

**Федеральное государственное бюджетное научное
учреждение
«Научно-исследовательский институт глазных болезней
им. М.М. Краснова»**

на правах рукописи

Абдуллаева Элиза Хосровна

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЛАУКОМНОГО ПРОЦЕССА В
ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ**

3.1.5. – Офтальмология

**Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук
профессор В.П. Еричев**

Москва — 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Основные факторы риска развития глаукомной оптической нейропатии.....	11
1.2. Нейродегенеративные процессы и глаукома.....	17
1.3. Нейротропные инфекции в офтальмологии.....	24
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1. Характеристика клинического материала.....	40
2.2. Методы исследования.....	44
2.2.1. Клинические методы собственного исследования.....	44
2.2.2. Дополнительные методы исследования.....	48
2.2.3. Методы статистического анализа данных.....	52
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	53
3.1. Влияние COVID-19 на некоторые клинические проявления ПОУГ.....	53
3.1.1. Характеристика клинических групп.....	53
3.2. Результаты исследования.....	54
3.2.1. Исследование контрольной группы.....	54
3.2.2. Результаты исследований не оперированных пациентов с ПОУГ.	62
3.2.3. Результаты исследований оперированных пациентов с ПОУГ... ..	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	88
ВЫВОДЫ.....	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	95

Список сокращений

- АГО – антиглаукомная операция
- БА – болезнь Альцгеймера
- ВГД – внутриглазное давление
- ВГЖ – внутриглазная жидкость
- ВПГ -1 -2 – вирус простого герпеса, 1 типа, 2 типа
- ГОН – глаукомная оптическая нейропатия
- ГКС – ганглиозные клетки сетчатки
- ДЗН – диск зрительного нерва
- НВР – нервные волокна роговицы
- НГСЭ – непроникающая глубокая склерэктомия
- ОКТ – оптическая когерентная томография
- ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- СНВС – слой нервных волокон сетчатки
- СТЭ – синустрабекулэктомия
- ЦМВ – цитомегаловирус
- COVID-19 – Coronavirus disease 2019, коронавирусная инфекция 2019 года
- K_{LL} – коэффициент анизотропии направленности
- K_{sym} – коэффициент симметричности направленности
- SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, коронавирус-2, ассоциированный с тяжелым острым респираторным синдромом

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19, Coronavirus disease 2019), охватившей весь мир в 2019 году, поставила перед медицинской наукой, в том числе офтальмологией, множество до настоящего времени нерешенных вопросов. Проблема COVID-19 в офтальмологии остается важной и актуальной, так как отсутствует полное понимание патогенеза глазной симптоматики, степени персистенции коронавируса (SARS-CoV-2) в тканях глаза и обратимости вызываемых изменений.

Описана патофизиология воспалительного процесса при коронавирусной инфекции как чрезмерно выраженное воспаление с повышенным содержанием провоспалительных цитокинов. Как известно, воспалительный процесс занимает особое место в патогенезе прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Во внутриглазной жидкости пациентов с глаукомой было выявлено повышение интерлейкинов различных классов [8,10].

В литературе рассматривается возможность нейротропного действия SARS-CoV-2 на головной мозг и в целом на организм [151]. Вследствие большой важности этой проблемы, механизм дегенеративного воздействия COVID-19 на нервную ткань активно изучается с самого начала пандемии. Предположение о возможности инвазии SARS-CoV-2 в ЦНС было выдвинуто по аналогии с нейротропностью других коронавирусов, в основном, SARS-CoV-1, MERS-CoV и OC43 [30].

В контексте изучения нейротропного действия COVID-19 рассматривается возможность его влияния на глаз как на орган, богатый нервной тканью, а именно, на нервные волокна роговицы (НБР), сетчатку и зрительный нерв [23].

Особый интерес вызывает нейротропное влияние SARS-CoV-2 на глаз у пациентов с глаукомой. Ведущим патогенетическим аспектом глаукомы

является развитие необратимой нейропатии зрительного нерва, также изучается вопрос нейродегенеративного влияния глаукомы на НВР [27]. Соответственно, можно предположить, что у пациентов с глаукомой, переболевших COVID-19, есть вероятность ассоциированного прогрессирования глаукомной оптиконеуропатии и дегенерации НВР, так как в ряде исследований изучено влияние провоспалительных цитокинов на прогрессирование оптиконеуропатии и нейродегенеративных процессов при глаукоме [140].

Среди наиболее частых послеоперационных осложнений антиглаукомных операций (АГО) справедливо выделяют избыточное рубцевание вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ), которое в 15-45% случаях приводит к повышению внутриглазного давления (ВГД) в разные сроки после хирургического вмешательства. В ряде случаев при внешне сопоставимой клинической картине до операции послеоперационный период имеет существенные различия [82]. Выделяют различные факторы риска интенсивного развития рубцов в зоне АГО, ведущим среди которых является воспалительная реакция организма на операционную травму. В свою очередь, описан ряд предикторов выраженного воспалительного ответа: имеющееся местное хроническое воспаление, молодой возраст, наличие предшествующих вмешательств в анамнезе и ряд прочих. Однако до сих пор не изучено влияние вирусных инфекционных заболеваний на послеоперационное воспаление и сопутствующее рубцевание созданных в ходе АГО путей оттока. Вышеизложенное вызывает особый интерес в изучении влияния перенесенной коронавирусной инфекции на частоту ранних послеоперационных осложнений у пациентов с глаукомой.

Все это обуславливает актуальность дальнейшего изучения влияния инфекционных заболеваний, в первую очередь, COVID-19 на течение глаукомы вообще и послеоперационного периода АГО в частности. Уточнение наличия перенесенной инфекции в анамнезе могло бы стать

дополнительным критерием прогнозирования исхода АГО и течения глаукомы, что, в свою очередь, может способствовать выбору оптимальной тактики лечения.

Цель работы: изучить возможное влияние коронавирусной инфекции на некоторые особенности течения глаукомного процесса.

Задачи работы

1. На основании базовых и специальных методов исследования, включая конфокальную микроскопию, провести сравнительный анализ структурно-функциональных изменений у больных глаукомой, перенесших COVID-19.
2. Изучить частоту и характер ранних послеоперационных осложнений, связанных с антиглаукомными вмешательствами у пациентов, перенесших COVID-19.
3. На основании полученных данных определить факторы, влияющие на течение глаукомного процесса в условиях нейротропной инфекции на примере COVID-19.
4. Используя базовые и дополнительные методы предложить алгоритм обследования пациентов с глаукомой, перенесших COVID-19.

Научная новизна работы

1. Впервые проведено ретроспективное сравнительное исследование влияния COVID-19 на структурно-функциональные показатели, характеризующие течение глаукомного процесса (уровень ВГД, компьютерная периметрия, ОКТ ДЗН и сетчатки), у больных с ПОУГ в постковидном периоде по сравнению с исходными данными.
2. Впервые проведена оценка состояния нервных волокон суббазального слоя роговицы у здоровых, перенесших COVID-19.
3. Проведена дополнительная оценка состояния нервных волокон суббазального слоя роговицы у больных ПОУГ, перенесших COVID-19, по сравнению с контрольной группой.

4. Впервые дана оценка и изучены характер и частота ранних послеоперационных осложнений у пациентов с глаукомой, перенесших ранее COVID-19.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Доказано нейродегенеративное влияние глаукомы на суббазальный слой НВР с его постадийным характером прогрессирования у пациентов с ПОУГ.
2. Выявлен нейродегенеративный характер изменений в суббазальном слое НВР у здоровых, перенесших COVID-19.
3. Оценены частота и характер ранних послеоперационных осложнений у пациентов с глаукомой, перенесших COVID-19.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ПОУГ, болевших и не болевших COVID-19, была статистически достоверная тенденция к повышению ВГД в постковидном периоде по сравнению с исходными данными. Однако прогрессирования ГОН по показателям компьютерной периметрии и ОКТ ДЗН и сетчатки в обеих подгруппах выявлено не было.
2. COVID-19 вызывает нейродегенеративные изменения НВР у офтальмологически здоровых пациентов.
3. У пациентов с глаукомой выявлены нейродегенеративные изменения НВР по данным конфокальной микроскопии, при этом эти изменения коррелируют со стадией глаукомы. Однако дополнительного усугубляющего влияния COVID-19 на НВР не выявлено.
4. У пациентов с глаукомой, перенесших COVID-19 в раннем послеоперационном периоде наблюдалась тенденция к избыточному рубцеванию вновь созданных путей оттока, однако достоверного статистически значимого различия с группой контроля не выявлено.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности настоящего клинического исследования определяется результатами, полученными в процессе статистической обработки данных, а также достаточным и репрезентативным объемом выборок, достаточным для реализации поставленных задач. Исследование проводилось в стандартизированных условиях. Анализ результатов исследования и статистическая обработка произведены с применением современных методов.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личный вклад автора состоит в обследовании пациентов на всех этапах диагностики и лечения, ассистенции на операциях, непосредственном участии в подготовке и проведении исследований, послеоперационном мониторинге пациентов, апробации результатов, подготовке публикаций по теме диссертационной работы, статистическом анализе и интерпретации полученных результатов.

Внедрение результатов работы

Результаты настоящего исследования внедрены в лечебную и научно-исследовательскую деятельность ФГБНУ «НИИ глазных болезней имени М.М. Краснова».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ в журналах, входящих в перечень рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

Аветисов С.Э., Еричев В.П., Гамидов А.А., Абдуллаева Э.Х., Карпилова М.А., Сурнина З.В. Способ диагностики начальных проявлений первичной

открытоугольной глаукомы. Патент на изобретение по теме диссертации №2778966 С1, 29.08.2022. Заявка № 2022107724 от 23.03.2022.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертация изложена на 109 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и обсуждения результатов, заключения, выводов и указателя литературы. Работа проиллюстрирована 18 рисунками, 10 таблицами. Библиографический указатель содержит 160 источников, из них отечественных 15 и зарубежных 145.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Основные факторы риска развития глаукомной оптической нейропатии

Термин «глаукома» включает целый ряд заболеваний, отличающихся по этиологии, факторам риска, демографическим характеристикам, симптомам, продолжительности, лечению и прогнозу, но объединенных рядом общих признаков. Существующие проблемы, связанные с этиологией, патогенезом, лечением, делают глаукому одной из ведущих причин необратимой слепоты во всем мире [33, 141].

Общим признаком всех форм глаукомы является глаукомная оптическая нейропатия (ГОН), для которой характерны морфологические изменения головки зрительного нерва (экскавация) и слоя нервных волокон сетчатки [31]. Одной из наиболее распространенных теорий развития ГОН является механическая теория [6]. Повреждение волокон зрительного нерва происходит в решетчатой пластинке, которая является границей между внутриглазным и ретроламинарным отделом. В частности, в глазах с повышенным внутриглазным давлением (ВГД) повышается градиент давлений в решетчатой пластинке [37]. Эта разница давлений приводит к возможному сжатию, деформации и ремоделированию решетчатой пластинки и препятствует ортоградному и ретроградному аксональному транспорту в волокнах зрительного нерва [113, 131, 152].

С патофизиологической и терапевтической точки зрения внутриглазное давление является основным модифицируемым фактором риска, так как прогрессирование глаукомы обычно приостанавливается, если давление снижается на 30–50% от исходного уровня (до уровня безопасного). Предполагается, что внутриглазное давление при глаукоме слишком высокое по отношению к чувствительности диска зрительного нерва (ДЗН), при котором происходит глаукомное поражение собственно зрительного нерва.

Поскольку первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) как наиболее часто встречаемая форма протекает бессимптомно, изменения полей зрения не развиваются на допериметрической стадии глаукомы, клиническое проявление больными обычно остаются не замеченными.

Важным аспектом для ранней диагностики ГОН является выявление факторов риска ее развития. Согласно исследованию, проведенному в Швеции, положительный семейный анамнез (по глаукоме) является одним из таких факторов риска: у лиц с положительным семейным анамнезом вероятность развития глаукомы в два раза выше [97]. В Роттердамском офтальмологическом исследовании было показано, что близорукость высокой степени является также фактором риска возникновения открытоугольной глаукомы (увеличение в 2,3 раза) [57].

У лиц старшей возрастной группы в момент обследования вероятность быстро прогрессирующего сокращения поля зрения была на 24% выше, чем у тех, кто был на десять лет моложе (каждое 10-летнее увеличение возраста увеличивало риск потери поля зрения на 40%) [98]. В исследовании EMGT (Early Manifest Glaucoma Trial) лица старше 68 лет имели повышенный риск прогрессирования ГОН, чем обследованные в возрасте 68 лет и моложе [101]. Пожилой возраст был еще более значимым фактором риска для пациентов с более низким исходным ВГД в этом же исследовании. В мета-анализе [64] прогностических факторов прогрессирующих изменений в поле зрения старший исходный возраст был единственным определенным фактором риска прогрессирования ГОН.

Исследования указывают на повышенный риск глаукомы у пациентов с псевдоэксфолиативным синдромом и пигментной дисперсией: этот риск был выше в 5 раз [61].

В ранее проведенных клинических исследованиях было показано, что стероиды, применяемые местно в виде глазных инстилляций, повышают ВГД, и это влияние, по-видимому, является более существенным [28]. Этому

особенно подвержены пациенты с высокой миопией, у которых введение стероидов в послеоперационном периоде, например, после удаления катаракты приводит к подъему уровня офтальмотонуса [43]. Интравитреально введенные стероиды также могут повышать ВГД, как дозо-, так и лекарственно-зависимым образом. В систематическом обзоре сообщается, что у 11% пациентов развивается повышение ВГД при интравитреальном введении 0,35 мг дексаметазона, у 15% — при введении 0,7 мг дексаметазона, 32% с 4 мг интравитреального триамцинолона, 66% с 0,59 мг флуоцинолона и 79% с 2,1 мг флуоцинолона [90]. Эти данные показывают дозозависимый ответ на стероиды.

Морфологические особенности ДЗН могут влиять на вероятность развития глаукомы. Вертикальное соотношение экскавации к диску (англ. Cup-Disk Ratio) связано с более высокой вероятностью глаукомы с увеличением этого показателя. В систематическом обзоре открытоугольная глаукома была в 7,0–7,5 раз более вероятной при $CDR \geq 0,6$ (по сравнению с $CDR < 0,6$) и в 14 раз чаще при $CDR \geq 0,7$ [76]. Однако необходимо учитывать, что с увеличением размера диска увеличивается и физиологическая экскавация ДЗН, а CDR физиологически больше [51].

Другие морфологические изменения также связаны с повышенным риском развития открытоугольной глаукомы. При наличии кровоизлияния у диска зрительного нерва открытоугольная глаукома в 7,5 раз более вероятна [69]. Наиболее распространенной теорией кровоизлияния у диска зрительного нерва является механическое повреждение сосудов [91].

Одним из основополагающих диагностических исследований, способствующих выявлению глаукомы, является исследование ДЗН и слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) [157]. Глаукомные изменения ДЗН включают истончение нейроретинального пояса, что приводит к увеличению и углублению экскавации ДЗН (частично обратимому, в случае если ВГД снижается до нормального или субнормального уровня), развитию

перипапиллярной атрофии, истончению СНВС и кровоизлияниям у диска зрительного нерва, которые являются признаками прогрессирования заболевания [99]. Эти изменения можно оценить с помощью простой офтальмоскопии или методов визуализации, таких как оптическая когерентная томография.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — это неинвазивный, бесконтактный метод визуализации, который широко используют в качестве дополнения и уточнения к рутинной диагностике и контролю за лечением пациентов с глаукомой [38]. Перипапиллярный анализ СНВС и слоя ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) является наиболее часто используемой методикой для диагностики ГОН и динамического наблюдения [136].

ВГД является основным модифицируемым фактором риска развития и прогрессирования ГОН, и его контроль играет важную роль в выборе направления в лечении глаукомы [74].

Снижение ВГД достигается медикаментозным лечением, лазерной терапией или хирургическим вмешательством. Цель состоит в том, чтобы снизить его до индивидуального целевого уровня, при котором дальнейшее прогрессирование глаукомного поражения зрительного нерва станет маловероятным. Целевое ВГД для конкретного глаза оценивается на основе определения ВГД до лечения, тяжести повреждения зрительного нерва, наличия факторов риска прогрессирования ГОН, ожидаемой продолжительности жизни и потенциальных побочных эффектов лечения. Чем более выражено ранее существовавшее повреждение зрительного нерва и чем больше факторов риска, тем ниже уровень целевого давления [129].

Если эффект снижения ВГД недостаточен при медикаментозном или лазерном лечении, возникает необходимость в выполнении хирургического лечения. У пациентов с низкой комплаентностью или непереносимостью медикаментозного лечения вопрос об антиглаукомной операции может быть рассмотрен на более раннем этапе.

За последнее десятилетие был разработан целый ряд хирургических антиглаукомных процедур. Непроникающая хирургия глаукомы, по сравнению со стандартной трабекулэктомией, имеет меньший риск послеоперационных осложнений, но и меньшую эффективность [125]. Точно так же трабекулэктомия по сравнению с непроникающими операциями (например, глубокая склерэктомия, вискоканалостомия и каналопластика) более эффективно снижает ВГД, но имеет более высокий риск осложнений [20, 22, 49].

«Золотым» стандартом хирургии глаукомы принято считать трабекулэктомию. Как и при любом хирургическом вмешательстве, после трабекулэктомии есть вероятность развития ряда осложнений, которые можно разделить на интраоперационные, ранние и поздние послеоперационные. Относительно часто встречающимся интраоперационным осложнением является гифема и иные геморрагические проявления. К ранним послеоперационным осложнениям относят синдром мелкой передней камеры, цилиохориоидальную отслойку (ЦХО), наружную фильтрацию внутриглазной жидкости (ВГЖ), ранее рубцевание вновь созданного пути оттока, пластический передний увеит, прогрессирование катаракты. Вероятность возникновения этих осложнений довольно высока, по некоторым данным она может достигать 50% [82, 92]. В различных исследованиях описана высокая вариабельность встречаемости каждого из осложнений. Так, например, частота развития ЦХО после трабекулэктомии варьирует от 7,9% до 18,8%, гифема встречается в 10-24% случаев, синдром мелкой передней камеры – 12-23% [72, 128].

Поздние послеоперационные осложнения встречаются реже [60]. К ним относят развитие катаракты, макулопатию на фоне стойкой гипотонии, наружную фильтрацию фильтрационной подушечки, которая сама по себе является фактором риска инфекционных осложнений, таких как эндофтальмит [146]. Также довольно частым осложнением является

прогрессирование ГОН, которое является следствием повышения ВГД выше толерантного уровня в послеоперационном периоде вследствие несостоятельности вновь созданных путей оттока [3].

По результатам работы авторов ФГБНУ «НИИГБ» через 6 месяцев после антиглаукомной операции около 30% пациентов вынуждены были вновь прибегнуть к гипотензивному режиму, 50% пациентов был проведен нидлинг (методика механической ревизии фильтрационной подушечки с помощью инъекционной иглы 27-30G на шприце) с целью восстановления оттока внутриглазной жидкости [9]. Именно по этой причине нередко с целью повышения и пролонгирования гипотензивного эффекта антиглаукомных операций используют антиметаболиты во время операции и в послеоперационном периоде, о чем свидетельствуют многие исследования [100, 102]. Немаловажную роль в повышении рисков интра- и послеоперационных осложнений играют общесоматический статус, наличие сахарного диабета, гипертонической болезни, некоторых других заболеваний, имеющих как офтальмологическое, так и внеглазное проявление, например, вирусгерпесная инфекция [79, 124, 138]. Однако все большее распространение в обществе глаукомных хирургов получает мониторинг состояния пациента на всех этапах ведения больных глаукомой.

1.2. Нейродегенеративные процессы и глаукома

В настоящее время глаукому рассматривают как хроническую оптическую нейропатию со специфическими структурно-функциональными изменениями сетчатки и зрительного нерва.

Известно, что уровень ВГД является единственным доказанным фактором, влияющим на развитие и прогрессирование ГОН. Крупные исследования, проведенные за последние 20 лет, подтвердили, что повышенное ВГД является фактором риска развития глаукомы, а снижение ВГД снижает как вероятность развития глаукомы, так и скорость ее прогрессирования [88].

Однако у пациентов может продолжаться прогрессирование заболевания, несмотря на значительное снижение и даже нормализацию ВГД, что позволяет предположить существование независимых от ВГД механизмов, участвующих в развитии глаукомы. Один из предполагаемых механизмов заключается в том, что глаукома является нейродегенеративным заболеванием. Основанием для этого было предположение о том, что изменения головного мозга, выявленные у пациентов с глаукомой, являются первичным процессом, а не вторичным по отношению к повреждению аксонов ГКС [96].

Зрительный нерв, состоящий из аксонов ГКС, представляет собой тракт белого вещества центральной нервной системы (ЦНС), имеющий с ней сходство в развитии и анатомии. Например, зрительный нерв содержит не шванновские клетки, как периферические нервы, а глию головного мозга: олигодендроциты, астроциты и микроглию. Кроме того, он находится внутри гематоэнцефалического барьера и окружен мозговыми оболочками. Анатомия зрительной системы такова, что между ДЗН и зрительной корой есть только один синапс, в связи с чем трансинаптическая (также известная как транснейрональная) дегенерация в одном синапсе приводит к первичному патологическому процессу в ДЗН, вызывающему изменения в зрительной коре [24]. Действительно, известны и описаны вторичные

изменения зрительных путей ЦНС после потери ГКС при различных заболеваниях, поэтому неудивительно, что патология зрительного нерва может оказывать влияние на другие области головного мозга [56].

Поражение ДЗН влияет на ГКС вдоль его аксона. Любое такое поражение вызовет прямую антероградную дегенерацию ГКС, что приведет к изменениям в зрительном нерве, хиазме и зрительном тракте, учитывая, что аксоны заканчиваются в латеральном колленчатом теле (ЛКТ). Поражение ДЗН также приведет к прямой ретроградной дегенерации ГКС, что влияет на СНВС и ГКС. Таким образом, поражение ДЗН может приводить к транссинаптической дегенерации как в антероградном, так и в ретроградном направлениях. Транссинаптическая антероградная дегенерация приводит к изменениям ЛКТ, зрительной лучистости, зрительной коры, тогда как транссинаптическая ретроградная дегенерация влияет на внутренний ядерный слой сетчатки.

Выше изложенные факты дают основание предполагать, что глаукому можно рассматривать не только как глазное заболевание, но и как более сложный нейродегенеративный процесс, поражающий всю зрительную систему [114]. Были попытки установить взаимосвязь между глаукомой и нейродегенеративным заболеванием, таким как болезнь Альцгеймера (БА) [7, 108, 110].

При аутопсийном анализе образцов сетчатки пациентов с БА, помимо обширной аксональной дегенерации зрительного нерва, также наблюдали снижение количества ГКС [126]. Было высказано предположение, что истончение СНВС происходит из-за дегенерации аксонов ГКС, что может предшествовать когнитивным нарушениям при БА [21]. Прогрессирующая гибель нейронов и накопление нейрофибриллярных клубков (тау-белок) и бляшек β -амилоида могут также повреждать нейроны латерального колленчатого тела, связанные с поврежденными ГКС, и воздействовать на различные слои и типы клеток в коре, разрушая корковые пути высшего

обучения и приводя к корково-корковому отключению [34]. Было высказано предположение, что истончение ГКС может быть важным прогностическим показателем для пациентов с БА [45].

