

Некоторые дистрофические заболевания заднего полюса глаза, связанные с хроническим воспалением и вирусоносительством. (обзор литературы)

Игнатъев С.А.¹, Павлов В.А.², Казаков С.П.^{2,3}

¹ МГОЦ ГБУЗ «ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ», г. Москва, Россия

² ФГБУ «ГВКГ имени Н.Н. Бурденко» Минобороны России, г. Москва, Россия

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

Резюме.

Медико-социальная актуальность проблемы возрастной макулярной дегенерации (ВМД) и других дистрофических заболеваний заднего полюса глаза объясняется, прежде всего, тем, что до настоящего времени заболевание является неизлечимым и характеризуется прогрессирующим течением. ВМД – одна из наиболее частых причин снижения зрения. В России заболеваемость находится на уровне 15 на 1000 населения. В структуре первичной инвалидности по ВМД больные в трудоспособном возрасте составляют 21%. В связи с тем, что имеется отчетливая тенденция к возрастанию доли населения старшей возрастной группы населения, происходит ежегодное увеличение заболеваемости ВМД.

В последнее десятилетие патологические процессы сетчатки стали мировой проблемой среди людей разных возрастных категорий, и в эту группу заболеваний входит большое число различных дистрофий сетчатки. В последние несколько лет прослеживается явная тенденция к омоложению таких заболеваний. Данные изменения являются наиболее распространенными причинами потери зрения, особенно экссудативная форма возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Недавние исследования показывают, что эта форма ВМД связана не только со старением, слабостью сосудистой стенки и свободнорадикальным окислением, но также с неспецифической иммуностимуляцией и потенциальной ролью цитомегаловирусной инфекции, других вирусов и микроорганизмов в качестве триггерного агента. Неудивительно, что хроническое инфицирование эндотелиальных клеток приводит к привлечению в область воспаления макрофагов, их адгезии и синтезу провоспалительных цитокинов что, в итоге, стимулирует образование или активацию хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ)

SOME DYSTROPHIC DISEASES OF THE POSTERIOR POLE OF THE EYE ASSOCIATED WITH CHRONIC INFLAMMATION AND VIRAL TRANSMISSION. (REVIEW)

Ignatiev S.A.¹ , Pavlov V.A.² Kazakov S.P. ^{2,3}

¹ City Clinical Hospital named after S.P. Botkin DZM", Moscow, Russia

²Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Summary.

The medical and social urgency of the problem of age-related macular degeneration (AMD) and other degenerative diseases of the posterior pole of the eye is explained, first of all, by the fact that until now the disease is incurable and is characterized by a progressive course.

AMD is one of the most common causes of vision loss. In Russia, the incidence is at the level of 15 per 1000 population. In the structure of primary disability due to AMD, patients of working age account for 21%.

Due to the fact that there is a clear trend towards an increase in the proportion of the population of the older age group of the population, there is an annual increase in the incidence of AMD.

In the last decade, pathological processes of the retina have become a global problem among people of different age categories, and this group of diseases includes a large number of different retinal dystrophies.

In the last few years, there has been a clear trend towards the rejuvenation of such diseases.

These changes are the most common causes of vision loss, especially the exudative form of age-related macular degeneration (AMD).

Recent studies show that this form of AMD is associated not only with aging, vascular wall weakness and free radical oxidation, but also with non-specific immunostimulation and the potential role of cytomegalovirus infection, other viruses and microorganisms as a triggering agent.

It is not surprising that chronic infection of endothelial cells leads to the attraction of macrophages to the area of inflammation, their adhesion and the synthesis of anti-inflammatory cytokines, which ultimately stimulates the formation or activation of choroidal neovascularization (CNV).

Ключевые слова: вирусоносительство, иммуноно - воспалительный механизм в развитии дистрофических заболеваний заднего полюса глаза, роль вируса SARS-CoV-2 в воспалении и повреждении эндотелиальных клеток.

