemorrhages at the posterior pole, Roth spots, slight blanching of the parafovea	ОМН, РАММ AMN, RAMM		2 нед — улучшение зрения, ОКТ — исчезновение СРЖ и гиперрефлективности, НПС/ НЯС/ВЯС — улучшение 2 weeks — improvement in vision, OCT - disappearance of SF and hyperreflexivity, OPL/ ONL/INL — thinning
G. Zamani и соавт. [15]	Обратился с жалобами на зрение Complained about vision	Тяжелая форма Severe form	OU: множественные кровоизлияния с пятнами Рота вокруг диска зрительного нерва и сосудистых аркад OU: multiple hemorrhages with Roth's spots around the optic disc and vascular arcades	ОМН AMN		Умер на 6-й день Died on the 6th day
J. Virgo и соавт. [16]	35	Легкая форма Light form	Клинических данных нет. Изменения на ОКТ No clinical data. OCT pathology	РАММ RAMM		
L. Zago Filho и соавт. [17]	12	Легкая форма Light form	O3 OD 20/25, OS 20/20. Гиперемия конъюнктивы, помутнение стекловидного тела + I, желтоватые очаги в макулярной зоне Conjunctival hyperemia, vitreous opacity+I, yellowish foci in the macular zone	Витрит с поражением сетчатки Vitreitis with damage to the outer retina		2 мес — редукция витрита, уменьшение рефлективности на ОКТ 2 months: reduction of vitritis, decrease in reflectivity on OCT

Примечание. ПК — передняя камера, ОМН — острая макулярная нейроретинопатия, ОЦАС — окклюзия центральной артерии сетчатки, ОВС — окклюзия вены сетчатки, ОЦВС — окклюзия центральной вены сетчатки, ВЯС — внутренний ядерный слой, ОКТ — оптическая когерентная томография, OD — правый глаз, НПС — наружный плеksiформный слой, НЯС — наружный ядерный слой, OS — левый глаз, OU — оба глаза, РАММ — парацентральная острая средняя макулопатия, АЗД — афферентный зрачковый дефект, РПЭ — ретиальный пигментный эпителий, СРЖ — субретиальная жидкость, ОЗ — острота зрения.

Note. AC — anterior chamber, AMN — acute macular neuropathy, CRAO — central retinal artery occlusion, RVO — retinal vein occlusion, CRVO — central retinal vein occlusion, INL — inner nuclear layer, OCT — optical coherence tomography, OD — right eye, OS — left eye, OU — both eyes, OPL — outer plexiform layer, ONL — outer nuclear layer, PAMM — paracentral acute moderate maculopathy, APF — afferent pupillary defect, RPE — retinal pigment epithelium, SF — subretinal fluid, Vis — visual acuity.

вали не только снижению маркеров воспаления, но и показателей свертывания. Описана также позитивная роль анти-VEGF-терапии [8–11].

Очевидно, что для профилактики окклюзий ЦВС всем пациентам с тяжелой инфекцией COVID-19 показано раннее назначение антикоагулянтной терапии.

Другой сосудистой катастрофой, описанной в литературе у двух пациентов, является *окклюзия центральной артерии сетчатки (ЦАС)*. Заболевание характеризовалось внезапной безболезненной потерей зрения. У обоих пациентов отмечались повышенные маркеры воспаления, в том числе: IL-6, CRP, ферритин, фибриноген и D-димер [12, 13]. В одном случае у пациента развилась неполная окклюзия глазной артерии, несмотря на то, что пациент принимал эноксапарин по поводу тромбоза глубоких вен [13].

В литературе имеются единичные публикации о редких формах макулярного поражения при COVID-19. Примером являются *острая макулярная нейроретинопатия (ОМН)* и *парацентральная острая срединная макулопатия (ПОСМ)*.

ОМН — редкое заболевание неизвестной этиологии, но около 50 % случаев ОМН связаны с респираторными или гриппоподобными заболеваниями. В качестве патогенеза предлагается ишемический компонент с вовлечением глубоких капиллярных сплетений. Сообщалось о нескольких случаях развития ОМН и ПОСМ, вызванных COVID-19 [14–16]. Описан клинический пример, когда у 28-летней пациентки была диагностирована ОМН через неделю после выздоровления от легкой формы COVID-19.

В случае, описанном G. Zamani и соавт. [15] из Ирана, у пациента был диагностирован острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), и он проходил химиотерапию. Сложно сделать однозначный вывод о том, было ли поражение сетчатки проявлением ОМЛ или оно было вызвано вирусной инфекцией. Данный клинический случай сопровождался острым безболезненным ухудшением зрения, наличием парацентральной скотомы и дисхроматопсией, что характерно для указанной патологии. Исследование глазного дна может не выявить очевидных аномалий, хотя были описаны кровоизлияния в сетчатку с пятнами Рота и клиновидное красновато-коричневое поражение по направлению к фовеа. Спектральная ОКТ (SD-OCT) является весьма полезным методом в обнаружении гиперрефлексивности на уровне внешнего плеksiформного слоя (OPL), внешнего ядерного слоя (ONL) или между внешним плеksiформным слоем (OPL) и внутренним ядерным слоем (INL). Описаны также нарушение зоны эллипсоида (EZ), зоны сочленения (IZ) и истончение внутреннего ядерного слоя. ОКТ-ангиография (ОКТА) при ПОСМ показывает снижение кровотока в промежуточных, глубоких и поверхностных капиллярных сплетениях, а при ОМН — снижение кровотока в глубоком сплетении.

Поражение стекловидного тела при COVID-19 (витреит) характеризуется гиперрефлективностью на уровне заднего гиалоида, что заметно на SD-OCT. Гиперрефлективность также присутствует на уровне внутреннего плеksiформного слоя (IPL) и слоя ганглиозных клеток (GCL) с нарушением эллипсоидной зоны (EZ). Соответствующая гиперфлюоресценция заметна при проведении флюоресцентной ангиографии (ФАГ) [17].

Описаны также случаи *острого некроза сетчатки (acute retinal necrosis, ARN)* у пациентов с отягощенным системным статусом. Так, у одного больного имелся иммунодефицит на фоне рецидива диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. У другого ARN развился на фоне системной красной волчанки (СКВ). Исследование стекловидного тела дало положительный результат на вирус ветряной оспы (VZV), но не на COVID-19 [18]. Предполагается, что ARN в данном случае является результатом иммуносупрессивного состояния, что нетипично для патогенеза. Вероятно, COVID-19 сыграл роль в запуске VZV-связанного ARN путем нарушения гематоретинального барьера, что привело к усилению воспалительной реакции [19].