Истончение СНВС было отмечено в ряде исследований, проведенных у пациентов с БА с помощью ОКТ [80]. Выявлено, что это истончение СНВС является вторичным по отношению к повреждению тел ганглиозных клеток.

ОКТ-исследования при глаукоме выявили истончение СНВС преимущественно в верхнем и нижнем квадрантах, подобное наблюдаемому при БА [118]. Глаукомные изменения проявляются истончением СНВС и активацией глиальных клеток вторично по отношению к апоптозу ГКС, что также наблюдается при БА [1, 66]. Потеря ГКС, их аксонов и окончательная потеря поддерживающих глиальных клеток приводит к экскавации диска зрительного нерва, характерному для глаукомы [75]. Повреждение ГКС происходит посредством различных комбинаций апоптоза и сопровождается окислительным стрессом, митохондриальной дисфункцией, эксайтотоксичностью и резистентностью к инсулину [46].

Бета-амилоид, обнаруживаемый во внеклеточном пространстве, у пациентов с БА в конечном итоге инициирует каскад воспалительных процессов, запуская фактор некроза опухоли-альфа, способствуя выделению цитокинов и т. д., что приводит к нейровоспалению и патологическим изменениям.

Нейровоспаление может играть определенную роль как в развитии, так и в прогрессировании заболевания в результате его влияния на состояние сетчатки в целом, и на ганглиозные клетки в частности, вызывая их гибель [119].

Апоптоз является основным механизмом гибели ГКС при глаукоме. Окончательно не известно о сигналах, запускающих и поддерживающих этот процесс. В последнее время накапливается все больше данных о роли макро- и микроглии как в процессе активации, так и в продолжении апоптоза ГКС

[23]. Повышенное ВГД может оказывать стимулирующее нейровоспалительное воздействие на глиальную среду, при этом индивидуальная восприимчивость, возможно, определяется генетическими факторами. Реорганизация глии, вызванная дифференциальной экспрессией генов, может служить первой попыткой изолировать и устранить нервный стресс, однако хронически активированная глия может утратить свою поддерживающую роль, делая ГКС и их аксоны более уязвимыми к повреждению и, следовательно, более склонными к повреждению [119].

Все более очевидным становится понимание того, что устойчивые и чрезмерные глиальные реакции приводят к расширенным иммунным ответам, включая адаптивный иммунитет, характеризующийся инфильтрацией Т-клеток, что способствует прогрессирующему повреждению нервов при глаукоме [83]. Исследования показали, что иммунный адаптивный ответ может быть связан с гибелью ГКС и глаукомной дегенерацией сетчатки [148]. В этом контексте есть основания предполагать, что гематоэнцефалический барьер сетчатки дисфункционален у пациентов с глаукомой и то, что в сетчатке пациентов с глаукомой имеет место инфильтрация иммунными клетками – моноцитами и лимфоцитами. В глазах пациентов с глаукомой было обнаружено повышенное отложение в сетчатке аутоантител иммуноглобулина G (IgG), а также инфильтрация сетчатки Т- и В-лимфоцитами. Возможно, что активированные Т-клетки могут быть непосредственно цитотоксическими по отношению к ГКС и индуцировать апоптоз ГКС, главным образом посредством передачи сигналов, опосредованных рецепторами смерти [68].

Было показано, что ремоделирование аксонов, глиальная реактивность, воспаление и, в конечном счете, гибель ГКС зависят, по крайней мере частично, от внутриклеточного потребления свободного кальция (Ca^{2+}) [50]. Механочувствительные каналы, расположенные на ГКС (например, переходные потенциалы ваниллоид-4 [TRVP4] и пуриnergические рецепторы

[P2X]) легко активируются силами растяжения, вызванными ВГД, и вызывают приток Ca^{2+} [93]. TRVP4 и P2X были обнаружены как на соме, так и на дендритах ГКС, указывая на влияние ВГД на весь комплекс ГКС. Внутриклеточный Ca^{2+} запускает открытие паннексинового канала-1, что приводит к массивному высвобождению аденозинтрифосфата (АТФ), который действует как паракринный сигнал для окружающих клеток. Высвобождение АТФ связано с глиальной и микроглиальной активацией и активацией провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , интерлейкин 1 β (IL-1 β) и интерлейкин 6 (IL-6) [132].

Существует мнение о наличии аналогичных нейровоспалительных процессов не только в заднем отрезке глаза, но и в переднем. Воспаление поверхности глаза может поражать роговицу, конъюнктиву и, возможно, трабекулярную сеть [26].

Наиболее заметные и видимые последствия воспаления при глаукоме возникают на уровне поверхности глаза, поэтому у этих пациентов очень часто встречается заболевание переднего отрезка. Часто наблюдаются неблагоприятные изменения стабильности слезной пленки, осмолярности слезы, гиперемии конъюнктивы и повреждения конъюнктивы или роговицы. Возможно, что повышенное воздействие токсичных консервантов (например, бензалкония хлорида) может вызвать местное воспаление. Это может привести к порочному кругу, т.е. чем разнообразнее лечение, тем большее количество токсических соединений и воспалительных цитокинов диффундирует с поверхности глаза в более глубокие структуры [27].

При биомикроскопии изменения поверхности глаза также клинически не всегда определяются, но имеют большое значение для ее патофизиологии и могут сопровождаться снижением плотности бокаловидных клеток, инфильтрацией воспалительными клетками, значительным уменьшением числа и плотности центральных суббазальных нервных волокон роговицы и уменьшением чувствительности роговицы [35].

Модуляция нейровоспаления может быть ценной терапевтической стратегией контроля ГОН.

Таким образом, помимо нейродегенеративных процессов в заднем отрезке глаза, при глаукоме могут быть обнаружены патологические изменения в фиброзной оболочке, в частности, нервных волокнах роговицы. С целью выявления и анализа данных изменений используют метод конфокальной микроскопии роговицы [122].

Конфокальная микроскопия — это новый диагностический метод, который обеспечивает прижизненное неинвазивное оптическое сечение тканей переднего сегмента глаза и позволяет получать с большим увеличением изображения эпителия роговицы, мембраны Боумена, стромальных кератоцитов и нервов, а также эндотелия роговицы. Конфокальная визуализация может показать изменения на поверхности глаза при ряде субклинических состояний глаза [63].

Самая большая ценность конфокальной микроскопии заключается в ее способности количественно оценивать свойства роговицы в нормальной, патологически измененной и послеоперационной роговице. Эти инструменты позволяют исследователям измерять толщину роговицы, глубину хирургических интерфейсов, плотность стромальных и эндотелиальных клеток, плотность нервов, а также отражательную способность и рассеяние на различной глубине.

С помощью конфокальной микроскопии можно оценить плотность пучков суббазальных НВР. Плотность нервов может быть выражена несколькими способами, но наиболее подходящим для оценки нервов, которые ограничены тонким суббазальным слоем, является измерение длины видимых НВР на единицу площади (м/мм^2) [62]. Общая длина нерва измеряется на конфокальных изображениях вручную или с помощью автоматизированного программного обеспечения [115]. Плотность суббазальных нервов в нормальной роговице человека значительно

различается между исследованиями. Нормальные значения при оценке плотности варьируют от 5,5 м / мм² до 11,1 м / мм² [111].

Внедрение в диагностику конфокальной микроскопии позволяет получить клиническую информацию на клеточном уровне, что было невозможно при традиционной диагностике *in vivo*, используемой в клинической практике [122].

В ряде исследований выявлены характерные структурные изменения во всех слоях роговицы у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой. Доказана корреляционная связь между стадией глаукомного процесса и выраженностью дистрофического поражения фиброзной оболочки. Эти изменения, выявленные при анализе результатов конфокальной микроскопии, распространялись на все слои роговицы [4]. Так, например, были обнаружены следующие изменения: повышенная десквамация и псевдокератинизация клеток эпителия; увеличение количества клеток Лангерганса; истончение нервных волокон; прерывистость хода нервных волокон; уменьшение их количества; наличие гранулоподобных пристеночных утолщений нервов.

Также немаловажным является вопрос зависимости выраженности изменений НВР, выявляемых на конфокальных снимках, от стадии глаукомного процесса.

Были изучены взаимосвязи между данными конфокальной микроскопии и показателями внутриглазного давления, площадью экскавации ДЗН, толщиной СНВС и по результатам оптической когерентной томографии ДЗН [13, 14].

1.3. Нейротропные инфекции в офтальмологии

Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 года объявила пандемию из-за стремительно распространяющейся новой коронавирусной инфекции (англ. COVID-19). Вспышка этой инфекции поставила перед медицинской наукой, в том числе и офтальмологией множество сложнейших вопросов. Вследствие недостаточной изученности проблемы новой коронавирусной инфекции в офтальмологии, отсутствует полное понимание в вопросах оценки глазной симптоматики, методов профилактики, лечения и организации помощи таким пациентам в условиях пандемии.

Коронавирусы представляют собой оболочечные вирусы с положительной цепью РНК, которые принадлежат к семейству Coronaviridae и отряду Nidovirales. Люди во всем мире чаще заражаются четырьмя коронавирусами человека (229E, NL63, OC43 и HKU1). Однако коронавирусы, имеющие зоонозное происхождение, в результате мутаций способны инфицировать людей, приводя к смертельному исходу. Примерами являются SARS-CoV, MERS-CoV и недавно выявленный 2019-nCoV [52, 71, 135].

COVID-19 передается воздушно-капельным или контактным путем при тесном незащищенном контакте. На основании имеющихся данных воздушно-капельный путь считается основным фактором передачи инфекции [123]. Ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), экспрессируемый в большей степени альвеолярными пневмоцитами II типа, служит ключевым рецептором на клеточной поверхности для SARS-CoV-2, который связывает вирусный S-белок, а TMPRSS2, как известно, является важной протеазой, связанной с клеточной поверхностью, которая обеспечивает проникновение вируса после связывания вирусного спайкового белка с ACE2 [107, 117].

Воспаление – это первая скоординированная линия защиты организма от повреждения тканей, вызванная травмой или инфекцией, включающая

активацию как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа [55]. Активные иммунные ответы после инфекции были описаны как «цитокиновый шторм», связанный с чрезмерным уровнем провоспалительных цитокинов и широко распространенным повреждением тканей, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [29].

В исследовании Yang Y. и др. изучено 48 цитокинов в образцах плазмы 53 больных COVID-19, среди которых 34 были тяжелыми случаями, а остальные – средней тяжести. Результаты показали, что 14 цитокинов были значительно повышены при COVID-19. Серийное обнаружение IP-10, MCP-3 и IL-1ra в 14 тяжелых случаях показало, что постоянные высокие уровни этих цитокинов были связаны с ухудшением состояния и летальным исходом. Также сообщается о биомаркерах, которые тесно связаны с тяжестью заболевания и исходом COVID-19 [154].

У пациентов с COVID-19 повышены уровни воспалительных цитокинов и хемокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, IL-17, CCL-2, TNF-, G-CSF, IP-10, MCP-1 и MIP. Концентрация этих маркеров колеблется в зависимости от состояния человека; похоже, что повышенный уровень цитокинов, особенно IL-6, напрямую связан с ухудшением состояния пациента [147]. Поскольку более высокие уровни цитокинов быстро приводят к ухудшению состояния пациента и смерти, они могут считаться прогностическими маркерами в клинике [103]. «Цитокиновый шторм» типичен для синдрома активации макрофагов (СAМ) или вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (англ. sHLH). Следовательно, можно было ожидать повреждения тканей, повреждения легких и ОРДС [145]. Кроме того, исследование показало, что в периферической крови пациента с тяжелой формой COVID-19 было очень высокое количество клеток Th17, которые секретируют IL-17 и связаны с аутоиммунными и воспалительными заболеваниями. При иммунном ответе слизистых оболочек известно, что IL-22, IL-17 и TNF- α индуцируют антимикробные пептиды [149]. Уменьшение

NK-клеток, подавление противовирусной защиты, активация агрессивных иммунных ответов, повреждающих ткани, за счет увеличения секреции IL-6 и вторичный CS приводит к общей картине гипервоспалительного иммунодефицита, все они соответствуют первичному HLH [155].

Глазная поверхность потенциально может служить входными воротами для инфекции при попадании капель из дыхательных путей или при контакте рук и глаз. Точно так же поверхность глаза может быть резервуаром для вируса, который может привести к передаче его другим лицам [11]. В образцах конъюнктивы, лимба и роговицы пациентов с COVID-19 иммуногистохимический анализ выявил экспрессию ACE2 с особенно заметным окрашиванием на поверхностной конъюнктиве и эпителиальной поверхности роговицы. Все образцы конъюнктивы также экспрессировали TMPRSS2. Анализ лизатов белков эпителия роговицы человека, полученных во время рефракционной хирургии, подтвердил экспрессию ACE2 и TMPRSS2 [158].

Xia et al. сообщили о серии случаев с подтвержденной новой коронавирусной пневмонией. Слезу и секрет конъюнктивы собирали для анализа ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Авторы продемонстрировали, что SARS-CoV-2 обнаруживался в слезах и секретах конъюнктивы пациентов с коронавирусной пневмонией и конъюнктивитом. Однако вирус не был обнаружен в образцах слезы или секрета конъюнктивы пациентов без конъюнктивита. Эти результаты могут указывать на то, что слеза и выделения из конъюнктивы не являются распространенным путем передачи коронавируса, учитывая, что у большинства пациентов с COVID-19 конъюнктивит не выявляется [150].

Инфицированные биологические жидкости могут легко попадать на эпителий конъюнктивы человека. Респираторные вирусы способны вызывать у инфицированных пациентов глазные осложнения, которые затем приводят к респираторной инфекции. Обнаженные слизистые оболочки и

незащищенная глазная поверхность – это повышенный риск передачи SARS-CoV. Таким образом, предполагается, что воздействие коронавируса на незащищенные глаза может вызвать острую респираторную инфекцию, и дыхательные пути, вероятно, не единственный путь передачи 2019-nCoV, поэтому все офтальмологи, исследующие даже сомнительные случаи, должны носить защитные очки [105, 106].

Более значимые сведения о возможности инфицирования глазной поверхности новой коронавирусной инфекцией были получены в мета-анализе Loffredo L и др., где было проанализировано 1167 пациентов с COVID-19. Результаты этого исследования могут иметь важное клиническое значение. Важность защиты глаз доказана результатами исследования пациентов, инфицированных SARS-CoV-1, показавшего, что контакт с незащищенной поверхностью глаза связан с возможной передачей заболевания медицинским работникам [120]. К сожалению, для более полной оценки возможности передачи инфекции через глазную поверхность, необходимы дополнительные исследования с большим количеством пациентов, чтобы получить надежные результаты [104].

До сегодняшнего дня все еще неясно, как SARS-CoV может оказаться в слезе. Предлагаемые теории включают следующие факторы: прямое заражение через конъюнктиву, являющуюся открытыми воротами для заражения SARS-CoV из инфицированных капель, миграцию инфекции из верхних дыхательных путей через носослезный канал или даже гематогенную инфекцию слезной железы. Имеющиеся результаты разных исследований отличаются противоречивостью. Так, другое исследование, в котором оценивалась возможность инфицирования в слезе и соскобе конъюнктивы при подтвержденной инфекции SARS-CoV, не дало положительных результатов ОТ-ПЦР [42, 130, 144].

К настоящему времени мало выявленных случаев заболевания COVID-19, сопровождающихся симптомами конъюнктивита с положительными

результатами мазков с конъюнктивы или анализами слезы на SARS-CoV-2. Однако факта о недостаточности доказательств мало, чтобы исключить возможность передачи инфекции через ткани глаза.

Кроме возможности поражения переднего отрезка глаза, в литературе рассматривается также возможность нейротропного действия коронавируса на организм. Сообщается, что глиальные клетки и нейроны, в дополнение к эндотелиальным и артериальным гладкомышечным клеткам в головном мозге, экспрессируют рецепторы ACE2, что делает их потенциальными мишенями для SARS-CoV-2 [160]. Такие данные указывают на потенциальное нейротропное участие SARS-CoV-2 [23]. Поэтому очень важно исследовать его нейротропные эффекты и понять лежащие в их основе механизмы [78]. Возможность инвазии SARS-CoV-2 в ЦНС начали предполагать по аналогии с нейротропностью других коронавирусов, в основном SARS-CoV-1, MERS-CoV и OC43 [30]. Исследования *in vivo* на мышцах, трансгенных по ACE2, показали, что SARS-CoV-2 может инфицировать нейроны и вызывать гибель нейронов зависимым от ACE2 образом [133]. В клетках головного мозга, полученных из плюрипотентных стволовых клеток человека, дофаминергические нейроны были особенно восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2 [153]. Клинико-патологические исследования, которые проверяли наличие вируса в головном мозге или спинномозговой жидкости (ЦСЖ), дали смешанные результаты. Некоторые исследования показали наличие РНК SARS-CoV-2 в головном мозге после смерти или в спинномозговой жидкости у пациентов с энцефалопатией или энцефалитом, но на очень низком уровне [112]. В других исследованиях не удалось обнаружить вирусную инвазию, несмотря на наличие признаков воспаления спинномозговой жидкости [156].

Опубликованы единичные сообщения, где описываются новые нейроофтальмологические проявления заболевания у пациентов с COVID-19. В серии случаев *Marinho et al.* у всех 12 пациентов, включенных в

исследование, выявлены гиперрефлексивные поражения на уровне ганглиозных клеток и внутренних плексиформных слоев [109]. Учитывая способность SARS-CoV-2 воздействовать на нервную систему, неудивительно, что вирусное поражение может сопровождаться нейроофтальмологическими проявлениями [142, 143].

В исследовании Аветисова С.Э. и др. проводилось комплексное обследование 9 пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2. Одним из методов обследования была конфокальная микроскопия роговицы, которую проводили с целью оценки влияния коронавируса на роговицу как фактора, способного вызвать периферическую полинейропатию. Было отмечено уменьшение значения коэффициента анизотропии направленности (K_{LL}), а также качественно менялась сама конфокальная картина: уменьшение длины и диаметра нервного волокна, извитость, «четкообразность» структуры, увеличение количества макрофагов [2].

Несколько нейроофтальмологических состояний было описано в контексте инфекции COVID-19. На сегодняшний день есть задокументированные случаи неврита зрительного нерва, зрительных нарушений и потери зрения, краниальных невропатий и синдрома Миллера-Фишера, которые были связаны с инфекцией SARS-CoV-2 [54, 70, 159].

Постковидный синдром определяется стойкими клиническими признаками и симптомами, которые появляются во время или после перенесенного COVID-19, сохраняются более 12 недель и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Симптомы могут варьировать и рецидивировать. Это гетерогенное состояние, которое включает поствирусный синдром хронической усталости, последствия во многих органах и изменения тяжелой госпитализации – так называемого синдрома интенсивной терапии. Сообщалось об этом у пациентов с легкой и тяжелой формой COVID-19, независимо от тяжести симптомов в острой фазе. От 10% до 65% выживших с легкой/средней степенью тяжести COVID-19 проявляют

симптомы пост-COVID-19-синдрома в течение 12 недель и более. Через шесть месяцев испытуемые сообщают в среднем о 14 стойких симптомах. Наиболее распространенными симптомами являются утомляемость, одышка, тревога, депрессия, нарушение внимания, концентрации, памяти и сна [39].

Потенциальные долгосрочные последствия постковидного синдрома будут приобретать все большее значение по мере того, как из больниц выписывается большое количество пролеченных пациентов, нуждающихся в уходе, что увеличивает нагрузку на систему здравоохранения, семьи пациентов и общество в целом [116].

После тяжелого первичного инфекционного заболевания, такого как COVID-19, при котором преобладает синдром системного воспалительного ответа (англ. SIRS), возникает подавляющий и длительный синдром компенсаторного противовоспалительного ответа (англ. CARS), который приводит к постинфекционной/посттравматической иммуносупрессии [77]. Целью ответа CARS, зеркальной контррегуляции SIRS, является ослабление провоспалительного состояния, предотвращение неадекватной полиорганной дисфункции и возвращение к иммунологическому гомеостазу [32].

Несколько одновременно взаимодействующих и противодействующих факторов организуют точно настроенный баланс про- и противовоспалительных реакций, то есть SIRS и CARS, что в конечном итоге определяет исход при COVID-19. Чрезмерные воспалительные реакции являются следствием воздействия вируса, наличие/отсутствие сопутствующих заболеваний и состояние иммунокомпетентности характеризуются чрезмерным высвобождением воспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 1, 6, 8, 17 и 1 β , моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 и фактор некроза опухоли α , известные под общим названием «цитокиновый шторм» [58].

Но если, с другой стороны, воспалительная реакция репрессирована слишком далеко в сторону CARS, то пациент, сумевший преодолеть

начальный гипервоспалительный «цитокиновый шторм» и прогрессирование в ОРДС, может вступить в стадию затяжной иммуносупрессии, которая является одной из предполагаемых причин стойкого постковидного синдрома.

Пациенты с COVID-19 подвержены риску развития вторичных бактериальных и грибковых инфекций, что подчеркивает присутствующие иммуносупрессию и дисрегуляцию [73].

Коронавирусная инфекция, принявшая размеры пандемии, поставила перед медицинской наукой и, в частности, офтальмологией бесчисленное количество вопросов, по большей части, не имеющих очевидных решений. Ограниченные знания общей патологии лишь усиливают проблемы, возникающие при поражении отдельных органов и систем. Примером тому может быть офтальмология, когда возможно как непосредственное воздействие вируса на ткани поверхности глаза (конъюнктивы, роговица), так и поражение в результате эндогенного распространения вируса. Одинаково важными оказываются вопросы эпидемиологии, профилактики распространения инфекции, своевременной диагностики, корректного лечения, предупреждения осложнений, в том числе связанных с влиянием коронавирусной инфекции на исходы хирургических вмешательств. Особенности коронавирусной инфекции заставляют по-новому рассматривать не только характер клинических проявлений, но и вопросы организации оказания медицинской помощи, включая выполнение лабораторных исследований.

В настоящее время также остается актуальным вопрос роли герпесвирусной инфекции в офтальмологии. Группа герпесвирусов широко распространены среди населения и обладают выраженной нейровирулентностью.

Наиболее изученными в настоящее время являются следующие типы вируса герпеса. Вирус простого герпеса (ВПГ), этим вирусом инфицированы

более 3,7 млрд в возрасте до 50 лет или 67% населения. Существует две разновидности вируса простого герпеса — вирус простого герпеса типа 1 (ВПГ-1) и вирус простого герпеса 2 (ВПГ-2). Оба типа являются исключительно вирулентными и неизлечимыми. ВПГ-1 передается, главным образом, в результате орально-орального контакта и в большинстве случаев вызывает оролабиальный герпес, или «герпес губ». ВПГ-2 почти всегда передается половым путем в результате контакта кожи с кожей и вызывает генитальный герпес [65].