Key words: virus carrier, immuno-inflammatory mechanism in the development of dystrophic diseases of the posterior pole of the eye, the role of the SARS-CoV-2 virus in inflammation and damage to endothelial cells.

Целью данного обзора литературы явилось выявление роли воспалительного фактора, в том числе и вирусоносительства, в развитии дистрофических заболеваний заднего полюса глаза. Особую роль среди заболеваний заднего полюса глаза принадлежит возрастной макулярной дегенерации (ВМД) и это обусловлено, прежде всего, тем, что до настоящего времени заболевание является неизлечимым и характеризуется прогрессирующим течением, приводящее к слепоте и инвалидизации.

1. Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) и вопросы патогенеза.

Отечественные и зарубежные офтальмологи единодушно рассматривают ВМД как мультифакториальное заболевание, на развитие которого оказывает влияние возраст, курение, этническая принадлежность, наследственные факторы и др. [1, 2]. Характеризуется полиморфизмом клинических проявлений: развитие мягких и твердых друз, формирование географической атрофии, отслойка пигментного и нейроэпителлия (как серозная, так и геморрагическая) и др. 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.

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) [3].

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 переработанного материала в других, здоровых, эпителиоцитах и под базальной пластинкой ПЭ. Данное обстоятельство считается ключевым моментом в друзообразовании.

По мнению М.М. Бикбова и соавт. [1], друзы являются продуктом метаболизма клеток ПЭ и биомаркером ВМД.

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 [4, 5].

Р. 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 [6].

Однако, несмотря на то, что большинство отечественных и зарубежных ученых показали доминирующую роль воспаления в развитии ВМД и перехода сухой формы во влажную, некоторые авторы не оставляют попыток найти непосредственного «провокатора» воспаления. Исторически одним из первых микроорганизмов, «уличенных» в формировании хронической сосудистой патологии, был цитомегаловирус (ЦМВ) - один из восьми патогенных представителей семейства *Herpes viridae*.

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 [7].

ЦМВ широко распространен в популяции человека. Среди взрослого населения Российской Федерации доля серопозитивных лиц составляет 73–98 % [8].

После преодоления вирусом входных ворот (любые слизистые оболочки) вирус попадает в кровь, откуда макрофагами и лимфоцитами разносится в любые органы и ткани [9]. 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) [10, 11]. 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 [11, 12].

Особое внимание следует обратить на репродукцию вируса в клетках эндотелия, представляющих собой «выстилку» сосудов и имеющихся в каждом органе и тканях организма человека. Вследствие этого ЦМВ способен проникать в клетки паренхимы любого органа [11].

Первым объяснением роли ЦМВ в развитии неоваскуляризации является то, что первичное инфицирование человека ЦМВ обычно происходит в детстве и сопровождается созданием постоянной скрытой инфекции гемопоэтических клеток предшественников моноцитов [13]. Высокоактивные инфицированные моноциты мигрируют, достигают хориокапилляров и клеток ПЭ и секретируют медиаторы воспаления в ответ на повреждение. Однако что именно заставляет клетки моноцитарного ряда мигрировать из периферической крови в хориокапиллярное русло, до конца не ясно. Проведенная «антимакрофагальная» терапия (введение препаратов, истощающих циркулирующие в крови моноциты) приводит к уменьшению размера и активности неоваскулярной мембраны [14].

Вторым 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 [15].

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 не последнюю роль в иммунологически опосредованном воспалении при различных формах ВМД.

