

## **Некоторые особенности развития ВМД и других заболеваний заднего полюса глаза, связанные с вирусносительством и новой коронавирусной инфекцией COVID -19.**

С.А Игнатъев<sup>1</sup>, И.Б. Алексеев<sup>2,3</sup>, С.П. Казаков<sup>3,4</sup>, Ю.А. Нам<sup>5</sup>, А.И. Листратов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, консультативное отделение

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Московский городской офтальмологический центр

<sup>3</sup> ФГБОУ ДБО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

<sup>4</sup> ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» МО РФ

<sup>5</sup> ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России»

**Резюме:** В данной статье освещаются основные аспекты патогенеза возрастной макулярной дегенерации (ВМД) и связь между SARS-CoV-2 и заболеваниями заднего полюса глаза.

Предпосылки к данной работе: новая коронавирусная инфекция COVID-19 актуальна в настоящее время из-за поражения на ее фоне различных органов, в том числе тканей глаза. Сетчатка также является органом-мишенью. ВМД является наиболее частой причиной потери центрального зрения, и ее развитие связано не только со старением, но и с некоторыми другими факторами. В последние годы офтальмологическое сообщество считает вирусную инфекцию предиктором и триггером для развития ВМД.

Цель: Было предложено несколько теорий развития ВМД. Наиболее распространенными являются сосудистая вследствие патогенетически значимого снижения кровотока в бассейне сонных артерий; метаболические нарушения (системные и локальные); окислительный стресс в эндотелиальных клетках; наследственная предрасположенность. Воспаление как патогенетический механизм возникло в свете новых открытий в развитии не только ВМД, но и некоторых других заболеваний глаза. В настоящее время известна связь между SARS-CoV-2 и заболеваниями заднего полюса глаза – конъюнктивит, окклюзия центральной вены сетчатки, изолированный воспалительный неврит зрительного нерва, острый двусторонний демиелинизирующий неврит зрительного нерва. Таким образом, вопрос остается открытым.

Заключение: ни одна теория развития ВМД не может полностью объяснить разнообразие патологических изменений сетчатки и тканей сосудистой оболочки. Дальнейшее изучение роли каждого фактора патогенеза – от молекулярного до тканевого, позволит разработать принципиально новые и перспективные направления терапии ВМД.

## 1. Вступление

В настоящее время, несмотря на достижения современной медицины, патология заднего полюса глаза, в том числе и возрастная макулярная дегенерация (ВМД), являются наиболее частой причиной ухудшения и утратой центрального зрения [1-6]. Особенно это становится актуально в наши дни, когда широкое общепланетарное распространение приобрела новая вирусная SARS-Cov-2 инфекция, несущая в том числе и глазные осложнения. Отечественные и зарубежные офтальмологи единодушно рассматривают ВМД как мультифакторное заболевание, на развитие которого оказывает влияние возраст, наследственные факторы, этническая принадлежность, курение и др [7,8].

Возрастная макулярная дегенерация – это заболевание желтого пятна, характеризующееся наличием одного или нескольких из следующих изменений [1]:

Наличие как минимум друзы среднего размера (> 63 мкм в диаметре)

Аномалии пигментного эпителия (ПЭ) сетчатки, такие как гипопигментация или гиперпигментация

Наличие любого из следующих признаков: географическая атрофия ПЭ, хориоидальная неоваскуляризация (экссудативная, влажная), полипоидная хориоидальная васкулопатия (ПХВ), ретикулярная псевдодрузия или возрастная ангиоматозная дегенерация сетчатки.

ВМД является основной причиной тяжелых, необратимых нарушений зрения в развитых странах. Согласно демографическим данным о возрастной популяции США, число людей, страдающих запущенными формами ВМД хотя бы на одном глазу, увеличится до почти 3 миллионов к 2020 г. [10].

Вопрос об эффективных, патогенетически обоснованных методах лечения остается открытым в связи с разнообразием клинических проявлений: развитием мягких и твердых друз, формированием географической атрофии, отслоением пигментного эпителия и нейроэпителия (как серозного, так и геморрагического), равно как и как отсутствие единого мнения о причинах и механизмах возникновения и развития данной патологии.

Цель исследования – сравнить развитие дистрофических и других заболеваний заднего полюса глаза, используя в качестве примера носительство цитомегаловируса (ЦМВ), с учетом нарастающего распространения новой коронавирусной инфекции и ее офтальмологических проявлений, недостаточно изученного патогенеза этого заболевания и опираясь на клинические проявления, опубликованные в существующей медицинской литературе.

## 2. Литературный обзор

В настоящее время предложено несколько теорий развития ВМД. Согласно одной из них, с возрастом происходит патогенетически значимое снижение кровотока в бассейне сонных артерий, влияющее, как следствие, на редукцию перфузионного давления в сосудах глаза, в том числе и в системе задних коротких цилиарных артерий. Здесь следует отметить, что трофика центральных участков макулярной зоны (область между fovea centralis и foveola) обеспечивается только за счет диффузии питательных веществ из хориокапиллярного слоя сосудистой оболочки при полном

отсутствии ретинальных сосудов (фовеолярная бессосудистая зона), что, возможно, делает эту зону сетчатки наиболее уязвимой при вышеуказанных возрастных изменениях [11, 12]. Гемодинамические нарушения в бассейне хориоидеи могут быть связаны и с инволюционными изменениями: с уменьшением толщины слоя хориокапилляров (от 200 мкм у молодых до 80 мкм к 90 годам), увеличением межкапиллярных промежутков, уменьшением просвета сосудов, снижением количества фенестрированных капилляров [13–16]. Следствием вышеперечисленных процессов является кислородное голодание клеток пигментного эпителия и фоторецепторного слоя, снижение пассивной диффузии органических веществ с преобладанием окислительных процессов и индукцией апоптоза клеток пигментного эпителия (ПЭ) с последующим нарушением нормальных процессов гетерофагии и аутофагии (поглощение, переработка и выведение отработанных фрагментов фоторецепторов) [17].

Не меньшую роль в развитии ВМД могут играть системные нарушения гемодинамики. У пациентов старшей возрастной группы отмечается значимое поражение сосудов, снабжающих головной мозг и сердце, что приводит к снижению кровотока в магистральных артериях головы и, возможно, к изменению региональной и церебральной гемодинамики при ВМД [1]. Так, при сухой форме ВМД Е.П. Гваришвили [18] отмечает наличие дефицита кровотока в средней мозговой артерии, а Э.А. Абдуллаева [19] регистрировала изменения кровообращения в бассейне внутренней сонной артерии и позвоночных артериях. Развитие гемодинамических нарушений возможно на фоне артериальной гипотонии, приводящей к значительному снижению трофических процессов в сетчатке и хориоидеи [20, 21]. Ряд исследователей отмечают сочетание дегенеративных изменений в макулярной области с атеросклеротическим поражением церебральных и коронарных сосудов, указывая на сходство процессов формирования атеросклеротической бляшки и друзообразования [22–24].

Еще одной группой факторов патогенеза ВМД представляются метаболические нарушения (системные и локальные), результатом которых является оксидативный (окислительный) стресс клеток ПЭ [7, 25–27]. По мнению ряда авторов, оксидативный стресс в клетках эндотелия является причиной не только старения, но и важной патогенетической составляющей некоторых тяжелых заболеваний (артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет), в том числе и причиной развития ВМД [7, 25–29]. Более чем какая-либо другая ткань, от накопления продуктов окисления страдает сетчатка, будучи нервной структурой с высоким уровнем обмена веществ [7]. Окислительный стресс развивается вследствие хронического дисбаланса между образованием реактивных форм кислорода в результате процессов окислительного фосфорилирования и активностью антиоксидантной системы (каротиноиды, витамины А, С, Е, супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза и др.) [30]. Противодействуя активным формам кислорода (супероксидный и пероксидный анион) и свободным радикалам (карбокситилпиррол, малондальдегид, 4-гидроксиноненал), антиоксидантная система защищает клетку от повреждения белков, липидов и ДНК [17, 31, 32].

