

УДК 617.735-073.5

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-21-32

В. А. ТУРГЕЛЬ, С. Н. ТУЛЬЦЕВА

Исследование микрососудистого русла сетчатки и зрительного нерва методом оптической когерентной томографии-ангиографии у пациентов, перенесших COVID-19

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
E-mail: zanoza194@gmail.com

Статья поступила в редакцию 02.09.21 г.; принята к печати 12.11.21 г.

Резюме

Введение. Признаки ангиоретинопатии выявляются у 7–27,7 % пациентов, перенесших COVID-19. Прижизненную оценку микроциркуляторных изменений сетчатки у таких пациентов позволяет дать методика оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТА). **Цель** – изучение и сравнение основных показателей микроциркуляции капиллярных сплетений сетчатки и диска зрительного нерва с применением ОКТА у пациентов, перенесших COVID-19 разной степени тяжести. **Материалы и методы.** Основную группу составили 54 человека (108 глаз), перенесших COVID-19 в течение предшествующих 3 месяцев. В зависимости от тяжести течения COVID-19 пациенты были разделены на 3 подгруппы. Контрольную группу составили 22 здоровых добровольца (44 глаза). Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование, включая ОКТА. Оценивали плотность сосудов (VD) в целом и по секторам в пределах поверхностного (SCP) и глубокого (DCP) капиллярных сплетений, радиальных перипапиллярных капилляров (RPC) и в области фовеальной аваскулярной зоны (FAZ). **Результаты.** По всем исследованным показателям не выявлено значимых различий между пациентами контрольной группы и подгруппы пациентов с легким течением COVID-19. У пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 выявлено значимое снижение VD SCP ($P < 0,01$) и VD RPC ($P < 0,01$). У пациентов с тяжелым и крайнетяжелым течением заболевания наблюдалось снижение VD DCP в области фовеа ($P = 0,016$) и VD FAZ ($P < 0,01$). Показатели VD коррелируют с толщиной слоев сетчатки, в которых эти сосудистые сплетения залегают. Ни в одной из подгрупп не наблюдалось статистически значимого расширения площади FAZ и структурных изменений диска зрительного нерва. **Заключение.** У пациентов, перенесших COVID-19, имеются признаки редукции капиллярного кровотока сетчатки в SCP и RPC, пропорциональные тяжести COVID-19. Ассоциированная микроангиопатия является значимым офтальмологическим проявлением COVID-19. Микрососудистые изменения сетчатки могут выступать в роли нового биомаркера, отражающего тяжесть возникающего при COVID-19 поражения сосудистой системы организма.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная инфекция, оптическая когерентная томография-ангиография, поверхностное капиллярное сплетение сетчатки, глубокое капиллярное сплетение сетчатки, радиальные перипапиллярные капилляры, аваскулярная зона сетчатки, слой нервных волокон сетчатки, комплекс ганглиозных клеток сетчатки

Для цитирования: 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. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-21-32.

UDC 617.735-073.5

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-21-32

V. A. TURGEL, S. N. TULTSEVA

Study of the retina and optic nerve microvascular bed using optical coherence tomography-angiography in post-COVID-19 patients

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: zanoza194@gmail.com

Received 02.09.21; accepted 12.11.21

Summary

Introduction. Signs of angioretinopathy are revealed in 7–27.7 % of post-COVID-19 patients. Optical coherence tomography-angiography (OCT-A) allows performing life-time evaluation of structural and microvascular retinal changes in patients after the new coronavirus infection. **Aim.** To investigate and to compare main microcirculatory parameters of capillary retinal and optic nerve plexuses using OCT-A in patients after COVID-19 of different severity degree. **Materials and methods.** The main group consisted of 54 people (108 eyes), who recovered from COVID-19 during 3 preceding months. According to the COVID-19

course severity degree, patients were divided into 3 sub-groups. 22 healthy volunteers (44 eyes) were included in the control group. All patients underwent OCT-A. In the angiography regimen, entire vascular density (VD) and that of every sector in the limits of superficial (SCP) and deep (DCP) capillary plexuses, radial peripapillary capillaries (RPC), and in the foveal avascular zone (FAZ). *Results.* All over parameters investigated no significant differences between control group patients and those of the sub-group with mild COVID-19 course. In patients with moderately severe infectious process course a significant decrease in VD SCP ($P<0.01$), as well as decrease in VD RPC ($P<0.01$). In patients with severe and critically severe disease course there was an decrease of VD DCP in the foveal area ($P=0.016$) and VD FAZ ($P<0.01$). VD indices correlations with thickness of retinal layers, in which these vascular plexuses are located. In any of the groups, there was no statistically significant enlargement of the FAZ area and no structural optic disc changes. *Conclusion.* In post-COVID-19 patients, there are signs of capillary blood flow reduction in retinal SCP and RPC, which is proportional to the prior infection severity degree. Associated to COVID-19 microangiopathy is a significant ophthalmologic sign of the new coronavirus infection. Microvascular changes of the retina could play a role of a new biomarker reflecting the severity degree of the entire vascular system impairment in COVID-19.

Keywords: COVID-19, coronavirus infection, optical coherence tomography-angiography, superficial capillary plexus of the retina, deep capillary plexus of the retina, radial peripapillary capillaries, foveal avascular zone of the retina, retinal nerve fiber layer, ganglion-cell complex

For citation: 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 hemodynamics and microcirculation.* 2021;20(4):21–32. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-21-32.

Введение

В мире продолжается пандемия новой коронавирусной инфекции, официально объявленная ВОЗ 11 марта 2020 г. [1]. В настоящее время многие страны, включая Россию, переживают третью или четвертую «волну» роста заболеваемости. На текущий момент насчитывается более 226 млн переболевших и более 5 млн погибших от инфекции [2].

Заболевание, получившее название «коронавирусная инфекция 2019» (coronavirus disease 2019, COVID-19), вызывается коронавирусом выраженного острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2).

Доказано, что главными воротами для вируса служит эпителий респираторного тракта, а основным органом-мишенью для его репликации являются легкие. Клиническая картина инфекции варьирует от легкого и бессимптомного течения до пневмонии и состояния, подобного острому респираторному дистресс-синдрому [3].

Новая коронавирусная инфекция приводит к увеличению риска развития системных тромбоэмболических событий, включая острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболии коронарных и периферических артерий, а также тромбоз вен. Тромбоэмболические венозные или артериальные осложнения наблюдаются более чем у 30 % пациентов с тяжелым течением COVID-19 [4–6] и в 6 % случаев при среднем и легком его течении [7], что на 23–30 % выше, чем при иных респираторных инфекциях [8] и в 17 раз выше, чем в общей популяции [9]. Риск тромбоэмболических осложнений значимо возрастает у пациентов с такими коморбидными заболеваниями, как некомпенсированный сахарный диабет и гипертоническая болезнь [10]. Имеются данные, свидетельствующие, что у пациентов с отягощенным тромбоэмболическим анамнезом COVID-19 в 2,5 раза увеличивает риск повторных сосудистых катастроф [8, 11].

В ряде случаев в остром периоде инфекционного заболевания у пациентов наблюдаются неспецифические изменения со стороны органа зрения в виде конъюнктивита или кератоконъюнктивита. При этом в соскобах с конъюнктивы и в слезной жидкости примерно у 14 % больных полимеразная цепная реакция выявляет РНК SARS-CoV-2. Возможно, глазная

поверхность может рассматриваться в качестве еще одних ворот для проникновения вируса в клетки человека [12, 13].

Попадание SARS-CoV-2 в организм происходит опосредованно через рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) [14]. АПФ-2 является важным ферментом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, представляющим собой цинкзависимую пептидазу, связанную с мембраной эндотелиоцитов [15]. В связи с этим наибольшее число рецепторов обнаруживается в хорошо васкуляризованных органах и тканях – легких, миокарде, кишечнике [16], а также в ряде других тканей, включая сосуды головного мозга и сетчатку [17].

Патоморфологические исследования сосудов пациентов, погибших от COVID-19, выявили десквамацию и вакуолизацию цитоплазмы эндотелиоцитов, проявления периваскулярного воспаления в виде нейтрофильной инфильтрации, а также фибриновые тромбы в мелких сосудах [18], что свидетельствует о наличии системного воспаления эндотелия, сопровождающегося нарушением его целостности и функциональной активности [19, 20].

Одним из методов прижизненной оценки микроциркуляторных расстройств, сопутствующих системному поражению при COVID-19, могут являться исследования сосудов глазного дна.