Вирус ветряной оспы (*varicella zoster virus*) из семейства герпетических вирусов вызывает первичную инфекцию, известную как ветряная оспа. Вирус мигрирует от пораженной кожи по нервным аксонам и виремически распространяется на спинномозговые и черепные сенсорные ганглии, где входит в латентную фазу. Позднее, под воздействием триггерных факторов вирус реактивируется (обычно в пределах одного ганглия), вызывая вторичную инфекцию, известную как опоясывающий лишай (*herpes zoster*). При реактивации вирус перемещается вдоль пораженного чувствительного нерва, вызывая повреждение нейронов, и достигает соответствующего дерматома в коже, где появляется везикулярная сыпь [85].

Отдельно принято выделять также *herpes ophthalmicus* (офтальмогерпес). Данный вид герпесвирусной инфекции возникает при реактивации латентного вируса в тройничных ганглиях (глазной его ветви) в 10%-20% случаев герпес зостер [121]. Офтальмогерпес может проявляться только болью и сыпью, характерными для герпес зостер, без какого-либо вовлечения глазных структур; однако, у 50%-72% пациентов возникает прямое поражение глаз. Установлено, что снижение клеточного иммунитета играет роль в повышении риска офтальмогерпеса. К другим факторам риска относятся возраст, использование иммуносупрессивных препаратов и первичную инфекцию в младенчестве или внутриутробно [84].

Вирус Эпштейна-Барра (ЭБВ) представляет собой ДНК-вирус, которым инфицировано 90% населения. Поражение глазных структур вирусом Эпштейна-Барра встречается крайне редко, заподозрить данную этиологию при интраокулярном воспалении можно в случаях выраженной иммуносупрессии [95].

Активное интраокулярное воспаление, вызванное цитомегаловирусом (ЦМВ), встречается редко, и чаще всего проявляется как ретинит у пациентов с ВИЧ-инфекцией или реже - у людей с относительным снижением иммунитета, связанных с пожилым возрастом, сахарным диабетом, злокачественной опухолью, аутоиммунным заболеванием или трансплантацией органов / костей, требующие системной иммуносупрессии, наследственное или приобретенное иммунодефицитное расстройство, не связанное с ВИЧ [53]. Существуют данные также о взаимосвязи ЦМВ (ПЦР диагностика влаги передней камеры) с развитием глазной гипертензии у иммунокомпетентных пациентов с передним увеитом [48].

Воспаление переднего отрезка при ЦМВ может проявляться в двух формах: как острый рецидивирующий передний увеит с высоким ВГД, или как хронический передний увеит с эндотелиитом. ЦМВ роговичный эндотелиит был зарегистрирован у людей с гетерохромным иридоциклитом Фукса, синдром Познера-Шлоссмана, идиопатическим эндотелиитом роговицы, а также эндотелиитом вируса простого герпеса и вируса герпеса зостер, связанных с кератоувеитом. Эндотелиальные проявления могут быть связаны с передним увеитом и повышенным ВГД. ВГД может быть повышено без наличия активного воспаления передней камеры [19, 44].

ВПГ-1 и ВПГ-2 характеризуют следующие биологические свойства: нейровирулентность (способность проникать и размножаться в нервной системе) и латентность (установление и поддержание скрытой инфекции в ганглиях нервных клеток, проксимальных к месту инфекции). Реактивация и репликация латентного ВПГ в области, иннервируемой ганглиями, в которой

ранее была установлена латентность, может быть вызвана различными триггерами [77].

ВПГ-1 реактивируется локальным повреждением тканей, иннервируемых инфицированными нейронами, или системным физическим или эмоциональным стрессом, лихорадкой и микробной коинфекцией, а также воздействием ультрафиолета или гормональным дисбалансом, что приводит к явной или скрытой рецидивирующей инфекции и выделению ВПГ [134]. Реактивация более распространена и серьезна у лиц с ослабленным иммунитетом, в том числе после хирургических вмешательств [77].

Чтобы регулировать тонкий баланс между латентной инфекцией и повторным вступлением в литическую фазу, латентный геном ВПГ должен быть восприимчив к нейрональным сигналам, которые вызывают повышенную регуляцию экспрессии вирусного литического гена. Вероятно, что реактивация ВПГ у нормального человека-хозяина является результатом комбинации факторов, включая сигналы, которые воздействуют непосредственно на латентно инфицированные нейроны, и подавление иммунных реакций, которые обычно предотвращают реактивацию и четкую репликацию вируса. Ключевая роль иммунного ответа хозяина при герпесвирусной инфекции ясно проявляется в значительной заболеваемости и смертности у людей с ослабленным иммунитетом. Конечная точка реактивации, определяемая как активное образование инфекционных вирусных частиц, одинакова, промежуточные этапы, которые регулируют этот процесс, вероятно, различаются в зависимости от природы иницирующего сигнала [137].

В недавнем исследовании Stoeger произведена оценка дополнительных, ранее не оцененных «новых» триггеров реактивации герпесвируса. Было обнаружено, что клетки, постоянно инфицированные мышинными или человеческими гамма-вирусами, реагировали на воздействие наночастиц

путем реактивации латентного вируса и восстановления молекулярной сигнатуры, обнаруженной во время продуктивной инфекции. При вдыхании наночастиц, они эффективно и постоянно откладываются в альвеолярной области дыхательных путей. Их провоспалительные свойства формируют хронические заболевания легких, такие как астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), легочный фиброз или рак. После воздействия различными путями наночастицы обнаруживаются не только в легких, но и откладываются в многочисленных органах, включая центральную нервную систему [19].

ВПГ-1 является одной из наиболее распространенных причин переднего увеита (6-10% всех случаев), более половины случаев кератоувеитов сопровождаются повышением ВГД. Передний герпетический увеит кроме того характеризуется односторонним процессом с гранулематозными преципитатами на эндотелии роговицы и атрофией радужки [36, 87].

В 2005 году Гулямова М.Д. определяла глубину поражения клеточного и гуморального иммунитета у больных увеитами, в этиологии которых были задействованы 2 типа вирусов семейства Herpesviridae: вирус простого герпеса 1/2 и цитомегаловирус. Обнаружен дефицит CD3+ Т лимфоцитов, CD4+ и достоверный рост CD8+ лимфоцитов при микстувейтах, более выраженная степень поражения Т звена иммунитета отмечена при задних увеитах. Обнаружены статистически значимые взаимосвязи между числом лимфоцитов, экспрессирующих HLA DR+ и CD3+, CD95+ и HLA DR+, количеством CD95+лимфоцитами и экспрессией TNF α в период хронической персистенции вирусов семейства Herpesviridae у больных с эндогенными увеитами. Глубина иммунологических поражений коррелировала с тяжестью клинической картины [5].

Клетки трабекулярной сети, которые являются ключевыми клетками, регулирующими ВГД, считаются местом реализации воспаления. В работе

Jin A. Choi были исследованы профили генов, экспрессируемых в первичных клетках трабекулярной сети человека с инфекцией ВПГ-1. Трабекулярные клетки человека были инфицированы ВПГ-1, и была выделена общая ДНК. ВПГ-1-индуцирует острое воспаление в клетках трабекулы, приводя к значительному повышению ВГД при воспалении, как показано на толстой и отечной трабекуле в модели животных с ВПГ-1. Однако внезапное повышение ВГД во время увеита обычно проходит после прекращения воспаления. В связи с этим, вероятно, что инфекция ВПГ-1 влияет на механизмы регуляции ВГД на ранних стадиях заболевания.

При тщательном анализе было показано, что ВПГ-1 инициирует экспрессию индуцированных IL-6 медиаторов воспаления. Несмотря на клиническую значимость переднего увеита ВПГ, патогенез и молекулярный механизм инфекции ВПГ-1 в трабекулярных клетках в настоящее время неясен [47].

В 2011 году Ozan-Yueksel Tektas исследовал образцы трабекулэктомии пациентов, страдающих увеитом от 2 до 19 лет и получавших стероиды в течение 5–86 месяцев [139]. Шесть образцов, четыре от пациентов с гетерохромным циклитом Фукса, один с увеитом, вызванным простым герпесом, и один с увеитом, связанным с ювенильным идиопатическим артритом, были проанализированы с помощью световой и электронной микроскопии. Были проанализированы отложения внеклеточного материала под внутренней стенкой шлеммова канала. В образце с простым герпесом между трабекулярными пластинами было обнаружено большое количество материала базальной мембраны. В субэндотелиальной области обнаружено увеличение бляшек и фибриллярного материала.

Хирургическое лечение увеальной глаукомы часто затруднено из-за большого числа осложняющих факторов. Авторы исследований высказывают свое мнение о различной частоте распространенности послеоперационных осложнений: прогрессирование катаракты, гипотония, гифема, транзиторное

повышение ВГД, цилиохориоидальная отслойка [41]. Так, Kaburaki и соавт. в своем исследовании отметили наибольшую частоту встречаемости послеоперационной гипотонии и прогрессирования катаракты [86]. Послеоперационная гипотония связана с нарушенной функцией цилиарного тела, которая вызвана хроническим и рецидивирующим внутриглазным воспалением. Воспалительная активность, вероятно, будет более выраженной в увеальных глазах после интраокулярной хирургии [17]. Использование антиметаболитов для уменьшения рубцовых реакций может еще больше увеличить риск избыточной гипотонии. По этим причинам недавние исследования показали более низкий уровень хирургического успеха трабекулэктомии с антиметаболитом при увеальной глаукоме по сравнению с первичной открытоугольной глаукомой [81, 89]. Напротив, при трабекулэктомии чрезмерная воспалительная активность может привести к нежелательному ускоренному ответному субконъюнктивальному рубцеванию из-за фильтрации медиаторов воспаления водянистой влаги из передней камеры через созданные новые пути оттока в субконъюнктивальное пространство, вызывая активацию макрофагов, фибробластов, процессы агрегации. Поэтому в настоящий момент важной задачей хирурга в решении вопроса избыточного рубцевания является ее профилактика, так как это ключевой момент, определяющий успех фильтрационной хирургии в отдаленном периоде [9].

Дренажная хирургия глаукомы реже приводит к субконъюнктивальному рубцеванию. Такой подход рассматривается более оправданным в качестве основного хирургического лечения увеальной глаукомы [94].

В ретроспективном исследовании 2011 года Carreno E. проанализировал 27 случаев увеальной глаукомы, по поводу которой было проведено хирургическое лечение при сроках наблюдения – 9 лет [40]. Стоит отметить, что восемь случаев вторичной глаукомы были вызваны

герпетической инфекцией (38,10%). Трабекулэктомия с митомицином С (ММС) была выполнена в 14 случаях (51,9%), в то время как в шести случаях сочеталась факоэмульсификация и трабекулэктомия (пять с ММС (18,5%) и один без ММС (3,7%)), а в семи случаях были установлены клапаны Ахмеда (шесть без ММС (22,2%) и один с ММС (3,7%)). Повторное вмешательство потребовалось в 12 случаях (44,4%), без статистически значимой связи ни с анатомической классификацией, ни с этиологией. Абсолютный успех был достигнут в 13 случаях (48,2%), частичный успех в трех случаях (11,1%), а отрицательный результат имел место в 11 случаях (40,7%). Среднее время от операции до повышения ВГД составило $47,5 \pm 58,7$ месяца (диапазон 4–192 месяца). Отсутствие положительного результата в 36,4% случаев отмечалось в течение первого года наблюдения, в то время как 27,3% произошло в течение второго года и 36,36% после > 5 лет наблюдения.

Послеоперационные осложнения включали по 1 случаю отека макулы, эпиретинальной мембраны, повреждения эндотелия, папиллярное и макулярное кровоизлияние, подвывих интраокулярной линзы и отслоение сетчатки. Было отмечено по два случая гифемы и разлитой фильтрационной подушки и четыре случая, каждый из которых включал кистозную, инкапсулированную и плоскую подушку, а также шесть случаев аваскулярной подушки. В некоторых случаях было > 1 осложнения, а в семи не наблюдались осложнения [37].

Довольно сложной задачей оказывается сама оценка успеха хирургии глаукомы. Так, в 2010 году предпринята попытка проведения оценки степени успеха хирургии глаукомы и поиска необходимости его критериев. В систематическом обзоре было ретроспективно проанализировано 100 историй болезни пациентов, предварительно прооперированных различными исследователями по поводу глаукомы. Успех хирургии варьировал от 36 до 98% после 3 лет наблюдения. По мнению авторов, такой разброс показателей

связан с отсутствием четких критериев оценки эффективности антиглаукомных операций [124].

Инфицированность вирусом простого герпеса довольно высокая, что привлекает внимание исследователей, ставящих задачу выяснить степени значимости этого фактора в офтальмологии. Немногочисленные исследования не имеют достаточной доказательной базы для того, чтобы связать носительство ВПГ с причиной развития глаукомы. С практической точки зрения большой интерес представляет изучение ВПГ как причины возникновения тех или иных осложнений после выполненных антиглаукомных вмешательств.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинического материала.

Все исследования выполнены на базе отдела глаукомы ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова».

Всего исследованием было охвачено 86 человек (130 глаз).

В 1-ю основную группу вошло 32 пациента (62 глаза) со стабилизированной ПОУГ I-III стадии, которые были разделены на подгруппы в зависимости от наличия перенесенной COVID-19 в анамнезе. В обеих подгруппах был проведен ретроспективный анализ таких основных клинических характеристик, как уровень ВГД, компьютерная периметрия, ОКТ ДЗН и сетчатки в доковидный и постковидный период с целью оценки течения глаукомного процесса в динамике после перенесенной коронавирусной инфекции.

В основную группу 2 вошло 40 пациентов (40 глаз) с декомпенсированной глаукомой, которым была показана плановая антиглаукомная хирургия с целью стабилизации ВГД и сохранения зрительных функций. Пациенты этой группы также в свою очередь были разделены на подгруппы в зависимости от наличия перенесенной COVID-19 в анамнезе для оценки влияния данной инфекции на частоту ранних послеоперационных осложнений.

В группу 3, выступающую в качестве контрольной, вошло 14 здоровых испытуемых, переболевших COVID-19, (28 глаз) без видимой офтальмологической патологии.

Давность заболевания не превышала полгода. Диагноз COVID-19 был подтвержден методом ПЦР.

Характеристика клинического материала представлена на *рис. 1* и в *табл. 1*.

Группа 1:

Подгруппа 1.1. — не оперированные пациенты с ПОУГ, болевшие COVID-19;

Подгруппа 1.2 — не оперированные пациенты с ПОУГ, не болевшие COVID-19;

Группа 2:

Подгруппа 2.1. — оперированные пациенты с ПОУГ, болевшие COVID-19;

Подгруппа 2.2. — оперированные пациенты с ПОУГ, не болевшие COVID-19;

Группа 3 (контрольная) — здоровые (без офтальмопатологии), болевшие COVID-19;

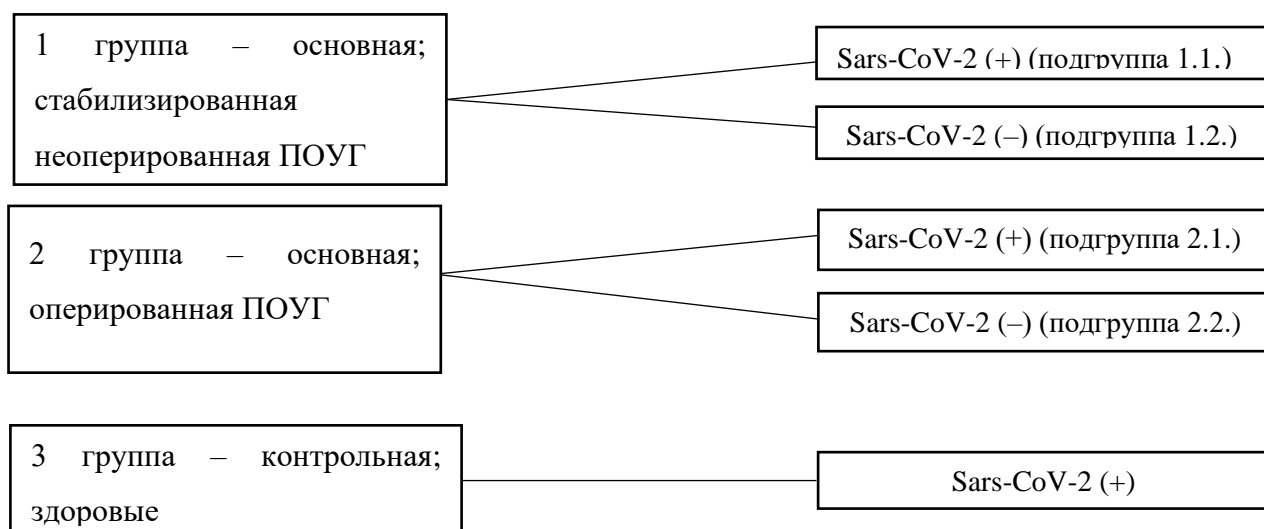


Рис. 1. Общее деление на группы.

Таблица 1. Характеристика клинического материала по группам.

Подгруппы	Возраст	Пол		Стадия глаукомы			Длительность глаукомы, лет	Число препаратов	Острота зрения
		м	ж	I	II	III			
		число глаз		число глаз					
1.1.	58 [40;68]	11	18	7	12	10	3,2 [2,0;4,5]	2,4 [1,5;3,5]	0,57 [0,3;0,9]
1.2.	64 [60;71]	16	17	6	12	15	7,0 [2,0;10,0]	2,3 [1,7;3,1]	0,6 [0,34;0,81]
2.1.	64 [59;69]	7	8	–	5	10	4,0 [1,38;5,25]	2,9 [2,5;3,9]	0,5 [0,25;0,7]
2.2.	73 [64;77]	13	12	–	10	15	7,0 [1,5;10,0]	3,2 [2,5;4,0]	0,45 [0,18;0,6]
3.1.	47 [36;53]	12	16	–	–	–	–	–	0,87 [0,75;0,9]

Критерии включения в 1.1. подгруппу:

- установленный диагноз ПОУГ со стабилизированным течением на протяжении последнего года до заболевания COVID-19;
- перенесенный COVID-19 в анамнезе 3- 6 месяцев назад, подтвержденный методом ПЦР мазка из зева.

Критерии включения во 1.2. подгруппу:

- установленный диагноз ПОУГ со стабилизированным течением на протяжении последнего года до заболевания COVID-19.
- отсутствие перенесенного COVID-19 в анамнезе.

Критерии исключения в 1.1. и 1.2. подгруппах:

- офтальмохирургия в анамнезе, включая лазерные операции и введение анти-VEGF препаратов.

Критерии включения в 2.1. подгруппе исследования:

- установленный диагноз ПОУГ
- однократная АГО в анамнезе;

- перенесенный COVID-19 в анамнезе 3-6 месяцев назад, подтвержденный методом ПЦР мазка из зева.

Критерии включения в 2.2. подгруппе исследования:

- установленный диагноз ПОУГ
- однократная АГО в анамнезе.
- отсутствие перенесенного COVID-19 в анамнезе.

Критерии включения в 3 группу исследования:

- отсутствие офтальмопатологии;
- перенесенный COVID-19 в анамнезе 3-6 месяцев назад, подтвержденный методом ПЦР мазка из зева.

Общие критерии исключения из исследования:

- вторичная или врожденная глаукома;
- закрытоугольная глаукома;
- наличие местного или общего хронического заболевания воспалительного характера, исключая хронический блефароконъюнктивит вследствие приема антиглаукомных препаратов;
- наличие подтвержденной эндокринной или иной общеклинической патологии, которая могла привести к полинейропатии.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические методы собственного исследования

Всем пациентам проводили сбор анамнеза, при этом учитывали:

- длительность заболевания (ПОУГ) от момента постановки диагноза и начала местной гипотензивной терапии;

- гипотензивный режим в настоящее время;

- перенесенные хирургические вмешательства по поводу глаукомы;

- наличие перенесенной COVID-19 в анамнезе.

Все исследования проводили в стандартизированных условиях.

Обследования включали базовые и специальные (уточняющие) офтальмологические диагностические манипуляции:

– визометрия;

– авторефрактокератометрия;

– биомикроскопия;

– гониоскопия;

– офтальмоскопия;

– пневмотонометрия (по результатам динамической двунаправленной пневмоаппланации роговицы);

– статическая периметрия;

– оптическая когерентная томография диска зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки;

– конфокальная микроскопия роговицы.

Визометрия. Остроту зрения проверяли по общепринятой методике: монокулярно в стандартных условиях освещения, оценивалась максимально скорректированная острота зрения. Исследование проводили с помощью проектора оптометров (Reichert, США) и набора корректирующих линз (MSD, Италия).

Авторефрактокератометрия. Определение рефракции глаза и преломляющей силы роговицы проводили с помощью авторефрактокератометра *Canon* (Япония).

Биомикроскопия. Использовали щелевую лампу ВМ 900 (Haag-Streit, Швейцария) с целью исследования структур переднего отрезка глаза, где оценивалось состояние роговицы, глубина передней камеры, особенности радужки и хрусталика. Это позволяло исключить вторичную глаукому, сопутствующие заболевания глаз.

Гониоскопия. Осмотр угла передней камеры (УПК) выполнялся с помощью гониолинзы «Magna View Ocular» на щелевой лампе «ВМ 900» (Haag-Streit, Швейцария). Оценивали степень открытия УПК. При осмотре УПК определяли его профиль и степень открытия во всех секторах/сегментах, наличие гониосинехий, новообразованных сосудов, наличие и степень пигментации трабекулярной сети. Степень открытия УПК оценивали, используя классификацию по Шафферу: степень 0 (УПК закрыт), щелевидный (ширина УПК $<10^\circ$; значительный риск закрытия), степень I (ширина УПК 10° ; значительный риск закрытия), степень II (ширина УПК 20° ; закрытие возможно), степень III (ширина УПК 30° ; нет риска закрытия) и степень IV (ширина УПК $\geq 40^\circ$; нет риска закрытия). Гониоскопия позволяла исключить глаукому иной этиологии (неоваскулярную, пигментную и пр.) и наличие блока УПК органического характера.

Офтальмоскопия. При обратной бинокулярной офтальмоскопии на щелевой лампе ВМ 900 (Haag-Streit, Швейцария) с помощью диагностической линзы MaxField High Mag 78 D (Ocular Instruments, США) оценивали состояние глазного дна: цвет и границы ДЗН, площадь и глубину

экскавации ДЗН, состояние сосудов и макулярной зоны. Офтальмоскопия позволяет подтвердить диагноз глаукомы, проводить динамический мониторинг пациентов и исключать из исследования пациентов с сопутствующими заболеваниями заднего отрезка глаза.

Периметрия. Проводили с целью постановки диагноза, определения стадии глаукомы по классификации «Национального руководства по глаукоме» 2021 г., и динамической оценки прогрессирования глаукомной оптической нейропатии на компьютерном периметре Humphrey Field Analyzer (HFA) II-i 750i (Carl Zeiss, Германия). Были применены пороговые программы исследования «SITA-Standard»: стратегии 30-2, 24-2 и 10-2. При выполнении программ для оценки центрального поля зрения пациентам осуществляли коррекцию остроты зрения для близи. Анализировали следующие параметры: суммарную светочувствительность зрения или индекс поля зрения (VFI (%), англ. visual field index), индексы среднего отклонения (MD, англ. mean deviation) рассчитываемые прибором с учетом собственной базы данных, стандартного (среднеквадратичного) отклонения паттерна (PSD, англ. pattern standard deviation), измеряемые в dB. Эти показатели характеризуют функциональные изменения у пациентов с глаукомой, которые могут меняться в сторону прогрессирования под возможным нейротропным влиянием коронавирусной инфекции.

