

Состояние нервных волокон роговицы у пациентов с глаукомой, перенесших коронавирусную инфекцию

Еричев В.П., д.м.н., профессор, руководитель научного направления ФГБНУ «НИИГБ»;

Сурнина З.В., к.м.н., старший научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии;

Абдуллаева Э.Х., аспирант.

ФГБНУ «НИИГБ», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Еричев В.П., Сурнина З.В., Абдуллаева Э.Х. Состояние нервных волокон роговицы у пациентов с глаукомой, перенесших коронавирусную инфекцию. *Национальный журнал глаукома*. 2021; 20(4):17-25.

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценить структурные изменения нервных волокон роговицы (НВР) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), перенесших коронавирусную инфекцию (COVID-19).

МЕТОДЫ. Обследовано 66 пациентов (132 глаза), которые были разделены на основную группу с ПОУГ I-III стадий (38 пациентов, 76 глаз) и контрольную группу здоровых добровольцев (28 пациентов, 56 глаз). Группы были разделены на подгруппы по принципу наличия перенесенной COVID-19. Всем пациентам была выполнена конфокальная микроскопия роговицы и проведен анализ суббазального слоя нервных волокон с помощью программ (Liner 1.2.S и Liner Calculate).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Анализ конфокальных снимков пациентов, перенесших COVID-19, показал наличие достоверно значимых различий с подгруппой здоровых лиц без особенностей анамнеза ($p=0,02$). У группы с ПОУГ выявлены выраженные изменения нервных волокон роговицы по сравнению с группой контроля ($p<0,01$). При сравнении показателей подгрупп основной группы не выявлено

достоверных различий. Также выявлена положительная корреляционная связь выраженности изменений суббазального нервного сплетения со стадией ПОУГ и длительностью глаукомного процесса с момента постановки диагноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В ходе исследования было обнаружено влияние COVID-19 на состояние суббазального слоя НВР у здоровых лиц без видимой офтальмологической патологии. Доказано нейродегенеративное влияние глаукомы на нервную ткань роговицы. Выявлена взаимосвязь стадии глаукомы и продолжительности глаукомной оптиконейропатии с выраженностью патологических изменений на конфокальных снимках пациентов. Однако провести дифференциальную диагностику влияния COVID-19 на НВР у пациентов с ПОУГ не удалось из-за наличия у них фоновых выраженных глаукомных изменений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, коронавирусная инфекция, конфокальная микроскопия, нервные волокна роговицы.

Для контактов:

Еричев Валерий Петрович, e-mail: v.erichev@yandex.ru

ORIGINAL ARTICLE

State of corneal nerve fibers in patients with glaucoma recovered from the coronavirus infection

ERICHEV V.P., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Scientific Direction;

SURNINA Z.V., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Modern Treatment Methods in Ophthalmology;

ABDULLAEVA E.H., postgraduate student.

Research Institute of Eye Diseases, 11A Rossolimo St., Moscow, Russian Federation, 119021.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Erichev V.P., Surnina Z.V., Abdullaeva E.H. The state of the nerve fibers of the cornea in patients with glaucoma who have undergone coronavirus infection. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2021; 20(4):17-25.

Abstract

PURPOSE. To evaluate the structural changes in the corneal nerve fibers (CNF) in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) who have recovered from the coronavirus infection (COVID-19).

METHODS. The study examined 66 patients (132 eyes), who were divided into the main group with stage I-III POAG (38 patients, 76 eyes) and the control group of healthy volunteers (28 patients, 56 eyes). The groups were divided into subgroups based on the history of coronavirus infection. All patients underwent confocal microscopy of the cornea and analysis of the subbasal layer of corneal nerve fibers using special software (programs Liner 1.2.S and Liner Calculate).

RESULTS. Analysis of confocal images of patients who recovered from COVID-19 showed significant differences with healthy individuals with no distinctions in their medical history ($p=0.02$). The group with POAG showed pronounced changes in corneal nerve fibers compared with the control group ($p<0.01$). When comparing the indicators

between the subgroups of the main group, no significant differences were found. A positive correlation was found between the severity of changes in the subbasal nerve plexus, and the stage of glaucoma and the duration of the glaucomatous process since the time of diagnosis.