Сетчатка является признанным маркером подобных изменений при сахарном диабете, гипертонической болезни и атеросклерозе. Наличие корреляции между выраженностью ретиноваскулярных изменений и тяжестью системного процесса используется как для диагностики, так и для оценки стадии основного заболевания.

Ангиопатия сетчатки проявляется изменением калибра и извитостью артериол и венул, меняется соотношение их диаметров. Дальнейшее усугубление системного процесса приводит к появлению ретинопатии в виде мелких интра- и преретинальных кровоизлияний, отека сетчатки, а также очагов локальных инфарктов на уровне слоя нервных волокон сетчатки, проявляющихся в виде появления ватообразных очагов. Выраженное нарушение капиллярной перфузии приводит к активации процесса неоваскуляризации и раз-

витию неоваскуляризации сетчатки, зрительного нерва и радужки.

Известно, что сетчатка и хориоидея среди всех тканей организма обладают самой высокой васкуляризацией на единицу площади и самым высоким метаболизмом, что делает глаз одним из органов с наибольшей перфузией [21]. В связи с наличием механизма ауторегуляции поддерживается постоянный кровоток в сетчатке даже в стрессовых ситуациях, таких как изменения артериального давления и изменение газового состава крови, которые часто наблюдаются у пациентов с тяжелой формой течения коронавирусной инфекции. Эти особенности делают ее идеальной структурой для изучения местной микроциркуляции [22].

Интерес к исследованию сетчатки у больных коронавирусной инфекцией возник уже в первую «волну» COVID-19. Пилотное исследование на эту тему было опубликовано в мае 2020 г. Marinho et al. [23], в котором у 4 из 12 обследованных в острый период COVID-19 пациентов были выявлены на глазном дне ватообразные очаги. По данным крупнейшего на сегодняшний день обсервационного исследования SERPICO-19 [24], у пациентов, перенесших COVID-19, в 27,7 % случаев имеется ангиопатия сетчатки в виде расширения вен. Признаки ретинопатии в форме геморрагий выявляются у 9,25 %, а в виде наличия ватообразных очагов – у 7,4 % больных.

Насколько страдает микрососудистое русло сетчатки, имеется ли связь выраженности изменений с тяжестью заболевания и носят ли эти изменения обратимый, стационарный характер или развиваются во времени – эти вопросы в настоящее время ответов не имеют.

Количественную и качественную оценку микроциркуляторных расстройств сетчатки и диска зрительного нерва у пациентов с COVID-19 может дать оптическая когерентная томография-ангиография (ОКТА) – это относительно новый неинвазивный метод визуализации сосудистого русла сетчатки и хориоидеи. В основе метода лежит анализ доплеровского сдвига между последовательными А-сканами и декорреляции между последовательными В-сканами. ОКТА количественно оценивает изменение рефлексивности сигнала, вызванное движением эритроцитов в сосудах капиллярного русла, на последовательно построенных томограммах [25]. Программное обеспечение RTVue XR Avanti (Optovue, США) и протокол AngioVue позволяют видеть послойную проекцию сосудистого рисунка. При этом имеется и возможность разделять объемную ОКТ-реконструкцию сетчатки на 4 слоя сосудистых сплетений: поверхностное капиллярное сплетение, глубокое капиллярное сплетение, слой перипапиллярных радиальных капилляров и хориокапилляров. Кроме того, есть возможность дать структурную оценку и измерить толщину отдельных слоев сетчатки, диска зрительного нерва и хориоидеи [26].

Исследование не требует специальной подготовки больного и занимает всего несколько минут. Теоретически первичную диагностику с помощью ОКТА можно проводить даже в «красной зоне», что может расширить представление о степени выраженности нарушения микроциркуляции в целом и осуществить коррекцию терапии.

Цель исследования – изучение и сравнение основных показателей микроциркуляции капиллярных сплетений сетчатки и диска зрительного нерва с применением ОКТА у пациентов, перенесших COVID-19 разной степени тяжести.

Материалы и методы исследования

В период с ноября 2020 г. по апрель 2021 г. на кафедре офтальмологии с клиникой ПСПбГМУ им. И. П. Павлова и на отделении патологии сетчатки КДЦ № 7 Санкт-Петербурга были обследованы 104 пациента, перенесших COVID-19.

Основным критерием включения пациентов в настоящее исследование являлась перенесенная инфекция COVID-19, подтвержденная положительной полимеразной цепной реакцией к антигенам SARS-CoV-2 в мазке из зева или носа и (или) серологическое выявление IgG/M к белкам вируса SAR-CoV-2 в сыворотке крови в сочетании с характерными клиническими симптомами с давностью заболевания, не превышающей 3 месяца.

Критериями исключения являлись возраст менее 18 лет, вакцинирование от коронавирусной инфекции, декомпенсация в момент обследования системных заболеваний*, текущая беременность, период лактации. Из офтальмологических причин не включения в исследование – наличие в анамнезе рефракционного или какого-либо другого хирургического вмешательства, офтальмологических заболеваний (в том числе глаукомы), изменение рефракции более чем на 5 диоптрий и наличие астигматизма степенью более 2 диоптрий, нарушение прозрачности оптических сред глаза, затрудняющее получение высококачественного изображения или снижающее качество сканирования ОКТА (индекс силы сигнала SSI < 7/10), признаки ретинопатии или выраженной ангиопатии на глазном дне (включая COVID-ассоциированную, поскольку это снижает достоверность оценки плотности сосудистой сети).

В итоге в основную группу были включены 54 человека (108 глаз), которые были разделены на подгруппы в зависимости от степени тяжести COVID-19**: 1-я подгруппа состояла из 21 пациента (42 глаза) с легким течением, 2-я подгруппа – из 16 пациентов (32 глаза) со среднетяжелым и 3-я подгруппа – из 17 пациентов (34 глаза) с тяжелым и крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции. В контрольную группу вошли 22 человека (44 глаза), не перенесших до момента обследования COVID-19, критерии исключения к группе контроля применялись такие же, как к основной группе.

* При наличии у пациента гипертонической болезни (ГБ), целевые значения артериального давления, на фоне гипотензивной терапии, должны были достигаться в течение предшествующих 6 месяцев. В случае выявленного ранее сахарного диабета (СД), значения гликемии за последние 3 месяца должны были стабильно оставаться в пределах целевых, и (или) уровень гликированного гемоглобина не превышал возрастных референсных значений.

** Определяемой в соответствии с 11-й версией временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 07.05.2021 г.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов из групп исследования. Медиана [Минимум; максимум];
среднее арифметическое \pm среднеквадратичное отклонение

Table 1

General characteristics of patients from the study groups. Median [Minimum; maximum];
arithmetic mean \pm standard deviation

Показатель	Контроль	1-я подгруппа (легкое течение)	2-я подгруппа (средне-тяжелое течение)	3-я подгруппа (тяжелое и крайне тяжелое течение)	К, Р
п, глаз	44	42	32	34	0,131
Мужчины, %	22 (50)	18 (43,9)	16 (50)	18 (52,9)	0,649
Возраст, лет	42 [21; 75]	46[23; 76]	55[26; 83]	61[27; 88]	0,076
МКОЗ	0,98[0,9; 1,0]	0,96[0,8; 1,0]	0,93[0,7; 1,0]	0,88[0,7; 1,0]	0,572
P ₀ , мм рт. ст.	17,7 [11; 20]	16,4 [11; 23]	18,1[9; 22]	17,2[10; 23]	0,508
Рефракция (SE)	-0,75 [-5,0; +1,0]	-1,5 [-5,0; +2,0]	-0,5 [-5,0; +3,0]	+0,75 [-3,5; +4,5]	0,322
Давность заболевания, сутки		47,9 \pm 21,3	52,8 \pm 29,1	51,4 \pm 27,4	0,246
SSI	9,1 [8; 10]	8,7 [7; 10]	8,9 [7; 10]	8,1 [7; 10]	0,092

Примечание: уровни значимости указаны для критерия Краскела – Уоллиса; МКОЗ – максимально скорректированная острота зрения; P₀ – истинное внутриглазное давление; SSI – индекс силы сигнала, характеризующий качество исследования.

Всем пациентам проводили основное офтальмологическое обследование (визометрия, рефрактометрия, тонометрия, биомикроскопия переднего отрезка, биомикроофтальмоскопия в условиях медикаментозного мидриаза с линзой 60D). Для оценки состояния микрососудистого русла сетчатки и зрительного нерва пациентам выполняли ОКТА с использованием прибора RTVue XR Avanti (Optovue, США) и протокола AngioVue. Количественное измерение плотности капиллярного русла проводили автоматически с применением алгоритмов встроенного программного обеспечения (версия ПО 2018.0.0.14).

