



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-177-182>

Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на микроциркуляцию глаза

О.И. Маркелова, С.Ю. Петров[✉], Т.Д. Охочимская

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Борьба с пандемией коронавируса, а также изучение механизма развития симптомокомплекса, появляющегося после перенесенного COVID-19 (постковидный синдром), являются актуальной задачей современной медицины. По мере увеличения числа заболевших отмечается закономерный рост пациентов, страдающих постковидным синдромом. По последним оценкам, от 10 до 20 % пациентов с SARS-CoV-2, перенесших острую симптоматическую фазу, испытывают последствия заболевания в течение 12 нед после постановки диагноза. COVID-19 оказывает разнообразное долгосрочное воздействие практически на все системы организма, в том числе на орган зрения. Глазная поверхность может служить воротами для проникновения вируса в организм человека, в связи с чем у пациентов наблюдаются неспецифические изменения конъюнктивы, роговицы, сетчатки и сосудов глаза. Таким образом, вопросы диагностики и лечения не только самой инфекции COVID-19, но осложнений и состояний, возникших и продолжающихся после перенесенного заболевания, представляют значительный научно-практический интерес. Известно, что SARS-CoV-2 негативно влияет на состояние сосудистой стенки и способствует развитию гиперкоагуляционных состояний, что повышает риск тромбообразования и возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Данный обзор посвящен изучению кровотока в сосудах глаза у пациентов, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: пандемия; COVID-19; постковидный синдром; орган зрения; гемодинамические нарушения

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Маркелова О.И., Петров С.Ю., Охочимская Т.Д. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на микроциркуляцию глаза. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 177-82. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-177-182>

The impact of the new coronavirus infection COVID-19 on the microcirculation of the eye

Oksana I. Markelova, Sergey Yu. Petrov[✉], Tatiana D. Okhotsimskaya

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
glaucomatosis@gmail.com

The challenge of the coronavirus pandemic, and the research into the mechanism of development of the symptom complex that appears in patients who had COVID-19 (post-COVID syndrome), is a topical issue of modern medicine. Obviously, as the incidence of COVID increases, the number of patients suffering from the post-COVID syndrome increases, too. According to recent estimates, 10 to 20 % of patients who have experienced an acute symptomatic phase of SARS-CoV-2 suffer from the effects of the disease over 12 weeks from the primary diagnosis. COVID-19 has been shown to have a variety of long-term effects on virtually all body systems, including the eye. The ocular surface can serve as a gateway for the virus to enter the body, so that patients experience nonspecific changes in the conjunctiva, cornea, retina, and eye vessels. Thus, the issues of diagnosis and treatment of the COVID-19 infection itself and, notably, its complications and conditions that have arisen and continue after the disease, are of essential research and clinical interest. SARS-CoV-2 has a negative impact on the state of the vascular wall and contributes to the development of hypercoagulable conditions, which increases the risk of thrombosis and possible complications in the cardiovascular system. The review summarizes the analyses of eye vessels blood flow in patients who have undergone COVID-19.

Keywords: pandemic; COVID-19; post-COVID syndrome; eye; hemodynamic disorders

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

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Markelova O.I., Petrov S.Yu., Okhotsimskaya T.D. The impact of the new coronavirus infection COVID-19 on the microcirculation of the eye. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 177-82 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-177-182>

Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в марте 2020 г. [1]. COVID-19 стал причиной заболеваемости и роста смертности беспрецедентных масштабов во всем мире. На текущий момент насчитывается более 626 млн переболевших и более 6 млн погибших от данной инфекции [2]. COVID-19 вызывается коронавирусом 2-го типа (SARS-CoV-2), приводящим к развитию тяжелого острого респираторного синдрома (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) [3].