CONCLUSION. The study revealed the effect of coronavirus infection on the state of the subbasal layer of corneal nerve fibers in healthy individuals without visible ophthalmic pathologies. The neurodegenerative effect of glaucoma on the nerve tissue of the cornea has been proven. The relationship between the stage of glaucoma and the duration of glaucoma optic neuropathy, and the severity of pathological changes on confocal images of the patients was revealed. However, it was not possible to diagnose the effect of coronavirus infection on corneal nerve fibers of patients with POAG due to the presence of pronounced glaucomatous changes in them.

KEYWORDS: glaucoma, coronavirus infection, confocal microscopy, corneal nerve fibers

Распространение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), принявшей размер пандемии, поставило перед медициной множество новых и сложных вопросов, касающиеся медико-социальной организации, эпидемиологии, клиники, лечения и реабилитации. Применительно к офтальмологии выявились новые проблемы, связанные с недостаточной изученностью влияния COVID-19 на структуры глаза, отсутствием полного понимания взаимосвязи COVID-19 и течения офтальмологических заболеваний, представляющих угрозу зрительным функциям. Коронавирусы

(лат. *Coronaviridae*) — семейство РНК-содержащих вирусов, включающее на сегодняшний день 43 вида, объединённых в два подсемейства. Известно 7 коронавирусов, поражающих человека: HCoV-229E — альфакоронавирус, впервые выявлен в середине 1960-х годов; HCoV-NL63 — альфакоронавирус, возбудитель был выявлен в Нидерландах в 2004 году; HCoV-OC43 — бетакоронавирус А, возбудитель выявлен в 1967 году; HCoV-NK1 — бетакоронавирус А, возбудитель обнаружен в Гонконге в 2005 году; SARS-CoV — бетакоронавирус В, возбудитель тяжёлого острого респираторного синдрома, первый

случай заболевания которым был зарегистрирован в 2002 году; MERS-CoV — бетакоронавирус С, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома, вспышка которого произошла в 2015 году; SARS-CoV-2 — бетакоронавирус В, выявленный во второй половине 2019 года, вызвавший пандемию пневмонии нового типа COVID-19 и к весне 2020 года ставший всемирной проблемой [1, 2].

Коронавирусы имеют РНК около 26-30 тысяч пар оснований, свидетельствующее о том, что коронавирусы обладают крупнейшей несегментированной РНК среди всех известных вирусов, являясь сложнейшими по структуре среди известных вирусов. Геном вируса состоит из более чем 20 000 нуклеотидов и кодирует два репликативных полипротеина [3].

Источниками коронавирусных инфекций могут быть больной человек, животные. Возможные механизмы передачи: воздушно-капельный, воздушно-пылевой, фекально-оральный, контактный. Заболеваемость растёт зимой и ранней весной. В структуре ОРВИ госпитализированных больных коронавирусные инфекции составляют в среднем 12%. О широкой распространённости коронавирусов свидетельствуют специфические антитела, выявленные у 80% людей [4].

Заинтересованность белков, имеющих отношение к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, свидетельствует об их активном участии в патогенезе SARS-CoV-2 [5,6].

Немногочисленные публикации указывают на то, что глазная поверхность потенциально может служить входными воротами для инфекции при попадании капель из дыхательных путей или при контакте рук и глаз. Точно так же поверхность глаза может быть резервуаром для вируса, который может привести к передаче его другим лицам. Помимо проблем, связанных с передачей инфекции, повышенная восприимчивость поверхности глаза к инфекции влияет на офтальмологические проявления COVID-19. В образцах конъюнктивы, лимбы и роговицы пациентов с COVID-19 иммуногистохимический анализ выявил экспрессию ACE2 с особенно заметным окрашиванием на поверхностной конъюнктиве и эпителиальной поверхности роговицы [7–10].

Несмотря на преимущественное поражение дыхательной системы при коронавирусной инфекции, считают, что этот возбудитель имеет тропность к нервной ткани и может вызывать нейродегенеративные процессы [11]. Единичные исследования касаются изучения вопроса влияния COVID-19 на фиброзную оболочку глаза, в частности, на изменения показателей суббазального нервного сплетения роговицы [12]. Для этого использовали конфокальную микроскопию (КМП), которая обеспечивает прижизненное неинвазивное оптическое сечение тканей переднего сегмента глаза и позволяет

получать с большим увеличением изображения эпителия роговицы, мембраны Боумена, стромальных кератоцитов и нервов, а также эндотелия роговицы. Конфокальная визуализация может показать изменения на поверхности глаза при ряде субклинических состояний [13]. Активное использование лазерной сканирующей КМП позволило обнаружить не только изменения в различных слоях роговой оболочки, но и патологические изменения структуры ее нервных волокон [14–17].