Общие характеристики пациентов из отобранных групп приведены в табл. 1.

Все ОКТ-данные были получены одним исследователем с использованием одного томографа RTVue XR Avanti (скорость сканирования – 26000 А-сканов/с, разрешающая способность – 5 мкм, длина волны – 840 нм).

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

Для исследования макулярной области применялся режим сканирования HD AngioRetina 3 \times 3 мм,

включающий в себя съемку 304 В-сканов из 304 А-сканов, каждый с удалением артефактов проекции AngioVue 3D Projection Artifact Removal. Все измерения были получены с использованием автоматической сегментации для поверхностного капиллярного сплетения (SCP), глубокого капиллярного сплетения (DCP) сетчатки и сплетения радиальных перипапиллярных капилляров (RPC).

Структурные и ангиографические показатели анализировали по девяти заданным программой секторам в соответствии со стандартом ETDRS. Плотность сосудов фовеальной зоны (VD) и плотность сосудов паравофовеальной зоны (для четырех квадрантов – носового, височного, верхнего и нижнего) рассчитывали как для поверхностного (VD SCP) и для глубокого (VD DCP) сплетений, так и для сплетения радиальных перипапиллярных капилляров (VD RPC).

VD фовеальной зоны определяли как плотность сосудов в малом круге диаметром 1 мм, выраженную в процентах. VD паравофовеальной зоны определяли как плотность сосудов в пределах круга диаметром 3 мм, исключая фовеальную зону (рис. 1, а), выраженную в процентах. Аналогичным образом рассчитывали плотность сосудов в зоне параfoвеа. Динамические характеристики изменения кровотока при анализе данным протоколом сканирования не учитывали.

Дополнительно на en-face-отображении зоны сканирования 3 \times 3 мм с использованием инструмента FAZ измеряли параметры фовеальной аваскулярной зоны на уровне SCP: площадь фовеальной аваскулярной зоны (FAZ), длина окружности аваскулярной зоны (PERIM), коэффициент плотности сосудов аваскулярной зоны (FD) (рис. 1, б).

Исследование плотности перипапиллярных радиальных капилляров выполнялось с использованием схожего протокола анализа ДЗН HD AngioDisc 4,5 \times 4,5 мм. Анализ плотности сосудов проводили на

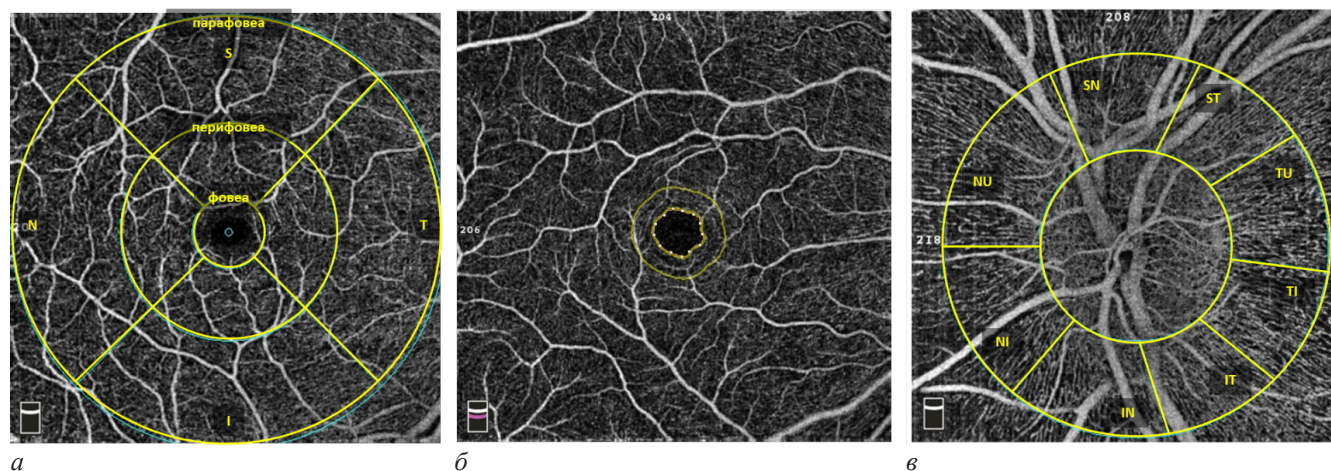


Рис. 1. Ангиограмма en-face поверхностного капиллярного сплетения сетчатки левого глаза, демонстрирующая плотность сосудов по девяти заданным секторам. Исследование плотности сосудов глубокого капиллярного сплетения проводилось по тем же секторам (а); ангиограмма en-face, демонстрирующая суммарно измеренную плотность сосудов капиллярных сплетений сетчатки правого глаза и автоматически определенные параметры аваскулярной зоны (б); ангиограмма en-face радиальных перипапиллярных капилляров диска зрительного нерва левого глаза, демонстрирующая плотность сосудов по 9 заданным секторам (в)

Fig. 1. En-face angiogram of retinal superficial capillary plexus of the left eye demonstrate the vascular density in 9 sectors. The middle and inner rings are limit the perifovea, the outer and middle limit the parafovea. The study of the deep capillary plexus vessels density was carried out in the same sectors (a); en-face angiogram showing the total measured vascular density of the retinal capillary plexuses of the right eye and automatically determined foveal avascular zone (b); en-face angiogram of radial peripapillary capillaries of the left optic nerve head, showing vascular density in 9 sectors (c)

уровне СНВС в пределах эллиптической кольцевой зоны. Внутренний диаметр этой зоны задается автоматически, охватывая область сканирования от 2000 мкм над внутренней пограничной мембраной до 150 мкм под ней в пределах края отверстия в мембране Бруха; наружный диаметр равноудален от внутреннего на 750 мкм. Значения плотности радиальных перипапиллярных капилляров представлены по девяти секторам в соответствии с модифицированным стандартом Garway – Heath (рис. 1, в).

Статистический анализ данных проводили с использованием «IBM SPSS Statistics» 23-й версии. Все отобранные группы пациентов были однородными по составу, что подтвердилось с использованием рангового коэффициента Краскала – Уоллиса для четырех несвязанных выборок. Оценка значимости различий между несвязанными выборками пациентов с разной степенью тяжести COVID-19 проводилась попарно с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни. Корреляции как между значениями внутри групп, так и между всеми значениями, выявляли с использованием рангового коэффициента корреляций Пирсона. Для описательной статистики использовался показатель медианы в сочетании с обозначениями минимума и максимума значений в пределах группы.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование вошли 58 пациентов (106 глаз), перенесших коронавирусную инфекцию в период, не превышающий 3 месяца, и 22 здоровых добровольца (44 глаза). Все участники дали согласие на выполнение обследования с дальнейшей обработкой персональных данных. Основная и контрольная группы не различались по возрасту, полу и ряду исходных данных первичного офтальмологического обследования (табл. 1). На основе с актуальной на момент написания статьи 11-й версии временных клинических рекомендаций по профилактике, диагностике и лече-

нию новой коронавирусной инфекции (COVID-19), основная группа в соответствии с тяжестью перенесенной инфекции дополнительно была разделена на подгруппы. Следует отметить, что пациенты 2-й и 3-й подгрупп лечились в стационаре и получали комбинированную терапию, включающую в себя глюкокортикостероиды, антикоагулянты и противовирусные препараты. Большинству из них проводилась неинвазивная искусственная вентиляция легких.

Средние сроки офтальмологического исследования в основной группе составили 51 сутки, а внутри подгрупп – 47,9, 52,8 и 51,4 суток соответственно. На момент осмотра никто из пациентов не имел жалоб на снижение зрения или какой-либо другой зрительный дискомфорт.

Основные показатели структурной ОКТ и данные ОКТА сетчатки пациентов разных групп приведены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, по всем исследуемым параметрам статистически значимых различий между группой контроля и подгруппой 1 (пациенты с легким течением COVID-19) выявлено не было.

В группе 2 (среднетяжелое течение COVID-19) наблюдалось значимое снижение средней толщины сетчатки при отсутствии достоверных изменений в отдельных секторах, снижение средней толщины комплекса GCC и толщины RNFL как в среднем, так и по отдельным секторам. Также в этой группе наблюдалось снижение плотности сосудов во всех областях, кроме зоны фовеа. В большей степени это касалось показателей плотности в поверхностном капиллярном сплетении. Отмечалась тенденция к снижению плотности сосудов в глубоком капиллярном сплетении и сети из радиальных перипапиллярных капилляров, однако разница была статистически незначимой.