Л. Pereira и соавт. [20] из Бразилии сообщили о находках поражения сетчатки у пациентов, госпитализированных с тяжелой формой COVID-19. Исследование показало изменения сетчатки у 10 (55,6 %) пациентов и выявило периферические кровоизлияния в сетчатку, ее секторальное побеление, гиперпигментацию желтого пятна, перипапиллярные пламяобразные кровоизлияния, твердые и мягкие экссудаты. Все пациенты получали профилактические препараты или антикоагулянты для борьбы с протромботическим состоянием в тяжелых случаях COVID-19. Но факт ранее существовавших сопутствующих заболеваний, госпитализация в отделение интенсивной терапии и активная фармакологическая поддержка не принимались во внимание. Таким образом, выявленная ретинальная патология не может быть связана исключительно с вирусной инфекцией [20].

О реактивации *серпигинозного хориоидита* после заражения COVID-19 сообщили J. Providencia и соавт. [21]. У пациента имелись более старые фотографии предыдущего обследования сетчатки, которые показали наличие атрофических изменений на ФАГ, указывающих на предыдущий эпизод хориоидита. Имеются неопубликованные случаи мультифокального или серпигинозного хориоидита у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе. Трудно определить, возникали ли они впервые или являлись примером реактивации воспаления в связи с аутоиммунным ответом, вызванным вирусом SARS-CoV-2.

РНК SARS-CoV-2 обнаружена в сетчатке глаза пациентов с диагнозом COVID-19 в исследовании M. Casagrande и соавт. [22] в Германии. В 3 из 14 глаз, изъятых при вскрытии, на ОТ-ПЦР выявлены все три последовательности генов: ген *RdRp*, *E-ген*, *Orf1*. Авторы справедливо констатируют, что реальные показатели выявления вирусной РНК в сетчатке могут быть намного выше, так как это зависит от интервала с момента смерти до взятия образца и размера биопсии. На животных моделях обнаружено развитие ретинита и увеита. Рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) обнаружены в сетчатке. Но ни одно из исследований не дало ответа на вопрос о репликации вируса в структурах глаза.

Многие проявления являются результатом предрасположенности к артериальному и венозному тромбозу у пациентов с коронавирусной инфекцией. D. Cavalcanti и соавт. [23] сообщали о трех пациентах моложе 41 года с тромбозом вен головного мозга. У этих пациентов наблюдались такие заболевания, как тромбоэмболия легочной артерии, инсульт, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), инфаркты конечностей и пальцев. Венозная тромбоэмболия диагностирована у 19–25 % пациентов с COVID-19, находящихся в ОИТ или принимающих антикоагулянты. Таким образом, развитие венозной или артериальной окклюзии не является удивительным. Однако интересный факт состоит в том, что окклюзии развивались даже у пациентов с легкой или умеренной формой COVID-19 [8, 9].

Окклюзия может возникнуть в разное время: от нескольких дней до почти 3 нед после начала появления симптомов COVID-19. Пациенты, обращающиеся к офтальмологу с окклюзией центральной вены сетчатки, могли не знать о наличии у них активной фазы COVID-19 или об уже перенесенном заболевании. Поэтому всем пациентам с сосудистыми окклюзиями сетчатки теперь необходимо сдавать ПЦР-тест на COVID-19.

При отсутствии сопутствующих заболеваний и в молодом возрасте к окклюзии сосудов сетчатки может приводить васкулит. Отсроченное начало можно объяснить иммунными комплексными отложениями на эндотелии сосудов, что может быть следствием реакции гиперчувствительности III типа, вызывающей провоспалительное состояние с цитокиновым штормом. Это схоже с патогенезом развития васкулита при других вирусных инфекциях, таких как лихорадка чикунгунья, лихорадка Денге и системный васкулит.

Помимо серпигинозного хориоретинита описан случай *атипичного мультифокального хориоидита* со стремительным формированием экскаваций хориоидеи в местах локализации очагов у 23-летнего пациента в период острой инфекции SARS-CoV-2. Туберкулез и сифилис были лабораторно исключены. Лечение преднизолоном в дозе 40 мг *per os* привело к улучшению остроты зрения с 20/800 до 20/60 в течение 11 дней [24].

Клинический пример из нашей практики демонстрирует развитие очагового хориоретинита через 2 мес после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 средней степени тяжести (рис. 1). Снижение остроты зрения больная заметила спустя месяц после выздоровления COVID-19. При обращении к офтальмологу максимально корригируемая острота зрения составила 0,5. Лабораторно-инструментальные исследования признаков острой герпес-вирусной, цитомегаловирусной, токсоплазмозной инфекции не выявили. Результаты обследования на ВИЧ, гепатит В, С отрицательны, показатели общего и биохимического анализов крови без отклонений от нормальных значений, рентгенограмма органов грудной клетки без патологии. В крови сохранялись антитела к вирусу SARS-CoV-2.

Поражения микроциркуляторного русла сетчатки. Р. Marinho и соавт. [25] в мае 2020 г. обсуждали результаты ОКТ сетчатки у 12 пациентов с COVID-19. У всех пациентов обнаружено *гиперрефлективное поражение на GCL и IPL, заметное в папилломакулярном пучке*. Тропность к ганглиозным клеткам и плексиформному слою также может объяснить связанные с ним проявления в центральной нервной системе (ЦНС) [25]. Следует, однако, дифференцировать патологические гиперрефлективные точки от тех, что являются проекцией сосудов, что хорошо заметно при детальном анализе b-сканов ОКТ, и подтверждаются результатами ОКТА (рис. 2).

В исследовании случай-контроль, проведенном в Испании, у пациентов с COVID-19 с умеренным и тяжелым течением заболевания отмечено нарастающее снижение плотности сосудов на макулярных сканах ОКТА по сравнению с пациентами с легким течением и лиц контрольной группы без вирусной инфекции. Считается, что вовлеченные иммунные клетки вызывают отек клеток сосудистого эндотелия. Косвенно вирусная инфекция может провоцировать иммунный ответ, приводящий к эндотелиальной дисфункции, связанной с апоптозом клеток эндотелия. Снижение плотности сосудов на макулярных сканах считается биомаркером нескольких заболеваний, таких как сахарный диабет, хронические заболевания почек, воспалительные заболевания кишечника и болезнь Альцгеймера, и может стать