Цель настоящего исследования — оценить структурные изменения нервных волокон роговицы (НВР) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, перенесших коронавирусную инфекцию.

Материалы и методы

В исследование вошло 66 пациентов (132 глаза). Основную (1-ю) группу представляли пациенты с ПОУГ I-III стадий (38 пациентов, 76 глаз), средний возраст которых составил $67,23 \pm 2,71$ лет. В контрольную (2-ю) группу вошло 28 здоровых добровольцев (56 глаз) без видимой офтальмологической патологии (средний возраст $46,33 \pm 4,07$ лет). Обследованные обеих групп были разделены на две подгруппы каждая по принципу наличия перенесенной COVID-19. Диагноз был подтвержден методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Подгруппа 1 — пациенты с ПОУГ, болевшие COVID-19;

Подгруппа 2 — пациенты с ПОУГ, не болевшие COVID-19;

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

Подгруппа 4 — здоровые (без офтальмопатологии), не болевшие COVID-19.

В исследование не вошли лица, страдавшие сахарным диабетом и нейродегенеративными заболеваниями. Общая характеристика обследованных представлена в *табл. 1*.

Всем были выполнены следующие исследования: визометрия с коррекцией аметропии, биомикроскопия переднего отрезка глаза, офтальмоскопия, гониоскопия, тонометрия (пневмотонометр Reichert 7 с определением роговично-компенсированного внутриглазного давления (англ. IOPcc), статическая периметрия на анализаторе полей зрения Humphrey Field Analyzer II 750i (Zeiss, Германия) по программе 60-4 SITA-Standard [18], для выполнения КМП использовали роговичный модуль Гейдельбергского ретинального томографа HRT-III (Heidelberg Engineering, Германия). Обработку полученных данных КМП проводили, используя программное обеспечение Liner 1.2S (Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. «Способ диагностики диабетической полинейропатии». Патент РФ № 2014142571 от 22.10.2014 г.).

Таблица 1. Общая характеристика обследованных
Table 1. General characteristics of studied patients

Показатели Indicators		Группы / Groups			
		Основная / Main		Контрольная / Control	
		подгруппа 1 subgroup 1	подгруппа 2 subgroup 2	подгруппа 3 subgroup 3	подгруппа 4 subgroup 4
Возраст / Age		62,67±5,05	70,09±2,76	41,46±4,98	50,86±5,33
Стадия глаукомы Glaucoma stage	I	3	1		
	II	4	5	—	—
	III	10	15		
Пол / Sex	М / M	9	12	4	5
	Ж / F	8	9	10	9
ВГД (мм рт.ст.) IOP (mm Hg)		22,34 ±3,18	23,71 ±2,94	14±2,17	15±1,93
Длительность глаукомы Glaucoma duration		3,51±1,39	6,32±1,82	—	—

С помощью этой программы возможна количественная оценка структурного состояния нервных волокон роговицы (НВР), а именно степень их извитости; программа позволяет вычислить коэффициент анизотропии направленности НВР ($K_{\Delta L}$). На полученном при КМР снимке нервы имеют определенную направленность и располагаются под определенным углом. Эта информация в программе выражается на розе-диаграмме. Если нервные волокна в большинстве случаев расположены под одинаковым углом, то роза-диаграмма будет иметь вытянутую форму. Коэффициент $K_{\Delta L}$ описывает наличие общего направления нервов на снимке, если таких направлений много, то форма диаграммы становится несимметричной относительно основного направления.

Оценку результатов проводили также с помощью программы Liner Calculate, позволяющей провести количественный и качественный анализ состояния НВР. С ее помощью можно рассчитать такие параметры, как общая длина основных НВР и их отростков, их плотность, длина дополнительных НВР и их отростков, плотность, количество макрофагов.

Для обработки полученных данных была использована программа Microsoft Excel 2013, с целью корреляционного анализа производилось вычисление коэффициента Пирсона.

Результаты и обсуждение

Снимки НВР в условиях нормы, полученные при КМР, имеют характерную картину: нервные волокна расположены параллельно, ход их прямолинейный, они имеют пристеночные утолщения, дихотомически делятся. У участников группы здоровых добровольцев, входящих в контрольную группу и не имеющих офтальмологической патологии, конфокальные снимки соответствовали норме, а также показатели $K_{\Delta L}$ были в пределах нормальных значений (рис. 1).