У пациентов 3-й подгруппы (с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19) толщина сетчатки была значимо меньше, чем у пациентов 2-й подгруп-

Таблица 2

Данные структурной ОКТ и ОКТА пациентов разных подгрупп. Медиана [Минимум; максимум]

Table 2

Structural OCT and OCTA data from patients of different subgroups. Median [Minimum; maximum]

Показатель	Контрольная группа	1-я подгруппа (легкое течение)	2-я подгруппа (среднетяжелое течение)	3-я подгруппа (тяжелое и крайне тяжелое течение)	К и 1*, P	1 и 2*, P	2 и 3*, P
Средняя толщина макулы, мкм	276,4 [227; 321]	281,0 [249; 304]	278,0 [254; 292]	259,0 [213; 306]	0,421	0,007	0,003
Толщина фовеа, мкм	250,1 [181; 277]	247,0 [183; 281]	244,5 [228; 288]	242,5 [199; 328]	0,594	0,608	0,130
Толщина перифовеа, мкм	316,3 [274; 365]	317,0 [283; 339]	316,0 [281; 332]	292,0 [228; 354]	0,083	0,180	0,001
Толщина парафовеа, мкм	283,5 [246; 352]	283,0 [247; 306]	275,0 [248; 292]	258,0 [208; 311]	0,301	0,140	0,003
Средняя толщина СНВС, мкм	98,3 [68; 128]	101,5 [87; 114]	93,0 [65; 103]	85,0 [61; 142]	0,304	0,000	0,000
Отношение площади экскавации к площади ДЗН	0,31 [0,04; 0,66]	0,26 [0,00; 0,59]	0,26 [0,00; 0,63]	0,31 [0,02; 0,63]	0,302	0,044	0,901
Площадь НРП, мм ²	1,31 [0,70; 2,21]	1,44 [0,90; 2,33]	1,39 [0,66; 1,97]	1,40 [0,56; 2,10]	0,782	0,831	0,461
Площадь ДЗН, мм ²	1,96 [1,13; 2,72]	1,88 [1,50; 2,70]	1,84 [1,39; 2,58]	2,18 [1,38; 2,59]	0,103	0,088	0,225
Средняя толщина GCC, мкм	97,5 [59; 127]	99,5 [86; 135]	93,0 [73; 100]	78,5 [60; 119]	0,191	0,000	0,000
Толщина верхней половины GCC, мкм	97,3 [59; 122]	99,5 [81; 132]	91,0 [73; 99]	77,5 [60; 118]	0,067	0,000	0,000
Толщина нижней половины GCC, мкм	97,3 [63; 119]	100,0 [86; 138]	94,0 [76; 102]	80,0 [61; 120]	0,200	0,000	0,001
FLV (фокальный коэффициент потери GCC), %	0,20 [0,00; 3,85]	0,39 [0,00; 3,64]	0,59 [0,00; 8,27]	3,65 [0,00; 17,60]	0,069	0,619	0,000
GLV (глобальный коэффициент потери GCC), %	1,29 [0,00; 13,85]	1,17 [0,05; 8,21]	3,07 [0,28; 23,38]	16,36 [0,65; 44,83]	0,654	0,000	0,001
Средняя VD SCP, %	51,4 [39,2; 55,7]	50,2 [41,3; 56,5]	48,0 [38,0; 51,6]	42,0 [34,8; 50,0]	0,103	0,000	0,004
VD SCP в фовеа, %	17,9 [3,7; 26,1]	20,2 [4,2; 33,6]	17,8 [8,9; 34,7]	15,1 [1,5; 41,2]	0,216	0,134	0,161
VD SCP в перифовеа, %	53,0 [39,4; 60,2]	52,8 [33,8; 60,7]	49,6 [36,8; 55,4]	43,0 [34,4; 50,7]	0,089	0,000	0,010
VD SCP в парафовеа, %	50,1 [40,0; 54,6]	50,6 [41,7; 56,6]	48,6 [38,3; 52,5]	41,9 [34,3; 50,4]	0,097	0,000	0,003
Средняя VD DCP, %	49,2 [41,7; 56,6]	50,5 [36,2; 60,1]	48,9 [34,0; 58,3]	46,2 [36,4; 56,4]	0,546	0,432	0,463
VD DCP в фовеа, %	35,0 [19,5; 46,31]	39,0 [17,2; 50,4]	33,1 [17,1; 51,3]	33,1 [13,7; 61,5]	0,507	0,463	0,016
VD DCP в перифовеа, %	53,9 [44,2; 60,8]	56,2 [45,4; 62,6]	54,3 [43,2; 61,0]	52,0 [38,1; 59,3]	0,217	0,079	0,386
VD DCP в парафовеа, %	49,6 [37,0; 60,2]	51,2 [36,9; 61,2]	49,4 [32,2; 60,3]	47,3 [35,3; 58,1]	0,467	0,051	0,418
Площадь аваскулярной зоны, мм ²	0,250 [0,084; 0,517]	0,247 [0,098; 0,539]	0,292 [0,076; 0,473]	0,261 [0,098; 0,745]	0,358	0,084	0,540
Длина окружности аваскулярной зоны, мм	1,862 [1,071; 2,934]	1,953 [1,195; 2,800]	2,162 [1,059; 2,678]	2,023 [1,274; 3,659]	0,437	0,061	0,586
Коэффициент плотности сосудов аваскулярной зоны	53,46 [45,86; 60,70]	53,46 [45,86; 60,70]	52,28 [30,48; 59,69]	49,25 [34,85; 56,70]	0,143	0,564	0,003
Средняя VD RPC, %	49,4 [42,0; 54,2]	51,2 [48,1; 55,0]	49,1 [38,5; 54,3]	46,1 [40,7; 48,8]	0,217	0,000	0,010
VD RPC в пределах ДЗН, %	54,9 [38,7; 63,4]	53,0 [44,9; 63,0]	52,9 [46,2; 62,7]	49,9 [45,7; 56,4]	0,389	0,694	0,150
Средняя VD RPC в перипапиллярной зоне, %	51,9 [43,3; 56,6]	53,4 [49,1; 56,8]	50,8 [35,5; 57,9]	47,9 [40,5; 50,6]	0,104	0,001	0,005

Примечание: уровни значимости указаны для критерия Манна – Уитни попарно между двумя независимыми выборками; СНВС – слой нервных волокон сетчатки; ДЗН – диск зрительного нерва; НРП – нейроретинальный пояс; GCC – ganglion cell complex (комплекс ганглиозных клеток); SCP – поверхностное капиллярное сплетение; DCP – глубокое капиллярное сплетение; RPC – перипапиллярные радиальные капилляры.

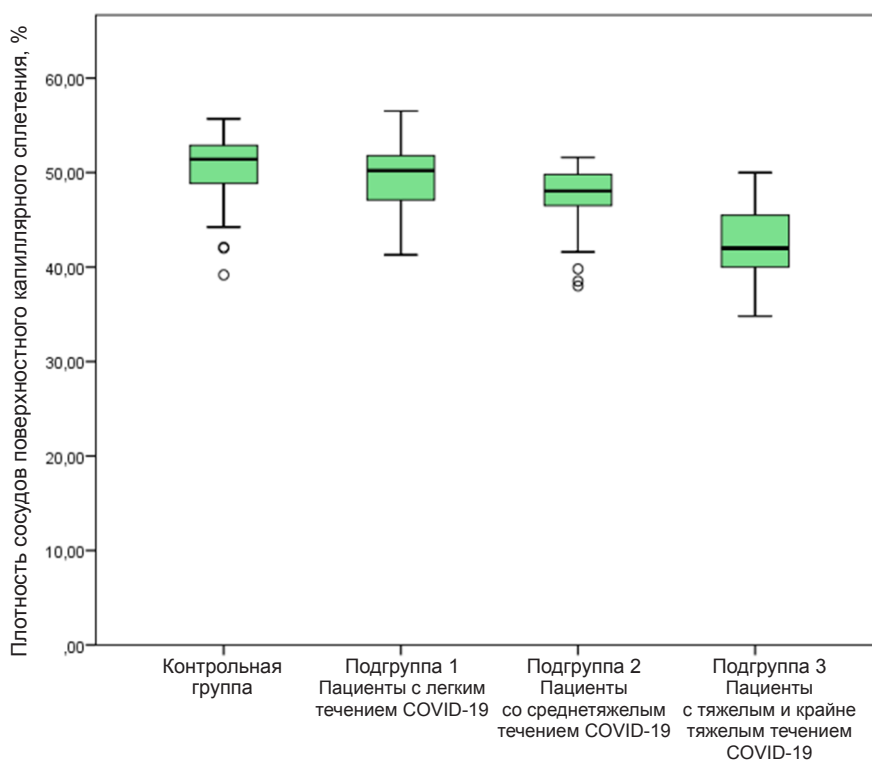


Рис. 2. Плотность сосудов поверхностного капиллярного сплетения сетчатки у пациентов разных подгрупп и группы контроля

Fig. 2. Vascular density of the retinal superficial capillary plexus in patients of different subgroups and control group

пы, как в среднем, так и по всем секторам, за исключением темпорального сектора параfoвеа и области фовеа. Наибольшее количественное изменение толщины сетчатки в сравнении со 2-й подгруппой касалось толщины перифовеолярного сектора, где медианная толщина стала меньше на 24 мкм ($P < 0,01$). RNFL был на 8 мкм тоньше, чем во 2-й подгруппе ($P < 0,01$), причем подобная тенденция к уменьшению толщины наблюдалась во всех исследуемых секторах. Средняя плотность сосудов в поверхностном капиллярном сплетении составила всего 42,0 %, что значительно ниже, чем аналогичный показатель в группе контроля, 1-й и 2-й подгруппах (рис. 2; 3).