Коронавирусы — семейство РНК-содержащих вирусов, которые присутствуют в структуре острых респираторных инфекций (ОРВИ). До 2002 г. считалось, что коронавирусы могут вызывать только нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей. Однако в начале XXI в. возникли 3 вспышки ОРВИ, протекающей с пневмониями и тяжелыми осложнениями, которые были вызваны новыми зооантропонозными коронавирусами [4–6]. В конце 2002 г. появился коронавирус SARS-CoV-1, возбудитель атипичной пневмонии, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром. В 2012 г. зарегистрирован коронавирус MERS-CoV, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (Middle East Respiratory Syndrome) [7]. Геном SARS-CoV-2 на 70 % сходен с геномом SARS-CoV-1, вызвавшим в 2002–2003 гг. первую вспышку атипичной пневмонии [8–10]. Входными воротами для инфекции наиболее часто являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей, а именно эпителий респираторного тракта. Путем прикрепления к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) вирус проникает в органы и ткани человека, имеющие наибольшее количество рецепторов данного вида: легкие, миокард, кишечник, сосуды головного мозга и сетчатку, что способствует полиорганному поражению [9–13].

Клиническая картина COVID-19 может иметь широкий спектр проявлений. По степени тяжести заболевания она может варьировать от бессимптомной или легкой степени до угрожающих жизни респираторных нарушений [14]. По данным методических рекомендаций Минздрава РФ и многочисленных публикаций, преобладают такие симптомы, как повышение температуры, кашель, слабость, утомляемость, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, миалгия. Некоторые отмечают боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса, разнообразную сыпь, конъюнктивит [11, 15]. В целом у большинства больных с COVID-19 преобладают гриппоподобные симптомы, однако у некоторых, особенно у лиц старшего возраста и лиц с коморбидной патологией, возникают тяжелые интерстициальные пневмонии, дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, цитокиновый шторм и полиорганное поражение.

P. Sarzi-Putini и соавт. описывают патогенез воспалительного процесса при COVID-19 как гипervоспаление с повышенным содержанием провоспалительных цитокинов. Синдром высвобождения цитокинов, или цитокиновый шторм, вызывает нарушение коагуляции и оксидативный стресс [16]. SARS-CoV-2 инициирует острый респиратор-

ный дистресс-синдром с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [17]. При этом происходит повреждение эндотелиальных клеток сосудов и нарушение системы свертывания крови. Склонность к тромбообразованию приводит к микротромбозам и последующей ишемии тканей, в том числе внутриглазных [18, 19].

Основной метод этиологической диагностики новой коронавирусной инфекции — выявление РНК SARS-CoV-2 в аспиратах, мазках из носоглотки, мокроте и др. материалах больного. Выявление РНК вируса проводят методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Метод высокоспецифичен и в настоящее время является золотым стандартом диагностики COVID-19 [20].

Несмотря на имеющиеся достижения, поиск новых возможностей диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции, причем как острого состояния, так и последствий перенесенной инфекции, остается актуальным.

Постковидный синдром. COVID-19 оказывает разное долговременное воздействие практически на все системы организма, включая дыхательную, сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную и нервную системы [21]. Отчеты о клинических случаях и перекрестные исследования сообщают о более чем 200 различных симптомах постковидного синдрома [22, 23]. Учитывая полиорганный характер синдрома, следует указать, что он может давать практически любые клинические проявления. Значительная часть больных, до 87,5 %, перенесших острую инфекцию, продолжают страдать от таких симптомов, как одышка, кашель, миалгия, утомляемость, головная боль. Характерны также нейрокognитивные состояния, описываемые как неспособность выполнять повседневные физические задачи и повышенная вероятность развития стресса, депрессии, раздражительности и бессонницы, продолжающихся в течение нескольких недель или даже месяцев после первоначального заражения [21, 24–27]. Развитию этих осложнений могут способствовать повреждение клеток организма с выработкой воспалительных цитокинов и прокоагулянтное состояние, вызванное инфекцией SARS-CoV-2 [28]. Имеются данные о том, что люди, у которых во время острой фазы инфекции заболевание протекает в легкой форме или бессимптомно, также могут страдать от долговременных симптомов, т. е. последствия заболевания выходят за рамки перенесенного острого процесса. По мере развития пандемии постковидный синдром наблюдается у все большего количества людей.

Термин post COVID-19 condition («состояние после перенесенного COVID-19», «постковидный синдром») был предложен ВОЗ на основе консенсуса от 6 октября 2021 г. для обозначения новых или продолжающихся симптомов у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе. Симптомы обычно проявляются через 3 мес от начала заболевания и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом, продолжительность их составляет не менее 2 мес после первоначального выздоровления [29]. Постковидный синдром внесен в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [30].