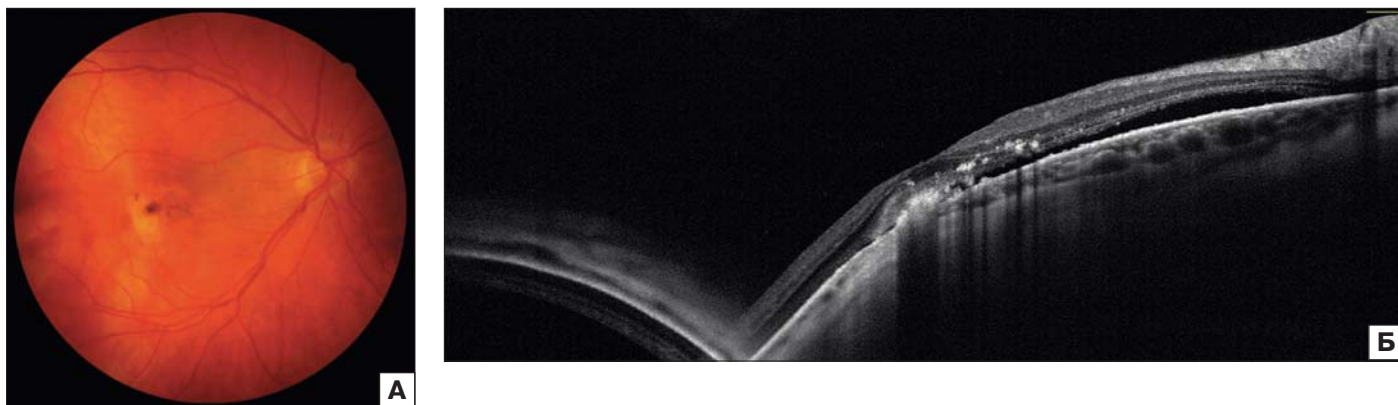


Рис. 1. Клинический случай хориоретинита неясной этиологии у пациентки, перенесшей коронавирусную инфекцию. А — фундус-фото: в фовеа очаг беловато-желтого цвета с нечеткими контурами, размером 1ДД, с очаговым скоплением пигмента, назальнее — область сероватого цвета, распространяющаяся к диску зрительного нерва. Б — b-скан: в фовеа гиперрефлективный очаг с нечеткими контурами на уровне наружных слоев, от него назальнее распространяется плоская отслойка нейроэпителия, над ней в наружных слоях прослеживаются гиперрефлективные точечные включения — клетки пигментного эпителия

Fig. 1. A clinical case of chorioretinitis of unclear etiology in a patient who suffered a coronavirus infection. A — fundus-photo: in fovea, a focus of whitish-yellow color with indistinct borders, 1DD in size, with a focal accumulation of pigment, nasally — a grayish area extending to the optic nerve disk. Б — b-scan: in fovea, a hyperreflective focus with indistinct borders at the level of the outer layers, nasally from it spreads a flat detachment of the neuroepithelium, above it in the outer layers, hyperreflective dot-like inclusions are traced — cells of the pigment epithelium

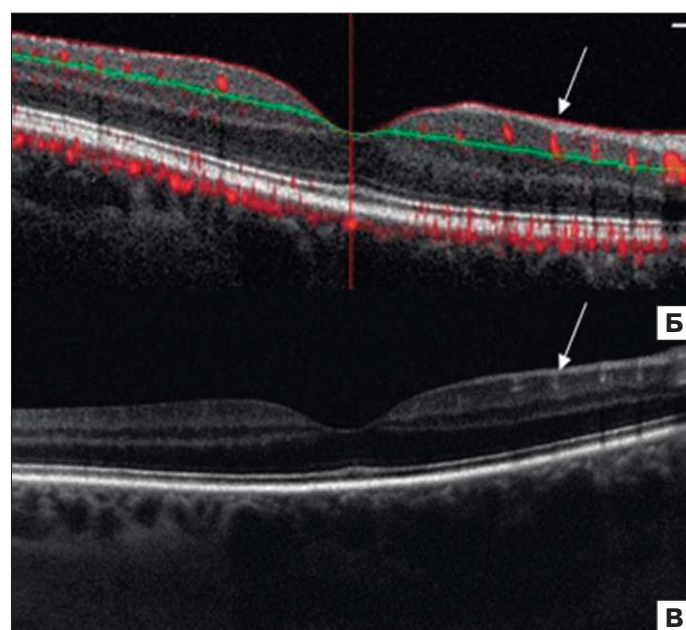
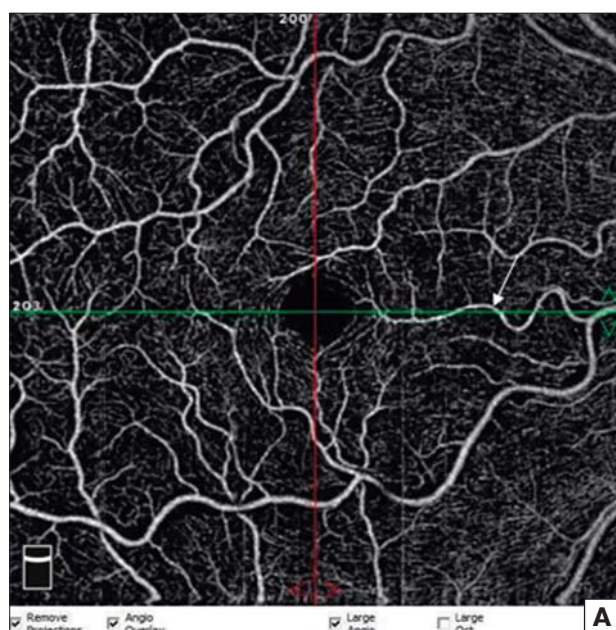


Рис. 2. ОКТ-срез, проходящий через сосуд, который ошибочно может быть трактован как гиперрефлективные очаги во внутренних слоях сетчатки, являющиеся проявлением коронавирусной инфекции. А — ОКТ-ангиограмма, поверхностное сосудистое сплетение. Б — b-скан с наложением кровотока. Б — b-скан

Fig. 2. OCT cross-section passing through a vessel that can be falsely interpreted as hyperreflective foci in the inner layers of the retina, as a manifestation of a coronavirus infection. А — OCT-angiogram, superficial vascular plexus. Б — b-scan with blood flow overlay. Б — b-scan

биомаркером микрососудистого поражения у пациентов с COVID-19, хотя для подтверждения этой гипотезы необходимы более масштабные популяционные исследования [26].

2. Нейроофтальмологические проявления COVID-19

К настоящему моменту в литературе имеется описание лишь единичных случаев нейроофтальмологических проявлений при COVID-19, хотя в будущем можно ожидать, что эта патология окажется более распространенной.

Средний возраст пациентов с описанными нейроофтальмологическими проявлениями составил $42,3 \pm 16,2$ (от 6 до 71) года. Всего зарегистрировано 19 случаев, из них

13 мужчин, и только 7 имели системную сопутствующую патологию в виде гипертонии и диабета. У одного пациента была СКВ с прогрессирующей хронической болезнью почек (ХБП) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Пациенты предъявляли офтальмологические жалобы либо одновременно, либо в течение нескольких дней после появления системных симптомов COVID-19. Промежуток от заражения COVID-19 до развития офтальмологических симптомов составил 0–42 дня (в среднем $11,3 \pm 13,3$ дня) (табл. 2).