Показатели плотности сосудов в глубоком капиллярном сплетении имели, как и в других подгруппах, тенденцию к снижению (50,5 % в 1-й подгруппе, 48,9 % во 2-й подгруппе ($P = 0,432$) и 42,0 % в 3-й подгруппе ($P = 0,463$), однако эта разница не являлась статистически значимой при попарном сопоставлении выборок (рис. 4). Исключение составляет плотность сосудов глубокой капиллярной сети в фовете, которая была значимо ниже в группе пациентов с тяжелым течением COVID-19 относительно 2-й группы ($P = 0,016$). Средняя плотность радиальных перипапиллярных капилляров также была значимо ниже относительно 2-й подгруппы ($P = 0,01$) (рис. 5).

Площадь и длина окружности FAZ также не имели значимых различий между контрольной группой и 1-й подгруппой. Во 2-й подгруппе отмечалось увеличение данных параметров в сравнении с 1-й подгруппой, но оно оказалось незначимым, как в отношении площади FAZ ($P = 0,084$), так и в отношении длины окружности FAZ ($P = 0,061$). В отношении показателей 3-й подгруппы и показателей 2-й подгруппы также не было

выявлено значимых отличий, единственным значимо сниженным показателем в 3-й подгруппе стал коэффициент плотности сосудов аваскулярной зоны ($P < 0,01$).

При расчете коэффициентов корреляции между структурными параметрами и показателями плотности капиллярных сплетений умеренная, но значимая, корреляция выявлена между средней толщиной сетчатки и средней плотностью сосудов поверхностной капиллярной сети ($K = 0,506$, $P < 0,01$). Более сильные корреляционные связи выявлены между толщиной GCC и средней плотностью сосудов поверхностной капиллярной сети ($K = 0,547$, $P < 0,01$).

Показатели средней плотности радиальных перипапиллярных капилляров умеренно коррелировали и со средней толщиной сетчатки ($K = 0,597$, $P < 0,01$), и с толщиной GCC ($K = 0,671$, $P < 0,01$), а также имела сильная корреляция с толщиной RNFL ($K = 0,759$, $P < 0,01$) (рис. 6). Следует отметить, что более выраженные изменения плотности капиллярной сети и толщины сетчатки наблюдались у пациентов более старшей возрастной группы.

Это проспективное наблюдательное когортное исследование, направленное на изучение состояния микроциркуляторного русла сетчатки у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, показало, что имеются нарушения, явно ассоциированные как с самим инфекционным заболеванием, так и с тяжестью течения болезни.

Наиболее значимыми из выявленных изменений являются снижение плотности сосудов в поверхностной капиллярной сети в области перифовеа и параfoвеа, снижение плотности сосудов в глубокой капиллярной сети в области фовете у пациентов с тяжелым течением инфекционного процесса, а также снижение

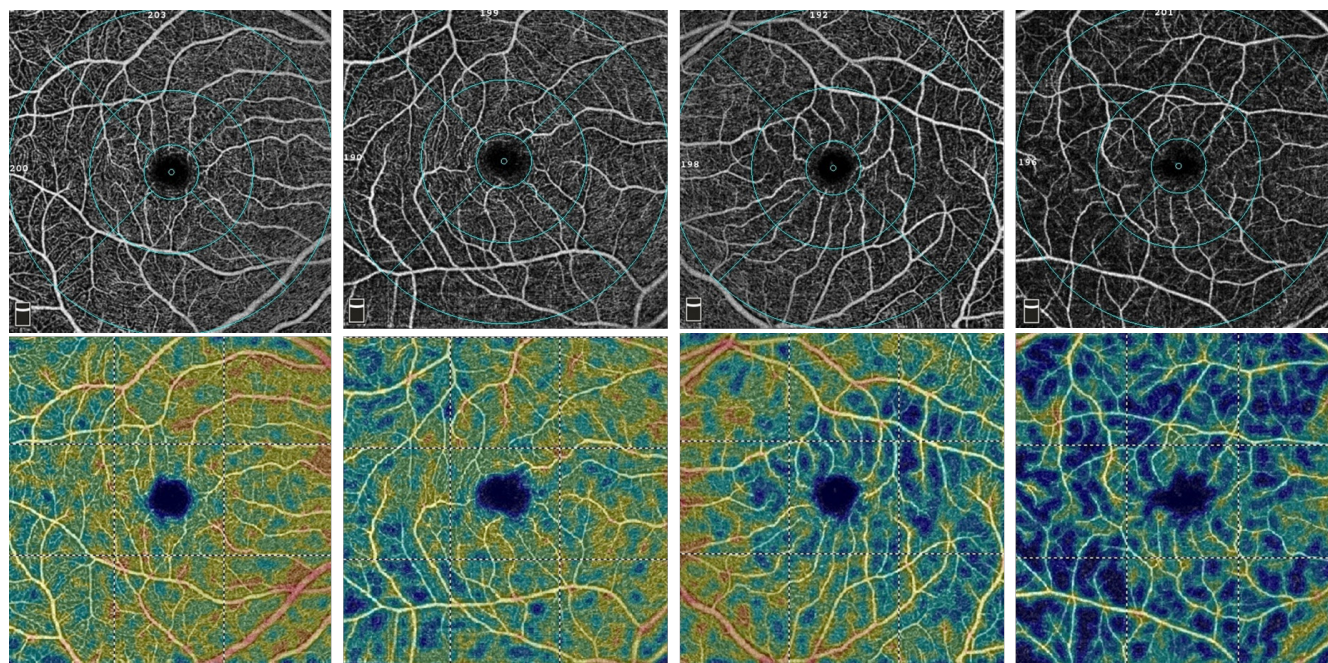


Рис. 3. Данные ОКТА поверхностного капиллярного сплетения (SCP) у пациентов из разных групп. Верхний ряд – ангиограммы en-face, отражающие распределение сосудов SCP. Нижний ряд – относительная плотность капилляров SCP на тех же ангиограммах. Слева направо: пациент из группы контроля, пациенты из подгрупп 1, 2 и 3 соответственно

Fig. 3. OCTA data of superficial capillary plexus (SCP) in patients from different groups. Top row – en-face angiograms reflecting the distribution of SCP vessels. Bottom row – relative density of SCP capillaries on the same angiograms. From left to right: patient from the control group, patients from subgroups 1, 2 and 3

плотности радиальных перипапиллярных капилляров. Показатели плотности сосудов коррелируют с толщиной слоев сетчатки, в которых эти сосудистые сплетения залегают, что вполне логично и ожидаемо.

В настоящее время опубликованы результаты около десяти подобных исследований. Несмотря на то, что в них с помощью ОКТА изучалась микроциркуляция сетчатки у пациентов, перенесших COVID-19, данные различны и их трудно проанализировать. Это связано, в первую очередь, с разницей в трактовке тяжести заболевания, с различием в оборудовании, используемом при обследовании, и с различными сроками выполнения ОКТА.