Пневмотонометрия. Измерение ВГД проводили с помощью бесконтактного пневмотонометра (Reichert 7, США). Этот прибор определяет показатель роговично-компенсированного давления (IOP_{сс}, англ. corneal compensated intraocular pressure) и ВГД по Гольдману (IOP_г, англ. Goldmann-correlated IOP value). Роговично-компенсированное давление является более точным и определяющим показателем ВГД в оценке уровня офтальмотонуса, так как при этом учитываются биомеханические свойства роговицы.

Оптическая когерентная томография. ОКТ диска зрительного нерва и сетчатки выполняли при помощи оптического когерентного томографа RTVue-100 (Optovue, США) с целью подтверждения диагноза глаукомы и динамического наблюдения. Оценивали среднюю толщину слоя ГКС (avg.GCC, англ. ganglion cell complex) и СНВС (avg.RNFL, англ. retinal nerve fiber layer), площадь нейроретинального пояса (англ. rim area), площадь экскавации ДЗН (англ. cup area). Эти показатели характеризовали структурные изменения сетчатки и зрительного нерва и служили маркером оптической нейропатии у пациентов с глаукомой и возможного нейротропного влияния коронавирусной инфекции на нервные ткани заднего отрезка глаза.

Оценка интра- и ранних послеоперационных осложнений

Для оценки влияния перенесенного COVID-19 на частоту интра- и ранних послеоперационных осложнений была отобрана 2-я основная группа, разделенная затем по критерию наличия перенесенного COVID-19. Пациентам планировалось проведение АГО по причине отсутствия достижения целевого уровня ВГД и прогрессирования глаукомного процесса. Все пациенты до операции получали возможно допустимую топическую терапию, используя комбинированные лекарственные средства, представляющие различные фармакологические группы. Среднее число используемых препаратов составило 2,9 и 3,2 флакона соответственно. Медицинским показанием для хирургического лечения было отсутствие стойкой нормализации внутриглазного давления и снижение зрительных функций. Предоперационная подготовка и послеоперационное ведение пациентов соответствовало протоколу, принятому в хирургическом отделе института.

Для оценки влияния COVID-19 было отобрано 40 пациентов (40 глаз), впервые оперированных по поводу глаукомы. Пациенты были распределены на основании наличия или отсутствия перенесенного COVID-19 (соответственно, описанные выше подгруппы 2.1.: 15 пациентов, 15 глаз, подгруппа 2.2.: 25 пациентов, 25 глаз). Характеристика клинического материала по группам представлена в *табл. 1*.

Тяжесть перенесенной инфекции в подгруппе 2.1. варьировала от легкой (пациент получал лечение в домашних условиях) до средней тяжести (пациент был госпитализирован с поражением легких и получал лечение в условиях стационара).

Состояние оперированного глаза, офтальмотонус оценивали на следующий день и через 7 дней после операции.

В зависимости от клинической ситуации пациентам были выполнены хирургические вмешательства двух типов: СТЭ и НГСЭ.

При повышении уровня ВГД в послеоперационном периоде были предприняты меры для его нормализации: наличие признаков рубцевания в зоне фильтрационной подушки или склеро-склерального сращения было показанием для проведения субконъюнктивального или субсклерального нидлинга, при неэффективности нидлинга или невозможности его проведения возобновляли гипотензивный режим.

2.2.2. Дополнительные методы исследования

Конфокальная микроскопия роговицы

Обследование НВР осуществляли с помощью роговичного модуля Rostock Cornea Module Гейдельбергского ретинального томографа HRT-III (Heidelberg Engineering, Германия) (*рис. 2*).



Рис. 2. Лазерный конфокальный микроскоп HRT III, Heidelberg Engineering.

Данный микроскоп обладает возможностью автоматической оценки качественных и количественных показателей состояния всех слоев роговицы от переднего до заднего эпителия роговицы. Прибор имеет высокую визуализирующую способность и оптическое разрешение, время сканирования составляет 24 мс. В конфокальном микроскопе одна точка ткани оптически освещается точечным источником света и одновременно визуализируется точечным детектором: таким образом, они находятся в одной фокальной плоскости или «конфокальны». Любые соседние элементы в ткани за пределами интересующей плоскости ослабляются. Это приводит к получению изображения с хорошей контрастностью и высоким уровнем поперечного и осевого разрешения. Благодаря высокому осевому разрешению конфокальный микроскоп описывается как инструмент, способный делать «оптические срезы» роговицы. Таким образом, когда луч фокусируется на роговице, в каждый момент времени наблюдается участок толщиной всего около 10 мкм. Эта способность делать срезы важна, потому что интересующие структуры, которые необходимо рассматривать в

роговице на клеточном уровне, такие как эпителиальные клетки, стромальные кератоциты, нервы роговицы и эндотелиальные клетки, слабо рассеивают или отражают свет. Оптическое сечение позволяет рассматривать эти структуры с хорошим контрастом на темном фоне. Важно подчеркнуть, что просматриваемые «срезы» расположены анфас или «спереди», что означает, что на любом данном изображении наблюдается только один слой ткани роговицы.

При получении конфокального изображения его качественная оценка производится в первую очередь описательным путем. На конфокальном снимке НВР визуализируются белесые линии на темном фоне, имеющие преимущественно однонаправленный ход. При сравнении изображений с нормой оценивается количество НВР, их толщина, извитость, дихотомичность деления, наличие макрофагальных клеток, их количество.

Обработку полученных данных конфокальной микроскопии проводили, используя программное обеспечение *Liner 1.2S* (Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. «Способ диагностики диабетической полинейропатии». Патент РФ №2014142571 от 22.10.2014 г.). С помощью этой программы возможна количественная оценка структурного состояния НВР, а именно степень их извитости; программа позволяет вычислить коэффициент анизотропии направленности НВР (K_{DL}) и коэффициент симметричности направленности (K_{sym}) (рис. 3). На полученном при конфокальной микроскопии снимке нервы имеют определенную направленность и располагаются под определенным углом. В данной программе для каждой точки изображения высчитывается вероятность присутствия нервных волокон и угол их расположения α . При этом вероятности для точек с одинаковым углом расположения волокна суммируются, в результате чего получается сумма вероятностей для каждого угла. Эта информация в программе выражается на розе-диаграмме (рис. 4). Если нервные волокна в норме в большинстве случаев расположены под

одинаковым углом, то роза-диаграмма будет иметь вытянутую форму. Коэффициент $K_{\Delta L}$ описывает наличие общего направления нервов на снимке: если таких направлений много, то форма диаграммы становится несимметричной относительно основного направления. Чем более вытянута роза-диаграмма, тем более высоким коэффициентом $K_{\Delta L}$ она будет выражена.

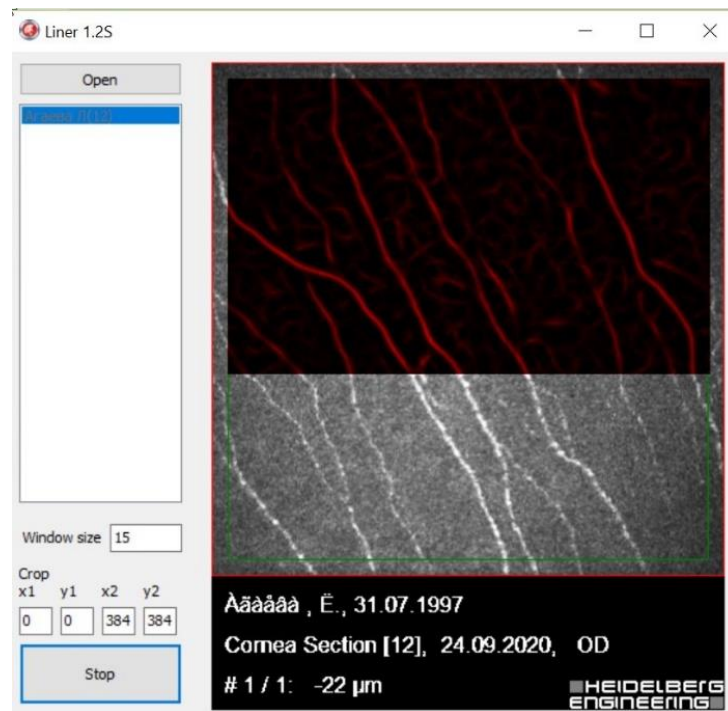


Рис. 3. Интерфейс программы Liner 1.2S в процессе обработки изображения.

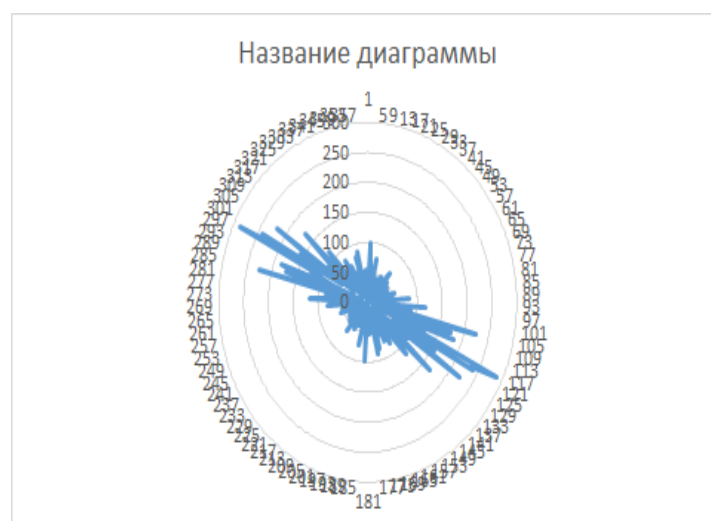


Рис. 4. Роза-диаграмма соответствующего изображения, отображающая направленность НВР.

Коэффициент K_{sym} выражает степени искажения, то есть отношения площадей диаграммы от направления самого длинного луча α по часовой или против часовой стрелки.

2.2.3. Методы статистического анализа данных

Анализ результатов собственных исследований был выполнен с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.21 x64 и пакета статистического анализа Microsoft Excel 2013. Статистическая обработка данных производилась с помощью непараметрических методов оценки, так как все выборки исследования не соответствовали нормальному распределению. Непараметрические данные были представлены в виде медиан и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Для сравнения выборок использовался U-критерий достоверности Манна-Уитни. Различие считалось достоверным при $p \leq 0,05$.

Для исследования взаимосвязи количественных признаков применяли непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена r . Корреляционную связь считали статистически значимой при $p \leq 0,05$. Для оценки тесноты, или силы, корреляционной связи использовали общепринятые критерии, согласно которым абсолютные значения $r < 0,3$ свидетельствуют о наличии слабой связи, значения r от 0,3 до 0,7 – о связи средней тесноты, значения $r > 0,7$ – о наличии высокой корреляционной связи.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Влияние COVID-19 на некоторые клинические проявления ПОУГ

3.1.1. Характеристика клинических групп

В связи с поставленной задачей – оценкой структурных изменений НВР у пациентов с ПОУГ, перенесших иммунологически подтвержденный COVID-19 – были сформированы подгруппы с верифицированным диагнозом глаукомы. При этом использована принятая в РФ клиническая классификация ПОУГ по Нестерову-Бунину.

По результатам статической периметрии у всех пациентов, кроме здоровых добровольцев в группе 3, была подтверждена стадия ПОУГ. Пациенты 1.1. и 1.2. подгрупп наблюдения имели начальную, развитую и далекозашедшую стадии заболевания.

В 1.1. подгруппе с I стадией глаукомы было 24,1% (7 глаза), со II стадией – 41,4% пациентов (12 глаз), с III стадией – 34,5% (10 глаз).

В 1.2. подгруппе I стадия была у 18,1% пациентов (6 глаз), II стадия – 36,4% пациентов (12 глаз), III стадия – 45,5% пациентов (15 глаз).

В основной группе 2 пациенты имели преимущественно II и III стадию глаукомы. У пациентов этой группы решение о хирургическом лечении принималось в случае отсутствия компенсации ВГД на максимальном медикаментозном режиме, при непереносимости всех или большинства гипотензивных препаратов.

В 2.1. подгруппе со II стадией глаукомы было 33,3% (5 глаз), с III стадией – 66,7% (10 глаз).

В 2.2. подгруппе со II стадией глаукомы было 40% (10 глаз), с III стадией – 60% (15 глаз).

3.2. Результаты исследования

3.2.1. Исследование контрольной группы

Описанные в литературе случаи поражения головного мозга и развития полинейропатии у пациентов, перенесших COVID-19, подтверждают нейротропность этой инфекции. Таким образом, можно предположить аналогичную тропность вируса и к нервной ткани переднего и заднего отрезка глаза.

Для решения поставленной задачи настоящего исследования и изучения влияния перенесенной инфекции COVID-19 на структурно-функциональные показатели у пациентов с ПОУГ, определение дальнейшего течения глаукомы и наличия возможного влияния инфекции на послеоперационный период у таких больных, необходимо было выяснить, способен ли вирус вызывать нейродегенеративные изменения переднего и заднего отрезка у офтальмологически здоровых лиц.

Характеристика основных исследуемых показателей контрольной 3-ей группы с указанием медиан и интерквартильного размаха продемонстрирована в табл. 2.

Таблица 2.

Средние показатели основных параметров контрольной группы.

Показатели	Группа 3
IOP _{cc} (мм.рт.ст.)	15,0 [9,3;20,6]
MD (dB)	0,52 [-0,9;0,8]
PSD (dB)	1,26 [1,05;1,59]
VFI (%)	98 [97;100]
Avg.RNFL(μm)	103,04 [98,32;110,05]
Rim area(mm ²)	1,54 [1,13;1,77]
Cup area(mm ²)	0,47 [0,22;0,64]
Avg.GCC(μm)	93,31 [89,8;97;12]

K_{LL}	2,64 [2,46;2,92]
K_{sym}	0,89 [0,86;0,93]
Количество макрофагов	12,5 [3,8;18,3]

В результате исследования пациентов контрольной группы, а именно при измерении роговично-компенсированного ВГД и проведении статической периметрии не было выявлено каких-либо патологических изменений. Все исследуемые показатели офтальмологически здоровых пациентов, перенесших COVID-19, соответствовали возрастной норме.

Совокупные результаты ранее проводившихся исследований о нейродегенеративном влиянии COVID-19 на нервную систему, в том числе на НВР, позволяют предположить, что COVID-19 может обладать нейродегенеративным действием на ганглиозные клетки сетчатки и волокна зрительного нерва.

С этой целью в контрольной группе здоровых лиц (имеющие в анамнезе COVID-19) была выполнена ОКТ. Средние показатели ОКТ (GCC, RNFL, Rim area и Cup area) соответствовали нормальным значениям. Прослеживалась характерная и зависящая от возраста динамика снижения толщины ГКС ($r=-0,672$; $p=0,005$) и СНВС ($r=-0,713$; $p=0,002$).

Отсутствие достоверных признаков нейропатии в заднем отрезке у здоровых, перенесших COVID-19, может объясняться разными сроками и степенями тяжести перенесенного заболевания. На сегодняшний день в литературе поражения глаза при COVID-19 описаны крайне недостаточно, еще меньше опубликовано случаев нейроофтальмологических проявлений у таких больных. Ни у одного из пациентов 3 группы не было клинических признаков офтальмоинфекции во время перенесенного COVID-19. Возможно, это обусловлено тем, что мы исключали больных, у которых был COVID-19 более чем 6 месяцев назад и неврологическое поражение не успело развиться, а также тем, что в подгруппах больных, переболевших

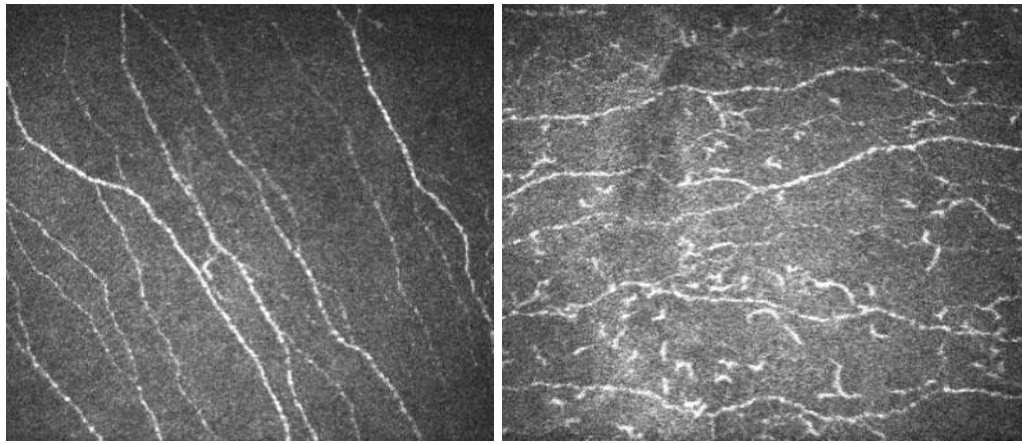
COVID-19 были как среднетяжелые случаи, так и случаи с легким течением. Возможно, изменения на ОКТ можно было бы наблюдать, если бы COVID-19 проявлялся более выраженной офтальмоневрологической симптоматикой (например, невритом зрительного нерва), либо при более долгом наблюдении.

Несмотря на отсутствие изменений по показателям уровня ВГД, компьютерной периметрии и ОКТ, использованный метод конфокальной микроскопии позволил выявить признаки роговичной нейродегенерации в 3 группе пациентов. Достоверная информация об изменениях в суббазальном слое НВР была получена благодаря проведению анализа конфокальных снимков и объективизации данных с помощью программного обеспечения Liner 1.2S.

За норму были приняты конфокальные изображения суббазального слоя НВР со следующими характеристиками: на снимках отмечается большое число волокон, НВР имеют достаточную толщину, параллельный и однонаправленный ход, наблюдалось их дихотомическое деление (*рис. 5А*).

Обследование здоровых лиц из группы 3, перенесших COVID-19, показало наличие патологических изменений структуры слоя НВР. Эти изменения на конфокальных снимках характеризовались уменьшением длины и диаметра НВР и нарушениями равномерности их хода. При этом нервные волокна имели «чёткообразную» структуру, наблюдалось деление волокна на отростки второго, третьего и более порядка. Отмечено увеличение количества макрофагов (клеток Лангерганса) (*рис. 5Б*).

Патологические изменения в суббазальном слое роговицы у добровольцев, перенесших COVID-19, свидетельствует о нейродегенеративном действии SARS-CoV-2 на НВР у лиц без фоновой офтальмопатологии.



А

Б

Рис. 5. А – конфокальное изображение НВР в норме; Б – конфокальное изображение НВР (пациент из группы контроля через 3 мес после перенесенного COVID-19).

С целью объективизации данных конфокальной микроскопии пациентов 3 группы были также проанализированы данные, полученные при обработке снимков в программном обеспечении Linc 1.2S. Оба показателя: коэффициент анизотропии ($K_{\Delta L}$) и коэффициент симметричности направленности (K_{sym}) отличались от нормальных значений ($K_{\Delta L}$ 2,64 [2,46;2,92], K_{sym} 0,89 [0,86;0,93]). За норму были приняты данные, полученные в ранее проведенном исследовании, где в группе здоровых лиц были получены следующие значения: $K_{\Delta L} = 3,71 \pm 1,40$; K_{sym} $0,9 \pm 0,15$ [Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. Вычисление коэффициентов анизотропии и симметричности направленности нервов роговицы на основе автоматизированного распознавания цифровых конфокальных изображений. *Медицинская техника* 2015; 3:23-25].

Описанные выше дегенеративные изменения нервных волокон у этих пациентов, по всей вероятности, были вызваны перенесенной коронавирусной инфекцией, что подтверждает тропность вируса к нервной ткани глаза. Примечательным является значительное увеличение количества

макрофагов (12,5 [3,8;18,3]), что также подтверждает воспалительный генез указанных изменений.

Мы не исследовали связь между характером количественных и качественных изменений НВР и тяжестью перенесенной инфекции. Исследование проводилось, как правило, через 3 месяца после болезни, вследствие чего статистический анализ не был бы показателен.

Некоторым пациентам 3 группы (здоровые лица, переболевшие COVID-19) удалось выполнить исследование на более поздних сроках наблюдения (от 3 до 6 месяцев). Полученные результаты позволили отметить увеличение количества НВР, наблюдалось также их утолщение и восстановление параллельного хода НВР (рис. 6).

Такие изменения косвенно могут свидетельствовать о возможной регенераторной способности НВР в ранние сроки после перенесённой болезни. Кроме того, при количественной оценке хода и структуры НВР отмечено восстановление коэффициента K_{DL} и K_{sym} .

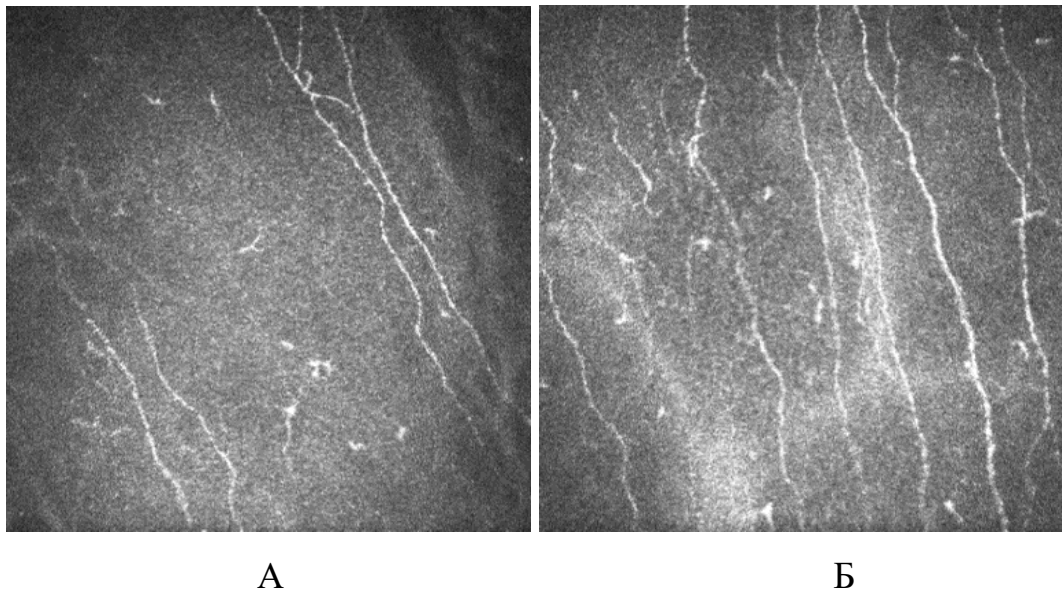


Рис. 6. А – конфокальное изображение НВР (пациент из группы контроля через 3 мес после перенесенного COVID-19); Б – конфокальное изображение

НВР (пациент из группы контроля через 5 мес после перенесенного COVID-19).