Случаи *папиллофлебита*, редкого заболевания, также были зарегистрированы у пациентов с COVID-19. Как

Таблица 2. Клинические случаи нейроофтальмологической патологии при COVID-19 (цит. по М. Sen и соавт., 2021 [19] в модификации авторов обзора)

Table 2. Clinical cases of neuro-ophthalmological pathology in COVID-19 (cit. after M. Sen et al., 2021 [19] in the modification of the authors of the review)

Источник Reference	Пол Gender	Возраст, годы Age, yrs	Промежуток между симптомами/ диагнозом COVID-19 и офтальмологическими проявлениями, дни Interval between symptoms/diagnosis of COVID-19 and ophthalmic manifestations, days	Симптомы Symptoms	Диагноз Diagnosis
A. Insausti-Garcia и соавт. [27]	М	40	42	ОЗ = 0,1, расширенные извитые сосуды сетчатки, отек. ДЗН: поверхностные ретинальные геморрагии, ватообразные очаги, макулярный отек Vis = 0.1, dilated convoluted retinal vessels, edema. ONH: superficial retinal hemorrhages, cotton-wool spots, macular edema	Папиллофлебит Papillophlebitis
K. Sawalha и соавт. [28]	М	65	7	Vis OD = 0,1. Относительный афферентный дефект зрачка, дугообразный дефект поля зрения Vis OS = 1.0. Relative afferent pupillary defect, arcuate visual field defect	OU — оптический неврит OU — optical neuritis
S. Zhou и соавт. [29]	М	26	Одновременно At the same time	OD = движение руки, OS = 0,08, отек ДЗН, ретинальные геморрагии Vis OD — hand motion, OS = 0.08, ONH edema, retinal hemorrhages	Анти-MOG-ассоциированный оптический неврит на фоне COVID-19 параинфекционной демиелинизации Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein associated optic neuritis at COVID-19 parainfectious demyelination
A. Mendez-Guerrero и соавт. [30]	М	58	36	Хаотичные движения глаз, опсоклонус*, парез вертикального взора Chaotic eye movements, opsoclonus*, vertical gaze paresis	Актинетико-ригидный синдром** Actineticorigid syndrome**
A. Ortiz-Seller и соавт. [31]	Ж	51	2	OU = 0,8, вялая реакция зрачка на свет, расширение зрачка при ярком освещении, диссоциация зрачков на свет и конвергенцию OU = 0.8, sluggish pupillary response to light, pupil dilation in bright light, pupillary dissociation to light and convergence	Хориоретинальное воспалительное заболевание с синдромом Ади Chorioretinal inflammatory disease with Adie's syndrome

Примечание. * — опсоклонус — проявляется произвольными, аритмичными, хаотичными, разнонаправленными саккадическими движениями глаз с горизонтальным, вертикальным и торсионным компонентами, часто сопровождается миоклоническими судорожными подергиваниями конечностей и туловища, мозжечковой атаксией, тремором. ** — актинетикоригидный синдром — совокупность двигательных расстройств, выражающихся снижением двигательной активности, замедлением произвольных движений и повышением тонуса мышц по пластическому типу.

Note. * — opsoclonus — manifested by involuntary, arrhythmic, chaotic, multidirectional saccadic eye movements with horizontal, vertical and torsion components, often accompanied by myoclonic convulsive twitches of the limbs and trunk, cerebellar ataxia, tremor. ** — actineticorigid syndrome is a set of movement disorders, expressed by a decrease in motor activity, a slowdown in voluntary movements and an increase in muscle tone according to the plastic type.

правило, при этой патологии наблюдается безболезненное, одностороннее, незначительное снижение остроты зрения. Периметрия выявляет увеличение зоны слепого пятна. Объективно отмечают расширенные, извитые сосуды сетчатки, отек ДЗН, поверхностные ретинальные геморрагии, ватообразные очаги с макулярным отеком или без него. ФАГ показывает прерывистое венозное окрашивание и ликедж, позднее окрашивание ДЗН, но без признаков ишемии или периферического васкулита. В то время, как прогноз по остроте зрения довольно благоприятен, примерно в 30 % случаев развивается угрожающая зрению ишемическая венозная

окклюзия с последующей неоваскулярной глаукомой и макулярным отеком. Для определения возможной этиологии воспаления сосудистой сети сетчатки и капилляров ДЗН необходимо провести оценку системы гемостаза, синдромов васкулита, гипервязкости и других воспалительных заболеваний сосудов. Роль COVID-19 в качестве возможной причины обусловлена его ассоциацией с коагулопатией и выраженной системной воспалительной реакцией или цитокиновым штормом [27].

Неврологические проявления описаны почти в 36 % случаев при COVID-19 [32]. Нейротропизм вируса был

предложен в качестве одного из механизмов неврологических и нейроофтальмологических проявлений.

В литературе описан случай двустороннего неврита зрительного нерва у здоровой молодой женщины через 2 нед после перенесенной инфекции COVID-19 легкой степени тяжести. В описании клинического случая, представленного K. Sawalha и соавт. [28], двусторонний неврит зрительного нерва развился в течение недели после появления симптомов COVID-19. Аналогичный случай был описан S. Zhou и соавт. [29]. У пациентов наблюдалось болезненное снижение остроты зрения, относительный афферентный дефект зрачка (RAPD) в более пораженном глазу, дефекты поля зрения и повышенный сигнал от зрительного нерва на магнитно-резонансной томографии (МРТ). В обоих случаях обнаружены антитела к антимиелиновому олигодендроцитарному гликопротеину (MOG). Исследование спинномозговой жидкости (ликвора), иммунологический профиль, вирусная панель и МРТ головного мозга не выявили какой-либо другой основной этиологии. Лечение было таким же, как и в стандартном случае неврита зрительного нерва, а именно внутривенное введение метилпреднизолона с последующим переходом на пероральный преднизолон до восстановления зрительных функций и разрешения отека ДЗН.

Anti-MOG-ассоциированный неврит зрительного нерва в условиях COVID-19 представляет собой параинфекционный демиелинизирующий синдром с вирусным продромом. Вирус не был выделен из цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов, что скорее доказывало иммуноопосредованное поражение, нежели влияние вируса. Вполне возможно, что в будущем может наблюдаться всплеск демиелинизирующих неврологических состояний, вызванных вирусной инфекцией [32].

Острый акинетико-ригидный синдром с транзиторным опсиклокусом зарегистрирован у пациента, госпитализированного с тяжелой инфекцией COVID-19. В этом случае предполагаемым механизмом также было параинфекционное иммуноопосредованное поражение среднего мозга [30].