В качестве одного из возможных вариантов развития воспалительных заболеваний заднего полюса глаза на основе хронической вирусной инфекции мы предлагаем следующую схему [17,18] :

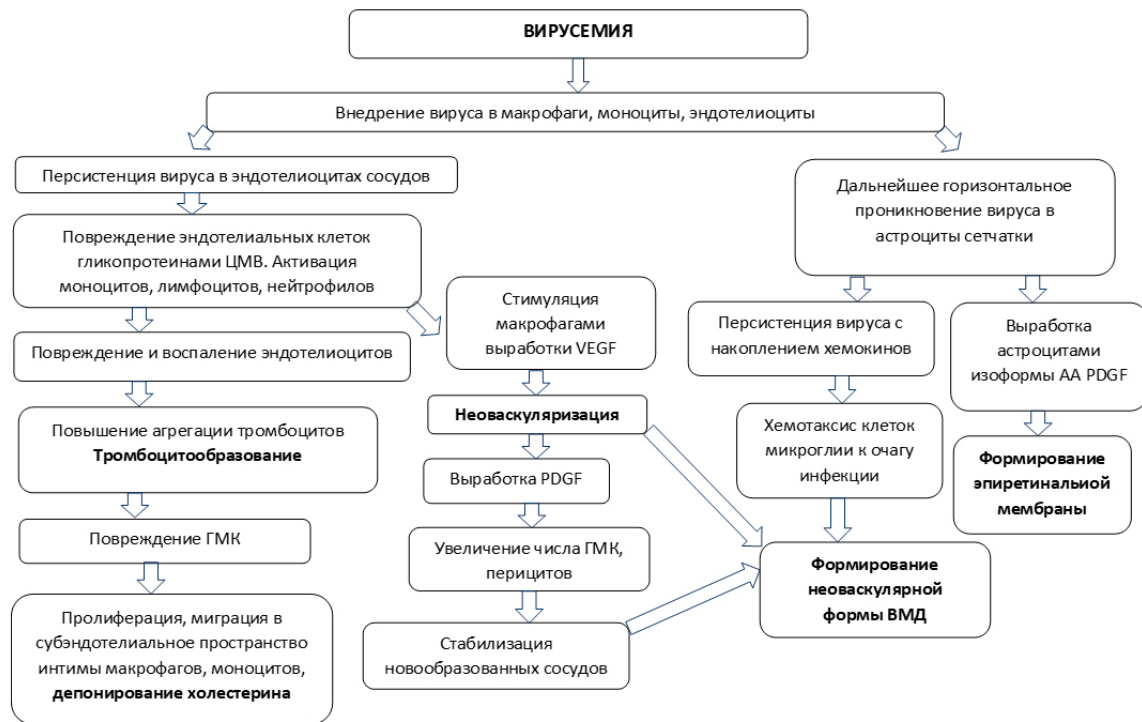


Рис.1. Основные звенья патогенеза развития ВМД на примере цитомегаловируса (цмв)

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

Из представленной схемы становится понятным, как формируется механизм развития возрастной макулярной дегенерации, которая позволяет оценить основные звенья патогенеза и в дальнейшем может быть использована для назначения адекватного лечения: противовирусный, приостановки депонирования холестерина в слоях сетчатки, применение препаратов против хронической неоваскуляризации и др. [20]. Предложенная схема помимо ЦМВ, очевидно, актуальна и для других вирусных инфекций, которые протекают латентно. Но это требует дополнительных исследований.

2. Офтальмологические проявления новой коронавирусной (SARS-CoV-2) инфекции.

С появлением новой коронавирусной (SARS-CoV-2) инфекцией весьма актуальным становится вопрос патогенеза, развития осложнений, прогноза и лечения. В настоящее время нет единого понимания в патогенезе этого 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 что можно ожидать в клинической симптоматике[18]. Интересно, что схема была опубликована

нами еще до развития короновиральной инфекции [17]. Итак, по нашему мнению, основными звеньями новой короновиральной (SARS-CoV-2) инфекции являются:

1.Тромбообразование с последующим депонированием холестерина (развитие атеросклеротического поражения).

2.Ишемия (гипоксия) сетчатки и мозговой ткани.

3.Фиброз (применительно для глаза - эпиретинальный фиброз).