В *табл. 3* представлены медианы и интерквартильный размах коэффициентов анизотропии и симметричности направленности НВР, полученные при обработке конфокальных снимков здоровых, перенесших COVID-19, в различных возрастных группах.

Таблица 3.

Показатели коэффициента $K_{\Delta L}$ и K_{sym} в разных возрастных группах.

Показатель	Возраст (годы)		
	27-45	45-54	55-66
$K_{\Delta L}$	2,86 [2,48;3,15]	2,67 [2,39;2,82]	2,56 [2,24;2,89]
K_{sym}	0,86 [0,85;0,89]	0,89 [0,88;0,91]	0,94 [0,91;0,96]

Следует отметить, что у пациентов более старшего возраста отмечено снижение количества НВР и увеличение их извитости по сравнению с более молодыми. Коэффициент $K_{\Delta L}$ закономерно снижается в среднем от 2,86 в возрастной группе 27-45 лет до 2,56 у пожилых лиц, а коэффициент K_{sym} увеличивается в среднем от 0,86 до 0,94 в соответствующих возрастных группах (*рис. 7*).

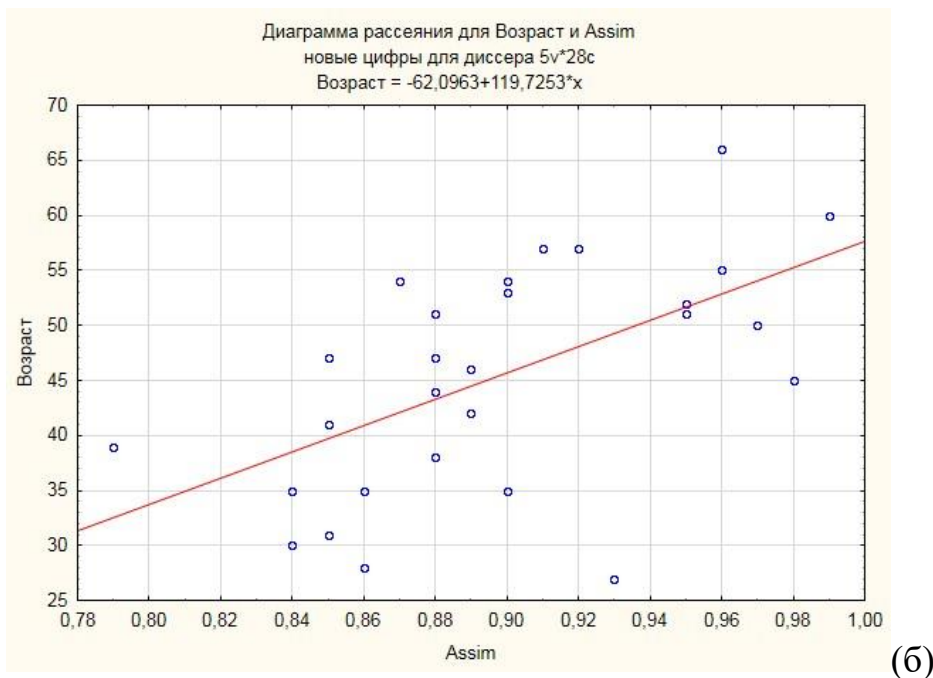
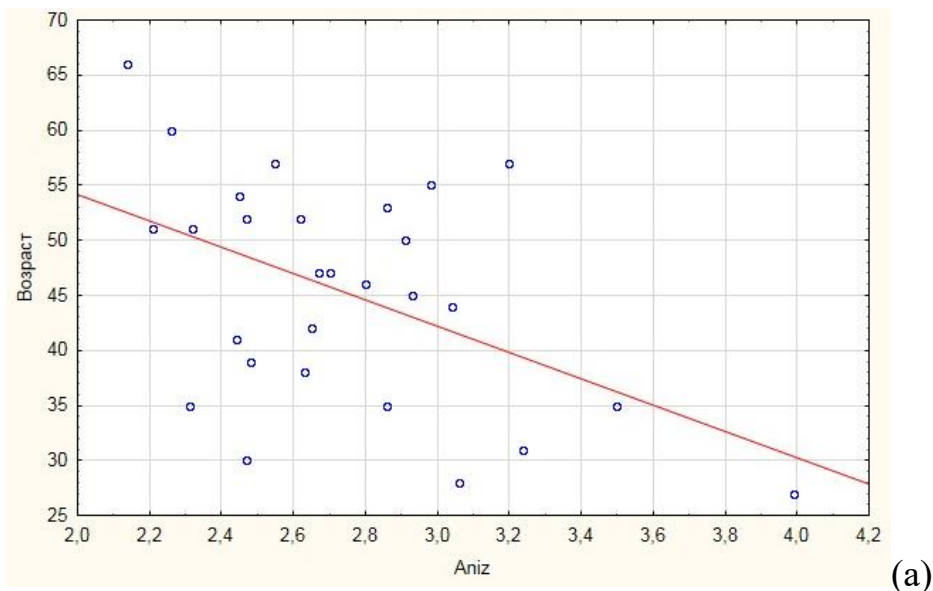


Рис. 7. Графическое отображение зависимости коэффициентов K_{AL} (а) и K_{sym} (б) от возраста у пациентов группы 3.

Это подтверждается при корреляционном анализе по методу Спирмана, где обнаружена отрицательная корреляционная связь по K_{AL} ($r=-0,462$; $p<0,05$), и положительная по K_{sym} ($r=0,595$; $p<0,05$).

Данное наблюдение может быть связано как с непосредственным нейродегенеративным воздействием самого коронавируса, так и общими инволюционными процессами, происходящими в организме.

3.2.2. Результаты исследований не оперированных пациентов с ПОУГ.

Учитывая, что коронавирусная инфекция при проникновении в организм, в том числе и ткани глаза, может обладать некой нейротропной активностью, что было выявлено у офтальмологически здоровых лиц, предполагается, что у пациентов с уже имеющейся глаукомной оптической нейропатией этот вирус может усугублять течение глаукомного процесса в виде ухудшения структурно-функциональных показателей.

С этой целью были проанализированы подгруппа 1.1. (ПОУГ I-III стадий, перенесших COVID-19; 15 больных, 29 глаз); и подгруппа 1.2. (пациенты с ПОУГ I-III стадий, не болевшие COVID-19; 17 больных, 33 глаза). Во всех случаях наличие или отсутствие COVID-19 в анамнезе подтверждалось результатом проведенной ранее ПЦР.

В нашем исследовании у всех пациентов двух подгрупп был проведен ретроспективный анализ основных структурно-функциональных показателей, характеризующих течение глаукомного процесса у пациентов с ПОУГ в доковидный период и в период пандемии, а именно уровень роговично-компенсированного ВГД, данные ОКТ ДЗН и сетчатки и компьютерной периметрии.

Характеристика основных исследуемых показателей подгруппы 1.1. в динамике с указанием медиан, интерквартильного размаха и U-критерия достоверности Манна-Уитни продемонстрирована в *табл. 4*.

Таблица 4.

Динамика показателей уровня ВГД, ОКТ ДЗН и сетчатки и компьютерной периметрии подгруппы 1.1. до и после перенесенной COVID-19.

Показатели	До пандемии	После перенесенной COVID-19	U-критерий Манна-Уитни
------------	-------------	-----------------------------	------------------------

IOP _{cc} (мм.рт.ст.)	14,8 [8,1;18,1]	22,2 [17,6;24,6]	p=0,015*
MD (dB)	-8,17 [-10,20;-5,89]	-9,86 [-11,43;-4,15]	p=0,898
PSD (dB)	6,46 [3,92;8,79]	4,12 [2,89;7,31]	p=0,609
VFI (%)	85 [82;91]	89 [85;93]	p=0,406
Avg.RNFL(μm)	82,53 [65,63;83,51]	79,04 [68,14;89,84]	p=0,973
Rim area(mm ²)	0,78 [0,63;0,89]	0,76 [0,61;1,09]	p=0,961
Cup area(mm ²)	0,74 [0,7;0,94]	0,83 [0,69;0,93]	p=0,798
Avg.GCC(μm)	72,21 [62,57;80,31]	70,59 [59,88;82,02]	p=0,898

*Достоверность считается значимой при $p \leq 0,05$.

В результате ретроспективного анализа медицинских карт пациентов, перенесших COVID-19, была выявлена статистически достоверная тенденция к субкомпенсации уровня ВГД в постковидном периоде ($p=0,015$) (рис.8).

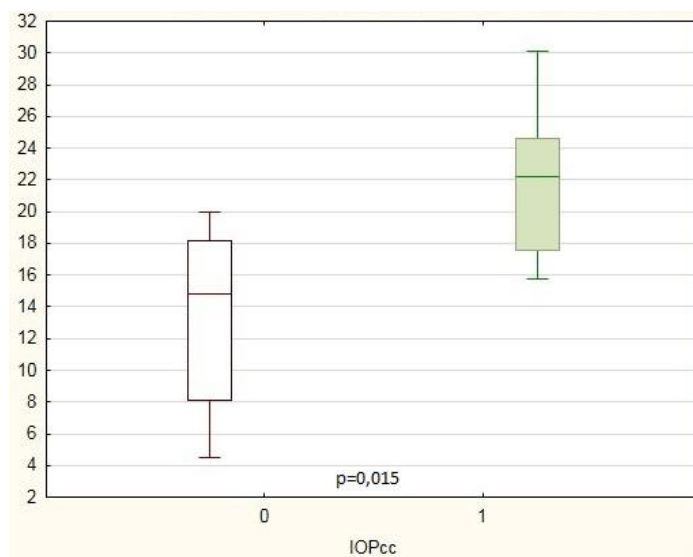


Рис. 8. Динамика уровня ВГД у пациентов подгруппы 1.1. до пандемии и после перенесенной COVID-19.

Все показатели компьютерной периметрии и ОКТ ДЗН и сетчатки соответствовали стадии ГОН. Однако отрицательной динамики после перенесенной COVID-19 в отношении прогрессирования ГОН по данным

компьютерной периметрии и ОКТ ДЗН и сетчатки у этих пациентов выявлено не было.

В подгруппе 1.2. (не болевшие COVID-19) также была проведена оценка течения глаукомного процесса в динамике до начала и в период пандемии по показателям уровня ВГД, компьютерной периметрии и ОКТ ДЗН и сетчатки.

Характеристика основных исследуемых показателей подгруппы 1.2. в динамике с указанием медиан, интерквартильного размаха и U-критерия достоверности Манна-Уитни продемонстрирована в *табл. 5*.

Таблица 5.

Динамика показателей уровня ВГД, ОКТ ДЗН и сетчатки и компьютерной периметрии пациентов подгруппы 1.2. до начала и в период пандемии.

Показатели	До пандемии	После начала пандемии	U-критерий Манна-Уитни
IOP _{cc} (мм.рт.ст.)	15,5 [9,4;19,5]	21,4 [18,3;23,7]	p=0,0268*
MD (dB)	-6,52 [-10,91;-3,70]	-7,86 [-10,09;-4,8]	p=0,943
PSD (dB)	7,73 [3,69;9,79]	6,65 [4,37;9,96]	p=0,520
VFI (%)	84[80;92]	86 [79;90]	p=0,886
Avg.RNFL(μm)	84,77 [62,89;87,5]	81,52 [55,51;86,04]	p=0,720
Rim area(mm ²)	0,76 [0,49;0,8]	0,62 [0,55;0,97]	p=0,520
Cup area(mm ²)	0,69 [0,5;0,91]	0,82 [0,57;0,94]	p=0,943
Avg.GCC(μm)	74,89 [55;09;78,12]	75,22 [59,68;89,41]	p=0,720

*Достоверность считается значимой при p≤0,05.

В подгруппе пациентов с ПОУГ, не болевших COVID-19 (подгруппа 1.2.), в период пандемии отмечались более высокие цифры ВГД по сравнению показателями в доковидный период. Средние значения ВГД

статистически достоверно отличались при оценке в динамике ($p=0,0268$) (рис. 9). В целом у пациентов подгруппы 1.2. так же как и в подгруппе 1.1. была тенденция к субкомпенсации ВГД. Необходимо отметить, что степень нарушения компенсации ВГД в подгруппе 1.1. была значительнее.

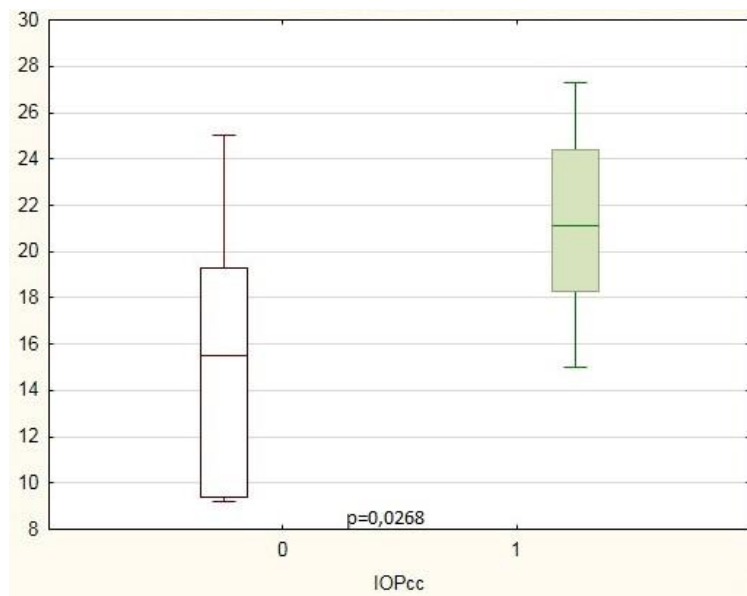


Рис. 9. Динамика уровня ВГД у пациентов подгруппы 1.2. до и в период пандемии коронавирусной инфекции.

При оценке результатов статической периметрии у этих пациентов были выявлены закономерные, типичные признаки нарушения зрительных функций по типу глаукомных (например, расширение слепого пятна, диффузное снижение светочувствительности, верхняя дугообразная скотома, назальная ступенька и т.д.). Анализ динамики показателей компьютерной периметрии в подгруппе пациентов с ПОУГ, не болевших COVID-19, не показала статистически достоверного различия по показателям MD ($p=0,943$), PSD ($p=0,520$) и VFI ($p=0,886$).

У всех пациентов с глаукомой, входивших в 1.2. подгруппу (пациенты с ПОУГ, не болевшие COVID-19), проведенная ОКТ выявила типичные признаки нейропатии сетчатки и ДЗН, выражавшиеся в уменьшении толщины ГКС и СНВС, снижении площади нейроретинального пояса и увеличении площади экскавации. Эти изменения достоверно коррелировали

со стадией глаукомы (соответственно, $r=-0,804$, $p<0,001$; $r=-0,795$, $p<0,001$; $r=-0,635$, $p<0,005$; $r=-0,693$, $p<0,05$ соответственно), наибольшее снижение указанных показателей наблюдалось у пациентов с далекозашедшей стадией глаукомы.

Статистически достоверного различия в показателях толщины ГКС ($p=0,720$), СНВС ($p=0,520$), площади нейроретинального пояска ($p=0,943$) и экскавации ($p=0,720$) в период до и после начала пандемии выявлено не было.

Отрицательная динамика уровня ВГД в сторону субкомпенсации у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, может косвенно свидетельствовать о влиянии COVID-19 на течение глаукомного процесса в сторону прогрессирования.

Однако следует иметь ввиду, что в период пандемии была значительно ограничена плановая медицинская помощь, пациенты были вынуждены воздержаться от посещения врача-офтальмолога. Кроме того, была нарушена комплаентность, так как возможность покупки гипотензивных препаратов также сократилась из-за эпидемиологических ограничений передвижения населения. Помимо вышеуказанных причин, нельзя исключать тот факт, что пациенты, переболевшие в той или иной форме COVID-19, проходили определенный период реабилитации по основному состоянию, откладывая при этом посещение офтальмолога даже при появлении возможности записи на плановый прием. В связи с этим значительно снизился контроль за течением заболевания и повысился риск прогрессирования и декомпенсации глаукомного процесса.

Данную гипотезу подтверждает наличие отрицательной динамики по уровню ВГД в подгруппе пациентов, не болевших COVID-19, то есть фактор заболевания не мог повлиять на полученный результат. Соответственно при восстановлении комплаентности у пациентов обеих подгрупп ожидается стабилизация глаукомного процесса.

Прогрессирование ГОН у пациентов с глаукомой в условиях пандемии было ожидаемо в связи с эпидемиологической ситуацией, нарушением комплаентности и режима мониторинга. Однако отсутствие в нашем исследовании аналогичных результатов в сторону прогрессирования ГОН в динамике по показателям компьютерной периметрии и ОКТ ДЗН и сетчатки в обеих подгруппах говорит о том, что эти изменения еще не успели проявиться, так как процесс апоптоза нервной ткани развивается с некоторой задержкой после нарушения компенсации ВГД.

Также считается, что глаукому можно рассматривать не только как заболевание глаз, которое приводит к специфической оптической нейропатии, но и как более сложный нейродегенеративный процесс, затрагивающий в том числе и передний отрезок глаза. Это дает основание провести параллель между ГОН и изменениями НВР, в частности суббазального слоя.

В связи с этим в качестве дополнительного метода исследования у этих пациентов применялся метод конфокальной микроскопии суббазального слоя нервных волокон роговицы. Анализ состояния НВР на конфокальных снимках пациентов с ПОУГ, не болевших COVID-19, разных стадий и результаты обработки полученных данных в программном обеспечении сравнивались с условной возрастной нормой.

По результатам конфокальной микроскопии в подгруппе 1.2. (пациенты с ПОУГ, не болевшие COVID-19) на снимках были выявлены значительные изменения в суббазальном слое НВР, что выражалось значительным уменьшением их количества, истончением, извитостью, прерывистость хода, нарушением дихотомического деления (*рис. 10*).

Показатели, полученные при обработке конфокальных снимков и данных с использованием программного обеспечения, резко отличались от возрастной нормы: средние показатели K_{AL} был значительно снижен у пациентов с ПОУГ

При анализе конфокальных снимков отмечалось снижение количества макрофагов по мере увеличения стадии глаукомы, однако достоверной корреляционной связи этих признаков не выявлено.

У пациентов с ПОУГ на конфокальных снимках отмечалось снижение количества НВР, уменьшение их толщины, увеличение извитости, нарушение дихотомичного деления НВР, при этом данные изменения нарастали по мере увеличения стадии глаукомной оптической нейропатии.

В подгруппе 1.2. коэффициент анизотропии направленности уменьшался, а коэффициент симметричности направленности увеличивался по мере прогрессирования стадии ГОН (рис.11). Это подтверждается при корреляционном анализе по методу Спирмана, где обнаружена отрицательная корреляционная связь по $K_{\Delta L}$ ($r=-0,451$; $p<0,05$), и положительная по K_{sym} ($r=0,521$; $p<0,05$).

То есть наличие глаукомы в анамнезе является усугубляющим фактором риска развития патологических нейродегенеративных изменений в суббазальном слое НВР, при этом выраженность этих изменений зависит от стадии ГОН. Такой вывод подтверждает результаты ранее проведенного исследования [11].

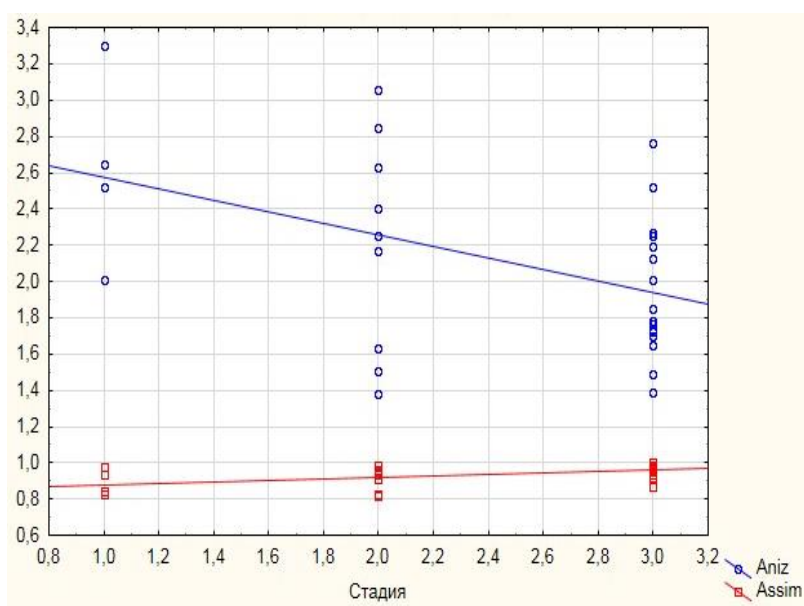


Рис. 11. Графическое отображение зависимости коэффициентов $K_{\Delta L}$ и K_{sym} от стадии у пациентов подгруппы 1.2.

При анализе взаимосвязи нейродегенеративных изменений в переднем и заднем отрезке глаза такая взаимосвязь была выявлена между показателями конфокальной микроскопии и ОКТ. Положительная корреляционная связь средней силы наблюдалась между СНВС и $K_{\Delta L}$ ($r=0,659$; $p=0,009$).

Также наблюдалась прямая корреляция, но меньшей силы, между ГКС и $K_{\Delta L}$ ($r=0,415$; $p=0,05$).

Такие результаты статистического анализа говорят о сопоставимости результатов двух исследований (ОКТ и конфокальной микроскопии) в развитии нейродегенеративного процесса у пациентов с ПОУГ не только в заднем отрезке глаза, но и в роговице.

Для более объективной оценки изменений в суббазальном слое НВР у пациентов с ПОУГ был проведен дополнительный анализ конфокальных снимков и данных, полученных при их обработке в программном обеспечении, у пациентов только с I стадией глаукомы.

На конфокальных снимках роговицы пациентов I стадии наблюдалось снижение количества нервных волокон, истончение, извитость, нарушение дихотомичности деления, нарушение однонаправленности хода, увеличение количества макрофагов (*рис.12*).

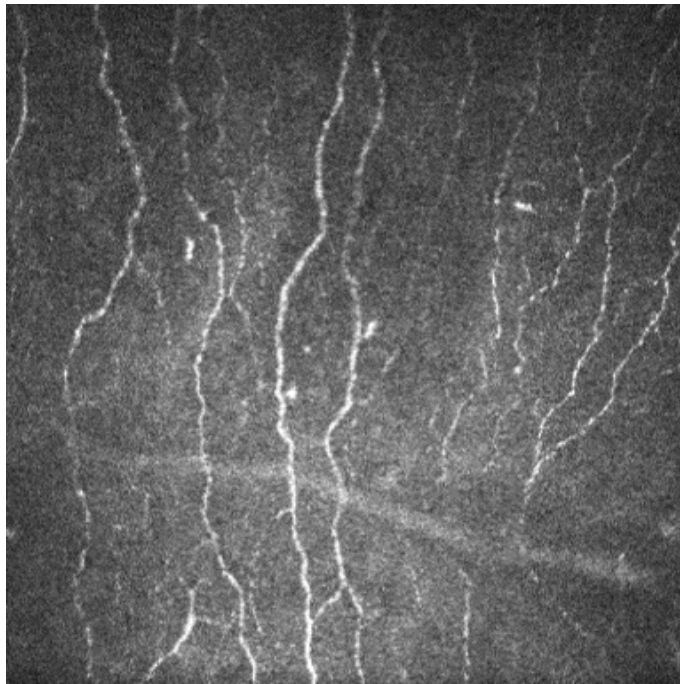


Рис. 12. Конфокальное изображение НВР пациента с I стадией глаукомы.