Еще один редкий случай патологии описан в связи с COVID-19: *тонический зрачок Ади*. Это заболевание может проявляться при системных заболеваниях, таких как диабет, или некоторых вирусных инфекциях. Развитие тонического зрачка у пациента на фоне COVID-19 заставило авторов рассмотреть эту ассоциацию. Пациентом был медицинский работник, у которого в анамнезе отмечались ретроокулярные боли и трудности с чтением через два дня после появления системных симптомов COVID-19. Гиперчувствительность зрачков к 0,1 % пилокарпину подтвердила диагноз «тонический зрачок Ади». Короткий период между появлением симптомов COVID-19 и глазными симптомами указывает на прямое влияние вируса на нервную ткань [31]. Функциональный рецептор вируса, рецептор АПФ-2, был обнаружен как в головном мозге, так и базальном слое назального эпителия. Было высказано предположение, что вирус может проникать в мозг из назального эпителия через обонятельную луковицу. В противовес этой теории другие предположили, что обонятельный сенсорный нейрон не содержит рецептора АПФ-2 и мембраносвязанной сериновой протеазы (TMPRSS2). Однако рентгенологические изменения были выявлены в обонятельной луковице и прямой извилине [33]. У пациента также была обнаружена двусторонняя хориоретинопатия.

Этиология *синдрома белых точек* остается неизвестной, хотя он проявляется на фоне аутоиммунных заболеваний и вирусных инфекций. С помощью системных пероральных стероидов было достигнуто полное анатомическое и функциональное восстановление, что еще больше указывало на роль

аутоиммунных факторов, опосредованных COVID-19, в развитии как хориоретинопатии, так и тонического зрачка Ади.

Еще одно нейроофтальмологическое проявление COVID-19 — *синдром Миллера — Фишера (СМФ) и парез черепных нервов*.

СМФ, проявляющийся внезапным развитием атаксии, потерей сухожильных рефлексов и офтальмоплегией, а также случаи пареза черепных нервов зарегистрированы у некоторых пациентов с недавно диагностированным COVID-19 [34–39]. В качестве жалобы со стороны органа зрения пациенты называли остро развившуюся диплопию. Наиболее часто поражался отводящий нерв, за которым следовал глазодвигательный.

В США зарегистрирован случай пареза лицевого нерва справа у ребенка с агаммаглобулинемией и гипер-IgM-синдромом, астмой и обструктивным апноэ во сне [39]. ОТ-ПЦР была положительной для SARS-CoV-2, но не для вируса простого герпеса и вируса ветряной оспы. На фоне внутривенного введения иммуноглобулина при СМФ наблюдалась положительная динамика, в то время как парезы черепных нервов разрешались спонтанно в большинстве случаев через 2–6 нед. В этих случаях причиной опять же считается влияние вирусной инфекции на иммунную систему.

Об остром начале *двустороннего птоза* с другими неврологическими признаками синдрома Гийена — Барре (СГБ) сообщили A. Assini и соавт. [40] из Италии. Симптомы развились почти через 20 дней после тяжелой инфекции COVID-19. Исследование ЦСЖ выявило олигоклональные полосы с повышенным соотношением IgG/альбумина. Вирус SARS-CoV-2 в ЦСЖ не был обнаружен. Таким образом, СГБ с поражением черепных нервов может быть поздним проявлением тяжелой инфекции COVID-19. Хороший ответ на иммуноглобулин поддерживает теорию об иммуноопосредованном патогенезе.

Отсроченное начало *глазной миастении* у 21-летней здоровой женщины было опубликовано M. Huber и соавт. [41]. За месяц до обращения пациентка отметила легкие симптомы, похожие на грипп. Титры антител к SARS-CoV-2 навели на мысль о перенесенной инфекции COVID-19. Антитела к ацетилхолиновым рецепторам были положительными. В связи с быстрым ухудшением симптомов пациентку лечили внутривенно с постепенным увеличением дозы пиридостигмина. Вполне вероятно, что инфекция COVID-19 потенциально может спровоцировать или усугубить аутоиммунные заболевания.

Наконец, грозным осложнением COVID-19 является острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) с потерей зрения.

Острая потеря зрения после ОНМК также может быть результатом прокоагулянтного состояния при инфекции COVID-19. Пациенты с ранее существовавшей эндотелиальной дисфункцией могут быть более восприимчивы. В двух зарегистрированных случаях у одного пациента был сахарный диабет, а у другого — СКВ с терминальной ХБП, ХОБЛ и ОНМК в анамнезе. Острая двусторонняя безболезненная потеря зрения должна побудить лечащих врачей назначить срочную визуализацию головного мозга с применением ангиографии [42].

Y. Yang и соавт. [43] описали развитие двустороннего надъядерного пареза с окклюзией правой ветви артерии сетчатки у 60-летнего пациента с фибрилляцией предсердий в анамнезе, ХОБЛ, раком мочевого пузыря и бактериальным эндокардитом. Диффузионная спектральная МРТ выявила инфаркт в среднем мозге слева. В этом случае также возможно влияние COVID-19 на прокоагулянтное состояние пациента.

Основываясь на вышеизложенных примерах, резюмируем: важно, чтобы врачи задавали наводящие вопросы о двоении в глазах, снижении зрения, боли при движениях глаз, нарушениях походки или других неврологических состояниях при обследовании пациентов с симптомами COVID-19. Для определения этиологии заболевания разумно тестирование на COVID-19, особенно у пациентов, предъявляющих подобные жалобы. Лечащие врачи также должны оценить остроту зрения, реакцию зрачков, подвижность глаз, птоз, диск зрительного нерва и рефлексы, поскольку большинство из этих состояний появляются на ранней стадии заболевания. Кроме того, может быть рекомендована нейровизуализация с ангиографией с прицелом на черепные нервы для выявления аномального усиления сигнала или инфаркта головного мозга.

3. Вакцинация и возможные факторы риска со стороны органа зрения

Вакцинация — одна из основных мер борьбы с распространением инфекции в период пандемии. По состоянию на декабрь 2020 г. в процессе клинической разработки находились 73 потенциальные вакцины (23 — в фазе I, 32 — в фазе II, 18 — в фазе III). В настоящее время семь вакцин: «Спутник V» (Gamelaya), «ЭпиВакКорона» (ГНЦ «Вектор»), «Кови-Вак» (Центр имени Чумакова РАН), BNT162b2 (BioNTech/Pfizer), mRNA-1273 (Moderna), ChAdOx1 (Оксфордский университет), BBIBP-CorV (Sinopharm) — были одобрены к применению [44, 45].