Эти взаимодействия активируют несколько иммунных путей, включая комплемент и коагуляцию, как мишени для коронавирусов.

Согласно литературным данным, дегенерация желтого пятна в анамнезе (из-за нарушений активации комплемента) и нарушения свертывания крови в анамнезе (тромбоцитопения, тромбоз и кровоизлияние) являются факторами риска заболеваемости и смертности, связанных с SARS-CoV-2.

Инфекция приводит к сильному вовлечению путей комплемента и коагуляции.

Это подтверждает, что глаз может быть целью повреждения при инфекции SARS-CoV-2 [19]. Однако механизм такого поражения глазных проявлений болезни изучен недостаточно. Тромбоэмболические осложнения, вызванные COVID-19, хорошо описаны в литературе. Однако зарегистрированные глазные проявления COVID-19 ограничены.

Covid-19 может предрасполагать пациентов к тромботическим заболеваниям как в венозном, так и в артериальном кровообращении из-за чрезмерного воспаления, активации тромбоцитов, эндотелиальной дисфункции и стаза [20].

Поражение микроциркуляторного русла может привести к широкому спектру заболеваний глаз.

Это связано с тем, что кровообращение сетчатки является конечной артериальной системой, что имеет клиническое значение из-за потенциально опасного для зрения характера 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 [21]. Кроме того, индукция апоптоза может играть важную роль в повреждении эндотелиальных клеток у пациентов с COVID-19 [23,24].

Это происходит в сосудах любого калибра и способствует патологическим явлениям, включая тканевую гипоперфузию, повреждение, тромбоз и сосудистую дисфункцию в острой, подострой и, возможно, хронической стадиях заболевания [22].

COVID-19 может объяснить системные нарушения микроциркуляторной функции и их клинические проявления у пациентов с COVID-19 [23], в том числе вызывая слепоту из-за поражения зрительных центров вследствие развития ишемического инсульта [42].

К марту 2021 г. зарегистрировано 19 случаев. По данным литературы, проявления COVID-19 могут включать изолированный воспалительный неврит зрительного нерва. Это может привести к необратимой потере остроты зрения [24].

В этом случае начальный отек диска был умеренным или легким, но привел к выраженной атрофии. Также наблюдался односторонний неврит зрительного нерва без признаков диссеминированного поражения ЦНС [25].

Подтверждая связь между оптической нейропатией и персистенцией вируса, эти поражения также были описаны во время вирусной инфекции ветряной оспы.

К.Савалха и соавт. наблюдали острый двусторонний демиелинизирующий неврит зрительного нерва [26]. Авторы считают, что инфекция COVID-19 побудила иммунную систему пациента привести к этим результатам.

3. Географическая атрофия

Географическая атрофия (ГА) – это область отсутствия пигментного эпителия (ПЭ) и регресса хориокапилляров, вторичной атрофии фоторецепторов, развивающаяся в результате прогрессирования сухой ВМД с возможным развитием очаговых областей полной потери сетчатки, пигментного эпителия сетчатки и мелких кровеносных сосудов непосредственно под эпителием [27]. Потеря зрительной функции из-за ГА считается необратимой и обычно двусторонней, при этом у половины пациентов ГА развивается на обоих глазах в течение семи лет после первоначального диагноза ГА.

Наличие географической атрофии связано с увеличением возраста (OR = 3,12), употреблением антацидов (OR = 2,13), использованием гормонов щитовидной железы (OR = 1,99) и курением (OR = 1,61) [28].

Кумулятивное повреждение сетчатки в результате старения, стрессового воздействия окружающей среды и других факторов вызывает воспаление несколькими путями, включая активацию комплемента [29]. Хроническое воспаление играет важную роль в развитии ГА. Местное хроническое воспаление играет важную роль в образовании друз. Предполагается, что данный процесс аналогичен тому, который происходит при других возрастных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера и атеросклероз, когда

накопление внеклеточных бляшек и депозитов вызывает местную хроническую воспалительную реакцию, которая усугубляет последствия первичных патогенов [30].