Исследователи по-разному распределяют хронологию возникновения симптомов постковидного синдрома [31, 32]. Т. Greenhalgh и соавт. определили продолжающиеся симптомы в течение 3 нед после начала заболевания как постострый COVID-19, а более 12 нед — как хронический COVID-19 [33].

Ученые Американского центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) предложили разделить заболевание на три периода: острый COVID-19 (первые 2 нед с момента появления симптомов), подострое гипервоспалительное состояние (2–4 нед с момента появления симптомов) и период поздних осложнений (сроки более 4 нед с момента начала заболевания).

В декабре 2020 г. Национальным институтом здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE) была предложена следующая классификация постковидных состояний [31]:

- острый COVID-19 (симптомы, длящиеся до 4 нед);
- продолжающийся симптоматический COVID-19 (симптомы, продолжающиеся от 4 до 12 нед);
- постковидный синдром (симптомы, длящиеся свыше 12 нед, не объяснимые альтернативным диагнозом, способные меняться со временем, исчезать и вновь возникать, затрагивая многие системы организма).

Активное изучение последствий острого COVID-19 необходимо для разработки междисциплинарного подхода по ведению данных групп пациентов и формирования технологий оказания комплексной медицинской помощи [34].

Влияние коронавируса на структуры глаза. У пациентов, болеющих COVID-19 как в острой фазе, так и в постковидном периоде, могут наблюдаться неспецифические изменения со стороны органа зрения. В клетках роговицы, конъюнктивы обнаружены рецепторы АПФ-2, и, следовательно, глазная поверхность может служить еще одними воротами для проникновения вируса в организм человека. Рецепторы АПФ-2 обнаружены также в ткани сетчатки [35, 36]. Описано, что коронавирусы могут вызывать конъюнктивит у человека [37]. В экспериментальных моделях показано, что коронавирус может инициировать развитие патологии заднего отрезка глаза — ретиноваскулит [38], оптический неврит со значительной потерей аксонов зрительного нерва [39], дегенерацию сетчатки [40] и нарушение гематоретинального барьера [41]. По данным J. Hooks и соавт., вирус проникает в пигментный эпителий сетчатки мышей, приводя к увеличению концентрации иммунных клеток и провоспалительных медиаторов, вызывая воспаление. Через неделю вырабатываются аутоантитела против клеток сетчатки, что приводит к постепенной потере фоторецепторов, ганглиозных клеток и истончению нейроретинального слоя [42]. Однако офтальмологические осложнения новой коронавирусной инфекции у человека описаны мало [43, 44].

Микроциркуляторные изменения глаза при COVID-19. Иммунная дисрегуляция, гипервоспаление, изменения гемостаза приводят к эндотелиальной дисфункции и прокоагулянтному состоянию, как следствие, запускается процесс тромбообразования и повышается риск развития сосудистых окклюзий, что может способствовать развитию серьезных сосудистых осложнений: системных тромбозов, тромбозов сосудов сетчатки, макулярная патология, предшествующие офтальмологические операции, за исключением неосложненной экстракции катаракты, и значительное помутнение хрусталика. Отмечено снижение плотности сосудистой сети, причем в большей степени изменения выявлялись в глубоком капиллярном сплетении. Авторы связывают это с тем, что глубокое капиллярное сплетение сетчатки является более тонким и уязвимым, и в первую очередь реагирует на гипоксию и падение перфузионного давления. Отмечалось также истончение слоя нервных волокон при отсутствии изменений.

Имеются единичные данные о нарушении глазного кровотока у пациентов, перенесших COVID-19. Ввиду высокого риска тромбообразования у данной группы пациентов, а также возможности оценки *in vivo* состояния микроциркуляторного русла системное изучение данной проблемы

представляет интерес не только для офтальмологов, но и для специалистов широкого профиля [47].

Представляют интерес исследования ретинальных проявлений коронавирусной инфекции [48]. В пилотном исследовании Р. Marinho и соавт. [49] у четырех пациентов с COVID-19 в острый период были выявлены ватообразные очаги вдоль сосудистых аркад. В исследовании SERPICO-19 проводился скрининг глазного дна пациентов с COVID-19 для выявления ретинальных изменений и оценки возможной корреляции с клиническими проявлениями. В исследование включено 54 пациента с COVID-19 и 133 здоровых лица (группа контроля). На глазном дне пациентов выявлены кровоизлияния (9,25 %), ватообразные очаги (7,4 %), расширенные вены (27,7 %), извитые сосуды (12,9 %) [50].