Данные по контролю использования вакцины против COVID-19 у пациентов с имеющимися офтальмологическими заболеваниями весьма ограничены. Это может быть связано с беспрецедентными временными рамками, в которых вакцины были разработаны и утверждены. Как правило, этот процесс занимает 10–15 лет (с момента разработки, доклинических и клинических исследований до лицензирования) [46].

Иммунологическая основа вакцин заключается в активации противовирусного врожденного иммунного ответа, а впоследствии и адаптивного иммунитета для долговременной иммунологической памяти [47]. В этой связи различные формы офтальмопатологии имеют иммунологические основы и могут отражать нарушение в системном иммунитете, несмотря на то, что глаз является прототипной иммунологически привилегированной областью [48]. Не стоит также забывать об аутоиммунных расстройствах со стороны органа зрения: измененное иммунологическое состояние может быть вызвано первоначальным заболеванием или быть следствием применения иммуносупрессивной терапии. Поэтому необходимо большее количество наблюдений об эффективности и безопасности вакцин с точки зрения побочных реакций со стороны органа зрения [49].

Иммуносупрессивная терапия все чаще используется для лечения различных воспалительных заболеваний глаз. Вопросы об использовании, временных рамках, дозировке и продолжительности иммуносупрессии у пациентов с COVID-19 все еще остаются открытыми [50].

Нарушение антимикробного иммунитета может увеличивать вирусную нагрузку и вызывать воспаление. Этим можно объяснить, что глаз перестает быть иммунологически привилегированным органом. Кроме того, ослабленная иммунная система может подорвать иммуногенность вакцины. Это было продемонстрировано на других вакцинах с более низкими показателями серопротекции по сравнению со здоровыми субъектами [51].

Поэтому пациентам важно напоминать, что даже после вакцинации им необходимо принимать меры по защите от инфекции COVID-19 во время пандемии. Глазные воспалительные заболевания могут возникать изолированно или как часть системных аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка (СКВ) и синдром Шегрена. Иммуногенность вакцин против COVID-19 потенциально может вызывать или запускать аутоиммунные заболевания.

В связи с вакцинацией от COVID-19 возникают важные вопросы.

1. Следует ли изменить иммуносупрессивное или иммуномодулирующее лечение больным с офтальмопатологией? Снижение дозировок или переходная терапия с местными и системными методами лечения уже наблюдались у пациентов с активной стадией увеита с начала пандемии [52, 53]. Однако риск развития рецидива заболевания может иметь серьезные последствия для зрительной функции и качества жизни.

2. Каковы оптимальные сроки вакцинации в зависимости от активности заболевания и сроки иммуносупрессивного лечения? Большинство исследований вакцинации, проводимых у пациентов с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями, включают пациентов в стадии покоя, при этом практически отсутствуют данные в отношении пациентов с умеренной или тяжелой активностью заболевания [54].

В контексте COVID-19 можно предположить, что вакцинация, приводящая к образованию антител, может спровоцировать глазные или нейроофтальмологические проявления у определенной категории пациентов, при этом глазные заболевания имеют положительную корреляцию с увеличением тяжести заболевания [55].

Глазные проявления COVID-19, описанные в настоящем обзоре, можно объяснить глазным тропизмом респираторных вирусов из-за анатомического и клеточного сходства глазной и дыхательной систем [56]. Поэтому заболевания глаз с измененными анатомическими или иммунными свойствами слизистых оболочек могут влиять на восприимчивость к вирусным глазным заболеваниям. Этим же можно объяснить развитие иммуно-сосудистого воспаления и тромботических осложнений, изложенных выше. Тем не менее проспективное когортное исследование глазных проявлений COVID-19 не продемонстрировало статистически значимого увеличения риска развития конъюнктивальной гиперемии у пациентов с хроническими заболеваниями глаз (например, с конъюнктивитом, кератитом, ксерофтальмией) [57].

На сегодня хронические заболевания глаза не являются противопоказаниями к вакцинации. Тем не менее, учитывая возможность обострения этих заболеваний в результате вакцинации, вопрос заслуживает отдельного изучения.

В заключение можно отметить, что глобальное внедрение вакцин против COVID-19 — важный шаг в борьбе с пандемией. Как показали клинические испытания фазы III, ведущие вакцины, изготавливаемые в настоящее время, являются безопасными и эффективными для защиты пациентов от симптомов и тяжелых заболеваний, вызванных COVID-19. Поскольку производство и распространение вакцин набирают обороты, медицинские работники должны быть осведомлены об уязвимых группах пациентов, таких как больные с хроническими воспалительными заболеваниями глаз и аутоиммунными нарушениями. Несмотря на то, что данные долгосрочных клинических испытаний все еще отсутствуют, существует несколько ключевых областей, на которые стоит обращать особое внимание при консультировании пациентов с воспалительными заболеваниями глаз, с иммуносупрессивным лечением или без него. Прежде всего

это снижение эффективности вакцины у пациентов, проходящих фармакологическую иммуносупрессивную терапию, и потенциальный риск обострения заболевания, вызванного вакциной. Важно также подчеркнуть необходимость соблюдения профилактических мер по защите от инфекции COVID-19 даже после вакцинации.