Однако при низкой активности антиоксидантов и/или избыточном образовании свободных радикалов липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и конечные продукты гликолиза, накапливаясь в межклеточном пространстве и внутри лизосом ПЭ, приводят к лизосомальной дисфункции, а при продолжительном воздействии — к

апоптозу клеток ПЭ, повреждению мембраны Бруха (МБ) и хориокапилляров. Подавление жизнедеятельности одних клеток ПЭ, в свою очередь, приводит к нарушению поглощения и переработки другими клетками разного рода «мусора» (в основном наружных сегментов фоторецепторов) и накоплению непереработанного материала в других, здоровых, эпителиоцитах и под базальной пластинкой ПЭ. Данное обстоятельство считается ключевым моментом в друзообразовании. По мнению G. Nageman и соавт. [33] и М.М. Бикбова и соавт. [7], друзы являются продуктом метаболизма клеток ПЭ и биомаркером ВМД.

По результатам других исследований, состав друз достаточно разнообразен и включает липидные, углеводные, белковые и клеточные компоненты [33–35]. Одним из основных составляющих друз является липофусцин, или «пигмент старения», относящийся к группе гликопротеидов. Основа липофусцина представлена N-ретилидин-N-ретирилэтанололамином (A2E), способным нарушать функционирование лизосом и высвобождать проапоптотические белки из митохондрий, а также блокировать ферменты окислительного фосфорилирования, что приводит к увеличению активных форм кислорода и поддержанию оксидативного стресса [36–39]. Кроме того, A2E является активатором выработки фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) клетками ПЭ, что, в свою очередь, приводит к формированию хориоидальной неоваскуляризации и развитию влажной формы ВМД [36]. Индукция экспрессии и секреции VEGF клетками ПЭ вследствие окислительного стресса продемонстрирована в эксперименте [40, 41]. Окислительный стресс может также вызвать секрецию клетками ПЭ интерлейкина-6 (ИЛ-6), способствующего повышению секреции VEGF (аутокринная регуляция секреции VEGF) [42].

VEGF является сильным митогеном для клеток ПЭ, эндотелиальных клеток и нейроэпителия при неблагоприятных условиях, предотвращает в них развитие апоптоза, активируя такие факторы выживаемости, как Bcl-2, A-1, IAP, Akt, Erk (ингибиторы апоптоза) [43, 44]. Таким образом, оксидативный стресс индуцирует экспрессию VEGF клетками ПЭ, что помогает им пережить атаку стрессогенных агентов. Однако хронический стресс вызывает воспалительную реакцию и развитие ВМД. Таким образом, VEGF — аутокринный фактор выживания ПЭ сетчатки в условиях оксидативного стресса, однако, если клетки ПЭ не в состоянии выдержать стресс, они претерпевают апоптоз, что ведет к развитию заболевания [44]. Поэтому антиVEGF-терапия при ВМД может не только вызвать регресс новых сосудов, но и ингибировать восстановление барьера ПЭ, который ставит предел неоваскуляризации, а пролонгированная антиVEGF-терапия может повреждать фоторецепторы [43, 44]. Как показали исследования S. Yueon и соавт. [45], у некоторых пациентов антиVEGF-терапия может иметь негативные последствия. Данный факт, возможно, свидетельствует о второстепенной роли VEGF в патогенезе ВМД и его негативном воздействии на течение заболевания только в комплексе с другими патогенными факторами.

Еще одним фактором, которому в последнее время отводится все большая роль в патогенезе ВМД, является наследственная предрасположенность. Данный факт подтверждается исследованиями семей, в которых имелись случаи ВМД, а также изучением формирования и течения патологии макулярной области у близнецов [44, 46–48]. В 2005 г. G. Nageman и соавт. идентифицировали ген фактора комплемента H (CFH), его мутация расценивается как основной фактор риска развития ВМД [49]. Ген CFH кодирует фактор комплемента H, известный как бета-1H-белок — белок плазмы

из семейства системы комплемента, участвующей в регуляции иммунного ответа. Основной стадией любого каскада комплемента является расщепление C3-конвертазой белка C3, наиболее важного компонента системы комплемента, на 2 фрагмента (C3a и C3b). Молекула C3b связывается с другим компонентом комплемента — фактором В, благодаря чему синтезируется комплекс C3bBb (C3-конвертаза) [50].

Расщепление C3 имеет существенное значение для устранения патогенов, однако в нормальных условиях действует механизм, удерживающий процесс расщепления C3 на «отключенном уровне», для того, чтобы избежать избыточной продукции C3-конвертазы [50]. Наличие сдерживающего механизма, в данном случае CFH, означает, что здесь имеет место эффект положительной обратной связи, потенциально способной выйти из-под контроля. Фактор комплемента H связывается с белком C3b и, ограничивая его функционирование, ускоряет распад C3-конвертазы, а также действует как кофактор фактора комплемента I (другого ингибитора C3b). Он работает как в сыворотке, так и на поверхности клеток, является регуляторным белком системы комплемента и оказывает противовоспалительный эффект [50].

Дефектный ген CFH кодирует вариант, обладающий недостаточной способностью адекватно инактивировать систему комплемента, что приводит к высокой концентрации факторов комплемента и, как следствие, к повреждению собственных клеток и тканей [51]. Полиморфизм гена CFH, проявляющийся в замене азотистого основания тимина на цитозин в 9-м экзоне, повышает риск развития ВМД. Мутации гена, кодирующего CFH, ассоциированы с повышенным уровнем C-реактивного белка в сосудистой оболочке глаза, что может индуцировать хроническое воспаление и развитие ВМД [51].

Воспаление как патогенетический механизм по-новому предстал в свете открытий, последовавших за идентификацией гена CFH. В частности, показано, что мутации в различных локусах, кодирующих факторы комплемента (фактор комплемента В, компонент комплемента 2 и 3), в комплексе с другими факторами риска усугубляют течение ВМД по сравнению с теми, кто не является носителем дефектных генов. Эти данные повлияли на изменение представлений о патогенезе ВМД [51, 52].

P. Penfold и соавт. (1985) одними из первых предположили, что ВМД является следствием хронического воспаления, обнаружив при электронной микроскопии скопление макрофагов, фибробластов, лимфоцитов и тучных клеток в зонах повреждения мембраны Бруха, определив, таким образом, роль иммунокомпетентных клеток в формировании неоваскулярной мембраны [53]. Данные клетки иммунной системы способны продуцировать провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), фактор некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-18 (ИЛ-18) и др., запускающие каскад иммунных реакций и приводящие к усилению функциональной активности нейтрофилов, в том числе экспрессии молекул адгезии, образование кислородных радикалов и высвобождение лизосомальных ферментов [50, 54–56]. Медиаторы воспаления могут быть нацелены на клетки ПЭ, вызывая неконтролируемый воспалительный ответ и приводя к нарушению функций ПЭ сетчатки [57]. Клетки ПЭ, наряду с иммунными клетками, способны продуцировать ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 при неблагоприятных условиях (окислительный стресс, ишемия, гипоксия) в обход классического пути белковой секреции, формируя патологический иммунный паттерн. Биологически неактивная форма цитокина сначала накапливается

в цитоплазме клеток ПЭ, а затем перемещается в специализированные секреторные лизосомы, где находится неактивная форма фермента каспазы-1 (прокаспаза-1). Затем происходит активация прокаспазы-1 с образованием активного фермента под влиянием нескольких цитоплазматических белков, формирующих так называемую инфламмасому [17, 58].