Обследование лиц, входивших в 3-ю подгруппу и перенесших COVID-19, показало наличие патологических изменений структуры слоя нервных волокон роговицы (табл. 2). Эти изменения на конфокальных снимках характеризовались изменением длины и диаметра НВР, нарушениями равномерности хода, при этом нервные волокна имели «чётко-образную» структуру, деление волокна на отростки второго, третьего и более порядка (рис. 2). Отмечено увеличение количества макрофагов (клеток Лангерганса).

Полученные сравнительные данные КМР выявили достоверное различие между двумя подгруппами контрольной группы, касающиеся основных характеристик НВР ($p=0,02$). Эти изменения могут свидетельствовать о нейротропном характере

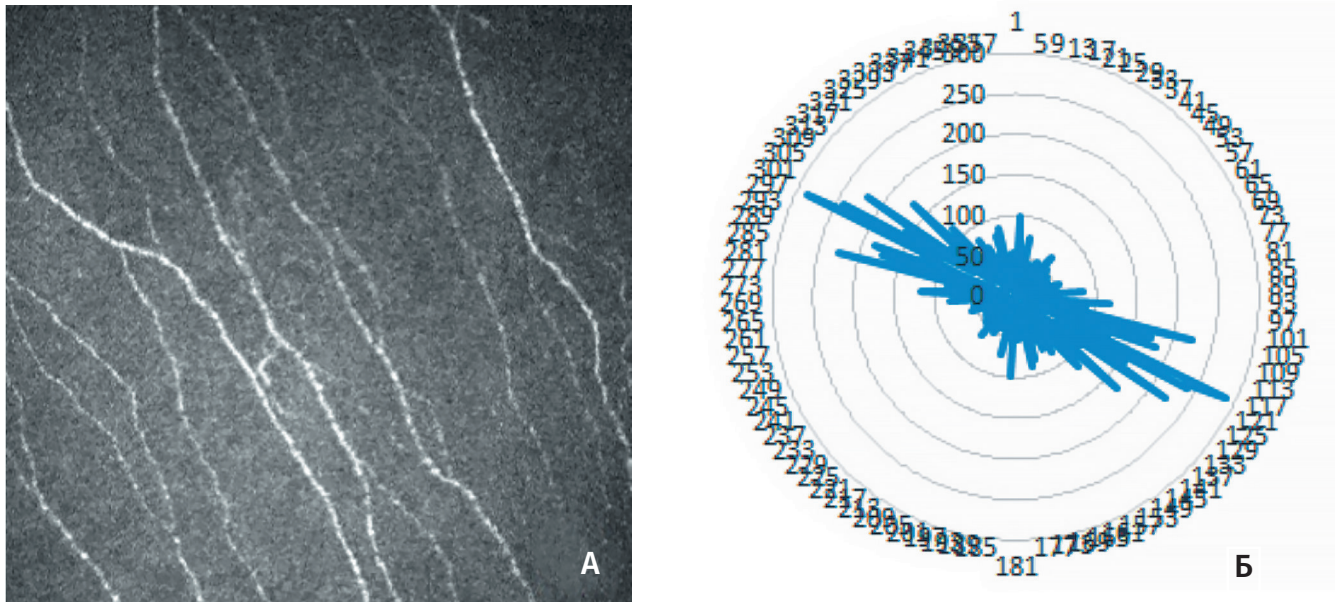


Рис. 1. А — Конфокальное изображение НВР (контрольная группа, 4-я подгруппа); Б — сумма векторов, отображенная в виде розы-диаграммы.

Fig. 1. А — Confocal image of corneal nerves (control group, subgroup 4); Б — rose diagram of the vector sum.