Litmeramypa/References

1. Tao L., Qiu Y., Fu X., et al. Angiotensin-converting Enzyme 2 activator Diminazene Aceturate prevents lipopolysaccharide-induced inflammation by inhibiting MAPK and NF-kappaB pathways in human retinal pigment epithelium. *J. Neuroinflammation*. 2016; 13 (1): 35. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0489-7>
2. Reichhart N., Figura A., Skosyrski S., Strauß O. Control of the Retinal Local RAS by the RPE: An Interface to Systemic RAS Activity. *Exp. Eye Res.* 2019; 189: 107838. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.107838>
3. Fletcher E.L., Phipps J.A., Ward M.M., et al. The Renin-Angiotensin system in retinal health and disease: its influence on neurons, glia and the vasculature. *Prog. Retin. Eye Res.* 2010; 29 (4): 284–311. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2010.03.003>
4. Zhang Y.H., Zhang Y., Dong X.F., et al. ACE2 and Ang-(1–7) protect endothelial cell function and prevent early atherosclerosis by inhibiting inflammatory response. *Inflamm. Res.* 2015; 64 (3–4): 253–60. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0805-1>
5. Seah I., Agrawal R. Can the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2020; 28 (3): 391–5. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1738501>
6. Lovren F., Pan Y., Quan A., et al. Angiotensin converting enzyme-2 confers endothelial protection and attenuates atherosclerosis. *Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol.* 2008; 295 (4): H1377–84. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00331.2008>
7. Holappa M., Valjakka J., Vaajanen A. Angiotensin(1–7) and ACE2, “The Hot Spots” of renin-angiotensin system, detected in the human aqueous humor. *Open Ophthalmol. J.* 2015; 9 (1): 28–32. <https://doi.org/10.2174/1874364101509010028>
8. Ivernizzi 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: 1290–2. doi: 10.1080/09273948.2020.1807023
9. Walinjar J.A., Makhija S.C., Sharma H.R., Morekar S.R., Natarajan S. Central retinal vein occlusion with COVID-19 infection as the presumptive etiology. *Indian J. Ophthalmol.* 2020; 68: 2572–4. doi: 10.4103/ijo.IJO_2575_20
10. Sheth J.U., Narayanan R., Goyal J., Goyal V. Retinal vein occlusion in COVID-19: A novel entity. *Indian J. Ophthalmol.* 2020; 68 (10): 2291–3. doi: 10.4103/ijo.IJO_2380_20
11. Gaba W.H., Ahmed D., Al Nuaimi R.K., Al Dhahani A.A., Eatmadi H. Bilateral central retinal vein occlusion in a 40-year-old man with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Am. J. Case Rep.* 2020; 21: e927691. doi: 10.12659/AJCR.927691
12. Acharya S., Diamond M., Anwar S., Glaser A., Tyagi P. Unique case of central retinal artery occlusion secondary to COVID-19 disease. *IDCases.* 2020; 21: e00867. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00867
13. Dumitrascu O.M., Volod O., Bose S., et al. Acute ophthalmic artery occlusion in a COVID-19 patient on apixaban. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020; 29: 104982. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104982
14. Gascon P., Briantais A., Bertrand E., et al. Covid-19-associated retinopathy: A case report. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2020; 28: 1293–7. doi: 10.1080/09273948.2020.1825751
15. Zamani G., Azimi S.A., Aminizadeh A., et al. Acute macular neuroretinopathy in a patient with acute myeloid leukemia and deceased by COVID-19: A case report. *J. Ophthalmic Inflamm Infect.* 2020; 10 (1): 39. doi: 10.1186/s12348-020-00231-1
16. Virgo J., Mohamed M. Paracentral acute middle maculopathy and acute macular neuroretinopathy following SARS-CoV-2 infection. *Eye (Lond).* 2020; 34 (12): 2352–3. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100884
17. Zago Filho L.A., Lima L.H., Melo G.B., Zett C., Farah M.E. Vitritis and outer retinal abnormalities in a patient with COVID-19. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2020; 28 (8): 1298–300. doi: 10.1080/09273948.2020.1821898
18. Gupta A., Dixit B., Stamoulas K., Akshikar R. Atypical bilateral acute retinal necrosis in a coronavirus disease 2019 positive immunosuppressed patient. *Eur. J. Ophthalmol.* 2022; 32 (1): NP94–NP96. doi: 10.1177/1120672120974941
19. Sen M., Honavar S.G., Sharma N., et al. COVID-19 and eye: A review of ophthalmic manifestations of COVID-19. *Indian Journal of Ophthalmology.* 2021; 69 (3): 488–509. doi: 10.4103/ijo.IJO_297_21
20. Pereira L.A., Soares L.C.M., Nascimento P.A., et al. Retinal findings in hospitalised patients with severe COVID-19. *Br. J. Ophthalmol.* 2022; 106 (1): 102–5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317576
21. Providência J., Fonseca C., Henriques F., Proença R. Serpiginous choroiditis presenting after SARS-CoV-2 infection: A new immunological trigger? *Eur. J. Ophthalmol.* 2022; 32 (1): NP97–NP101. doi: 10.1177/1120672120977817
22. 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): 721–5. doi: 10.1080/09273948.2020.1770301
23. Cavalcanti D.D., Raz E., Shapiro M., et al. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2020; 41 (8): 1370–6. doi: 10.3174/ajnr.A6644
24. de Souza E. C., de Campos V. E., Duker J. S. Atypical unilateral multifocal choroiditis in a COVID-19 positive patient. *Am. J. Ophthalmol. Case Reports.* 2021; 22: 101034. doi: 10.1016/j.ajoc.2021.101034
25. Marinho P.M., Marcos A.A., Romano A.C., Nascimento H., Belfort R. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet.* 2020; 395 (10237): 1610. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31014-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31014-X)
26. Zapata M.A., Garcia S.B., Sánchez-Moltalva A., et al. Retinal microvascular abnormalities in patients after COVID-19 depending on disease severity. *Br. J. Ophthalmol.* 2022; 106 (4): 559–63. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317953
27. Insausti-García A., Reche-Sainz J.A., Ruiz-Arranz C., Vázquez A.L., Ferro-Osuna M. Papillophlebitis in a COVID-19 patient: Inflammation and hypercoagulable state. *Eur. J. Ophthalmol.* 2022; 32 (1): NP168–NP172. doi: 10.1177/1120672120947591
28. Sawalha K., Adeodokun S., Kamoga G.R. COVID-19-induced acute bilateral optic neuritis? *J. Invest. Med. High. Impact. Case Rep.* 2020; 8: 2324709620976018. doi: 10.1177/2324709620976018
29. Zhou S., Jones-Lopez E.C., Soneji D.J., Azevedo C.J., Patel V.R. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated optic neuritis and myelitis in COVID-19. *J. Neuroophthalmol.* 2020; 40 (3): 398–402. doi: 10.1097/WNO.0000000000001049
30. Méndez-Guerrero A., Laespada-García M.I., Gómez-Grande A., et al. Acute hypokinetic-rigid syndrome following SARS-CoV-2 infection. *Neurology.* 2020; 95 (15): e2109–18. doi: 10.1212/WNL.00000000000010282
31. Ortiz-Seller A., Martínez Costa L., Hernández-Pons A., et al. Ophthalmic and neuro-ophthalmic manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2020; 28 (8): 1285–9. doi: 10.1080/09273948.2020.1817497
32. Tisdale A.K., Chwalisz B.K. Neuro-ophthalmic manifestations of coronavirus disease 2019. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2020; 31: 489–94. doi: 10.1097/ICU.0000000000000707
33. Politi L.S., Salsano E., Grimaldi M. Magnetic resonance imaging alteration of the brain in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anosmia. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (8): 1028–9. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2125
34. Dinkin M., Gao V., Kahan J., et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology.* 2020; 95 (5): 221–3. doi: 10.1212/WNL.00000000000009700
35. Gutiérrez-Ortiz C., Méndez-Guerrero A., Rodrigo-Rey S., et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020; 95 (5): e601–5. doi: 10.1212/WNL.00000000000009619
36. Greer C.E., Bhatt J.M., Oliveira C.A., Dinkin M.J. Isolated cranial nerve 6 palsy in 6 patients with COVID19 infection. *J Neuroophthalmol.* 2020; 40 (4): 520–2. doi: 10.1097/WNO.00000000000001146
37. Falcone M.M., Rong A.J., Salazar H., et al. Acute abducens nerve palsy in a patient with the novel coronavirus disease (COVID-19) J AAPOS. 2020; 24 (4): 216–7. doi: 10.1016/j.jaapos.2020.06.001
38. Belghmaidi S., Nassih H., Boutgayout S., et al. Third cranial nerve palsy presenting with unilateral diplopia and strabismus in a 24-year-old woman with COVID-19? *Am. J. Case Rep.* 2020; 21: e925897. doi: 10.12659/AJCR.925897
39. Theophanous C., Santoro J.D., Itani R. Bell's palsy in a pediatric patient with hyper IgM syndrome and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Brain Dev.* 2021; 43 (2): 357–9. doi: 10.1016/j.braindev.2020.08.017
40. Assini A., Benedetti L., Di Maio S., Schirinzì E., Del Sette M. New clinical manifestation of COVID-19 related Guillain-Barré syndrome highly responsive to intravenous immunoglobulins: Two Italian cases. *Neurol Sci.* 2020; 41 (7): 1657–8. doi: 10.1007/s10072-020-04484-5
41. Huber M., Rogozinski S., Puppe W., et al. Postinfectious onset of myasthenia gravis in a COVID-19 patient? *Front Neurol.* 2020; 11: 576153. doi: 10.3389/fneur.2020.576153
42. Cyr D.G., Vicidomini C.M., Siu N.Y., Elmann S.E. Severe bilateral vision loss in 2 patients with coronavirus disease 2019. *J. Neuroophthalmol.* 2020; 40 (3): 403–5. doi: 10.1097/WNO.0000000000001039
43. Yang Y., Qidwai U., Burton B.J., Canepa C. Bilateral, vertical supranuclear gaze palsy following unilateral midbrain infarct. *BMJ Case Reports.* 2020; 13 (11): e238422. doi: 10.1136/bcr-2020-238422
44. McGill COVID19 Vaccine Tracker Team. 2020. Available at: <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/>. Accessed 31 Dec 2020.
45. Zhao J., Zhao S., Ou J., et al. COVID-19: coronavirus vaccine development updates. *Front Immunol.* 2020; 11: 602256. doi: 10.3389/fimmu.2020.602256
46. Petousis-Harris H. Assessing the safety of COVID-19 vaccines: a primer. *Drug Saf.* 2020; 43 (12): 1205–10. doi: 10.1007/s40264-020-01002-6