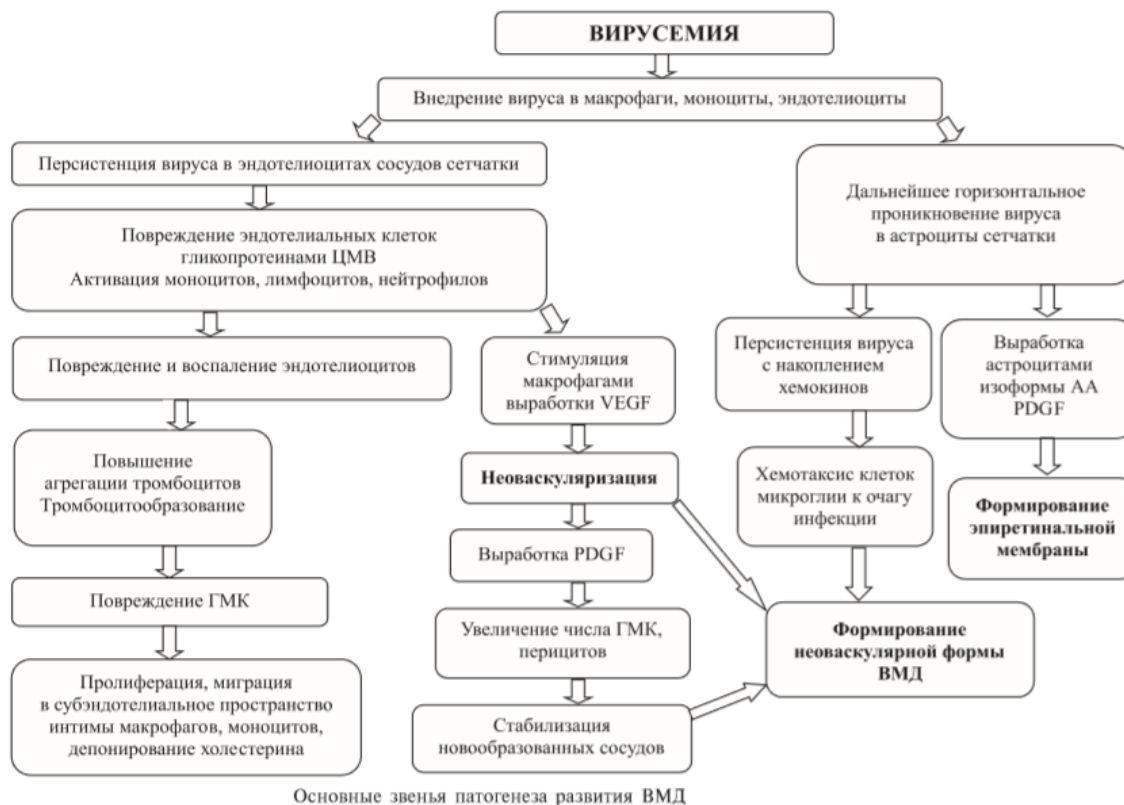
Инфламмосома не является истинной клеточной органеллой, а представляет собой функциональное образование из нескольких цитоплазматических белков, относящихся к группе внутриклеточных распознающих рецепторов (NOD-подобные рецепторы). В число таких белков входит криопирин — цитозольный белок NLRP3, известными лигандами которого являются вирусный геном и продукты оксидативного стресса. Активация криопирин, как и других белковых фракций инфламмасом, приводит к расщеплению предшественников ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 и формированию активных форм данных цитокинов с участием каспазы-1 [17, 58, 59]. Показано, что так называемые NLRP3-инфламмосомы присутствуют и в клетках ПЭ и при неблагоприятных условиях способны запускать каскад реакций, приводящих к повреждению и нарушению функций ПЭ [60–62]. Помимо активации белков инфламмосомы (первый путь внутриклеточного сигнального пути), патогены (эндогенные и экзогенные раздражители биологического, химического, а также физического происхождения) взаимодействуют с мембранными Toll-like-рецепторами (TLR) и внутриклеточными Nod-like-рецепторами (NLR), не относящимися к белкам инфламмасом. В результате данного взаимодействия происходит активация транскрипционного фактора NF $\kappa$ B, его перенос в ядро иммунной клетки и запуск экспрессии генов цитокинов семейства ИЛ-1 (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-18) [58].

В свою очередь активация транскрипционного фактора NF $\kappa$ B и повышенная экспрессия ИЛ-1 $\beta$  индуцируют экспрессию VEGF [63]. Этот эффект может быть усилен в случае одномоментного синтеза ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и интерферона  $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) [64].

J. Jonas и соавт. показали, что при уже сформированной в субретинальном пространстве хорионеоваскулярной мембране (ХНВ) продолжает оставаться активным иммунное воспаление в области клеток ПЭ, которые способны продуцировать цитокин MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) — хемоаттрактант для моноцитов/макрофагов и лимфоцитов, причем его концентрация коррелирует со степенью отека макулы [65]. Макрофаги и нейтрофилы мигрируют в область ХНВ и продуцируют VEGF и другие ангиогенные факторы, а дендритные клетки — VEGFR (VEGF receptor) [44, 58]. Кроме того, H. Huang и соавт. выявили значение VEGF как хемоаттрактанта для привлечения ретикулярной микроглии в очаг ХНВ. В исследованиях на мышах авторы обнаружили миграцию микроглиальных клеток (собственные макрофаги сетчатки) от внутренних слоев сетчатки к наружным при индуцированной модели ВМД, определив, таким образом, способность ретикулярной ткани самостоятельно реагировать посредством активации микроглии в ответ на повреждение [66].

### 3. Связь между ВМД и Цитомегаловирусом (ЦМВ)

Взаимодействие цитомегаловируса и макроорганизма схематично можно представить следующим образом (Схема 1).



Примечания: ГМК – гладкомышечные клетки; VEGF – vascular endothelial growth factor; PDGF – platelet derived growth factor.

Схема 1. Патогенез развития ВМД в связи с ЦМВ.

Из схемы вытекает три основных звена клинических проявлений:

1. Тромбообразование с последующим депонированием холестерина (развитие атеросклеротического поражения).
2. Ишемия (гипоксия) сетчатки и мозговой ткани.
3. Фиброз (применительно для глаза эпиретинальный фиброз).

Причем все факторы клинической картины усугубляют друг друга.

Первичное инфицирование человека ЦМВ обычно происходит в детском возрасте и сопровождается формированием постоянной латентной инфекции гемопоэтических клеток – предшественников моноцитов [67]. После созревания инфицированных моноцитов гены CMV экспрессируются, и клетка становится агрессивной [67–69]. Высокоактивные инфицированные моноциты мигрируют, достигают хориокапилляров и клеток ПЭ и секретируют медиаторы воспаления в ответ на повреждение. Однако не совсем ясно, что именно заставляет моноцитарные клетки мигрировать из периферической крови в хориокапиллярное кровообращение. Проведенная «антимакрофагальная» терапия (введение препаратов, истощающих

циркулирующие моноциты) приводит к уменьшению размеров и активности неоваскулярных мембран [70].

Исторически одним из первых микроорганизмов, «уличенных» в формировании хронической сосудистой патологии, был ЦМВ — один из восьми патогенных представителей семейства Herpesviridae. В 1973 г. С. Fabricant и соавт. впервые высказали гипотезу о связи атеросклероза с вирусами группы герпеса человека. Экспериментально была установлена способность вирусов нарушать обмен липидов в клетках эндотелия экспериментальных животных и вызывать отложение в них кристаллов холестерина с последующим формированием атеросклеротической бляшки [71]. Это исследование послужило стимулом к дальнейшему определению роли ЦМВ-инфекции в развитии таких социально значимых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, острые нарушения коронарного кровообращения, болезнь Альцгеймера и ВМД [72-75].