А. Montesel и соавт. [51] сообщают о случае окклюзии центральной артерии сетчатки у пациента с тяжелой формой COVID-19 в анамнезе, находившегося на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии на искусственной вентиляции легких и получавшего гидроксихлорохин (5-дневный курс), лопинавир/ритонавир и тоцилизумаб (однократно). Жалобы на безболезненное снижение зрения левого глаза появились через неделю после выписки. N. Turedi и B. Onal Gunay [52] сообщили о возникновении острой срединной макулопатии после перенесенного COVID-19. Развитие окклюзий ретинальных сосудов представляет собой многокомпонентный процесс, установленными факторами риска которого являются воспаление и гиперкоагуляционный статус.

Оценка глазного кровотока у пациентов, перенесших COVID-19, проводилась различными методами, в том числе с использованием оптической когерентной томографии в ангиографическом режиме (ОКТА) и ультразвукового исследования (УЗИ) сосудов орбиты в режимах цветового доплеровского картирования (ЦДК) и импульсной доплерографии. Ю.Н. Юсеф и соавт. [53], проводя УЗИ сосудов орбиты в режиме ЦДК, выявили значимое ухудшение гемодинамических показателей в сосудах глаза у пациентов, перенесших COVID-19, по сравнению с возрастной нормой: достоверное снижение показателей максимальной систолической и конечной диастолической скорости кровотока на фоне существенного увеличения индекса резистентности в центральной артерии сетчатки, задних коротких цилиарных артериях и глазной артерии.

Г. Cennamo и соавт. [54] сравнивали ретинальный кровоток пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию средней степени тяжести и здоровых лиц по данным ОКТА. Пациенты были обследованы через 6 мес после заражения вирусом. Критерием включения в исследование были анамнестические данные — показатели сатурации кислорода SpO₂ не менее 94 % и отсутствие в терапии кислородной поддержки и искусственной вентиляции легких во время болезни. Критериями исключения были врожденные заболевания глаз, близорукость и дальнозоркость высокой степени (более 6 дптр), заболевания сосудов сетчатки, макулярная патология, предшествующие офтальмологические операции, за исключением неосложненной экстракции катаракты, и значительное помутнение хрусталика. Отмечено снижение плотности сосудистой сети, причем в большей степени изменения выявлялись в глубоком капиллярном сплетении. Авторы связывают это с тем, что глубокое капиллярное сплетение сетчатки является более тонким и уязвимым, и в первую очередь реагирует на гипоксию и падение перфузионного давления. Отмечалось также истончение слоя нервных волокон при отсутствии изменений.

J. González-Zamora и соавт. проводили ОКТА 30 пациентам, перенесшим двустороннюю коронавирусную пневмонию, через 14 дней после выписки из стационара; 100 здоровых лиц составили группу контроля. После COVID-19 выявлено снижение плотности микрососудов во всех капиллярных сплетениях, а также расширение фовеальной аваскулярной зоны на уровне поверхностного капиллярного сплетения и утолщение слоя нервных волокон в перипапиллярной зоне, в связи с чем высказано предположение, что COVID-19 может приводить к сосудистым ретинальным изменениям [55]. Состояние микрососудистого русла подробно изучено в исследовании В.А. Тургель и соавт., которое включало 54 пациента, перенесших COVID-19 разной степени тяжести в течение предшествующих 3 мес, и 22 здоровых добровольца. Структурных изменений диска зрительного нерва и увеличения толщины слоя нервных волокон сетчатки в перипапиллярной зоне у пациентов после перенесенного COVID-19 не отмечено. Авторы считают, что это, вероятно, обусловлено выборкой пациентов — в исследование были включены пациенты без признаков ангио- и ретинопатии (в том числе постковидной). С этим же, возможно, связано и отсутствие расширения фовеальной аваскулярной зоны, которая довольно быстро должна реагировать на падение перфузионного давления. Однако авторы выявили существенное снижение плотности микрососудов у пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме (именно плотность сосудов глубокого капиллярного сплетения в области фовеа была значимо ниже в данной группе по сравнению с группой пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 ($P = 0,016$). Анализ соматического статуса, который также может влиять на данный показатель, у пациентов, перенесших тяжелую форму заболевания, не проводился [56].