При сравнении результатов обработки снимков этих пациентов со значениями, принятыми за норму, обнаружено, что показатель K_{AL} был снижен, а K_{sym} соответственно увеличен (табл. 6).

Наличие признаков нейродегенеративных изменений в НВР у пациентов с установленной I стадией глаукомы позволяет рассмотреть оценку конфокальных снимков пациентов с подозрением на глаукому как один из методов в комплексном подходе к диагностике ПОУГ.

Таблица 6.

Медианы и интерквартильный размах по основным параметрам конфокальной микроскопии.

Показатели	I стадия глаукомы в подгруппе 1.2.
K_{AL}	2,7

	[2;2,8]
K_{sym}	0,95 [0,93;0,97]
Количество макрофагов	6 [2,5;10]

Анализ результатов обработки конфокальных снимков подгрупп 1.1. и 1.2. показал наличие патологических изменений в суббазальном слое НВР роговицы: в обеих подгруппах на конфокальных снимках отмечено снижение количества нервных волокон, их выраженная извитость, истончение, нарушение дихотомичности в сравнении со снимками здоровых, принятых за норму (рис. 13).

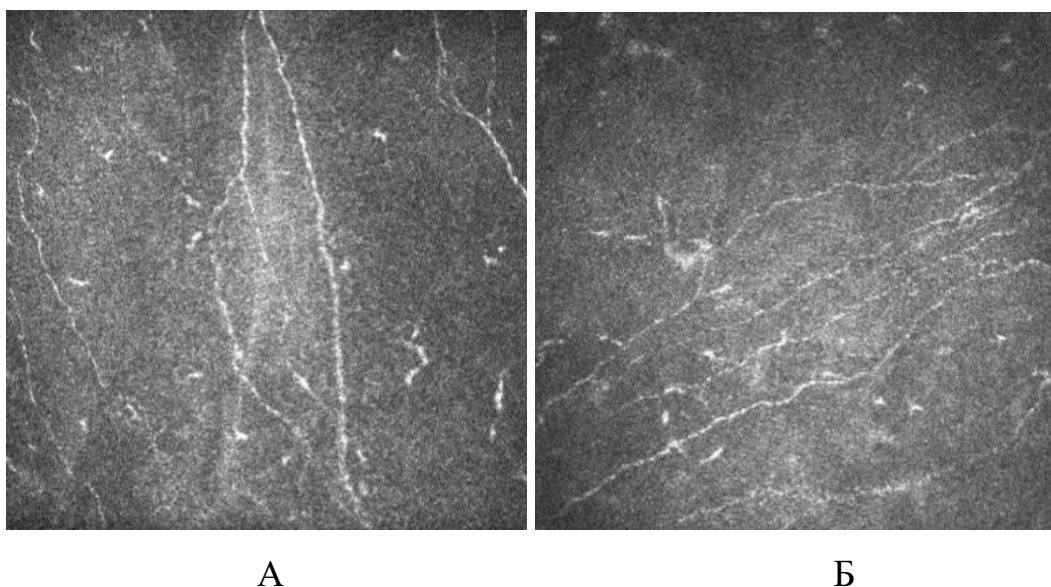


Рис.13. Конфокальные изображения НВР: А – подгруппа 1.1., Б – подгруппа 1.2.

Статистическая обработка данных для независимых выборок с помощью U-критерия Манна-Уитни не выявила достоверных различий по показателям K_{DL} и K_{sym} , количеству макрофагов в исследуемых подгруппах.

Более того, коэффициент достоверности был гораздо выше статистически значимого (табл. 7).

Таблица 7.

Характеристика подгрупп 1.1. и 1.2. с указанием медиан, интерквартильного размаха и U-критерия Манна-Уитни по результатам конфокальной микроскопии.

Показатели	Подгруппа 1.1.	Подгруппа 1.2.	U-критерий Манна-Уитни
K_{DL}	2,1 [1,9;2,6]	2,2 [2;2,7]	0,892
K_{sym}	0,95 [0,9;0,96]	0,94 [0,9;0,97]	0,094
Количество макрофагов	6,0 [0;10,0]	5 [2;11,8]	0,094

* Достоверность считается значимой при $p \leq 0,05$.

Ранее при сравнении подгрупп здоровых и пациентов с ПОУГ был продемонстрирован характер нейродегенеративного влияния глаукомы на суббазальное нервное сплетение роговицы. Поэтому при проведении анализа результатов статистической обработки данных рассматриваемых подгрупп (пациенты с ПОУГ, болевшие и не болевшие COVID-19) мы учитывали тот факт, что основной причиной низких показателей длины и извитости у таких пациентов является глаукома. Однако наличие нейродегенеративного влияния COVID-19 на НВР у офтальмологически здоровых добровольцев нашего исследования дает возможность предположить, что COVID-19 все же может усугублять существующую при глаукоме нейродегенерацию роговицы.

Особенно важно отметить, что в обе подгруппы были отобраны пациенты с глаукомой разных стадий, что в основном и определяло различие в показателях состояния НВР.

По-видимому, наличие существующих нейродегенеративных изменений НВР у пациентов с глаукомой не позволяет выявить дополнительное, усугубляющее нейропатию влияние COVID-19 на НВР. Таким образом, чем выше стадия глаукомы и чем более низкие исходные показатели извитости и симметричности НВР, тем сложнее увидеть на этом фоне усиление нейродегенерации, вызванное COVID-19. Некоторые конфокальные снимки пациентов с ПОУГ, не перенесших в анамнезе COVID-19, имели даже более высокие показатели состояния НВР по сравнению с пациентами сравниваемой подгруппы.

3.2.3. Результаты исследований оперированных пациентов с ПОУГ.

Любые хирургические вмешательства, в том числе антиглаукомные операции, предполагают риск возникновения тех или иных осложнений, частота и характер которых зависит от множества факторов. В данном исследовании в качестве фактора, который мог повлиять на течение раннего послеоперационного периода после АГО, мы рассматривали наличие перенесенного COVID-19 в анамнезе.

В зависимости от наличия в анамнезе перенесенного COVID-19 из пациентов с показаниями к АГО были сформированы две подгруппы: подгруппа 2.1. из больных, перенесших COVID-19 (15 пациентов, 15 глаз), подгруппа 2.2. из больных без COVID-19 в анамнезе (25 пациентов, 25 глаз).

Пациенты обеих подгрупп были с развитой или далеко зашедшей стадиями глаукомы, следовательно, длительность заболевания и местной гипотензивной терапии была сравнительно выше, чем у пациентов с начальной стадией.

Из всех пациентов, отобранных для данного исследования, 9 пациентам (20% случаев) была выполнена СТЭ, 31 пациенту (80% случаев) была выполнена НГСЭ.

Во всех случаях проведения НГСЭ через месяц после хирургического вмешательства всем пациентам была проведена лазерная десцеметогониопунктура для пролонгации гипотензивного эффекта операции. При наличии признаков раннего избыточного рубцевания в зоне фильтрации десцеметогониопунктуру проводили в более ранние сроки с той же целью.

Одним из значимых факторов, который может влиять на развитие интра- и послеоперационных осложнений, является высокий уровень ВГД перед хирургическим вмешательством. В нашем исследовании уровень офтальмотонуса до операции был не компенсирован в обеих группах и

составлял по подгруппам 27,8 [24,1;30,5] и 26,6 [21,2;31,9] мм рт.ст., соответственно.

К ранним послеоперационным осложнениям (до 7 дней) мы относили гифему, синдром мелкой передней камеры, ЦХО, наружную фильтрацию ВГД, офтальмогипертензию вследствие раннего послеоперационного рубцевания тканей в области зоны хирургического вмешательства, блокада зоны хирургического вмешательства корнем радужки, явления переднего пластического увеита, избыточную васкуляризацию фильтрационной подушки. Частота развития осложнений в подгруппах 2.1. и 2.2. (пациенты с COVID-19 в анамнезе и без нее, перенесшие плановую АГО) представлена в *табл. 8* и наглядно продемонстрирована на *рис.14*.

Таблица 8. Частота основных осложнений по подгруппам.

Группы	Частота осложнений, %			
	ЦХО	Гифема	Гипертензия	Локальная гиперемия
Подгруппа 2.1.	6,7	13,3	26,7	33,3
Подгруппа 2.2.	8,0	12,0	24,0	28,0
	p=0,854	p=0,142	p=0,09	p=0,27

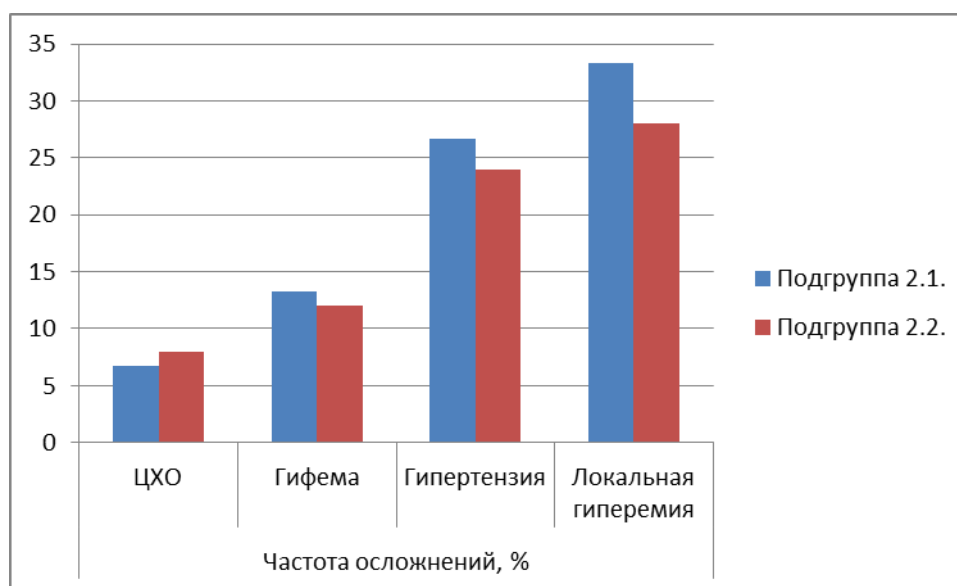


Рис. 14. Частота основных осложнений по группам.

Через 7 дней после АГО средний уровень офтальмотонуса по подгруппам был 10,2 [8,5;15,5] и 12,3 [8,9;17,1] мм. рт.ст., соответственно.

Оценку фильтрационной подушки в послеоперационном периоде проводили по Вюрцбургской клинко-морфологической классификации фильтрационных подушек (WBCS) по следующим критериям:

- васкуляризация конъюнктивы;
- штопорообразно извитые сосуды;
- инкапсуляция фильтрационной подушки;
- конъюнктивальные микрокисты.

В раннем послеоперационном периоде при повышении офтальмотонуса, когда уровень ВГД не соответствовал целевым значениям стадии глаукомы, предпринимали ряд мер по его нормализации. Конъюнктивально-склеральное или склеро-склеральное сращение было показанием для проведения субконъюнктивального и/или субсклерального нидлинга, при невозможности проведения нидлинга или его неэффективности возобновляли гипотензивную терапию. Нидлинг входит в стандарт специализированной медицинской помощи больным с глаукомой, утвержденный приказом МЗиСР РФ от 21.05.07 №350, под №А16.26.117. Эта манипуляция представляет собой ревизию фильтрационной подушки инъекционной иглой, улучшающую отток ВГЖ в результате механического разделения сформировавшихся сращений.

У 7 пациентов (70%) с признаками раннего избыточного рубцевания потребовалось проведение нидлинга. В подгруппе 2.1. троим пациентам был выполнен успешный нидлинг (офтальмогипертензия переходила в нормотонию сразу после процедуры), однако при повторном осмотре на 7 день после операции у одного пациента также были признаки конъюнктивально-склерального сращения, что потребовало выполнения повторного нидлинга.

В контрольной подгруппе 2.2. 4-м пациентам потребовалось выполнение нидлинга в раннем послеоперационном периоде, во всех случаях манипуляция была успешной (была достигнута нормотония), при осмотре на 7 день после операции повторного нидлинга не потребовалось.

У троих пациентов обеих подгрупп повышение ВГД в послеоперационном периоде было связано с блокадой угла передней камеры в зоне вмешательства корнем радужки. В таких случаях проводили лазерную реконструктивную иридопластику (иридосинехиолизис), после чего эвакуация ВГЖ через вновь созданный путь оттока восстанавливалась.

В подгруппах не было выявлено статистически достоверной разницы в частоте развития ранних послеоперационных осложнений: локальной гиперемии ($p=0,27$), избыточного раннего послеоперационного рубцевания и связанной с ним офтальмогипертензии ($p=0,09$), ЦХО ($p=0,854$) и гифемы ($p=0,142$). Отсутствие различий в частоте развития гиперемии и раннего рубцового ответа можно объяснить наличием у пациентов, перенесших COVID-19, затяжного постковидного синдрома. Из литературы известно, что у таких пациентов во время заболевания происходит чрезмерный выброс воспалительных цитокинов, известный как «цитокиновый шторм», который в дальнейшем компенсаторно приводит к постинфекционной иммуносупрессии. Однако следует иметь в виду, что большая часть осложнений у основной группы пациентов, перенесших COVID-19, приходится именно на офтальмогипертензию (у каждого 4-го пациента было отмечено повышение ВГД) и локальную гиперемию в зоне хирургического доступа (*рис.15*), что требовало выполнения дополнительных мер по нормализации офтальмотонуса. Это не исключает возможности избыточной выработки провоспалительных факторов в ответ на хирургическое вмешательство и развития асептического воспаления у этих больных.

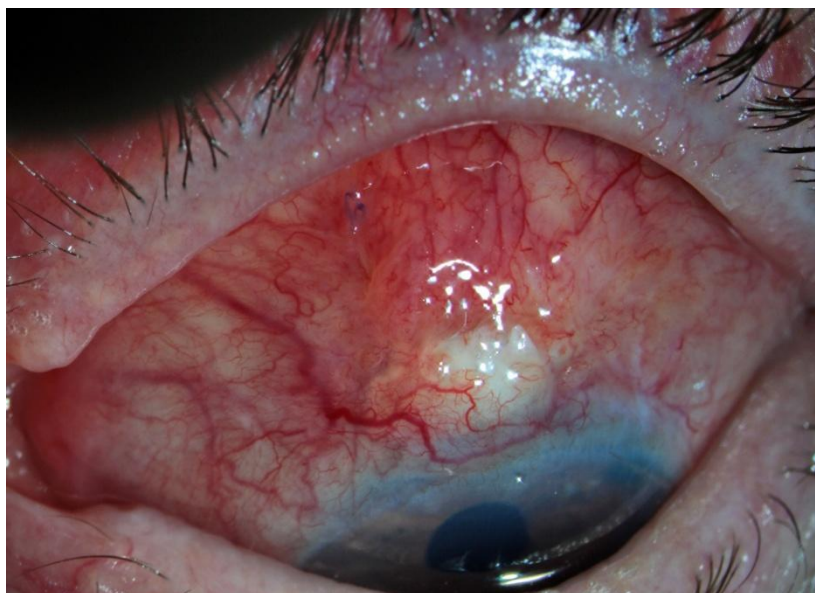


Рис. 15. Типичная картина асептического воспаления в зоне хирургического вмешательства.

ЦХО, синдром мелкой передней камеры с типичной для этого осложнения клинической картиной у пациентов обеих групп заняло небольшой процент случаев: 6,7 и 9,4% соответственно. Все пациенты данного исследования имели некомпенсированный уровень офтальмотонуса в предоперационном периоде. В патогенезе возникновения рассматриваемого осложнения важную роль играет резкий перепад ВГД во время хирургического вмешательства. Однако в данном случае нужно учитывать тот факт, что подавляющему большинству пациентов была выполнена НГСЭ, которая, в отличие от операции проникающего типа, не предполагает прямого сообщения передней камеры с подконъюнктивальным пространством, что снижет риск развития ЦХО.

Геморрагические осложнения в виде гифем у пациентов обеих подгрупп встречались в небольшом проценте случаев: 8,3 и 10,9%, соответственно. Гифемой считали наличие крови или форменных элементов крови в передней камере. В подгруппе 2.1. незначительная доля гифем может быть объяснена коагулопатией у этих пациентов в постковидном периоде, которая характеризуется гиперкоагуляцией, повышенным

тромбообразованием и гиперфибриногенемией. В дополнение к вышеизложенному следует сказать, что образование гифемы характерно в основном для операций проникающего типа, что подтвердилось в нашем исследовании: большей части пациентов с гифемой в обеих подгруппах была выполнена СТЭ.

Для получения информации о влиянии COVID-19 на течение глаукомы у этих пациентов, через месяц после АГО в подгруппах 2.1. и 2.2. были проанализированы данные компьютерной периметрии, ОКТ диска зрительного нерва и сетчатки, уровня ВГД, а также дополнительно были оценены результаты конфокальной микроскопии роговицы. Средние показатели исследований сравниваемых подгрупп представлены в *табл. 9.*

Таблица 9.

Средние показатели исследований по подгруппам.

Показатели	Подгруппа 2.1.	Подгруппа 2.2.	U-критерий Манна- Уитни
IOP _{cc} (мм.рт.ст.)	18,1 [10,2;22,2]	16,0 [12,6;20,3]	p=0,729
MD (dB)	-12,62 [-15,86;-7,19]	-10,78 [-14,37;-5,42]	p=0,378
PSD (dB)	10,93 [5,25;12,53]	9,03 [5,35;11,31]	p=0,837
VFI (%)	74 [69;82]	73 [68;79]	p=0,482
Avg.RNFL(μm)	62,74 [58,27;70,62]	65,49 [60,58;72,61]	p=0,296
Rim area(mm ²)	0,46 [0,24;0,67]	0,55 [0,39;0,61]	p=0,884
Cup area(mm ²)	1,22 [0,88;1,54]	1,13 [0,83;1,39]	p=0,381
Avg.GCC(μm)	58,87 [52,83;68,56]	61,39 [52,56;70,17]	p=0,953
K_{LL}	2,0 [1,6;2,3]	1,8 [1,7;2,3]	0,852
K_{sym}	1,0 [0,9;1,0]	0,94 [0,9;0,97]	0,755
Количество	0 [0;7,5]	3 [0;7,5]	0,852

макрофагов			
------------	--	--	--

*Достоверность считается значимой при $p \leq 0,05$.

Пациенты обеих подгрупп были компенсированы по уровню ВГД на момент осмотра через месяц после АГО, некоторым из них в послеоперационном периоде была назначена медикаментозная гипотензивная терапия ввиду нарастания гипертензии и развития рубцовых сращений в зоне хирургического вмешательства. Статистически достоверных различий по уровню ВГД в подгруппах 2.1. и 2.2. не выявлено.

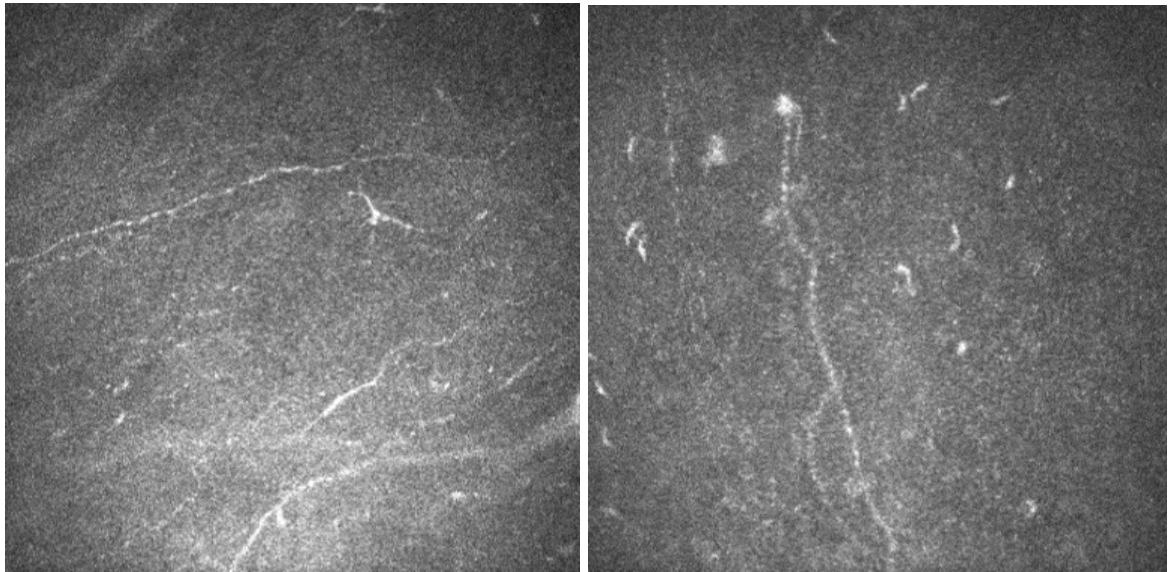
Показатели компьютерной периметрии (MD, PSD и VFI) всех пациентов обеих подгрупп были значительно снижены и соответствовали II и III стадии ГОН. Однако статистически значимых различий в подгруппах наблюдения не было выявлено.

По результатам ОКТ ДЗН и сетчатки показатели толщины СНВС и ГКС, площади НРП и экскавации в обеих подгруппах были закономерно низкими. Статистически значимых достоверных различий между подгруппами обнаружено не было.

При проведении конфокальной микроскопии в обеих подгруппах также наблюдалась патологически измененная конфокальная картина: количество НВР на снимках было резко уменьшено либо же они практически отсутствовали, наблюдалось выраженное истончение, извитость, был нарушен однонаправленный и параллельный ход волокон (*рис. 16*).

Показатели, здоровых лиц, которые были приняты за норму, превышают аналогичные показатели, полученные у оперированных больных в подгруппах 2.1. и 2.2., почти в 2 раза. НВР у этих пациентов были более грубо измененными также по сравнению с подгруппами не оперированных.

Сравнительный анализ подгрупп 2.1. и 2.2., оперированных по поводу глаукомы пациентов, показал аналогичную картину конфокальных снимков по всем показателям (*табл. 9*).



А

Б

Рис. 16. Конфокальное изображение НВР: А – подгруппа 2.1., Б – подгруппа 2.2.

Обе подгруппы практически не отличались друг от друга по всем параметрам: количеству макрофагов, K_{AL} и K_{sym} .