ЦМВ широко распространен в человеческой популяции. Это повсеместный вирус с распространенностью около 100% как в Африке, так и в Азии, и с 80% в Европе и Северной Америке [76]. После преодоления вирусом входных ворот (любые слизистые оболочки) вирус попадает в кровоток, откуда разносится во все органы [77]. ЦМВ способен устанавливать хроническую латентную инфекцию, отличающуюся парадоксальным свойством — высокие уровни защитных антител сочетаются с бессимптомным активно размножающимся вирусом, определяющимся в разных клеточных структурах (эпителиальных и эндотелиальных клетках, фибробластах, нейроглиальных и мышечных клетках, лейкоцитах, макрофагах) [77, 78]. Благодаря низкой патогенности и способности подавлять клеточный иммунитет (вследствие длительной эволюции и адаптации вируса к организму человека), у здоровых индивидуумов возникает пожизненная персистенция ЦМВ с периодической реактивацией инфекции, протекающей, как правило, на субклиническом уровне [77, 79].

Особое внимание следует обратить на репродукцию вируса в клетках эндотелия, представляющих собой «выстилку» сосудов и имеющих в каждом органе и тканях организма человека. Вследствие этого ЦМВ способен проникать в клетки паренхимы любого органа [77]. Роль ЦМВ в качестве триггера воспаления с последующим развитием сосудистой патологии (атеросклероз, васкулиты) была подтверждена многими исследователями [80-84]. Ряд авторов предположили возможное участие ЦМВ в развитии ВМД и переходе сухой формы заболевания во влажную, обнаружив у пациентов с возрастными изменениями в макуле повышенные титры иммуноглобулинов G (IgG) к ЦМВ в сыворотке крови [75].

Разными авторами предпринимались попытки обнаружить связь между хронической системной ЦМВ-инфекцией и развитием хориоидальных новообразованных сосудов в экспериментальных исследованиях на грызунах. S. Cousins и соавт. в эксперименте на животных выявили участие инфицированных ЦМВ макрофагов в формировании неоваскулярной мембраны [85].

Другим объяснением роли ЦМВ в развитии неоваскуляризации является инфекция эндотелия хориокапилляров. Периодическая активация латентной ЦМВ-инфекции может привести к заражению циркулирующих моноцитов и нейтрофилов, которые выступают в качестве «перевозчиков» инфекционных вирионов в эндотелиальные клетки [86]. Стойкое инфицирование эндотелиальных клеток в свою



очередь приводит к привлечению в очаг поражения макрофагов, их адгезии и синтезу провоспалительных цитокинов и способствует началу или активации неоваскуляризации [87, 88].

Третья возможность заключается в том, что влияние ЦМВ на развитие неоваскулярной ВМД связано с неспецифической иммунной стимуляцией. Известно, что большинство персистентных вирусных инфекций характеризуется нарушением функционирования цитокиновой сети [50]. В основе патогенеза длительного пребывания патогенов в организме лежат выраженные нарушения равновесия Th1- и Th2-путей иммунного ответа и, следовательно, дизрегуляция продукции и взаимодействия секретируемых цитокинов. Таким образом, ЦМВ-инфекция выступает в роли «адьюванта» совместно с другими факторами патогенеза ВМД, вызывая избыточную продукцию провоспалительных медиаторов и запуск иммунного воспаления в клетках ПЭ с активной секрецией VEGF [89]. Эта теория косвенно подтверждается эффективностью противовоспалительной терапии в лечении влажной формы ВМД [90]. Наряду с другими заболеваниями, связанными с возрастом (атеросклероз, болезнь Альцгеймера, ИБС), в патогенезе ВМД четко прослеживаются иммунно-воспалительные механизмы, которые в последнее время приобретают черты обоснованной научной теории. Инфекционные агенты, в том числе и цитомегаловирус, могут играть важную роль в иммунологически опосредованном воспалении при развитии различных форм ВМД.

#### **4. Связь между SARS-CoV-2 и заболеваний заднего полюса глаз**

С появлением новой коронавирусной (SARS-CoV-2) инфекцией весьма актуальным становится вопрос патогенеза, развития осложнений, прогноза и лечения. В настоящее время нет единого понимания патогенеза данного заболевания. Отдельные авторы описывают клинические проявления этой вирусной инфекции. Но если предположить, что новая коронавирусная инфекция приносит те же изменения как и цитомегаловирус (смотри схему выше), то становится понятным, чего можно ожидать в клинике. Итак, по нашему мнению, основными звеньями новой коронавирусной (SARS-CoV-2) инфекции являются:

- 1.Тромбообразование с последующем депонированием холестерина (развитие атеросклеротического поражения).
- 2.Ишемия (гипоксия) сетчатки и мозговой ткани.
- 3.Фиброз (применительно для глаза эпиретинальный фиброз).

Следует отметить, что офтальмолог первым сообщил о вирусе в Ухане, а затем скончался во время лечения пациента с глаукомой. Конъюнктивит является наиболее частым проявлением и может развиваться на любой стадии заболевания [91]. Однако эффекты SARS-CoV-2 не ограничиваются конъюнктивитом, глазные проявления разнообразны, а их патогенез очень сложен.

Взаимодействие вируса с организмом приводит к многочисленным поражениям. Эти взаимодействия активируют несколько иммунных путей, включая комплемент и коагуляцию, что является причиной патогенного воздействия коронавирусов. По данным литературы, наличие в анамнезе макулярной дегенерации (из-за нарушений активации комплемента) и нарушений свертывания крови (тромбоцитопения, тромбоз и кровотечение) являются факторами риска

заболеваемости и смертности, связанных с SARS-CoV-2. Инфекция приводит к устойчивому вовлечению путей комплемента и коагуляции. Это подтверждает, что глаз может быть органом-мишенью при инфекции SARS-CoV-2 [92]. Однако механизм такого повреждения, глазные проявления болезни изучены недостаточно.

Тромбоэмболические осложнения, вызванные COVID-19, хорошо описаны в литературе. Однако количество зарегистрированных проявлений COVID-19 со стороны глаз ограничено. COVID-19 может предрасполагать пациентов к тромботическим заболеваниям как в венозном, так и в артериальном кровотоке из-за чрезмерного воспаления, активации тромбоцитов, эндотелиальной дисфункции и стаза [93].

Поражения микрососудов могут привести к широкому спектру глазных заболеваний. Это связано с тем, что кровообращение сетчатки является завершением артериальной системы, что имеет клиническое значение из-за потенциально опасных для зрения сосудистых заболеваний сетчатки.

Инфекция SARS-CoV-2 приводит к воспалению эндотелиальных клеток в нескольких органах как прямое следствие вирусного поражения и воспалительной реакции хозяина. Кроме того, индукция апоптоза может играть важную роль в повреждении эндотелиальных клеток у пациентов с COVID-19 [94]. Это происходит в сосудах любого калибра и способствует патологическим явлениям; включая гипоперфузию тканей, травмы, тромбозы и сосудистую дисфункцию в острой, подострой и, возможно, хронической стадиях заболевания [94]. COVID-19-эндотелиит может объяснить системное нарушение функции микроциркуляции и их клинические проявления у пациентов с COVID-19 [95].

Окклюзия центральной вены сетчатки - одно из многих сосудистых проявлений COVID-19. Описан ряд случаев этого глазного проявления [96-100]. Механизм, ответственный за тромбоэмболические явления COVID-19, все еще плохо изучен, но может быть вызван чрезмерным воспалением, гипоксией, иммобилизацией [100]. Гиперкоагуляция - главный фактор риска окклюзии центральной вены сетчатки. Случай окклюзии глазной артерии также описан у молодого пациента с инфекцией COVID-19, который получал терапевтическую антикоагулянтную терапию апиксабаном [101].