47. Sallusto F., Lanzavecchia A., Araki K., Ahmed R. From vaccines to memory and back. *Immunity*. 2010; 33 (4): 451–63. doi: 10.1016/j.immuni.2010.10.008
48. Perez V.L., Caspi R.R. Immune mechanisms in inflammatory and degenerative eye disease. *Trends Immunol.* 2015; 36 (6): 354–63. doi: 10.1016/j.it.2015.04.003
49. DeFrancesco L. Whither COVID-19 vaccines? *Nat. Biotechnol.* 2020; 38 (10): 1132–45. doi: 10.1038/s41587-020-0697-7
50. Thng Z.X., De Smet M.D., Lee C.S., et al. COVID-19 and immunosuppression: a review of current clinical experiences and implications for ophthalmology patients taking immunosuppressive drugs. *Br. J. Ophthalmol.* 2021; 105 (3): 306–10. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316586
51. Liang Y., Meng F.Y., Pan H.F., Ye D.Q. A literature review on the patients with autoimmune diseases following vaccination against infections. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2015; 11 (9): 2274–80. doi: 10.1080/21645515.2015.1009337
52. Hung J.C.H., Li K.K.W. Implications of COVID-19 for uveitis patients: perspectives from Hong Kong. *Eye*. 2020; 34 (7): 1163–4. doi: 10.1038/s41433-020-0905-1
53. Agarwal A.K., Sudharshan S., Mahendradas P., et al. Impact of COVID-19 pandemic on uveitis patients receiving immunomodulatory and biological therapies (COPE STUDY). *Br. J. Ophthalmol.* 2022. 106 (1): 97–101. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317417>
54. Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W., et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (1): 39. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
55. Aggarwal K., Agarwal A., Jaiswal N., et al. Ocular surface manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020; 15 (11): e0241661. doi: 10.1371/journal.pone.0241661
56. Belser J.A., Rota P.A., Tumpey T.M. Ocular tropism of respiratory viruses. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR.* 2013; 77 (1): 144–56. doi: 10.1128/MMBR.00058-12
57. Chen L., Deng C., Chen X., et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta Ophthalmol.* 2020; 98 (8): e951–9. doi: 10.1111/aos.14472

Вклад авторов в работу: Н.И. Курышева — концепция обзора, написание и редактирование статьи; О.А. Евдокимова — сбор и анализ литературы, написание статьи; А.Д. Никитина — сбор и анализ литературы.

Author's contribution: N.I. Kuryшева — concept of the review, writing and editing of the article; O.A. Evdokimova — literature data collection and analysis, writing of the article; A.D. Nikitina — literature data collection.

Поступила: 23.06.2021. Переработана: 05.07.2021. Принята к печати: 27.07.2021

Originally received: 23.06.2021. Final revision: 05.07.2021. Accepted: 27.07.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ РФ — Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ул. Маршала Новикова, д. 23, Москва, 123098, Россия

² Центр офтальмологии ФМБА России, ФГБУ ГНЦ РФ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА, ул. Гамалеи, д. 15, Москва, 123098, Россия
Наталья Ивановна Курышева — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой глазных болезней¹, заведующая консультативно-диагностическим отделением², ORCID 0000-0002-2265-6671

Оксана Александровна Евдокимова — ассистент кафедры глазных болезней¹, врач-офтальмолог², ORCID 0000-0003-4183-2420

Анастасия Дмитриевна Никитина — ассистент кафедры глазных болезней¹, врач-офтальмолог², ORCID 0000-0003-3537-6406

Для контактов: Наталья Ивановна Курышева,
e-natalia@list.ru

¹ Medical Biological University of Innovations and Continuing Education — A.I. Burnazyan Medical Biophysical Center, 23, Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia

² Ophthalmological Center, Federal Medical and Biological Agency, 15, Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia

Natalia I. Kuryшева — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of eye diseases¹, head of the consultative and diagnostic department², ORCID 0000-0002-2265-6671

Oksana A. Evdokimova — assistant of chair of eye diseases¹, ophthalmologist², ORCID 0000-0003-4183-2420

Anastasiya D. Nikitina — assistant of chair of eye diseases¹, ophthalmologist², ORCID 0000-0003-3537-6406

Contact information: Natalia I. Kuryшева,
e-natalia@list.ru