При корреляционном анализе по Спирману у всех оперированных пациентов была выявлена статистически достоверная положительная связь средней силы показателей K_{AL} ($r=0,691$; $p=0,005$) и K_{sym} ($r=0,563$; $p=0,001$) с длительностью глаукомы с момента постановки диагноза и начала медикаментозной терапии. То есть усиление роговичной нейропатии у таких пациентов также может быть связано с прогрессированием глаукомной оптической нейропатии, как это было выявлено у не оперированных пациентов. Однако такой же корреляции со стадией глаукомы не было получено, что может быть связано с тем, что в нашем исследовании оперированные пациенты были только с II и III стадиями.

Таким образом, наличие у пациентов подгрупп 2.1. и 2.2. периода дооперационной декомпенсации ВГД, которая в свою очередь провоцирует прогрессирование ГОН, более выраженные структурно-функциональные

изменения по результатам обследований, чем у не оперированных пациентов, не позволяют дифференцировать возможные изменения в течении глаукомного процесса, вызванные COVID-19, у оперированных пациентов.

Результаты конфокальной микроскопии оперированных и не оперированных пациентов с ПОУГ.

Состояние переднего отрезка глаза может во многом определяться течением послеоперационного периода АГО. Известно, что фистулизирующие операции оказывают негативное влияние на роговицу в виде потери эндотелиальных клеток, особенно при использовании противорубцовых препаратов во время вмешательства [12].

В исследовании Agnifili L. и соавт. приводятся результаты наблюдения пациентов после АГО, в ходе которого, в течение полугода, оценивали состояние глазной поверхности с помощью конфокальной микроскопии. Был проведен анализ бокаловидных клеток, лимбальных дендритных клеток, оценивалось суббазальное нервное сплетение, состояние мейбомиевых желез. В раннем послеоперационном периоде значительных различий с контрольной группой не было. Через 6 месяцев отмечалось значительное улучшение состояния глазной поверхности, что связано с прекращением топической терапии. Однако показатели состояния суббазального слоя НВР у оперированных больных были ниже по сравнению с группой сравнения [13].

Вследствие недостаточной изученности вопрос влияния фистулизирующих операций на состояние суббазального нервного сплетения роговицы у пациентов с ПОУГ в настоящее время остается актуальным.

При сравнении конфокальных снимков пациентов с ПОУГ, перенесших и не перенесших АГО (подгруппы 2.2. и 1.2.), было выявлено резкое уменьшение количества НВР, их выраженное истончение, извитость и

отсутствие дихотомического деления ветвей НВР у подгруппы оперированных пациентов.

Особенно такая разница картины конфокального изображения была очевидной на парных глазах одного и того же пациента (*рис. 17*).

В подгруппе оперированных пациентов исследование было выполнено примерно через месяц после хирургического вмешательства.

Различие результатов двух подгрупп было подтверждено при статистическом анализе полученных данных после обработки в программе Linc 1.2S. Получено статистически значимое достоверное различие в подгруппах по показателям: K_{LL} и K_{sym} , количество макрофагов (*табл. 10*). Медианы с интерквартильным размахом указанных показателей двух подгрупп наглядно представлены в сравнении на *рис. 18*.

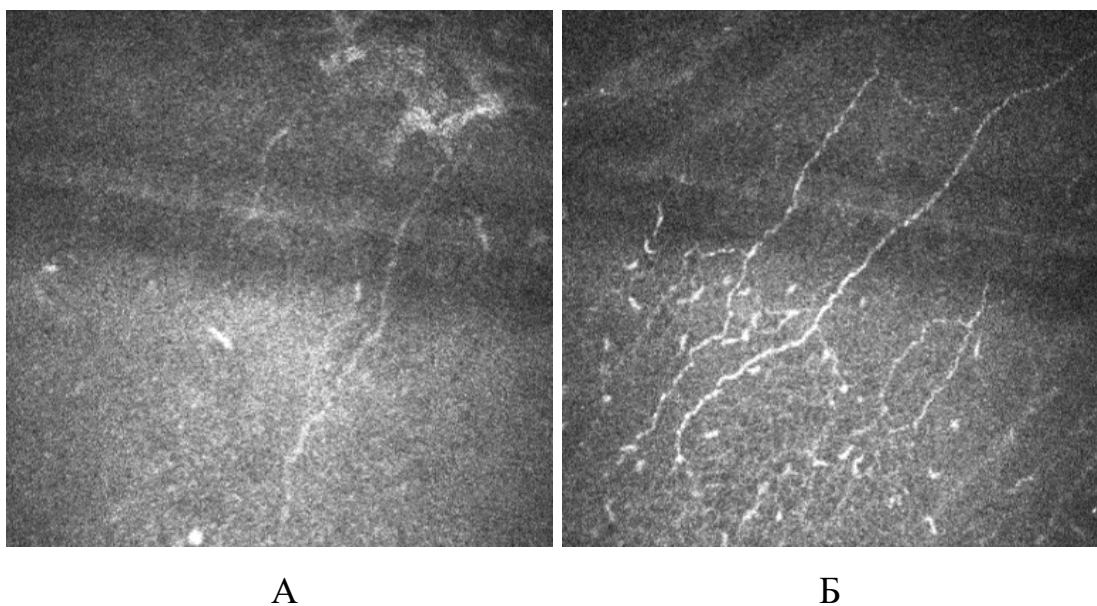


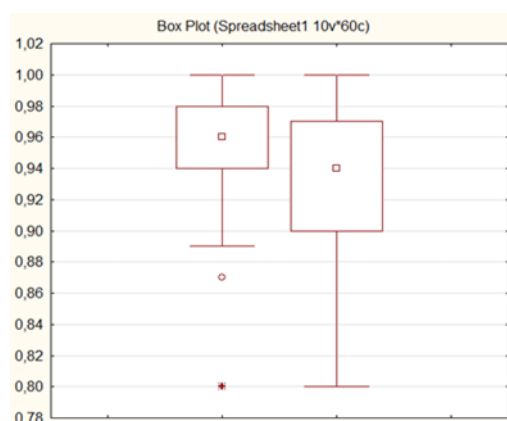
Рис. 17. Пациент X., конфокальное изображение НВР: А – НВР правого глаза, диагноз: ПОУГ III а, оперированная; Б – левый глаз, диагноз: ПОУГ II а.

Таблица 10.

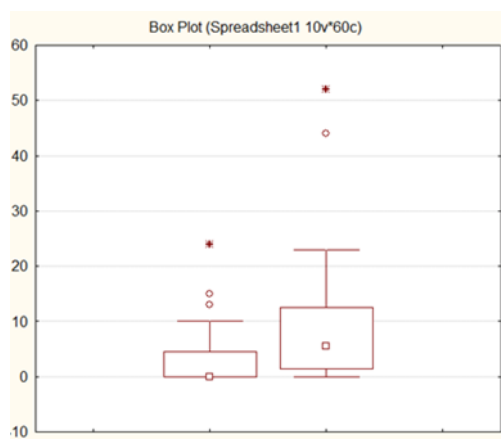
Средние показатели основных параметров конфокальной микроскопии.

Показатели	Подгруппа 2.2.	Подгруппа 1.2.	U-критерий Манна-Уитни
K_{LL}	1,8 [1,7;2,3]	2,2 [2,0;2,7]	0,04*
K_{sym}	0,96 [0,94;0,98]	0,94 [0,9;0,97]	0,05*
Количество макрофагов	3 [0;7,5]	5 [2;11,8]	0,022*

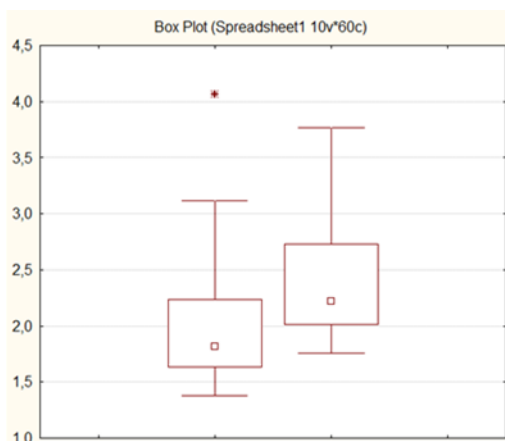
*Достоверность считается значимой при $p \leq 0,05$.



A – K_{sym}



Г – Количество макрофагов



Д – $K_{\Delta L}$

Рис. 18. Сравнительная оценка показателей конфокальной микроскопии пациентов 1.2. и 2.2. подгрупп.

Прогрессирование изменений суббазального нервного сплетения роговицы выразилось в значительном изменении показателей, характеризующих извитость и направленность НВР, $K_{\Delta L}$ был снижен, а K_{sym} выше в подгруппе оперированных пациентов по сравнению с не оперированными ($K_{\Delta L}$: 1,8 и 2,2 соответственно; K_{sym} : 0,94 и 0,96 соответственно).

Выявленные при конфокальной микроскопии изменения НВР, по всей вероятности, могут быть связаны с тем, что пациенты, оперированные по поводу глаукомы, были декомпенсированы в предоперационном периоде, а также находились на длительной гипотензивной терапии прежде чем была выполнена антиглаукомная операция. Кроме того, стадия глаукомы у исследуемых данной подгруппы была преимущественно развитой или далекозашедшей, что может являться причиной таких выраженных изменений НВР на конфокальных снимках этих пациентов по сравнению с подгруппой неоперированных. Механическое нарушение ткани роговицы в ходе операции, включая выполнение парацентеза, также может потенциально служить усугубляющим фактором, приводящим к структурным изменениям нервных волокон суббазального слоя роговицы.

Корреляционный анализ связи выраженности патологических изменений НВР со стадией глаукомы у оперированных пациентов не показал статистически достоверных различий. Показатели, характеризующие состояние НВР, были настолько низкими, что отследить динамику их изменения по мере увеличения стадии глаукомы не представляется возможным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании мы предприняли попытку систематизировать данные о возможном влиянии COVID-19 на некоторые особенности течения первичной глаукомы.

В первую очередь был проведен анализ структурно-функциональных изменений у офтальмологически здоровых пациентов, перенесших COVID-19 (группа 3). Не было выявлено отклонений от нормы при оценке показателей уровня офтальмотонуса, компьютерной периметрии, ОКТ сетчатки и диска зрительного нерва, изменения в которых могут свидетельствовать о наличии оптиконеуропатии. Однако у таких пациентов были отмечены яркие признаки нейродегенеративных изменений НВР в результате проведения конфокальной микроскопии, что выразалось в уменьшении количества нервных волокон, их истончении, усилении извитости, нарушении дихотомического деления. При обработке конфокальных снимков в программном обеспечении было выявлено выраженное снижение коэффициента анизотропии направленности до 2,64 [2,46;2,92], повышение коэффициента симметричности направленности до 0,89 [0,86;0,93].

Такая «селективная» нейротропность COVID-19 к тканям глаза требует дальнейшего изучения. Возможно, потребуются работы с более длительным сроком наблюдения либо исследования *in vivo*, посвященные влиянию SARS-CoV-2 на отдельные виды нервной ткани.

Глаукома, помимо известной оптиконеуропатии, инициирует схожие с COVID-19 изменения НВР, которые, очевидно, необратимы. На конфокальных снимках пациентов с ПОУГ было выявлено уменьшение количества, истончение НВР, усиление извитости, нарушение параллельного хода. При этом полученные при обработке снимков в программном обеспечении коэффициенты анизотропии и симметричности направленности отличались от нормальных значений ($K_{AL} = 2,2 [2;2,7]$ и $K_{sym} = 0,96$

[0,94;0,98]). Выраженность этих изменений коррелировала со стадией заболевания, что было выявлено в ранее проведенных исследованиях, при этом начальные изменения наблюдаются даже при ранней стадии. Мы также отмечаем недостоверный рост числа макрофагальных клеток (5 [2;11,8]), который, однако, соотносится с местным воспалительным компонентом в патогенезе ПОУГ – ростом числа провоспалительных цитокинов в слезе, влаге передней камеры, изменениями цитокинового профиля трабекулярной сети и т.д., что показано в более ранних работах.

При ретроспективном анализе данных пациентов с ПОУГ, перенесших COVID-19, (подгруппа 1.1.) и без COVID-19 в анамнезе (подгруппа 1.2.) в обеих подгруппах наблюдалась статистически достоверная тенденция к повышению уровня ВГД в период пандемии по сравнению с доковидным периодом. В 1.1. подгруппе уровень ВГД составил 22,2 [17,6;24,6] мм рт.ст.; в 1.2. подгруппе — 21,4 [18,3;23,7] мм рт.ст. при исходных значениях 14,8 [8,1;18,1] и 15,5 [9,4;19,5] соответственно.

Однако не наблюдалось каких-либо признаков прогрессирования при оценке данных компьютерной периметрии, ОКТ ДЗН и сетчатки и конфокальной микроскопии.

Такие результаты могут косвенно свидетельствовать о негативном, провоцирующем прогрессирование ГОН, влиянии COVID-19 на течение глаукомного процесса. Однако следует иметь в виду, что в период пандемии была значительно ограничена плановая медицинская помощь, пациенты были вынуждены воздержаться от посещения врача-офтальмолога. Кроме того, была нарушена комплаентность, так как возможность покупки гипотензивных препаратов также сократилась из-за эпидемиологических ограничений в передвижении населения. Помимо вышеуказанных причин, нельзя исключать тот факт, что пациенты, переболевшие в той или иной форме COVID-19, проходили определенный период реабилитации по основному состоянию, откладывая при этом посещение офтальмолога даже

при появлении возможности записи на плановый прием. В связи с этим значительно снизился контроль за течением заболевания и повысился риск прогрессирования и декомпенсации глаукомного процесса.

Данную гипотезу подтверждает наличие отрицательной динамики по уровню ВГД в подгруппе пациентов, не болевших COVID-19, то есть фактор заболевания не мог повлиять на полученный результат. Соответственно при восстановлении комплаентности у пациентов обеих подгрупп ожидается стабилизация глаукомного процесса.

Прогрессирование ГОН у пациентов с глаукомой в условиях пандемии было ожидаемо в связи с эпидемиологической ситуацией, нарушением комплаентности и режима мониторинга. Однако отсутствие в нашем исследовании аналогичных результатов в сторону прогрессирования ГОН в динамике по показателям компьютерной периметрии и ОКТ ДЗН и сетчатки в обеих подгруппах говорит о том, что эти изменения вероятно имеют отсроченный характер, так как процесс апоптоза нервной ткани развивается с некоторой задержкой после нарушения компенсации ВГД.

Таким образом, можно предположить, что основным триггером поражения нервной ткани глаза являются хронические заболевания, оказывающие на нее продолжительное воздействие.

Учитывая продолжительное системное действие перенесенных в анамнезе инфекций, мы предположили влияние COVID-19 на воспалительный процесс после АГО, который, в свою очередь, определяет выраженность рубцовых процессов в зоне фильтрации и долгосрочную эффективность операции. Наличие в анамнезе COVID-19 никак не влияло на частоту ранних послеоперационных осложнений (развитие ЦХО, наличие гифемы, преходящей офтальмогипертензии), хотя с большой вероятностью может ассоциироваться с более высоким риском повышения ВГД и гиперемии. Хотя применение стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов в хирургии глаукомы хорошо изучено, а применение нидлинга позволяет

нивелировать влияние избыточной рубцовой ткани в зоне фильтрации, само наличие этих осложнений может влиять на долгосрочный прогноз АГО.

Таким образом, несмотря на большое количество работ, посвященных COVID-19, эта проблема в офтальмологии остается актуальной. В ходе данной работы были обозначены контуры будущих исследований по влиянию коронавирусной инфекции на структурно-функциональные изменения и послеоперационные осложнения у пациентов с глаукомой. Также, помимо сугубо клинического значения этих работ, целесообразным представляются фундаментальные исследования взаимодействия SARS-CoV-2 и нервной ткани.

ВЫВОДЫ

1. Впервые на репрезентативном клиническом материале (86 пациентов, 130 глаз) с ПОУГ выполнены основные клинические структурно-функциональные исследования (ВГД, компьютерная периметрия, ОКТ ДЗН и сетчатки, конфокальная микроскопия роговицы), оценена частота и характер ранних осложнений после антиглаукоматозных операций в период отсутствия угрозы развития постковидного синдрома.

2. Получена сравнительная характеристика результатов клинических исследований, выполненных в работе в 2-х подгруппах пациентов с ПОУГ, болевших (1.1. подгруппа) и не болевших (1.2. подгруппа) COVID-19, где в качестве исходных показателей использованы данные ретроспективного анализа.

3. В исследуемых подгруппах было выявлено достоверное повышение офтальмотонуса в постковидном периоде по сравнению с его исходными значениями. В 1.1. подгруппе уровень ВГД составил 22,2 [17,6;24,6] мм рт.ст.; в 1.2. подгруппе — 21,4 [18,3;23,7] мм рт.ст. Наиболее вероятно причиной отрицательной динамики состояния ВГД в обеих группах могли стать снижение комплаентности, приверженности лечению, сложность мониторинга, связанные с эпидемиологическими проблемами в условиях пандемии.

4. Оценка функциональных (периметрические индексы MD, PSD и VFI по данным компьютерной периметрии) и структурных (данные оптической когерентной томографии сетчатки и зрительного нерва GCC, RNFL, Rim area, Cup area) показателей в обеих группах не было отмечено достоверных признаков прогрессирования глаукомной оптической нейропатии по сравнению с исходными данными. Такой результат может быть объяснен отсроченным характером влияния повреждающих факторов на сетчатку и зрительный нерв, что подтверждено случаями более длительного отсутствия нормализации офтальмотонуса.

5. Принимая во внимание нейротропный характер коронавирусной инфекции, используя конфокальную микроскопию, изучено влияние COVID-19 на нервные волокна роговицы здоровых (без офтальмопатологии) и больных глаукомой. При оценке конфокальных снимков у этих пациентов выявлено наличие в обеих группах изменений в суббазальном слое НВР, характеризующихся истончением, выраженной извитостью, нарушением хода, уменьшением количества нервных волокон. Анализ данных, полученных при использовании программного обеспечения Linc 1.2S, показал снижение K_{AL} и увеличение K_{sym} по сравнению с нормой. В группе здоровых, перенесших COVID-19, $K_{AL} = 2,64$ [2,46;2,92], $K_{sym} = 0,89$ [0,86;0,93], у больных с ПОУГ, перенесших COVID-19, $K_{AL} = 2,1$ [1,9;2,6], $K_{sym} = 0,95$ [0,9;0,96], у больных с ПОУГ, не болевших COVID-19, $K_{AL} = 2,2$ [2;2,7], $K_{sym} = 0,96$ [0,94;0,98]. У больных глаукомой эти изменения находились в корреляционной зависимости от стадии заболевания, что подтверждает полученные ранее выводы. При этом дополнительного усиления нейродегенеративных изменений НВР под влиянием COVID-19 у больных глаукомой не отмечено.

6. Анализ частоты и характера ранних осложнений после выполнения антиглаукомных операций у пациентов, перенесших COVID-19, не выявил достоверных различий по сравнению с группой контроля. Отмечена тенденция к избыточному рубцеванию вновь созданных путей оттока, выражавшаяся в повышении ВГД в раннем послеоперационном периоде, требовавшая дополнительных усилий для нормализации ВГД. Косвенным подтверждением наличия рубцевания в зоне вмешательства служил характер фильтрационной подушки в клинико-морфологической оценке Вюрцбургской классификации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Одним из обязательных условий эффективного лечения первичной глаукомы является контроль за качеством терапии и течением глаукомного процесса. В условиях отсутствия квалифицированного наблюдения, проводимого в сроки, определяемые клинической ситуацией, повышаются риски прогрессирования глаукомного процесса с возможным снижением зрительных функций. Это подтверждается такими обстоятельствами, как, например, длительная пандемия, вызванная короновирусной инфекцией. Такая ситуация приводит не только к снижению комплаентности и приверженности лечению. Сам возбудитель, обладая нейротропностью, вызывает поражение в том числе нервных волокон роговицы.