*Неврологические проявления* были зарегистрированы почти в 36% случаев COVID-19 [102]. Они включали anosмию, головную боль, головокружение, гипогевзию, синдром Гийена-Барре и ишемический инсульт [91]. Уменьшение запаха и вкуса признано одним из основных симптомов COVID-19. Основная гипотеза состоит в том, что генетические различия в распространенности хемосенсорных дефектов могут быть вызваны вариациями сродства связывания рецептора ACE2 с вирусом и, следовательно, могут определять инфекционность и распространение вируса. Нейротропизм вируса был предложен в качестве одного из механизмов неврологических и нейроофтальмологических проявлений.

*Нейроофтальмологические проявления* COVID-19. По данным литературы, проявления COVID-19 могут включать изолированный воспалительный неврит зрительного нерва. К марту 2021 г. было зарегистрировано 19 случаев [92]. Это может привести к необратимой потере остроты зрения [103]. В таком случае первоначальный отек диска был умеренным или легким, но он привел к тяжелой атрофии. Также

наблюдался односторонний неврит зрительного нерва без признаков диссеминированного поражения ЦНС [104]. Подтверждая связь между оптической невропатией и персистенцией вируса, эти поражения также были описаны во время инфицирования вирусом varicella-zoster [105].

По данным Sawalha и соавт. наблюдался острый двусторонний демиелинизирующий неврит зрительного нерва. Авторы считают, что инфекция COVID-19 послужила триггером для иммунного ответа, что привело к таким результатам [106].

## **5. Методы лечения ВМД [107]:**

Наиболее распространенная и популярная терапия сухой формы ВМД – это комплекс витаминов с антиоксидантной активностью, лютеин, зеаксантин и цинк. Целью такой терапии является профилактика атрофии пигментного эпителия, образования новых друзов, отложения липофусцина. Новый метод лечения ВМД был связан с появлением пептидных биорегуляторов. Они действуют как стимуляторы синтеза белка и регуляции клеточного метаболизма. Самый известный и эффективный биопептид – это Ретиналамин, который представляет собой комплекс низкомолекулярных полипептидов (молекулярная масса от 1000 до 10000 дальтон). Пептиды с такой массой способны проникать через гематоофтальмический барьер. Ретиналамин действует как стимулятор фоторецепторов и клеток сетчатки, ускоряет процессы восстановления светочувствительности, улучшает функцию пигментного эпителия и жизнеспособность фоторецепторов, стимулирует репаративные процессы [108]. Что касается экссудативной формы ВМД, то основным направлением лечения является воздействие на хориоидальную неоваскуляризацию и предотвращение образования новых сосудов.

Новая эра в лечении неоваскулярной формы ВМД наступила с появлением анти-VEGF терапии, и теперь она является методом первого выбора. Роль ингибиторов VEGF заключается в связывании и инактивации биологически активного фактора роста эндотелия А (VEGF) и роста неоваскулярных сосудов. Ранее влажная форма ВМД лечилась фотодинамической терапией. Метод заключается в применении низкоэнергетического лазерного воздействия на пораженный участок сетчатки после предварительного внутривенного введения вертепорфирина. Это приводит к фотохимическому разложению лекарства, высвобождению атомарного кислорода и повреждению эндотелиальных клеток, что приводит к закупорке новообразованных сосудов [109]. Использование лазерной коагуляции при геморрагических стадиях ВМД приводит к разрушению тканей сетчатки и образованию рубцов. Это повреждает центральную ямку и уменьшает количество пациентов, у которых можно использовать такое лечение. Известно также три хирургических метода лечения, два из которых имеют сомнительную возможность положительного эффекта и могут привести к серьезным осложнениям. Таким образом, удаление неоваскулярной мембраны может вызвать хориокапиллярную атрофию; транслокация сетчатки также может вызывать хориокапиллярную атрофию и пролиферативную витреоретинопатию. Трансплантация клеток пигментного эпителия все еще находится на стадии экспериментальных исследований.

## 6. Заключение

Таким образом, индивидуальный сценарий развития ВМД в каждом организме определяется множеством факторов: возрастными изменениями сосудистой системы и клеток ПЭ, генетической предрасположенностью, образом жизни, особенностями питания и метаболизма, степенью активности хронических инфекций, иммунным реагированием и многим другим, являясь, в сущности, полиэтиологичным процессом [110]. В этом смысле можно с уверенностью утверждать: ни одна отдельно взятая теория развития ВМД не может полностью объяснить всю палитру патологических изменений в тканях сетчатки и хориоидеи. Дальнейшее изучение роли каждого фактора патогенеза на всех уровнях жизнедеятельности организма: от молекулярного до тканевого — позволит разрабатывать принципиально новые и перспективные направления терапии ВМД.

Основываясь на этом литературном обзоре, авторы полагают, что существует много общего во взаимодействии с носительством ЦМВ и новой коронавирусной инфекцией. Основными параллелями являются:

1. появление тромбоза, в том числе центральной вены сетчатки;
2. резкая ишемия тканей головного мозга, в том числе сетчатки и зрительного нерва;
3. фиброз (эпиретинальный фиброз).

Следует отметить, что указанные выше симптомы при новой коронавирусной инфекции протекают быстро и взаимно отягощают друг друга. Еще одна отличительная черта COVID-19 – частые летальные исходы при отсутствии проявлений офтальмологических заболеваний. В будущем представляется возможным дальнейшее увеличение дистрофических заболеваний заднего полюса глаза (ВМД) при сохранении высоких темпов распространения коронавирусной инфекции по всему миру. Это требует дальнейшего понимания патогенеза и оптимизации методов лечения. Сравнение с проявлениями ЦМВ-инфекции может помочь нам в изучении элементов патогенеза COVID-19.

### Список литературы

1. Flaxel, C., Adelman, R., Bailey, S., Fawzi, A., Lim, J., Vemulakonda, G., & Ying, G. (2020). Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*, 127(1), P1-P65.
2. Budzinskaja M.V., Gurova I.V. (2006). Subretinal neovascular membrane in age-related macular degeneration. *Vestnik oftal'mologii*, 122 (4): 49–54.
3. Izmajlov A.S. (2001). Choroidal neovascularization. Sankt-Petersburg: SPbMAPO.
4. Cruickshanks, K. (1997). The Prevalence of Age-Related Maculopathy by Geographic Region and Ethnicity. *Archives Of Ophthalmology*, 115(2), 242.
5. Tomany, S., Wang, J., van Leeuwen, R., Klein, R., Mitchell, P., & Vingerling, J. et al. (2004). Risk factors for incident age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 111(7), 1280-1287.
6. Seddon, J., Ajani, U., & Mitchell, B. (1997). Familial Aggregation of Age-related Maculopathy. *American Journal Of Ophthalmology*, 123(2), 199-206.