Когда регуляторные компоненты метаболических путей нарушены, хроническое воспаление может в конечном итоге привести к гибели клеток сетчатки, характерной для ГА. Эти процессы генетически детерминированы. Ген фактора комплемента Н (CFH), расположенный на хромосоме 1q32, и другие гены, такие как CFB, CFI, C2 и C3, были вовлечены в развитие обеих форм ВМД [31]. Варианты в генах, кодирующих фактор комплемента Н (CFH), компонент комплемента 3 (C3) и предрасположенность к возрастной макулопатии 2 (ARMS2), являются значимыми факторами риска развития ГА [32].

Ингибирование комплемента было определено как ключевой кандидат для возможной терапии [29].

Кроме того, было доказано, что кортикостероиды могут играть решающую роль благодаря их противовоспалительному действию [33].

Также подтверждая роль воспаления в развитии ГА, в работе Исследовательской группы по изучению возрастных заболеваний глаз риск был ниже для лиц, принимающих противовоспалительные препараты [34].

4. Эпиретинальный фиброз

Эпиретинальный фиброз (ERM) – часто встречающееся заболевание, поражающее задний полюс сетчатки над макулой. Она похожа на полупрозрачную бессосудистую мембрану над внутренней ограничивающей мембраной (ILM) на поверхности сетчатки. Эпиретинальные мембраны состоят из разрастания фибробластов на поверхности сетчатки с поражением или без поражения сетчатки. Они содержат реактивные клеточные элементы, структуры стекловидного тела и фиброзные компоненты [35].

Эпиретинальная мембрана (ERM) может вызывать различные глазные осложнения [36], в том числе:

- Ускоренный ядерный склероз или образование катаракты.
- Разрывы или отслоение сетчатки.
- Макулярная токсичность
- Эндофтальмит
- Макулярное отверстие
- Кровоизлияние в стекловидное тело.
- Петехии сетчатки / кровоизлияние.
- Диссоциированный слой волокон зрительного нерва.

Согласно современным представлениям, первичным лечением ERM, помимо консервативного лечения, является хирургическое [36].

Хирургическое лечение включает витрэктомию с пилингом ERM и ILM [37]. Это лечение может привести к различным осложнениям. У большинства факических пациентов после витрэктомии по поводу ERM развивается прогрессирующая ядерная катаракта [38]. В целом, от 10% до 20% пациентов после операции зрение остается неизменным или ухудшается. Также могут возникать разрывы и отслоения сетчатки [38,39]. Иногда осложнениями являются эндофтальмит и образование макулярных отверстий [40,41].

Следовательно, в связи с осложнениями, возникающими при хирургическом лечении, необходимо искать новые методы консервативного лечения. Новые методы лечения должны основываться на патогенезе заболевания. Согласно мнению некоторых авторов, одним из патофизиологических процессов, приводящих к образованию ERM, является воспаление [35, 36].

Выводы.

Таким образом, точка зрения, приведенная в обзоре литературы, является актуальной для диагностики и последующего лечения дистрофических заболеваний глаз, с учетом иммунокомпрометированных факторов и, возможного, хронического вирусносительства [16, 17].

Финансирование. Авторы не получали конкретный грант от какого-либо финансирующего агентства как в государственном, так и в коммерческом и некоммерческом секторах.

Авторство. Все авторы подтверждают, что они соответствуют действующим критериям авторства ICMJE.

Конфликт интересов. Отсутствует.