Все это необходимо учитывать при организации всего комплекса организационно-лечебного процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисов, С.Э. Глаукома и болезнь Альцгеймера: поиск морфологических доказательств тождественности // Волгоградский научно-медицинский журнал
–2017. – Vol. N 4. – P. 24-32
2. Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Ахмеджанова Л.Т., Георгиев С. Первые результаты клинико-диагностического анализа постковидной периферической невропатии // Вестник офтальмологии. – 2021. – Vol. 137, N 4. – P. 58-64
3. Алексеев И.Б., Айларова А.К. Пролонгация гипотензивного эффекта антиглаукомной хирургии // Клиническая офтальмология. – 2019. – Vol. 19, N 2. – P. 93-98
4. Алексеев И.Б., Мельникова Н.В., Попова А.А. Изменения фиброзной оболочки глаза у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой // Национальный журнал глаукома. – 2016. – Vol. 15, N 1. – P. 13-24
5. Гулямова М.Д., Камиллов Х.М., Файзиева У.С., Умарова А.А., Гариб Ф.Ю. Иммунологическая характеристика больных хроническими увеитами герпетического и цитомегаловирусного генеза // Медицинская иммунология. – 2005. – Vol. 7, N 5-6. – P. 543-550
6. Елисеева Н. В. Этиопатогенез первичной открытоугольной глаукомы // Вестник офтальмологии. – 2020. – Vol. 136, N 3. – P. 79-86
7. Еричев В.П. Глаукома и болезнь Альцгеймера: функционально-структурные и морфологические особенности. X Съезд офтальмологов России; 2015.
8. Еричев В.П. Роль цитокинов в патогенезе глазных болезней // . – 2017. – Vol. 16, N 1. – P. 87-101

9. Еричев В.П., Федоров А.А. Клинико-морфологические доказательства влияния консервантов на поверхность глаза при первичной открытоугольной глаукоме // Национальный журнал глаукома. – 2014. – Vol. 13, N 4. – P. 13-22
10. Корелина, В.Е. Причины прогрессирования глаукомы во время пандемии COVID-19 // . – 2021. – Vol. 21, N 3. – P. 147-152
11. Курышева, Н.И. COVID-19 и поражение органа зрения //М.: Издательство ЛАРГО. – 2021.
12. Петров С.Ю. Принципы современной хирургии глаукомы согласно IV изданию европейского глаукомного руководства // Российский медицинский журнал Клиническая офтальмология. – 2017. – Vol. 17, N 3. – P. 184-189
13. Попова А.А., Мурашов А.А., Ширина Н.Ю., Сурнина З.В., Малахова А.И., Климова О.Н. Количественная характеристика клеток Лангерганса в слое нервных волокон роговицы при первичной открытоугольной глаукоме // Национальный журнал глаукома. – 2019. – Vol. 18, N 2. – P. 46-59
14. Страхов В.В., Сурнина З.В., Малахова А.И., Климова О.Н., Попова А.А. Дегенеративные изменения в слое нервных волокон роговицы у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // Национальный Журнал Глаукома. – 2017. – Vol. 16, N 4. – P. 52-68
15. Шапошникова И.В., Куроедов А.В., Селезнев А.В., Ловпаче Д.Н. Потеря эндотелиальных клеток роговицы при хирургическом лечении глаукомы. Обзор. // Офтальмология. – 2020. – Vol. 17, N 4. – P. 692-698
16. Agnifili, L. The ocular surface after successful glaucoma filtration surgery: a clinical, in vivo confocal microscopy, and immune-cytology study // Sci Rep. – 2019. – Vol. 9, N 1. – P. 11299
17. Almobarak, F.A. Intermediate and Long-term Outcomes of Mitomycin C-enhanced Trabeculectomy as a First Glaucoma Procedure in Uveitic Glaucoma // J Glaucoma. – 2017. – Vol. 26, N 5. – P. 478-485
18. Amano, S. Herpes simplex virus in the trabeculum of an eye with corneal endotheliitis // Am J Ophthalmol. – 1999. – Vol. 127, N 6. – P. 721-722

19. Anshu, A. Interventions for the management of CMV-associated anterior segment inflammation // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol. 8, N. – P. CD011908
20. Aragno, V. The Efficacy of Deep Sclerectomy on Posture-induced Intraocular Pressure Changes // *J Glaucoma.* – 2018. – Vol. 27, N 7. – P. 617-621
21. Ascaso, F.J. Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an optical coherence tomography study // *J Neurol.* – 2014. – Vol. 261, N 8. – P. 1522-1530
22. Ayyala, R.S. Comparison of surgical outcomes between canaloplasty and trabeculectomy at 12 months' follow-up // *Ophthalmology.* – 2011. – Vol. 118, N 12. – P. 2427-2433
23. Baig, A.M. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms // *ACS Chem Neurosci.* – 2020. – Vol. 11, N 7. – P. 995-998
24. Balk, L.J. A dam for retrograde axonal degeneration in multiple sclerosis? // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2014. – Vol. 85, N 7. – P. 782-789
25. Barron, B.A. Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of oral acyclovir for herpes simplex stromal keratitis // *Ophthalmology.* – 1994. – Vol. 101, N 12. – P. 1871-1882
26. Baudouin, C. Inflammation in Glaucoma: From the back to the front of the eye, and beyond // *Prog Retin Eye Res.* – 2021. – Vol. 83, N. – P. 100916
27. Baudouin, C. Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension // *Eur J Ophthalmol.* – 2012. – Vol. N. – P. 0
28. Becker, B. Corticosteroids and Intraocular Pressure // *Arch Ophthalmol.* – 1963. – Vol. 70, N. – P. 500-507
29. Ben Salem, C. Acute Respiratory Distress Syndrome // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 377, N 19. – P. 1904

30. Bergmann, C.C. Coronavirus infection of the central nervous system: host-virus stand-off // *Nat Rev Microbiol.* – 2006. – Vol. 4, N 2. – P. 121-132
31. Bertaud, S. [Primary open-angle glaucoma] // *Rev Med Interne.* – 2019. – Vol. 40, N 7. – P. 445-452
32. Bone, R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS // *Crit Care Med.* – 1996. – Vol. 24, N 7. – P. 1125-1128
33. Bourne, R.R. Number of People Blind or Visually Impaired by Glaucoma Worldwide and in World Regions 1990 - 2010: A Meta-Analysis // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, N 10. – P. e0162229
34. Braak, H. Staging of Alzheimer-related cortical destruction // *Int Psychogeriatr.* – 1997. – Vol. 9 Suppl 1, N. – P. 257-261; discussion 269-272
35. Broadway, D.C. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile // *Arch Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 112, N 11. – P. 1437-1445
36. Burcea, M. [Ocular hypertension in herpes simplex keratouveitis] // *Oftalmologia.* – 2014. – Vol. 58, N 3. – P. 23-28
37. Burgoyne, C.F. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage // *Prog Retin Eye Res.* – 2005. – Vol. 24, N 1. – P. 39-73
38. Bussel, H. OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression // *Br J Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 98 Suppl 2, N. – P. ii15-19
39. Carod-Artal, F.J. [Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved] // *Rev Neurol.* – 2021. – Vol. 72, N 11. – P. 384-396
40. Carreno, E. Surgical outcomes of uveitic glaucoma // *J Ophthalmic Inflamm Infect.* – 2011. – Vol. 1, N 2. – P. 43-53

41. Ceballos, E.M. Trabeculectomy with antiproliferative agents in uveitic glaucoma // *J Glaucoma*. – 2002. – Vol. 11, N 3. – P. 189-196
42. Chan, W.M. Tears and conjunctival scrapings for coronavirus in patients with SARS // *Br J Ophthalmol*. – 2004. – Vol. 88, N 7. – P. 968-969
43. Chang, D.F. Risk factors for steroid response among cataract patients // *J Cataract Refract Surg*. – 2011. – Vol. 37, N 4. – P. 675-681
44. Chee, S.P. Presumed fuchs heterochromic iridocyclitis and Posner-Schlossman syndrome: comparison of cytomegalovirus-positive and negative eyes // *Am J Ophthalmol*. – 2008. – Vol. 146, N 6. – P. 883-889 e881
45. Cheung, C.Y. Retinal ganglion cell analysis using high-definition optical coherence tomography in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // *J Alzheimers Dis*. – 2015. – Vol. 45, N 1. – P. 45-56
46. Cheung, W. Neuroprotection in glaucoma: drug-based approaches // *Optom Vis Sci*. – 2008. – Vol. 85, N 6. – P. 406-416
47. Choi, J.A. Transcriptional changes after herpes simplex virus type 1 infection in human trabecular meshwork cells // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, N 5. – P. e0217567
48. Choi, J.A. Cytomegalovirus as a cause of hypertensive anterior uveitis in immunocompetent patients // *J Ophthalmic Inflamm Infect*. – 2016. – Vol. 6, N 1. – P. 32
49. Cillino, S. Deep sclerectomy versus punch trabeculectomy with or without phacoemulsification: a randomized clinical trial // *J Glaucoma*. – 2004. – Vol. 13, N 6. – P. 500-506
50. Crish, S.D. Neurodegeneration in glaucoma: progression and calcium-dependent intracellular mechanisms // *Neuroscience*. – 2011. – Vol. 176, N. – P. 1-11
51. Crowston, J.G. The effect of optic disc diameter on vertical cup to disc ratio percentiles in a population based cohort: the Blue Mountains Eye Study // *Br J Ophthalmol*. – 2004. – Vol. 88, N 6. – P. 766-770

52. Cui, J. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses // *Nat Rev Microbiol.* – 2019. – Vol. 17, N 3. – P. 181-192
53. Cunningham, E.T., Jr. Cytomegalovirus Retinitis and Uveitis // *Ocul Immunol Inflamm.* – 2015. – Vol. 23, N 5. – P. 359-361
54. Cyr, D.G. Severe Bilateral Vision Loss in 2 Patients With Coronavirus Disease 2019 // *J Neuroophthalmol.* – 2020. – Vol. 40, N 3. – P. 403-405
55. D'Elia, R.V. Targeting the "cytokine storm" for therapeutic benefit // *Clin Vaccine Immunol.* – 2013. – Vol. 20, N 3. – P. 319-327
56. Danesh-Meyer, H.V. Glaucoma as a neurodegenerative disease // *J Neuroophthalmol.* – 2015. – Vol. 35 Suppl 1, N. – P. S22-28
57. de Voogd, S. Incidence of open-angle glaucoma in a general elderly population: the Rotterdam Study // *Ophthalmology.* – 2005. – Vol. 112, N 9. – P. 1487-1493
58. Delano, M.J. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome // *Immunol Rev.* – 2016. – Vol. 274, N 1. – P. 330-353
59. Detorakis, E.T. Detection of herpes simplex virus in pseudoexfoliation syndrome and exfoliation glaucoma // *Acta Ophthalmol Scand.* – 2002. – Vol. 80, N 6. – P. 612-616
60. Edmunds, B. The National Survey of Trabeculectomy. III. Early and late complications // *Eye (Lond).* – 2002. – Vol. 16, N 3. – P. 297-303
61. Ekstrom, C. Risk factors for incident open-angle glaucoma: a population-based 20-year follow-up study // *Acta Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 90, N 4. – P. 316-321
62. Erie, J.C. Recovery of corneal subbasal nerve density after PRK and LASIK // *Am J Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 140, N 6. – P. 1059-1064
63. Erie, J.C. Confocal microscopy in ophthalmology // *Am J Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 148, N 5. – P. 639-646

64. Ernest, P.J. An evidence-based review of prognostic factors for glaucomatous visual field progression // *Ophthalmology*. – 2013. – Vol. 120, N 3. – P. 512-519
65. F.O., A. Herpes simplex 2018 [cited 2019]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/218580-overview>.
66. Flammer, J. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? // *Surv Ophthalmol*. – 2007. – Vol. 52 Suppl 2, N. – P. S162-173
67. Gamus, D. Herpetic imprint on privileged areas of its target organs: local latency and reactivation in herpetic keratitis // *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* (1985). – 1988. – Vol. 11, N 1-2. – P. 37-40
68. Gramlich, O.W. Enhanced insight into the autoimmune component of glaucoma: IgG autoantibody accumulation and pro-inflammatory conditions in human glaucomatous retina // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, N 2. – P. e57557
69. Gupta, P. Prevalence of Glaucoma in the United States: The 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2016. – Vol. 57, N 6. – P. 2905-2913
70. Gutierrez-Ortiz, C. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 // *Neurology*. – 2020. – Vol. 95, N 5. – P. e601-e605
71. Habibzadeh, P. The Novel Coronavirus: A Bird's Eye View // *Int J Occup Environ Med*. – 2020. – Vol. 11, N 2. – P. 65-71
72. Haga, A. Risk factors for choroidal detachment after trabeculectomy with mitomycin C // *Clin Ophthalmol*. – 2013. – Vol. 7, N. – P. 1417-1421
73. Hamers, L. Sepsis-induced immunoparalysis: mechanisms, markers, and treatment options // *Minerva Anesthesiol*. – 2015. – Vol. 81, N 4. – P. 426-439
74. Heijl, A. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial // *Arch Ophthalmol*. – 2002. – Vol. 120, N 10. – P. 1268-1279
75. Hernandez, M.R. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling // *Prog Retin Eye Res*. – 2000. – Vol. 19, N 3. – P. 297-321

76. Hollands, H. Do findings on routine examination identify patients at risk for primary open-angle glaucoma? The rational clinical examination systematic review // *JAMA*. – 2013. – Vol. 309, N 19. – P. 2035-2042
77. Hotchkiss, R.S. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy // *Nat Rev Immunol*. – 2013. – Vol. 13, N 12. – P. 862-874
78. Iadecola, C. Effects of COVID-19 on the Nervous System // *Cell*. – 2020. – Vol. 183, N 1. – P. 16-27 e11
79. Investigators, A. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 11. Risk factors for failure of trabeculectomy and argon laser trabeculoplasty // *Am J Ophthalmol*. – 2002. – Vol. 134, N 4. – P. 481-498
80. Iseri, P.K. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease // *J Neuroophthalmol*. – 2006. – Vol. 26, N 1. – P. 18-24
81. Iwao, K. Long-term outcomes and prognostic factors for trabeculectomy with mitomycin C in eyes with uveitic glaucoma: a retrospective cohort study // *J Glaucoma*. – 2014. – Vol. 23, N 2. – P. 88-94
82. Jampel, H.D. Perioperative complications of trabeculectomy in the collaborative initial glaucoma treatment study (CIGTS) // *Am J Ophthalmol*. – 2005. – Vol. 140, N 1. – P. 16-22
83. Jiang, S. Adaptive Immunity: New Aspects of Pathogenesis Underlying Neurodegeneration in Glaucoma and Optic Neuropathy // *Front Immunol*. – 2020. – Vol. 11, N. – P. 65
84. Johnson, J.L. Herpes Zoster Ophthalmicus // *Prim Care*. – 2015. – Vol. 42, N 3. – P. 285-303
85. Johnson, R.W. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective // *Ther Adv Vaccines*. – 2015. – Vol. 3, N 4. – P. 109-120

86. Kaburaki, T. Initial trabeculectomy with mitomycin C in eyes with uveitic glaucoma with inactive uveitis // *Eye (Lond)*. – 2009. – Vol. 23, N 7. – P. 1509-1517
87. Kalogeropoulos, D. Pathogenesis of Uveitic Glaucoma // *J Curr Glaucoma Pract*. – 2018. – Vol. 12, N 3. – P. 125-138
88. Kass, M.A. Delaying treatment of ocular hypertension: the ocular hypertension treatment study // *Arch Ophthalmol*. – 2010. – Vol. 128, N 3. – P. 276-287
89. Kesav, N. Current management of uveitis-associated ocular hypertension and glaucoma // *Surv Ophthalmol*. – 2020. – Vol. 65, N 4. – P. 397-407
90. Kiddee, W. Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review // *Surv Ophthalmol*. – 2013. – Vol. 58, N 4. – P. 291-310
91. Kim, K.E. Optic disc hemorrhage in glaucoma: pathophysiology and prognostic significance // *Curr Opin Ophthalmol*. – 2017. – Vol. 28, N 2. – P. 105-112
92. Kirwan, J.F. Trabeculectomy in the 21st century: a multicenter analysis // *Ophthalmology*. – 2013. – Vol. 120, N 12. – P. 2532-2539
93. Krizaj, D. From mechanosensitivity to inflammatory responses: new players in the pathology of glaucoma // *Curr Eye Res*. – 2014. – Vol. 39, N 2. – P. 105-119
94. Kwon, H.J. Surgical outcomes of trabeculectomy and glaucoma drainage implant for uveitic glaucoma and relationship with uveitis activity // *Clin Exp Ophthalmol*. – 2017. – Vol. 45, N 5. – P. 472-480
95. Lau, C.H. Acute retinal necrosis features, management, and outcomes // *Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 114, N 4. – P. 756-762
96. Lawlor, M. Glaucoma and the brain: Trans-synaptic degeneration, structural change, and implications for neuroprotection // *Surv Ophthalmol*. – 2018. – Vol. 63, N 3. – P. 296-306

97. Le, A. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2003. – Vol. 44, N 9. – P. 3783-3789
98. Lee, J.M. Baseline prognostic factors predict rapid visual field deterioration in glaucoma // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2014. – Vol. 55, N 4. – P. 2228-2236
99. Lee, K.Y. Cross-sectional anatomic configurations of peripapillary atrophy evaluated with spectral domain-optical coherence tomography // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2010. – Vol. 51, N 2. – P. 666-671
100. Leeungurasatien, T. Incidence of short-term complications and associated factors after primary trabeculectomy in Chiang Mai University Hospital // *Indian J Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 64, N 10. – P. 737-742
101. Leske, M.C. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial // *Ophthalmology.* – 2007. – Vol. 114, N 11. – P. 1965-1972
102. Lim, L.A. The surgical outcome of primary trabeculectomy with mitomycin C and A fornix-based conjunctival flap technique in Thailand // *J Med Assoc Thai.* – 2008. – Vol. 91, N 10. – P. 1551-1557
103. Liu, J. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients // *EBioMedicine.* – 2020. – Vol. 55, N. – P. 102763
104. Loffredo, L. Conjunctivitis and COVID-19: A meta-analysis // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92, N 9. – P. 1413-1414
105. Loon, S.C. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears // *Br J Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 88, N 7. – P. 861-863
106. Lu, R. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, N 10224. – P. 565-574
107. Lukassen, S. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells // *EMBO J.* – 2020. – Vol. 39, N 10. – P. e105114

108. Mancino, R. Glaucoma and Alzheimer Disease: One Age-Related Neurodegenerative Disease of the Brain // *Curr Neuropharmacol.* – 2018. – Vol. 16, N 7. – P. 971-977
109. Marinho, P.R.D. Covid-19 in Brazil: A sad scenario // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2021. – Vol. 58, N. – P. 51-54
110. Martucci, A. Imaging biomarkers for Alzheimer's disease and glaucoma: Current and future practices // *Curr Opin Pharmacol.* – 2022. – Vol. 62, N. – P. 137-144
111. Masters, B.R. In vivo human corneal confocal microscopy of identical fields of subepithelial nerve plexus, basal epithelial, and wing cells at different times // *Microsc Res Tech.* – 1994. – Vol. 29, N 5. – P. 350-356
112. Moriguchi, T. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 // *Int J Infect Dis.* – 2020. – Vol. 94, N. – P. 55-58
113. Nakazawa, T. What is glaucomatous optic neuropathy? // *Jpn J Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 64, N 3. – P. 243-249
114. Nucci, C. New strategies for neuroprotection in glaucoma, a disease that affects the central nervous system // *Eur J Pharmacol.* – 2016. – Vol. 787, N. – P. 119-126
115. Oliveira-Soto, L. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy // *Cornea.* – 2001. – Vol. 20, N 4. – P. 374-384
116. Oronsky, B. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS) // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2021. – Vol. N. – P.
117. Ou, X. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV // *Nat Commun.* – 2020. – Vol. 11, N 1. – P. 1620
118. Parisi, V. Correlation between morphological and functional retinal impairment in patients affected by ocular hypertension, glaucoma, demyelinating optic neuritis and Alzheimer's disease // *Semin Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 18, N 2. – P. 50-57

119. Quaranta, L. Glaucoma and neuroinflammation: An overview // *Surv Ophthalmol.* – 2021. – Vol. 66, N 5. – P. 693-713
120. Raboud, J. Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, N 5. – P. e10717
121. Ragozzino, M.W. Population-based study of herpes zoster and its sequelae // *Medicine (Baltimore).* – 1982. – Vol. 61, N 5. – P. 310-316
122. Ranno, S. Changes in corneal parameters at confocal microscopy in treated glaucoma patients // *Clin Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 5, N. – P. 1037-1042
123. Report. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> World Health Organization; 2020 [cited 2020 29 June].
124. Rotchford, A.P. Moving the goal posts definitions of success after glaucoma surgery and their effect on reported outcome // *Ophthalmology.* – 2010. – Vol. 117, N 1. – P. 18-23 e13
125. Rulli, E. Efficacy and safety of trabeculectomy vs nonpenetrating surgical procedures: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 131, N 12. – P. 1573-1582
126. Sadun, A.A. Optic nerve damage in Alzheimer's disease // *Ophthalmology.* – 1990. – Vol. 97, N 1. – P. 9-17
127. Saini, M. Ocular surface evaluation in eyes with chronic glaucoma on long term topical antiglaucoma therapy // *Int J Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 10, N 6. – P. 931-938
128. Schrieber, C. Choroidal effusions after glaucoma surgery // *Curr Opin Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 26, N 2. – P. 134-142
129. Schuster, A.K. The Diagnosis and Treatment of Glaucoma // *Dtsch Arztebl Int.* – 2020. – Vol. 117, N 13. – P. 225-234

130. Seah, I. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals // *Ocul Immunol Inflamm.* – 2020. – Vol. 28, N 3. – P. 391-395
131. Sigal, I.A. IOP-induced lamina cribrosa deformation and scleral canal expansion: independent or related? // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2011. – Vol. 52, N 12. – P. 9023-9032
132. Silverman, W.R. The pannexin 1 channel activates the inflammasome in neurons and astrocytes // *J Biol Chem.* – 2009. – Vol. 284, N 27. – P. 18143-18151
133. Song, E. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain // *bioRxiv.* – 2020. – Vol. N. – P.
134. Stoeger, T. "Novel" Triggers of Herpesvirus Reactivation and Their Potential Health Relevance // *Front Microbiol.* – 2018. – Vol. 9, N. – P. 3207
135. Su, S. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses // *Trends Microbiol.* – 2016. – Vol. 24, N 6. – P. 490-502
136. Sung, K.R. Imaging of the retinal nerve fibre layer with spectral domain optical coherence tomography for glaucoma diagnosis // *Br J Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 95, N 7. – P. 909-914
137. Suzich, J.B. Strength in diversity: Understanding the pathways to herpes simplex virus reactivation // *Virology.* – 2018. – Vol. 522, N. – P. 81-91
138. Tan, G.S. Diabetes, metabolic abnormalities, and glaucoma // *Arch Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 127, N 10. – P. 1354-1361
139. Tektas, O.Y. Morphological changes of trabeculectomy specimens in different kinds of uveitic glaucoma // *Curr Eye Res.* – 2011. – Vol. 36, N 5. – P. 442-448
140. Tezel, G.I.n. TNF- α and TNF- α receptor-1 in the retina of normal and glaucomatous eyes // . – 2001. – Vol. 42, N 8. – P. 1787-1794

141. Tham, Y.C. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis // *Ophthalmology*. – 2014. – Vol. 121, N 11. – P. 2081-2090
142. Tisdale, A.K. Neuro-ophthalmic manifestations of coronavirus disease 19 // *Curr Opin Ophthalmol*. – 2020. – Vol. 31, N 6. – P. 489-494
143. Tisdale, A.K. Afferent and Efferent Neuro-Ophthalmic Complications of Coronavirus Disease 19 // *J Neuroophthalmol*. – 2021. – Vol. 41, N 2. – P. 154-165
144. Tong, T. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears // *Br J Ophthalmol*. – 2005. – Vol. 89, N 3. – P. 392
145. Tufan, A. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs // *Turk J Med Sci*. – 2020. – Vol. 50, N SI-1. – P. 620-632
146. Vijaya, L. Management of complications in glaucoma surgery // *Indian J Ophthalmol*. – 2011. – Vol. 59 Suppl, N. – P. S131-140
147. Wan, S. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients // *Br J Haematol*. – 2020. – Vol. 189, N 3. – P. 428-437
148. Wax, M.B. Induced autoimmunity to heat shock proteins elicits glaucomatous loss of retinal ganglion cell neurons via activated T-cell-derived fas-ligand // *J Neurosci*. – 2008. – Vol. 28, N 46. – P. 12085-12096
149. Wu, D. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib // *J Microbiol Immunol Infect*. – 2020. – Vol. 53, N 3. – P. 368-370
150. Xia, J. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection // *J Med Virol*. – 2020. – Vol. 92, N 6. – P. 589-594

151. Yachou, Y. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients // *Neurol Sci.* – 2020. – Vol. 41, N 10. – P. 2657-2669
152. Yang, H. The Connective Tissue Components of Optic Nerve Head Cupping in Monkey Experimental Glaucoma Part 1: Global Change // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2015. – Vol. 56, N 13. – P. 7661-7678
153. Yang, L. A Human Pluripotent Stem Cell-based Platform to Study SARS-CoV-2 Tropism and Model Virus Infection in Human Cells and Organoids // *Cell Stem Cell.* – 2020. – Vol. 27, N 1. – P. 125-136 e127
154. Yang, Y. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19 // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – Vol. 146, N 1. – P. 119-127 e114
155. Yazdanpanah, F. The immune system and COVID-19: Friend or foe? // *Life Sci.* – 2020. – Vol. 256, N. – P. 117900
156. Ye, M. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19 // *Brain Behav Immun.* – 2020. – Vol. 88, N. – P. 945-946
157. Yu, M. Risk of Visual Field Progression in Glaucoma Patients with Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Thinning: A 5-Year Prospective Study // *Ophthalmology.* – 2016. – Vol. 123, N 6. – P. 1201-1210
158. Zhou, L. ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection // *Ocul Surf.* – 2020. – Vol. 18, N 4. – P. 537-544
159. Zhou, S. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Optic Neuritis and Myelitis in COVID-19 // *J Neuroophthalmol.* – 2020. – Vol. 40, N 3. – P. 398-402
160. Zou, X. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection // *Front Med.* – 2020. – Vol. 14, N 2. – P. 185-192