7. Bikbov M.M., Fajzrahmanov R.R., Jarmukhametova A.L. (2013). Age related macular degeneration. Moscow: April'; 2013.
8. Gvetadze A.A., Koroleva I.A. Age-related macular degeneration. Modern look at the issue. Review. Rossijskij Meditsinskij Zhurnal. Klinicheskaja oftal'mologija, 1: 37–41.
9. Ryzhova L.S. (1991). The hemodynamics of the brain and eye in patients with presenile and senile nonexudative central chorioretinal dystrophy during health resort treatment. Vestnik oftal'mologii, 7 (6): 21–3.
10. Vincent GK, Velkoff VA. The next four decades, the older population in the United States: 2010 to 2050. 2010; P25-1138. Available at: [www.census.gov/prod/2010pubs/p25-1138.pdf](http://www.census.gov/prod/2010pubs/p25-1138.pdf). Accessed August 2021.
11. Vit V.V. (2003). The structure of the human visual system. Odessa: Astroprint.
12. Panova I.E., Prokop'eva M.Ju., Kinzerskij A.Ju., Sadretdinova E.R. (2007). Status of local hemodynamics in the initial stage of age-related macular degeneration. Kataraktal'naja i refrakcionnaja khirurgija, 7 (4): 32–6.
13. Ramrattan, R. S., van der Schaft, T. L., Mooy, C. M., de Bruijn, W. C., Mulder, P. G., & de Jong, P. T. (1994). Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. Investigative ophthalmology & visual science, 35(6), 2857–2864.
14. Prokop'eva M.Ju., Panova I.E., Kinzerskij A.Ju., Ermak E.M., Tonkikh N.A. (2006). Features of local blood flow in various forms of age-related macular degeneration. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta, S11(61): 235–7.
15. Kiseleva T. N. (2004). Ul'trazvukovye metody issledovaniia krovotoka v diagnostike ishemicheskikh porazhenii glaza. Vestnik oftalmologii, 120(4), 3–5.
16. Krasnov M.M., Kuznetsova I.I. Ultrasonic dopplerography in the diagnosis of vascular eye diseases. Vestnik oftal'mologii. 1981; 97 (6): 26–7.
17. Klettner, A., Kauppinen, A., Blasiak, J., Roider, J., Salminen, A., & Kaarniranta, K. (2013). Cellular and molecular mechanisms of age-related macular degeneration: from impaired autophagy to neovascularization. The international journal of biochemistry & cell biology, 45(7), 1457–1467.
18. Gvarishvili E.P. (1999). Using of pharmacological and physical treatment in the therapy of chorioretinal dystrophies: cand. dis. of med. sci. Moscow.
19. Abdullaeva E.A. (2002). Pathogenetic therapy of central involute chorioretinal dystrophy: cand. dis. of med. sci. Ufa.
20. Panormova N.V. (1983). Choroidal microcirculation in general vascular pathology. Morfologicheskie aspekty oftal'mologii.
21. Baranov V.I., Golikov B.M. State of retinal hemodynamics in patients with primary arterial hypotension. Vestnik oftal'mologii, 1984; 100 (2): 50–3.
22. Selitskaja T.I. (1977), Age-related macular degeneration and atherosclerosis. Oftal'mologicheskij zhurnal, 1: 50–2.

23. Curcio, C. A., Johnson, M., Huang, J. D., & Rudolf, M. (2009). Aging, age-related macular degeneration, and the response-to-retention of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Progress in retinal and eye research*, 28(6), 393–422.
24. Olofsson, S. O., & Borèn, J. (2005). Apolipoprotein B: a clinically important apolipoprotein which assembles atherogenic lipoproteins and promotes the development of atherosclerosis. *Journal of internal medicine*, 258(5), 395–410.
25. Beatty, S., Koh, H., Phil, M., Henson, D., & Boulton, M. (2000). The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Survey of ophthalmology*, 45(2), 115–134.
26. Drobek-Słowik, M., Karczewicz, D., & Safranow, K. (2007). Potencjalny udział stresu oksydacyjnego w patogenezie zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (AMD) [The potential role of oxidative stress in the pathogenesis of the age-related macular degeneration (AMD)]. *Postępy higieny i medycyny doświadczalnej (Online)*, 61, 28–37.
27. Yildirim, Z., Ucgun, N. I., & Yildirim, F. (2011). The role of oxidative stress and antioxidants in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 66(5), 743–746.
28. Kaneto, H., Katakami, N., Matsuhisa, M., & Matsuoka, T. A. (2010). Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis. *Mediators of inflammation*, 2010, 453892.
29. Rodrigo, R., González, J., & Paoletto, F. (2011). The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 34(4), 431–440.
30. Davies K. J. (1995). Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochemical Society symposium*, 61, 1–31.
31. Rattan S. I. (2006). Theories of biological aging: genes, proteins, and free radicals. *Free radical research*, 40(12), 1230–1238.
32. Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44–84.
33. Hageman, G. S., Luthert, P. J., Victor Chong, N. H., Johnson, L. V., Anderson, D. H., & Mullins, R. F. (2001). An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Progress in retinal and eye research*, 20(6), 705–732.
34. Medeiros, N. E., & Curcio, C. A. (2001). Preservation of ganglion cell layer neurons in age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*, 42(3), 795–803.
35. Haimovici, R., Gantz, D. L., Rumelt, S., Freddo, T. F., & Small, D. M. (2001). The lipid composition of drusen, Bruch's membrane, and sclera by hot stage polarizing light microscopy. *Investigative ophthalmology & visual science*, 42(7), 1592–1599.
36. Sparrow, J. R., Kim, S. R., & Wu, Y. (2010). Experimental approaches to the study of A2E, a bisretinoid lipofuscin chromophore of retinal pigment epithelium. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 652, 315–327.

37. Eldred, G. E., & Lasky, M. R. (1993). Retinal age pigments generated by self-assembling lysosomotropic detergents. *Nature*, 361(6414), 724–726.
38. Finnemann, S. C., Leung, L. W., & Rodriguez-Boulan, E. (2002). The lipofuscin component A2E selectively inhibits phagolysosomal degradation of photoreceptor phospholipid by the retinal pigment epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(6), 3842–3847.
39. Suter, M., Remé, C., Grimm, C., Wenzel, A., Jäätela, M., Esser, P., Kociok, N., Leist, M., & Richter, C. (2000). Age-related macular degeneration. The lipofuscin component N-retinyl-N-retinylidene ethanolamine detaches proapoptotic proteins from mitochondria and induces apoptosis in mammalian retinal pigment epithelial cells. *The Journal of biological chemistry*, 275(50), 39625–39630.
40. Kannan, R., Zhang, N., Sreekumar, P. G., Spee, C. K., Rodriguez, A., Barron, E., & Hinton, D. R. (2006). Stimulation of apical and basolateral VEGF-A and VEGF-C secretion by oxidative stress in polarized retinal pigment epithelial cells. *Molecular vision*, 12, 1649–1659.
41. Klettner, A., & Roeder, J. (2009). Constitutive and oxidative-stress-induced expression of VEGF in the RPE are differently regulated by different Mitogen-activated protein kinases. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 247(11), 1487–1492.
42. Wu, W. C., Hu, D. N., Gao, H. X., Chen, M., Wang, D., Rosen, R., & McCormick, S. A. (2010). Subtoxic levels hydrogen peroxide-induced production of interleukin-6 by retinal pigment epithelial cells. *Molecular vision*, 16, 1864–1873.
43. Penn, J. S., Madan, A., Caldwell, R. B., Bartoli, M., Caldwell, R. W., & Hartnett, M. E. (2008). Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Progress in retinal and eye research*, 27(4), 331–371.
44. Boïko, É. V., Churashov, S. V., & Kamilova, T. A. (2013). *Vestnik oftalmologii*, 129(2), 86–90.
45. Byeon, S. H., Lee, S. C., Choi, S. H., Lee, H. K., Lee, J. H., Chu, Y. K., & Kwon, O. W. (2010). Vascular endothelial growth factor as an autocrine survival factor for retinal pigment epithelial cells under oxidative stress via the VEGF-R2/PI3K/Akt. *Investigative ophthalmology & visual science*, 51(2), 1190–1197.
46. Hammond, C. J., Webster, A. R., Snieder, H., Bird, A. C., Gilbert, C. E., & Spector, T. D. (2002). Genetic influence on early age-related maculopathy: a twin study. *Ophthalmology*, 109(4), 730–736.
47. Silvestri, G., Johnston, P. B., & Hughes, A. E. (1994). Is genetic predisposition an important risk factor in age-related macular degeneration? *Eye (London, England)*, 8 ( Pt 5), 564–568.
48. Seddon, J. M., Cote, J., Page, W. F., Aggen, S. H., & Neale, M. C. (2005). The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 123(3), 321–327.