О связи тяжести заболевания с выраженностью нарушения плотности сосудов в капиллярных сплетениях сетчатки свидетельствует когортное обсервационное исследование, проведенное А. Savastano и соавт. [57]. Проанализированы результаты ОКТ и ОКТА 70 пациентов, перенесших COVID-19, обследованных через месяц после двух последовательных отрицательных результатов ПЦР-теста и отсутствия симптомов, указывающих на инфекцию COVID-19. По сравнению с группой контроля (22 здоровых добровольца) показатели сосудистой плотности и перфузии макулярной и перимакулярной зоны не изменились у пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме и находившихся на амбулаторном лечении. Это предполагает отсутствие или минимальное поражение сосудов сетчатки вирусом SARS-CoV-2 при легкой форме заболевания. Однако у пациентов, перенесших COVID-19 в форме, потребовавшей стационарного лечения, выявлено достоверное снижение плотности перипапиллярных капилляров. При этом у лиц, состояние которых требовало назначения антикоагулянтов, показатели плотности капилляров были достоверно ниже, чем у пациентов с более легким течением болезни. Вероятно, это все-таки связано не с лечением, а с тяжелым течением заболевания.

В. Орен и соавт. [58], М. Abrishami и соавт. [59] также показано, что снижение плотности капилляров в поверхностном сосудистом сплетении является маркером тяжести течения коронавирусной инфекции и может свидетельствовать о наличии выраженных изменений системы гемостаза. М. Zapata и соавт. [60] выявили, что у пациентов со среднетяжелой и тяжелой пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, сосудистая плотность в центральной зоне сетчатки снижена по сравнению с бессимптомными/малосимптомными пациентами или здоровыми лицами. По мнению авторов,

полученные данные свидетельствуют о сложном патогенезе коронавирусной инфекции и его системном, полиорганном воздействии.

Е. Aydemir и соавт. [43] сравнили микроциркуляцию сетчатки методом ОКТА у 39 пациентов, выздоровевших от COVID-19, т. е. получивших отрицательный результат ПЦР-теста не менее 90 дней назад, и 40 здоровых лиц. Плотность ретинальных микрососудов в парафовеальной области была достоверно ниже у пациентов в постковидном периоде, чем в группе контроля. Эти данные подтверждают влияние COVID-19 на микроциркуляторное русло сетчатки и его возможную роль как фактора риска развития глазных заболеваний.

М. Tufek и соавт. с помощью ОКТ и УЗИ сосудов орбиты в режиме ЦДК показали, что толщина хориоидеи и параметры ретробульбарного глазного кровотока ниже у пациентов в острой фазе COVID-19, причем это отмечалось при заболевании как легкой, так и средней степени тяжести. Таким образом, микроангиопатия, обусловленная инфекцией COVID-19, проявляется как изменениями в хориоидее, одной из наиболее васкуляризированных структур организма, так и патологическими изменениями ретробульбарного кровотока, что создает предпосылки для развития глазных сосудистых осложнений [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мере развития пандемии COVID-19 и накопления клинического материала о постковидных изменениях становится все более очевидной опасность пролонгирования болезни или появления поздних, отсроченных нарушений. Во многом это обусловлено способностью вируса инициировать синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, повреждать эндотелиальные клетки сосудов и нарушать систему свертывания крови, что приводит к тяжелым осложнениям, которые потенциально могут поражать большинство органов и систем. Причинно-следственная связь с SARS-CoV-2 еще не установлена достоверно для каждого из этих состояний. Являются ли они результатом ранее существовавшего системного заболевания, действительно ли вирус усугубил основное состояние, вызывает ли вирус прямое повреждение нервов, сосудов и других структур или это следует рассматривать как патологический ответ иммунной системы организма? Для ответа на эти вопросы необходимо дальнейшее изучение влияния постковидного синдрома на организм человека, что приведет к разработке междисциплинарного подхода к ведению пациентов и определению приоритетов в оказании комплексной медицинской помощи.