Литература :

1. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л. Возрастная макулярная дегенерация. Москва: Апрель; 2013.
Bikbov M.M., Fajzrahmanov R.R., Jarmukhametova A.L. Age-related macular degeneration. Moscow: Aprel'; 2013 (in Russian).
2. Гветадзе А.А., Королева И.А. ВМД. Современный взгляд на проблему. Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология. 2015; 1: 37–41.
Gvetadze A.A., Koroleva I.A. Age-related macular degeneration. Modern look at the issue. Review. Rossijskij Meditsinskij Zhurnal. Klinicheskaja oftal'mologija. 2015; 1: 37–41 (in Russian).
3. Klettner A., Kauppinen A., Blasiak J., et al. Cellular and molecular mechanisms of age-related macular degeneration: from impaired autophagy to neovascularization. International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 2013; 45 (7): 1457–67.

4. Zarepari S., Branham K.E., Li M., et al. Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration. *American journal of human genetics*. 2005; 77 (1): 149–53.
5. Johnson P.T., Betts K.E., Radeke M.J., et al. Individuals homozygous for the age-related macular degeneration risk-conferring variant of complement factor H have elevated levels of CRP in the choroid. In: *Proc. of the National Academy of Sciences of the USA*. 2006; 103 (46): 17456–61.
6. Penfold P.L., Killingsworth M.C., Sarks S.H. Senile macular degeneration: the involvement of immunocompetent cells. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 1985; 223 (2): 69–76.
7. Fabricant C.G., Krook L., Gillespie J.H. Virus-induced cholesterol crystals. *Science*. 1973; 18 (4099): 566–7.
8. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., ред. Инфекционные болезни: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
Jushchuk N.D., Vengerov Ju.Ja., eds. *Infectious diseases: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian).
9. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция. Рекомендации для врачей. Санкт-Петербург; 2006.
Isakov V.A., Rybalkin S.B., Romancov M.G. *Herpesvirus infections*. Sankt-Petersburg; 2006 (in Russian).
10. Jarvis M.A., Nelson J.A. Human cytomegalovirus tropism for endothelial cells: not all endothelial cells are created equal. *Journal of virology*. 2007; 81 (5): 2095–101.
11. Львов Д.К. Руководство по вирусологии. Москва: Медицинское Информационное Агентство (МИА); 2013.
L'vov D.K. *The Virology Guidelines*. Moscow: Meditsinskoe Informacionnoe Agentstvo (MIA); 2013 (in Russian).
12. Lombardi G., Stronati M. Congenital cytomegalovirus infection. *Minerva pediatrica*. 2005; 57 (5): 213–27.
13. Hahn G., Jores R., Mocarski E.S. Cytomegalovirus remains latent in a common precursor of dendritic and myeloid cells. In: *Proc. of the National Academy of Sciences of the USA*. 1998; 95 (7): 3937–42.
14. Espinosa-Heidmann D.G., Suner I.J., Hernandez E.P., et al. Macrophage depletion diminishes lesion size and severity in experimental choroidal neovascularization. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2003; 44 (8): 3586–92.
15. Gerna G., Percivalle E., Baldanti F., et al. Human cytomegalovirus replicates abortively in polymorphonuclear leukocytes after transfer from infected endothelial cells via transient microfusion events. *Journal of virology*. 2000; 74 (12): 5629–38.
16. С.А. Игнатъев, И.Б. Алексеев, Г.М. Чернакова, Е.А. Клещева, Ю.А. Нам Возрастная макулярная дегенерация и цитомегаловирус: дискуссионные аспекты патогенеза \ \ *Российский офтальмологический журнал*, 2015; 4: 71–78
17. Игнатъев Сергей, Алексеев Игорь, Нам Юлия, Военная и медицинская экспертиза у пациентов с Центральной дегенерацией сетчатки, *Международный журнал клинических и экспериментальных медицинских наук*. Том. 4, № 4, 2018, PP. 68-72 doi: 10.11648 / j.ijcems.20180404.13
Ignatiev Sergei, Alekseev Igor, Nam Yuliya. Military and Medical Expertise in Patients with Central Retinal Degeneration. *International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences*. Vol. 4, No. 4, 2018, pp. 68-72. doi: 10.11648/j.ijcems.20180404.13
18. Sergey Aleksandrovich Ignatiev, Igor' Borisovich Alekseev, Sergey Petrovich Kazakov, Yuliya Arkadievna Nam, Aleksandr Ivanovich Listratov. Some Features of the Development of AMD and Other Diseases of the Posterior Pole Associated with the Virus Carrier and the Novel Coronavirus Disease COVID-19. *International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences*.