49. Hageman, G. S., Anderson, D. H., Johnson, L. V., Hancox, L. S., Taiber, A. J., Hardisty, L. I., Hageman, J. L., Stockman, H. A., Borchardt, J. D., Gehrs, K. M., Smith, R. J., Silvestri, G., Russell, S. R., Klaver, C. C., Barbazetto, I., Chang, S., Yannuzzi, L. A., Barile, G. R., Merriam, J. C., Smith, R. T., ... Allikmets, R. (2005). A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(20), 7227–7232.
50. Rabson, A., Rabson, A., & Delves, P. (2005). *Really essential medical immunology*. Blackwell Publishing.
51. Zarepari, S., Branham, K. E., Li, M., Shah, S., Klein, R. J., Ott, J., Hoh, J., Abecasis, G. R., & Swaroop, A. (2005). Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration. *American journal of human genetics*, 77(1), 149–153.
52. Johnson, P. T., Betts, K. E., Radeke, M. J., Hageman, G. S., Anderson, D. H., & Johnson, L. V. (2006). Individuals homozygous for the age-related macular degeneration risk-conferring variant of complement factor H have elevated levels of CRP in the choroid. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(46), 17456–17461.
53. Penfold, P. L., Killingsworth, M. C., & Sarks, S. H. (1985). Senile macular degeneration: the involvement of immunocompetent cells. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 223(2), 69–76.
54. Zeng, F., Zhang, M., Xu, Y., & Xu, H. (2013). ARMS2 interference leads to decrease of proinflammatory mediators. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 251(11), 2539–2544.
55. Hooks, J. J., Chan, C. C., & Detrick, B. (1988). Identification of the lymphokines, interferon-gamma and interleukin-2, in inflammatory eye diseases. *Investigative ophthalmology & visual science*, 29(9), 1444–1451.
56. Cousins, S. W., Espinosa-Heidmann, D. G., & Csaky, K. G. (2004). Monocyte activation in patients with age-related macular degeneration: a biomarker of risk for choroidal neovascularization? *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 122(7), 1013–1018.
57. Kutty R.K., Nagineni C.N., Samuel W., et al. Differential regulation of microRNA-146a and microRNA-146b-5p in human retinal pigment epithelial cells by interleukin-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ , and interferon- $\gamma$ . *Molecular vision*. 2013; 19: 737–50
58. Ketlinskij S.A., Simbircev A.S. (2008). *Cytokines*. Sankt-Petersburg: Foliant.
59. Ozaki, E., Campbell, M., & Doyle, S. L. (2015). Targeting the NLRP3 inflammasome in chronic inflammatory diseases: current perspectives. *Journal of inflammation research*, 8, 15–27.
60. Doyle, S. L., Campbell, M., Ozaki, E., Salomon, R. G., Mori, A., Kenna, P. F., Farrar, G. J., Kiang, A. S., Humphries, M. M., Lavelle, E. C., O'Neill, L. A., Hollyfield, J. G.,



& Humphries, P. (2012). NLRP3 has a protective role in age-related macular degeneration through the induction of IL-18 by drusen components. *Nature medicine*, 18(5), 791–798.

61. Kauppinen, A., Niskanen, H., Suuronen, T., Kinnunen, K., Salminen, A., & Kaarniranta, K. (2012). Oxidative stress activates NLRP3 inflammasomes in ARPE-19 cells—implications for age-related macular degeneration (AMD). *Immunology letters*, 147(1-2), 29–33.

62. Tarallo, V., Hirano, Y., Gelfand, B. D., Dridi, S., Kerur, N., Kim, Y., Cho, W. G., Kaneko, H., Fowler, B. J., Bogdanovich, S., Albuquerque, R. J., Hauswirth, W. W., Chiodo, V. A., Kugel, J. F., Goodrich, J. A., Ponicsan, S. L., Chaudhuri, G., Murphy, M. P., Dunaief, J. L., Ambati, B. K., ... Ambati, J. (2012). DICER1 loss and Alu RNA induce age-related macular degeneration via the NLRP3 inflammasome and MyD88. *Cell*, 149(4), 847–859.

63. Watanabe, K., Zhang, X. Y., Kitagawa, K., Yunoki, T., & Hayashi, A. (2009). The effect of clonidine on VEGF expression in human retinal pigment epithelial cells (ARPE-19). *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 247(2), 207–213.

64. Nagineni, C. N., Kommineni, V. K., William, A., Detrick, B., & Hooks, J. J. (2012). Regulation of VEGF expression in human retinal cells by cytokines: implications for the role of inflammation in age-related macular degeneration. *Journal of cellular physiology*, 227(1), 116–126.

65. Jonas, J. B., Tao, Y., Neumaier, M., & Findeisen, P. (2010). Monocyte chemoattractant protein 1, intercellular adhesion molecule 1, and vascular cell adhesion molecule 1 in exudative age-related macular degeneration. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 128(10), 1281–1286.

66. Huang, H., Parlier, R., Shen, J. K., Luty, G. A., & Viores, S. A. (2013). VEGF receptor blockade markedly reduces retinal microglia/macrophage infiltration into laser-induced CNV. *PloS one*, 8(8), e71808.

67. Hahn, G., Jores, R., & Mocarski, E. S. (1998). Cytomegalovirus remains latent in a common precursor of dendritic and myeloid cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(7), 3937–3942.

68. Slobedman, B., Mocarski, E. S., Arvin, A. M., Mellins, E. D., & Abendroth, A. (2002). Latent cytomegalovirus down-regulates major histocompatibility complex class II expression on myeloid progenitors. *Blood*, 100(8), 2867–2873.

69. Cinatl, J., Jr, Vogel, J. U., Kotchetkov, R., Scholz, M., & Doerr, H. W. (1999). Proinflammatory potential of cytomegalovirus infection. specific inhibition of cytomegalovirus immediate-early expression in combination with antioxidants as a novel treatment strategy?. *Intervirology*, 42(5-6), 419–424.

70. Espinosa-Heidmann, D. G., Suner, I. J., Hernandez, E. P., Monroy, D., Csaky, K. G., & Cousins, S. W. (2003). Macrophage depletion diminishes lesion size and severity in experimental choroidal neovascularization. *Investigative ophthalmology & visual science*, 44(8), 3586–3592.

71. Fabricant, C. G., Krook, L., & Gillespie, J. H. (1973). Virus-induced cholesterol crystals. *Science (New York, N.Y.)*, 181(4099), 566–567.