Литература/References

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 470–3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/> (accessed: 30.10.2021).
3. Буланов А.Ю., Ройтман Е.В. Новая коронавирусная инфекция, система гемостаза и проблемы дозирования гепаринов: это важно сказать сейчас. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020; 2: 11–8. [Bulanov A.Yu., Roitman E.V. New coronavirus infection, hemostasis system and heparin dosing problems: it is important to say this now. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2020; 2: 11–8 (In Russ.).] doi: 10.2555/THR.2020.2.0913
4. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status. *Mil. Med. Res.* 2020; 7(1): 1. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0
5. Ge XY, Li JL, Yang XL, et al. Isolation and characterization of a Bat SARS-like Coronavirus that uses the ACE2 receptor. Version 2. *Nature*. 2013; 503 (7477): 535–8. doi: 10.1038/nature12711
6. Lee PI, Hsueh PR. Emerging threats from zoonotic coronaviruses—from SARS and MERS to 2019-nCoV. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 53 (3): 365–7. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.001

7. Корелина В.Е., Газизова И.Р., Куроедов А.В. и др. Причины прогрессирования глаукомы во время пандемии COVID-19. *Клиническая офтальмология*. 2021; 21 (3): 147–52. [Korelina V.E., Gazizova I.R., Kuroyedov A.V., et al. Glaucoma progression during the COVID-19 pandemics. *Clinical ophthalmology*. 2021; 21 (3): 147–52 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-147-152
8. Нероев В.В., Кричевская Г.И., Балацкая Н.В. COVID-19 и проблемы офтальмологии. *Российский офтальмологический журнал*. 2020; 13 (4): 99–104. [Neroev V.V., Krichevskaya G.I., Balatskaya N.V. COVID-19 and problems of ophthalmology. *Russian ophthalmological journal*. 2020; 13 (4): 99–104 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-4-99-104
9. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Елисеева Е.К. Офтальмологические аспекты коронавирусной инфекции. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (1): 7–14. [Neroev V.V., Kiseleva T.N., Eliseeva E.K. Ophthalmological aspects of coronavirus infections. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (1): 7–14 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-1-7-14
10. Курешева Н.И. COVID-19 и поражения органа зрения. Москва: Ларго; 2021. [Kuryseva N.I. COVID-19 and lesions of the organ of vision. Moscow: Largo; 2021 (In Russ.)].
11. Tu H, Tu S, Gao S, et al. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. *J Infect*. 2020; 81 (1): 1–9. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.011
12. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004; 203 (2): 631–7. doi: 10.1002/path.1570
13. Senanayake P, Drazba J, Shadrach K, et al. Angiotensin II and its receptor subtypes in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48 (7): 3301–11. doi: 10.1167/iovs.06-1024
14. Sen M, Honavar SG, Sharma N, et al. COVID-19 and Eye: A review of ophthalmic manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol*. 2021; 69 (3): 488–509. doi: 10.4103/ijo.IJO_297_21
15. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 7; 03.06.2020. [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). The provisional guidelines. Version 7; 03.06.2020 (in Russ.)].
16. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2020; 38 (2): 337–42. doi: 10.55563/clinexpheumatol/xcday
17. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (4): 420–2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
18. Wu Y, Wu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other viruses. *Brain Behav Immun*. 2020; 87: 1822. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031
19. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020; 101623. doi: 10.1016/j.jrmtaid.2020.101623
20. Siordia JA. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol*. 2020; 127: 104357. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104357
21. Kayaaslan B, Eser F, Kalem AK, et al. Post-COVID syndrome: A single-center questionnaire study on 1007 participants recovered from COVID-19. *J Med Virol*. 2021; 93 (12): 6566–74.
22. SEMG Encuesta COVID-19 Persistente. Presentación de Resultados. 11 de Noviembre de 2020. (accessed on 30 December 2020); Available at: https://www.semg.es/images/2020/Noticias/20201111_Resultados_Encuesta_COVID_Persistente.pdf
23. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021; 38: 101019. doi: 10.1101/2020.12.24.20248802
24. Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-Romero Á, et al. Post-COVID-19 syndrome and the potential benefits of exercise. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18 (10): 5329. doi: 10.3390/ijerph18105329
25. Sivan M, Taylor S. NICE guideline on long COVID. *BMJ*. 2020; 371: m4938. doi: org/10.1136/bmj.m4938
26. Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324 (6): 603–5. doi: org/10.1001/jama.2020.12603
27. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, et al. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract*. 2020; 75: e13746. doi: org/10.1111/ijcp.13746
28. Беляков Н.А., Трофимова Т.Н., Рассохин В.В. и др. Постковидный синдром — полиморфизм нарушений при новой коронавирусной инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021; 13 (4): 7–20. [Belyakov N.A., Trofimova T.N., Rassokhin V.V., et al. Postcovid syndrome — polymorphism of disorders in a new coronavirus infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2021; 13 (4): 7–20 (in Russ.)]. doi: org/10.22328/2077-9828-2021-13-4-7-20
29. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition_clinical_case_definition-2021.1
30. NICE guideline [NG188]. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 [cited 2020 Dec 18]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
31. UK Office for National Statistics. Prevalence of Ongoing Symptoms Following Coronavirus (COVID-19) Infection in the UK. 2021. ONS; London, UK: 2021. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/7july2022>
32. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, et al. Defining post-COVID symptoms (post-acute COVID, long COVID, persistent post-COVID): an integrative classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18 (5): 2621. doi: 10.3390/ijerph18052621
33. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020; 370: m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026
34. Datta SD, Talwar A, Lee JT. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *JAMA*. 2020; 324 (22): 2251–2. doi: 10.1001/jama.2020.22717
35. Coroneo MT. The eye as the discrete but defensible portal of coronavirus infection. *Ocul Surf*. 2020; S1542-0124(20)30089-6. doi: 10.1016/j.jtos.2020.05.011
36. Loon SC, Teoh SC, Oon LL, et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *BJO*. 2004; 88 (7): 861–3. doi: 10.1136/bjo.2003.035931
37. Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med*. 2004; 10: 368–73.
38. Chin MS, Hooper LC, Hooks JJ, et al. Identification of α -fodrin as an autoantigen in experimental coronavirus retinopathy (ECOR). *J Neuroimmunol*. 2014; 272: 42–50.
39. Shindler KS, Kenyon LC, Dutt M, et al. Experimental optic neuritis induced by a demyelinating strain of mouse hepatitis virus. *J Virol*. 2008; 82 (17): 8882–6.
40. Detrick B, Lee MT, Chin MS, et al. Experimental coronavirus retinopathy (ECOR): retinal degeneration susceptible mice have an augmented interferon and chemokine (CXCL9, CXCL10) response early after virus infection. *J Neuroimmunol*. 2008; 193: 28–37.
41. Viores SA, Wang Y, Viores MA, et al. Blood-retinal barrier breakdown in experimental coronavirus retinopathy: association with viral antigen, inflammation, and VEGF in sensitive and resistant strains. *J Neuroimmunol*. 2001; 119: 175–82.
42. Hooks JJ, Percopo C, Wang Y, et al. Retina and retinal pigment epithelial cell autoantibodies are produced during murine coronavirus retinopathy. *J Immunol*. 1993; 151: 3381–9.
43. Aydemir E, Aydemir GA, Atesoglu HI, et al. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on retinal microcirculation in human subjects. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2021; 238 (12): 1305–11. doi: 10.1055/a-1579-0805
44. Li YP, Ma Y, Wang N, et al. Eyes on coronavirus. *Stem Cell Res*. 2021; 51: 102200. doi: 10.1016/j.scr.2021.102200
45. Becker RC. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 50 (1): 54–67. doi: 10.1007/s1239-020-02134-3
46. Artifoni M, Danic G, Gautier G, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thrombosis Thrombolysis*. 2020; (50): 211–6. doi: 10.1007/s1239-020-02146-z
47. Tufek M, Capraz M, Kaya AT, et al. Retrobulbar ocular blood flow and choroidal vascular changes in patients recovering from COVID-19 infection. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022; 39: 102976. doi: 10.1016/j.pdpdt.2022.102976
48. Курешева 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. [Kuryseva 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 Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-157-167>
49. Marinho PM, Marcos AA, Romano AC, et al. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10237): 1610.
50. Invernizzi A, Torre A, Parrulli S, et al. Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study. *EClinical Medicine*. 2020; (20): 100550. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100550
51. Montese A, Bucolo C, Mouvet V, et al. Case Report: central retinal artery occlusion in a COVID-19 patient. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 588384. doi: 10.3389/fphar.2020.588384
52. Turedi N, Onal Gunay B. Paracentral acute middle maculopathy in the setting of central retinal artery occlusion following COVID-19 diagnosis. *Eur J Ophthalmol*. 2022; 32 (3): NP62–NP66. doi: 10.1177/1120672121995347