Vol. 7, No. 5, 2021, pp. 127-137. doi: 10.11648/j.ijcems.20210705.11

19. Ramlall V, Thangaraj PM, Meydan C, Foox J, Butler D, Kim J, May B, De Freitas JK, Glicksberg BS, Mason CE, Tatonetti NP, Shapira SD. Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2020 Oct;26(10):1609-1615. doi: 10.1038/s41591-020-1021-2.
20. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al; 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. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jun 16;75(23):2950-2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32311448; PMCID: PMC7164881.
21. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Jul;50(1):54-67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3.
22. Becker RC. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Oct;50(3):499-511. doi: 10.1007/s11239-020-02230-4. PMID: 32700024; PMCID: PMC7373848.
23. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
24. Rodrigo-Armenteros, P., Uterga-Valiente, J.M., Zabla-Del-Arco, J. et al. Optic neuropathy in a patient with COVID-19 infection. *Acta Neurol Belg* (2021). <https://doi.org/10.1007/s13760-021-01600-w>
25. Kedar S, Jayagopal LN, Berger JR. Neurological and ophthalmological manifestations of varicella zoster virus. *J Neuroophthalmol.* 2019;39(2):220-231. doi:10.1097/WNO.0000000000000721
26. Sawalha K, Adeodokun S, Kamoga G-R. COVID-19-Induced Acute Bilateral Optic Neuritis. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports.* January 2020. doi:10.1177/2324709620976018
27. Holz FG, Strauss EC, Schmitz-Valckenberg S, Van Lookeren Campagne M. Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology* 2014;121:1079–1091.]
28. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology.* 2000 Dec;107(12):2224-32. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00409-7.
29. Boyer, David S. MD*; Schmidt-Erfurth, Ursula MD†; van Lookeren Campagne, Menno PhD‡; Henry, Erin C. PhD‡; Brittain, Christopher MBBS§ THE PATHOPHYSIOLOGY OF GEOGRAPHIC ATROPHY SECONDARY TO AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION AND THE COMPLEMENT PATHWAY AS A THERAPEUTIC TARGET, *Retina:* May 2017 - Volume 37 - Issue 5 - p 819-835 doi: 10.1097/IAE.0000000000001392
30. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol.* 2002 Sep;134(3):411-31. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01624-0.
31. Postel EA, Agarwal A, Caldwell J, et al. Complement Factor H Increases Risk for Atrophic Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2006;113:1504-1507.
32. Fleckenstein M, Grassmann F, Lindner M, Pfau M, Czauderna J, Strunz T, von Strachwitz C, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Weber BH. Distinct Genetic Risk Profile of the Rapidly Progressing Diffuse-Trickling Subtype of Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration (AMD). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016 May 1;57(6):2463-71. doi: 10.1167/iovs.15-18593.