72. Baranova E.G., Parkhomenko Ju.V., Sizikova O.N., Ivanov P.A., Krasnoperov V.G. (2006). Comparative analysis of total coronary lesions, dyslipidemia and the fact of infection with herpes simplex virus 1, 2 types, cytomegalovirus in patients with coronary heart disease. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*, 4: 5–7.
73. Benditt, E. P., Barrett, T., & McDougall, J. K. (1983). Viruses in the etiology of atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 80(20), 6386–6389.
74. Fabricant, C. G., Fabricant, J., Litrenta, M. M., & Minick, C. R. (1978). Virus-induced atherosclerosis. *The Journal of experimental medicine*, 148(1), 335–340.
75. Miller, D. M., Espinosa-Heidmann, D. G., Legra, J., Dubovy, S. R., Süner, I. J., Sedmak, D. D., Dix, R. D., & Cousins, S. W. (2004). The association of prior cytomegalovirus infection with neovascular age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology*, 138(3), 323–328.
76. Cannon, M. J., Schmid, D. S., & Hyde, T. B. (2010). Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Reviews in medical virology*, 20(4), 202–213.
77. Griffiths, P., Baraniak, I., & Reeves, M. (2015). The pathogenesis of human cytomegalovirus. *The Journal of pathology*, 235(2), 288–297.
78. Jarvis, M. A., & Nelson, J. A. (2007). Human cytomegalovirus tropism for endothelial cells: not all endothelial cells are created equal. *Journal of virology*, 81(5), 2095–2101.
79. Lombardi, G., & Stronati, M. (2005). Infezione congenita da citomegalovirus [Congenital cytomegalovirus infection]. *Minerva pediatrica*, 57(5), 213–227.
80. O'Connor, S., Taylor, C., Campbell, L. A., Epstein, S., & Libby, P. (2001). Potential infectious etiologies of atherosclerosis: a multifactorial perspective. *Emerging infectious diseases*, 7(5), 780–788.
81. Dal Canto, A. J., & Virgin, H. W., 4th (2000). Animal models of infection-mediated vasculitis: implications for human disease. *International journal of cardiology*, 75 Suppl 1, S37–S52.
82. Prasad, A., Zhu, J., Halcox, J. P., Waclawiw, M. A., Epstein, S. E., & Quyyumi, A. A. (2002). Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction. *Circulation*, 106(2), 184–190.
83. Zhu, J., Nieto, F. J., Horne, B. D., Anderson, J. L., Muhlestein, J. B., & Epstein, S. E. (2001). Prospective study of pathogen burden and risk of myocardial infarction or death. *Circulation*, 103(1), 45–51.
84. Hsich, E., Zhou, Y. F., Paigen, B., Johnson, T. M., Burnett, M. S., & Epstein, S. E. (2001). Cytomegalovirus infection increases development of atherosclerosis in Apolipoprotein-E knockout mice. *Atherosclerosis*, 156(1), 23–28.
85. Cousins, S. W., Espinosa-Heidmann, D. G., Miller, D. M., Pereira-Simon, S., Hernandez, E. P., Chien, H., Meier-Jewett, C., & Dix, R. D. (2012). Macrophage activation associated with chronic murine cytomegalovirus infection results in more severe experimental choroidal neovascularization. *PLoS pathogens*, 8(4), e1002671.

86. Gerna, G., Percivalle, E., Baldanti, F., Sozzani, S., Lanzarini, P., Genini, E., Lilleri, D., & Revello, M. G. (2000). Human cytomegalovirus replicates abortively in polymorphonuclear leukocytes after transfer from infected endothelial cells via transient microfusion events. *Journal of virology*, 74(12), 5629–5638.
87. Knight, D. A., Waldman, W. J., & Sedmak, D. D. (1999). Cytomegalovirus-mediated modulation of adhesion molecule expression by human arterial and microvascular endothelial cells. *Transplantation*, 68(11), 1814–1818.
88. Cebulla, C. M., Miller, D. M., Knight, D. A., Briggs, B. R., McGaughy, V., & Sedmak, D. D. (2000). Cytomegalovirus induces sialyl Lewis(x) and Lewis(x) on human endothelial cells. *Transplantation*, 69(6), 1202–1209.
89. Panova I.E., Tonkih N.A., Prokop'eva M.Ju., Bukhtijarova N.V. (2004). Age-related macular degeneration with neovascular response: clinical features, characteristic of cell-mediated immunity. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*, 5: 124–6.
90. Wyględowska-Promieńska, D., Piotrowska-Gwóźdź, A., Piotrowska-Seweryn, A., Mazur-Piotrowska, G., & Rokicki, W. (2014). Combination of bevacizumab and bromfenac therapy in age-related macular degeneration: a pilot study. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 20, 1168–1175.
91. Sen, M., Honavar, S. G., Sharma, N., & Sachdev, M. S. (2021). COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian journal of ophthalmology*, 69(3), 488–509.
92. Ramlall, V., Thangaraj, P. M., Meydan, C., Fook, J., Butler, D., Kim, J., May, B., De Freitas, J. K., Glicksberg, B. S., Mason, C. E., Tatonetti, N. P., & Shapira, S. D. (2020). Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Nature medicine*, 26(10), 1609–1615.
93. Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., Nigoghossian, C., Ageno, W., Madjid, M., Guo, Y., Tang, L. V., Hu, Y., Giri, J., Cushman, M., Quéré, I., Dimakakos, E. P., Gibson, C. M., Lippi, G., Favaloro, E. J., Fareed, J., ... Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function (2020). COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(23), 2950–2973.
94. Becker R. C. (2020). COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 50(1), 54–67.
95. Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet (London, England)*, 395(10234), 1417–1418.
96. Raval, N., Djougarian, A., & Lin, J. (2021). Central retinal vein occlusion in the setting of COVID-19 infection. *Journal of ophthalmic inflammation and infection*, 11, 10.
97. Walinjkar, J. A., Makhija, S. C., Sharma, H. R., Morekar, S. R., & Natarajan, S. (2020). Central retinal vein occlusion with COVID-19 infection as the presumptive etiology. *Indian journal of ophthalmology*, 68(11), 2572–2574.

98. Sheth, J. U., Narayanan, R., Goyal, J., & Goyal, V. (2020). Retinal vein occlusion in COVID-19: A novel entity. *Indian journal of ophthalmology*, 68(10), 2291–2293.
99. Invernizzi, A., Pellegrini, M., Messenio, D., Cereda, M., Olivieri, P., Brambilla, A. M., & Staurengi, G. (2020). Impending Central Retinal Vein Occlusion in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ocular immunology and inflammation*, 28(8), 1290–1292.
100. Yahalomi, T., Pikkell, J., Arnon, R., & Pessach, Y. (2020). Central retinal vein occlusion in a young healthy COVID-19 patient: A case report. *American journal of ophthalmology case reports*, 20, 100992.
101. Dumitrascu, O. M., Volod, O., Bose, S., Wang, Y., Biousse, V., & Lyden, P. D. (2020). Acute ophthalmic artery occlusion in a COVID-19 patient on apixaban. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 29(8), 104982.
102. Tisdale, A. K., & Chwalisz, B. K. (2020). Neuro-ophthalmic manifestations of coronavirus disease 19. *Current opinion in ophthalmology*, 31(6), 489–494.
103. François, J., Collery, A. S., Hayek, G., Sot, M., Zaidi, M., Lhuillier, L., & Perone, J. M. (2021). Coronavirus Disease 2019-Associated Ocular Neuropathy With Panuveitis: A Case Report. *JAMA ophthalmology*, 139(2), 247–249.
104. Rodrigo-Armenteros, P., Uterga-Valiente, J. M., Zabala-Del-Arco, J., Taramundi-Argüeso, S., Antón-Méndez, L., Gómez-Muga, J. J., & Garcia-Monco, J. C. (2021). Optic neuropathy in a patient with COVID-19 infection. *Acta neurologica Belgica*, 1–3.
105. Kedar, S., Jayagopal, L. N., & Berger, J. R. (2019). Neurological and Ophthalmological Manifestations of Varicella Zoster Virus. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*, 39(2), 220–231.
106. Sawalha, K., Adeodokun, S., & Kamoga, G. R. (2020). COVID-19-Induced Acute Bilateral Optic Neuritis. *Journal of investigative medicine high impact case reports*, 8, 2324709620976018.
107. Ignatiev S. A, Alekseev I. B, & Nam Ya. A. (2018). Military and Medical Expertise in Patients with Central Retinal Degeneration. *International Journal Of Clinical And Experimental Medical Sciences*, 4(4), 68.
108. V. K. Khavinson, S. V. Trofimova. (2000). Peptide bioregulators in ophthalmology. Saint Petersburg: Foliant.
109. Stolyarenko G. Y., Tyurina M. I, Khalaym A. V. (2006). “Invasive therapy of the pathology of the macular area of the retina”, *Macula: Thesis in collection of reports in the II All Russian seminar - "round table"*. Rostov-on-Don. pp. 379-380.
110. Ignatyev S. A., Alekseev I. B., Chernakova G. M., Kleshcheva E. A., & Nam Yu. A. (2015). Age-related Macular Degeneration and the Cytomegalovirus: Controversial Issues of Pathogenesis. *Russian Ophthalmological Journal*, 4, 71-78.