53. Юсеф Ю.Н., Анджелова Д.В., Казарян Э.Э., и др. Офтальмогемодинамические нарушения после перенесенной коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. *Вестник офтальмологии*. 2022; 138 (3): 41–5. [Yusef Yu.N., Andzhelova D.V., Kazaryan E.E., et al. Changes in ocular hemodynamics in patients recovered from COVID-19. *Vestnik oftal'mologii*. 2022; 138 (3): 41–5 (In Russ.)]. doi: org/10.17116/oftalma202213803141
54. Cennamo G, Reibaldi M, Montorio D, et al. Optical coherence tomography angiography features in post-COVID-19 pneumonia patients: A Pilot Study. *Am J Ophthalmol*. 2021; (227): 182–90. doi: 10.1016/j.ajo.2021.03.015
55. González-Zamora J, Bilbao-Malavé V, Gándara E, et al. Retinal microvascular impairment in COVID-19 bilateral pneumonia assessed by optical coherence tomography angiography. *Biomedicine*. 2021; 9 (3): 247. doi: 10.3390/biomedicine9030247
56. Тургель В.А., Тульцева С.Н. Исследование микрососудистого русла сетчатки и зрительного нерва методом оптической когерентной томографии — ангиографии у пациентов, перенесших COVID-19. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2021; 20 (4): 21–32. [Turgel V.A., Tultseva S.N. Study of the retina and optic nerve microvascular bed using optical coherence tomography-angiography in post-COVID-19 patients. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2021; 20 (4): 21–32 (In Russ.)]. doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-21-32
57. Savastano A, Crincoli E, Savastano MC, et al. Peripapillary retinal vascular involvement in early postCOVID-19 patients. *J Clin Med*. 2020; 9: 2895. doi: 10.3390/jcm9092895
58. Oren B, Aksoy Aydemir G, Aydemir E, et al. Quantitative assessment of retinal changes in COVID-19 patients. *Clin Exp Optom*. 2021 Aug; 104 (6): 717–22. doi: 10.1080/08164622.2021.1916389
59. Abrishami M, Emamveridian Z, Shoeibi N, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of the retina in patients recovered from COVID-19: a case-control study. *Can J Ophthalmol*. 2021; 56 (1): 24–30. doi: 10.1016/j.cjco.2020.11.006
60. Zapata MÁ, Banderas Garcia S, Sánchez-Moltalvá A, et al. Retinal microvascular abnormalities in patients after COVID-19 depending on disease severity. *BJO*. 2020. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317953

Вклад авторов в работу: О.И. Маркелова — сбор и анализ литературы; С.Ю. Петров — концепция и дизайн обзора, анализ литературы, написание и редактирование статьи; Т.Д. Охотимская — концепция и дизайн обзора, написание и редактирование статьи.

Author's contribution: O.I. Markelova — literature data collection and writing of the article; S.Yu. Petrov — concept and design of the review, writing and final editing of the article; T.D. Okhotsimskaya — concept and design of the review, writing and final editing of the article.

Поступила: 26.10.2022. Переработана: 19.12.2022. Принята к печати: 20.12.2022

Originally received: 26.10.2022. Final revision: 19.12.2022. Accepted: 20.12.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Оксана Игоревна Маркелова — аспирант отдела глаукомы
Сергей Юрьевич Петров — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы

Татьяна Дмитриевна Охотимская — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Для контактов: Сергей Юрьевич Петров,
glaucomatosis@gmail.com

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Oksana I. Markelova — PhD student, department of glaucoma
Sergey Yu. Petrov — Dr. of Med. Sci., head, department of glaucoma

Tatiana D. Okhotsimskaya — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of retina and optic nerve pathology

Contact information: Sergey Yu. Petrov,
glaucomatosis@gmail.com