Лишь одно из всех опубликованных на сегодняшний день исследований имело схожий дизайн и выполнялось на аналогичном оборудовании. Sennamo et al. [27] обследовали 40 пациентов, перенесших COVID-19 средней степени тяжести, и аналогичное число здоровых лиц. Важными критериями включения в исследование являлись стационарное лечение инфекционного заболевания, SpO_2 не менее 94 % и отсутствие в терапии кислородной поддержки и искусственной вентиляции легких. Сроки офтальмологического исследования соответствовали 60 суткам после выписки из лечебного учреждения. Данные ОКТА, приведенные в публикации, практически полностью совпадают с результатами, полученными нами. Единственными отличиями являются выявление достоверных различий плотности сосудов в большей степени именно в глубокой капиллярной сети и отсутствие изменений толщины слоя GCC при истончении RNFL. Сами авторы объяснили это тем, что глубокое капиллярное сплетение сетчатки является более тонким и уязвимым и в первую очередь реагирует на гипоксию и падение перфузионного да-

вления. Это действительно важный признак, который можно наблюдать и при диабетической ретинопатии, и при окклюзии ретинальных вен, и при других системных васкулопатиях [28, 29]. Нарушение перфузии в глубоком капиллярном сплетении обычно наблюдается в доклинической стадии заболевания, но у ряда пациентов в отсроченный период приводит и к значимому снижению плотности сосудов поверхностной капиллярной сети. Это объяснимо, так как сам глубокий капиллярный слой, по сути, формируется за счет анастомозов поверхностных капилляров. Вероятно, выявление значимого изменения плотности капилляров поверхностного сплетения в перифовеа и парафовеа в нашем исследовании связано с включением в группу наблюдения пациентов с более тяжелым течением COVID-19, у большинства из которых имелось значимое нарушение кислородной сатурации крови. Это может быть также связано с более ранними сроками обследования.

Эти предположения частично подтверждаются данными, полученными J. González-Zamora et al. [30]. Авторы использовали другой ОКТ-ангиограф (DRI OCT Triton SS-OCT Angio, Topcon Medical Systems, Inc. Окленд, Нью-Джерси, США), но изучаемая группа по тяжести заболевания соответствовала нашей 3-й подгруппе (тяжелое и крайне тяжелое течение), а сроки обследования были еще более ранними. Обнаружено, что пациенты, перенесшие COVID-19 с развитием двусторонней пневмонии, имели нарушение плотности сосудов во всех капиллярных сплетениях, кроме этого, у них наблюдалось расширение фовеальной аваскулярной зоны на уровне поверхностного капиллярного сплетения и утолщение слоя СНВС в перипапиллярной зоне у 5 пациентов, имевших на глазном дне ватообразные очаги (обломки аксоплазмы на

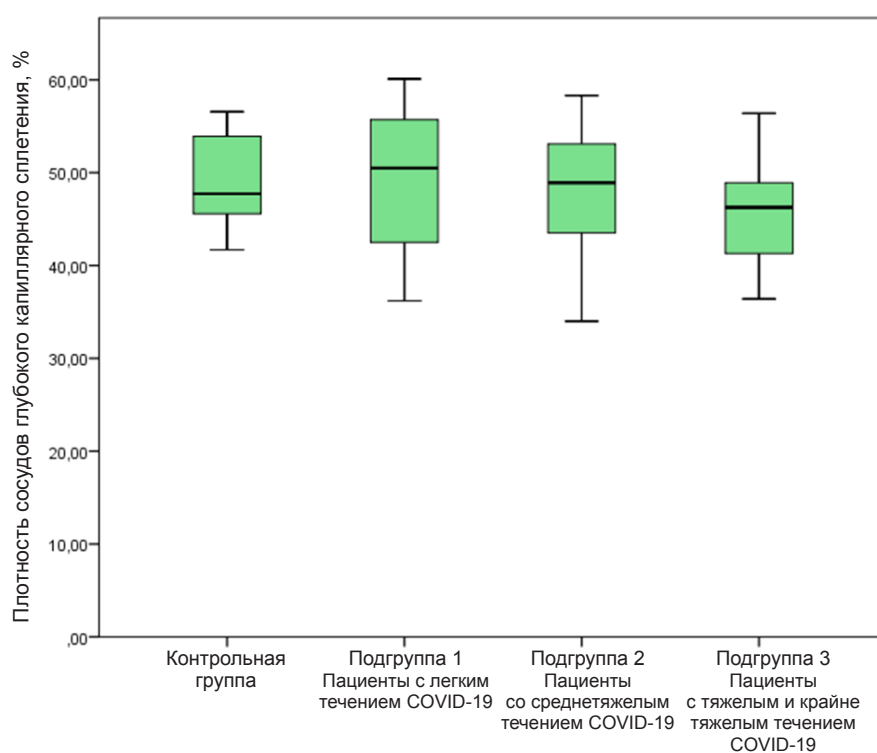


Рис. 4. Плотность сосудов глубокого капиллярного сплетения сетчатки у пациентов разных подгрупп и группы контроля

Fig. 4. Vascular density of the retinal deep capillary plexus in patients of different subgroups and control groups

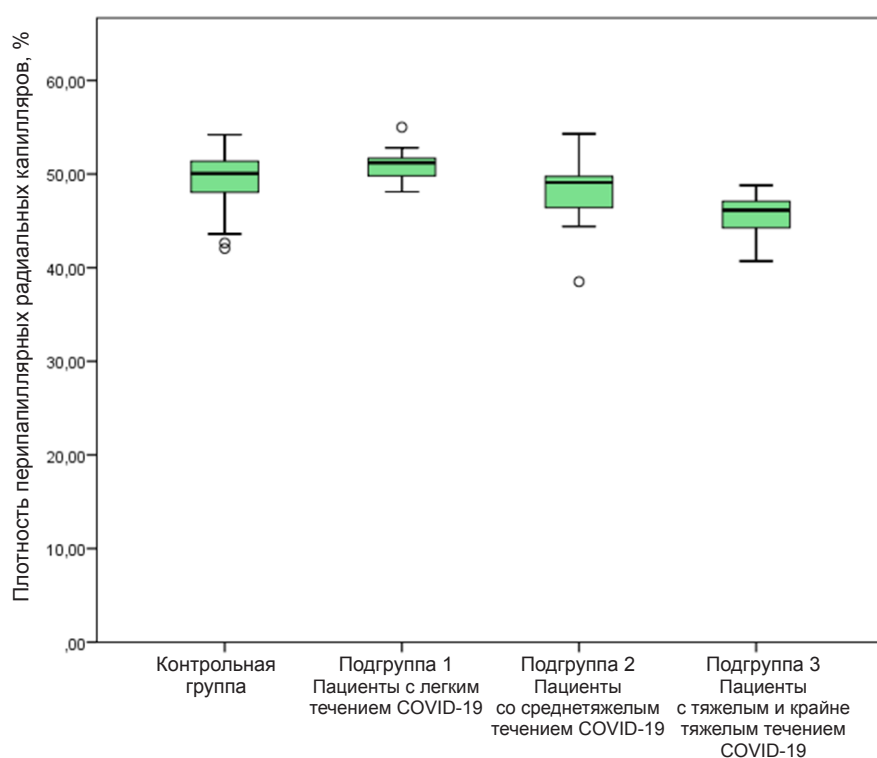


Рис. 5. Плотность радиальных перипапиллярных капилляров у пациентов разных подгрупп и группы контроля

Fig. 5. Vascular density of radial peripapillary capillaries in patients of different subgroups and control groups

уровне СНВС, возникающие в результате прерывания аксоплазматического тока). В связи с этим было высказано предположение, что COVID-19 может приводить не только к сосудистым, но и к нейрососудистым изменениям сетчатки. В нашем исследовании структурных изменений ДЗН и увеличения толщины слоя нервных волокон сетчатки в перипапиллярной

зоне отмечено не было, что логично, так как наличие признаков ангио- и ретинопатии (в том числе постковидной) являлось критерием исключения. Это, вероятнее всего, объясняет и отсутствие расширения фовеальной аваскулярной зоны, которая, теоретически, довольно быстро должна реагировать на падение перфузионного давления.