33. Sacconi R, Corbelli E, Querques L, Bandello F, Querques G. A Review of Current and Future Management of Geographic Atrophy. *Ophthalmol Ther.* 2017 Jun;6(1):69-77. doi: 10.1007/s40123-017-0086-6
34. Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL 3rd; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology.* 2005 Apr;112(4):533-9. doi: 10.1016/j.optha.2004.10.047.
35. Teel DH, Lotery AJ. Idiopathic vitreomacular traction and macular hole: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eye (Lond).* 2013;27 Suppl 1:S1-21.
36. Kanukollu VM, Agarwal P. Epiretinal Membrane. [Updated 2021 Jul 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560703>
37. de Bustros S, Thompson JT, Michels RG, Rice TA, Glaser BM. Vitrectomy for idiopathic epiretinal membranes causing macular pucker. *Br J Ophthalmol.* 1988;72(9):692-695.
38. Tarantola RM, Tsui JY, Graff JM, et al. Intraoperative sclerotomy-related retinal breaks during 23-gauge pars plana vitrectomy. *Retina.* 2013;33(1):136-142
39. Grosso A, Panico C. Incidence of retinal detachment following 23-gauge vitrectomy in idiopathic epiretinal membrane surgery. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(1):e98.
40. Park SS, Marcus DM, Duker JS, et al. Posterior segment complications after vitrectomy for macular hole. *Ophthalmology.* 1995;102(5):775-781.
41. Rush RB, Simunovic MP, Aragon AV, 2nd, Ysasaga JE. Postoperative macular hole formation after vitrectomy with internal limiting membrane peeling for the treatment of epiretinal membrane. *Retina.* 2014;34(5):890-896.
42. SA Ignatiev., et al. "A Case of Complete Loss of Vision After Acute Ischemia of the Visual Centers of the Occipital Lobes of the Brain due to a Novel Coronavirus Disease". *EC Ophthalmology* 14.5 (2023): 07-14.

1. Игнатъев Сергей Александрович – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог отделения неотложной офтальмологической помощи ГБУЗ МГОЦ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия. (ОТВЕТСТВЕННЫЙ ЗА СВЯЗЬ С РЕДАКЦИЕЙ)

Адрес для переписки :

125993, Россия, г. Москва, 2й Боткинский проезд , д.5.

Mobile phone: +7-916-788-90-84

E-mail: ignatievokb@gmail.ru

Ignatiev Sergey Alexandrovich - Candidate of Medical Sciences, ophthalmologist of the Department of Emergency Ophthalmological Care GBUZ MGOC "City Clinical Hospital S.P. Botkin" of the Moscow Department of Health.

2. Павлов Виктор Анатольевич — главный офтальмолог ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко» Минобороны России, г. Москва, Россия (Идентификатор ORCID: 0000-0003-4569-052X; Идентификатор РИНЦ: 8278-6127).

3. Казаков Сергей Петрович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой медицинской биохимии и иммунопатологии Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российской медицинской

академии непрерывного последипломного образования» Минздрава России; начальник центра клинической лабораторной диагностики – главный лаборант ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, г. Москва, Россия, Президент Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики (РАМЛД)

Scopus ID -57211351588

ORCID – 0000-0001-6528-1059

WoS Researcher ID: C-6644-2018;

РИНЦ – 5560-3931

Адрес для переписки (дополнительный):

105094, Россия, г. Москва, Госпитальная площадь, д.3.

Тел./факс: +7-499-263-01-73

Тел. моб.: +7-977-726-46-94

E-mail: gvkg.ckld@mail.ru

Kazakov Sergey Petrovich, M.D.,Ph.D (Doc. of Med. Sc.) - doctor of clinical laboratory diagnostics of the highest qualification category, associate Professor (Docent), Head of Department of medical biochemistry and immunopathology of the academic educational center of fundamental and translation medicine of the Federal state budgetary educational institution of additional professional education «Russian medical Academy of continuous postgraduate education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Head of Center for Clinical Laboratory Diagnostics N. Burdenko Main Military Clinical Hospital Ministry of Defense of the Russian Federation,

President of Russian association of medical laboratory diagnostics.

Scopus ID - 57211351588

ORCID – 0000-0001-6528-1059

WoS Researcher ID: C-6644-2018;

РИНЦ – 5560-3931

Adress for correspondence:

105094, Russian Federation, Moscow, Hospitalnaya sq. 3

Phone/Fax: +7-499-263-01-73

Mobile phone: +7-977-726-46-94