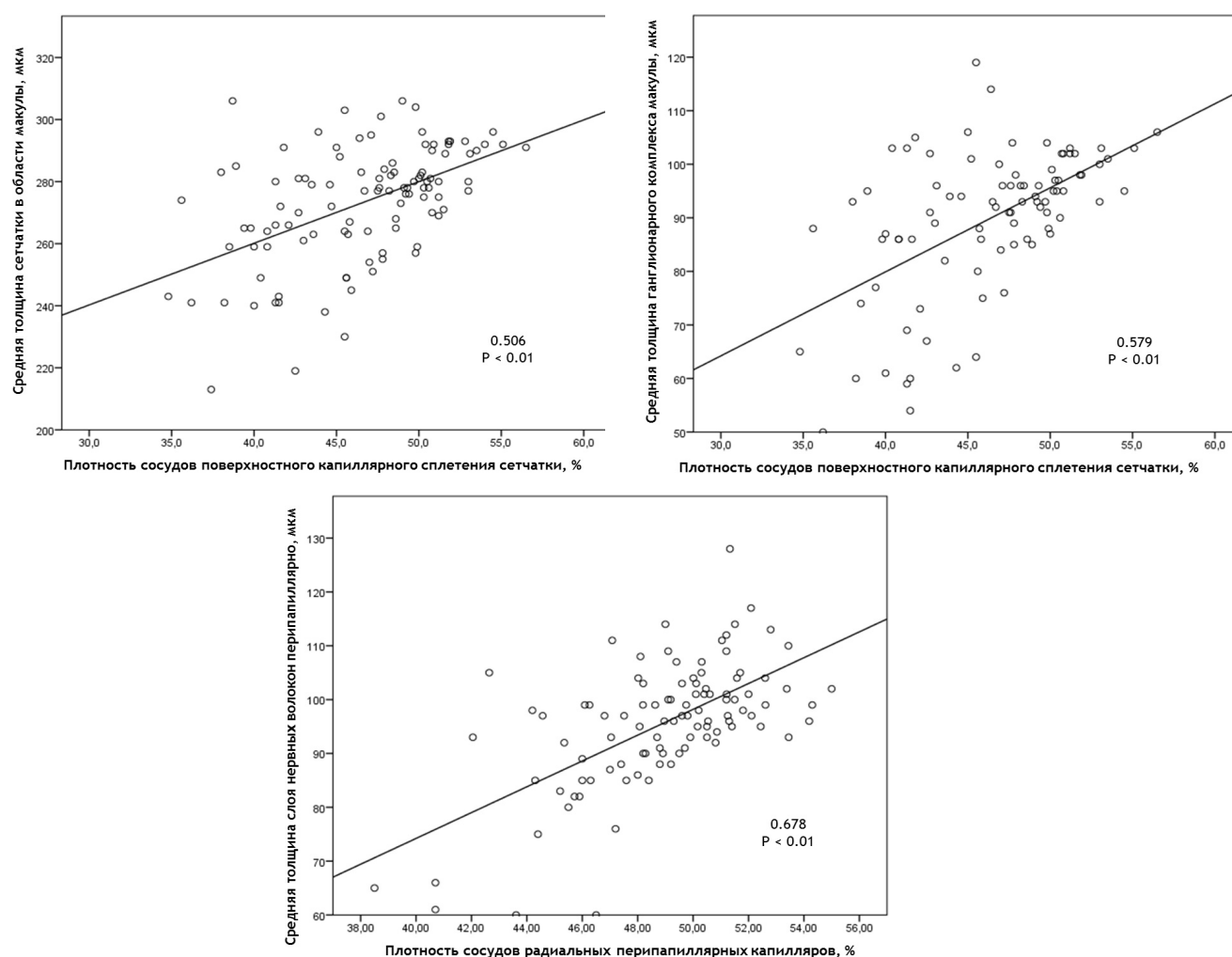


Рис. 6. Корреляции между структурными параметрами и плотностью сосудов в капиллярных сплетениях сетчатки
Fig. 6. Correlations between structural parameters and vascular density in the retinal capillary plexuses

Одной из главных особенностей кровоснабжения сетчатки является отсутствие анастомозов между ветвями центральной артерии сетчатки, питающей ее внутренние слои. Конечные сосуды – капилляры поверхностной и глубокой капиллярных сетей – как раз граничат с фoveальной аваскулярной зоной. В связи с этим даже незначительные нарушения кровообращения в системе брахиоцефальных артерий, в том числе во внутренней сонной или глазничной артерии, может сопровождаться увеличением площади и длины окружности фoveальной аваскулярной зоны сетчатки. Возможно, в дальнейшем субклинические проявления микровакулопатии могут вызвать нарушение перфузии в области макулы и привести к снижению зрительных функций.

О связи тяжести заболевания с выраженностью нарушения плотности сосудов в капиллярных сплетениях сетчатки свидетельствует исследование A. Savastano et al. [31]. Авторы использовали ОКТА ZeissCirrus 5000-HD-OCT, *Angioplex*. У всех пациентов, перенесших COVID-19 в форме, требующей стационарного лечения, было выявлено снижение плотности радиальных перипапиллярных капилляров. При этом у лиц, состояние которых требовало назначений лопинавира и ритонавира, а также антикоагулянтов, изменения статистически значимо отличались от больных с более легким течением болезни. Исследования

N. Guemes-Villahoz et al. [32, 33] показали, что связь между выраженностью изменений плотности сосудов в капиллярных сплетениях сетчатки, возможно, непосредственно связана не с тяжестью заболевания, а с выраженностью протромботического потенциала, так как напрямую зависит от уровня D-димера, но не связана с уровнем гипоксемии и С-реактивного белка. Целый ряд публикаций [34–38] свидетельствует, что снижение плотности капилляров в поверхностном сплетении является маркером тяжелого течения коронавирусной инфекции и может свидетельствовать о наличии выраженных изменений системы гемостаза и (или) эндотелиите.

Так как ОКТ- и ОКТА-исследования выполнялись у пациентов, не имевших нарушений зрительных функций и каких-либо изменений на глазном дне, выявленные структурные и микроциркуляторные расстройства можно считать субклиническими и рассматривать их в качестве местных проявлений системного поражения сосудистой системы при COVID-19.

Причинами микроциркуляторных расстройств сетчатки могут служить как прямое вирусное воздействие на эндотелий сосудов [39], так и гиперкоагуляционный ДВС-подобный синдром, наблюдаемый у пациентов с коронавирусной инфекцией [40]. В пользу второго предположения свидетельствуют данные исследования Guemes-Villahoz et al. Авторы предположили, что не

тяжесть клинического проявления COVID-19, а гиперкоагуляционный сдвиг, возникающий у ряда пациентов при этом заболевании, может являться причиной выявленных изменений. В таком случае они могут наблюдаться как при легкой, так и при средней тяжести течения. Для подтверждения этой гипотезы необходимо выполнить исследования с другим дизайном, разделяя пациентов не только по тяжести течения заболевания, но и по выраженности изменений в системе гемостаза.

Другие механизмы повреждения эндотелия могут включать в себя дисбаланс ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в сочетании с нейтрофильной активацией (высвобождение активных форм кислорода и цитолитических ферментов), цитокиновый шторм, активацию гиалуронидаз и ангиогенеза [41], комплемент-ассоциированную тромботическую микроангиопатию [42].

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. В связи с тем, что всем пациентам проводился разный объем исследований, а в ряде случаев они совсем не были обследованы, так как лечились амбулаторно, проанализировать связь изменений с лабораторными показателями не представлялось возможным. В исследование не вошли пациенты пожилого и старческого возраста, так как в период пандемии они до минимума сократили визиты к специалистам. ОКТА выполнялась в среднем на 51-е сутки, что было связано с ограничением доступа инфицированных пациентов в общественные места. Изучение микроциркуляции в остром периоде, непосредственно в «красной зоне», могло бы дать большее представление о распространенности и причинах указанных расстройств.

Заключение

В результате исследования выявлено, что у пациентов, перенесших COVID-19, имеются признаки редукции капиллярного кровотока сетчатки. Эти изменения значительно более выражены в поверхностном сплетении и радиальных перипапиллярных капиллярах сетчатки. Степень снижения микрососудистой перфузии пропорциональна степени тяжести перенесенной инфекции.

Ассоциированная с COVID-19 микроангиопатия является значимым офтальмологическим проявлением новой коронавирусной инфекции. Потенциально снижение капиллярного кровотока при этом состоянии может значимо увеличить риски развития сосудистых заболеваний сетчатки и зрительного нерва. Микрососудистые изменения сетчатки могут выступать в роли нового биомаркера, отражающего тяжесть возникающего при COVID-19 поражения сосудистой системы организма.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (accessed: 30.10.2021).

2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at <https://covid19.who.int/> (accessed: 30.10.2021).

3. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review // *Ann Intern Med*. 2020;173(5):362–367.

4. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy // *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):54–67. Doi: 10.1007/s11239-020-02134-3

5. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thromb Res* 2020;(191):145–147.

6. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F. 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):211–216. Doi: 10.1007/s11239-020-02146-z.

7. Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019. (COVID-19): a pooled analysis of published literature // *Int J Stroke*. 2020;(15):385–389. Doi: 10.1177/1747493020921664.

8. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E, Lantos J, Schenck EJ, Goyal P, Bruce SS, Kahan J, Lansdale KN, LeMoss NM, Murthy SB, Stieg PE, Fink ME, Iadecola C, Segal AZ, Cusick M, Campion TR Jr, Diaz I, Zhang C, Navi BB. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza // *JAMA Neurol*. 2020 Jul 2;77(11):1–7. Doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2730.

9. Melmed KR, Boehme A, Ironside N, Murthy S, Park S, Agarwal S. Respiratory and blood stream infections are associated with subsequent venous thromboembolism after primary intracerebral hemorrhage // *Neurocritical Care*. 2020. Doi: 10.1007/s12028-020-00974-8.

10. Li Y, Li M, Wang M. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study // *Stroke Vasc Neurol* 2020. Doi: 10.1136/svn-2020-000431.

11. Pranata R, Huang I, Lim MA, Wahjoepramono EJ, July J. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19—systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *J Stroke Cerebrovascular Dis*. 2020;(29):104949. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104949.

12. Atum M, Boz AAE, Çakır B, Karabay O, Köroğlu M, Ögütü A, Alagöz G. Evaluation of Conjunctival Swab PCR Results in Patients with SARS-CoV-2 Infection // *Ocul. Immunol. Inflamm*. 2020;(22):1–4.

13. Bayyoud T, İftner A, İftner T, Bartz-Schmidt KU, Ueffing M, Schindler M, Thaler S. Absence of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 RNA in ocular tissues // *Am. J. Ophthalmol. CaseRep*. 2020;(19):100805.

14. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS // *J Virol*. 2020. epub ahead of print. Doi: 10.1128/JVI.00127-20.

15. Alenina N, Bader M. ACE2 in Brain Physiology and Pathophysiology: Evidence from Transgenic Animal Models // *Neurochem Res*. 2019;44(6):1323–1329. Doi: 10.1007/s11064018-2679-4.

16. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis // *J Pathol*. 2004;203(2):631–637. Doi: 10.1002/path.1570.

17. 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):3301–3311. Doi: 10.1167/iops.06-1024.

18. Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D; Lille COVID-19 ICU and Anatomopathology Group. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection // *Intensive Care Med.* 2020;1–3. Doi: 10.1007/s00134-020-06057-8.
19. Becker R. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy // *J Thromb Thrombolysis*. Epub ahead of print 15 May 2020. Doi: 10.1007/s11239-020-02134-3.
20. Huertas A, Montani D, Savale L. et al. Endothelial Cell Dysfunction: A Major Player in SARS-CoV-2 Infection (COVID-19)? // *Eur Respir J.* 2020; Jun 18. Doi: 10.1183/13993003.01634-2020.
21. Patton N, Aslam T, Macgillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures // *J Anat.* 2005;206(4):319–348. Doi: 10.1111/j.1469-7580.2005.00395.x.
22. Kur J, Newman EA, Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease // *Prog Retin Eye Res.* 2012;31(5):377–406. Doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.04.004.
23. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, et al. Retinal findings in patients with COVID-19 // *Lancet* 2020; 395(10237):1610.
24. Invernizzi A, Torre A, Parrulli S, Zicarelli F, Schiuma M, Colombo V, Giacomelli A, Cigada M, Milazzo L, Ridolfo A, Faggion I, Cordier L, Oldani M, Marini S, Villa P, Rizzardini G, Galli M, Antinori S, Staurengi G, Meroni L. Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study // *Eclinical Medicine.* 2020;(20):100550. Doi: 10.1016/j.eclim.2020.100550.
25. Hagag AM, Gao SS, Jia Y, Huang D. Optical coherence tomography angiography: Technical principles and clinical applications in ophthalmology // *Taiwan J Ophthalmol.* 2017;7(3):115–129. Doi: 10.4103/tjo.tjo_31_17.
26. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, Bailey ST, Wilson DJ, Jia Y, Huang D. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography // *Sci Rep.* 2017;10(7):42201. Doi: 10.1038/srep42201. PMID: 28186181; PMCID: PMC5301488.
27. Cennamo G, Reibaldi M, Montorio D, D'Andrea L, Fallico M, Triassi M. Optical Coherence Tomography Angiography Features in Post-COVID-19 Pneumonia Patients: A Pilot Study // *Am J Ophthalmol.* 2021;(227):182–190. Doi: 10.1016/j.ajo.2021.03.015.
28. Ashraf M, Sampani K, Clermont A. Vascular density of deep, intermediate and superficial vascular plexuses are differentially affected by diabetic retinopathy severity // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(12):53.
29. Coscas F, Glacet-Bernard A, Miere A. Optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion: evaluation of superficial and deep capillary plexa // *Am J Ophthalmol.* 2016;161(10):160–171.
30. 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):247.
31. Savastano A, Crincoli E, Savastano MC, Younis S, Gambini G, De Vico U, Cozzupoli GM, Culiersi C, Rizzo S, Gemelli. Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Peripapillary Retinal Vascular Involvement in Early Post-COVID-19 Patients // *J. Clin. Med.* 2020, 9, 2895.
32. Guemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, Vidal-Villegas B. et al. Reduced macular vessel density in COVID-19 patients with and without associated thrombotic events using optical coherence tomography angiography // *Graefes Arch ClinExp Ophthalmol.* 2021;259(8):2243–2249.
33. Guemes-Villahoz Noemi et al. Reduced retinal vessel density in COVID-19 patients and elevated D-dimer levels during the acute phase of the infection // *Medicina Clinica.* 2021;156(11):541–546. Doi: 10.1016/j.medcli.2020.12.006.
34. Oren B, AksoyAydemir G, Aydemir E. et al. Quantitative assessment of retinal changes in COVID-19 patients // *Clin Exp Optom.* 2021;104(6):717–722.
35. Abrishami M, Emamverdian Z, Shoeibi N, Omidtabrizi A, Daneshvar R, SaeidiRezvani T, Saeedian N, Eslami S, Mazloumi M, Sada S, Sarraf D. 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. PMID: 33249111; PMCID: PMC7666612
36. Zapata MÁ, Banderas García S, Sánchez-Moltalvá A. et al Retinal microvascular abnormalities in patients after COVID-19 depending on disease severity // *British Journal of Ophthalmology Published Online First.* 2020. 16 Dec. Doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317953.
37. Hazar L, Karahan M, Vural E. et al. Macular vessel density in patients recovered from COVID 19 // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021;(34):102267.
38. Turker IC, Dogan CU, Guven D, Kutucu OK, Gul C. Optical coherence tomographyangiography findings in patients with COVID-19 // *Can J Ophthalmol.* 2021. PMID: 33497612
39. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet* 2020; (395):1417–1418.
40. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J Thromb Haemost.* 2020;(18):844.
841. Roberts KA, Colley L, Agbaedeng TA, Ellison-Hughes GM, Ross MD. Vascular Manifestations of COVID-19 – Thromboembolism and Microvascular Dysfunction // *Front Cardiovasc Med.* 2020;26(7):598400. Doi: 10.3389/fcvm.2020.598400. PMID: 33195487; PMCID: PMC7649150.
42. Gavrilaki E, Brodsky RA. Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: success does not come easily // *Br J Haematol.* 2020;189(6):E227–E230.
43. Sheth JU, Narayanan R, Goyal J, Goyal V. Retinal vein occlusion in COVID-19: A novel entity // *Indian J Ophthalmol* 2020;(68):2291–2293.
44. Montesel A, Bucolo C, Mouvet V, Moret E and Eandi CM (2020) Case Report: Central Retinal Artery Occlusion in a COVID-19 Patient // *Front. Pharmacol.* 11:588384. Doi: 10.3389/fphar.2020.588384
45. Dumitrascu OM, Volod O, Bose S, Wang Y, Biousse V, and Lyden PD. (2020). Acute ophthalmic artery occlusion in a COVID-19 patient on apixaban // *J Stroke Cerebrovasc. Dis.* 29, 2–4. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104982.
46. Tal Yahalomi, Joseph Pikkell, Roe Arnon, and Yuval Pessach. Central retinal vein occlusion in a young healthy COVID-19 patient: A case report // *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020;20: 100992. Doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100992.

Информация об авторах

Тургель Вадим Алексеевич – аспирант кафедры офтальмологии с клиникой, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: zanoza194@gmail.com.

Тулцева Светлана Николаевна – д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии с клиникой, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tultceva@yandex.ru.

Authors information

Turgel Vadim A. – postgraduate student of ophthalmology chair with clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: zanoza194@gmail.com.

Tultseva Svetlana N. – MD, Dr. of Sci. (Med.), Professor of ophthalmology chair with clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tultceva@yandex.ru.