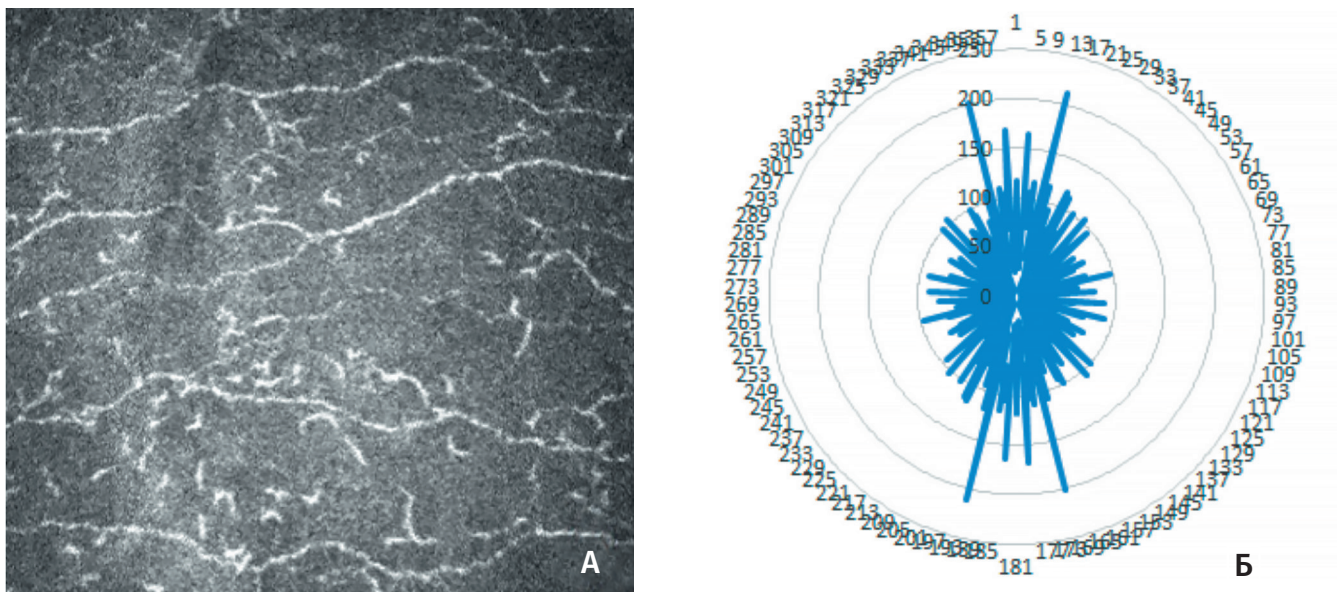


Рис. 2. А — Конфокальное изображение НВР (контрольная группа, 3-я подгруппа); Б — сумма векторов, отображенная в виде розы-диаграммы.

Fig. 2. А — Confocal image of corneal nerve fibers (control group, subgroup 3); Б — rose diagram of the vector sum.

воздействия COVID-19 на нервные волокна роговицы, выражаемые в достоверной разнице коэффициентов анизотропии и симметричности направленности. Такие изменения были выявлены у всех обследованных, однако, отличались по степени выраженности. Не имея медицинского подтверждения о тяжести перенесенной COVID-19, мы не располагаем корректной информацией о зависимости характера изменений НВР от тяжести COVID-19.

На более поздних сроках наблюдения (3-6 месяцев) у пациентов 3 подгруппы отмечали увеличение количества НВР, наблюдали также их утолщение и восстановление параллельного хода НВР. Такие изменения косвенно могут свидетельствовать о возможной регенераторной способности нервных волокон роговицы в ранние сроки после перенесённой болезни. Кроме того, при количественной оценке хода и структуры НВР отмечено восстановление

Таблица 2. Средние показатели основных результатов конфокальной микроскопии ($M \pm \delta$)
 Table 2. Mean values of the main findings of confocal microscopy ($M \pm \delta$)

Показатели Indicators	Основная группа Main group		Контрольная группа Control group	
	подгруппа 1 subgroup 1	подгруппа 2 subgroup 2	подгруппа 3 subgroup 3	подгруппа 4 subgroup 4
$K_{\Delta L}$	2,295 $\pm$ 0,46	2,1 $\pm$ 0,21	2,81 $\pm$ 0,25	4,76 $\pm$ 0,27
K_{sym}	0,944 $\pm$ 0,02	0,94 $\pm$ 0,02	0,91 $\pm$ 0,03	0,94 $\pm$ 0,03
Длина основных НВР и их отростков Length of primary CNF and their processes	11,92 $\pm$ 6,02	11,62 $\pm$ 4,44	26,47 $\pm$ 5,8	52,16 $\pm$ 7,59
Плотность основных НВР и их отростков Density of primary CNF and their processes	3,94 $\pm$ 1,23	4,52 $\pm$ 1,01	17,5 $\pm$ 5,77	22,86 $\pm$ 3,67
Длина дополнительных НВР и их отростков Length of secondary CNF and their processes	9,46 $\pm$ 7,20	8,33 $\pm$ 3,80	11,06 $\pm$ 5,76	18,89 $\pm$ 14,18
Плотность дополнительных НВР и их отростков Density of secondary CNF and their processes	2,55 $\pm$ 1,38	2,83 $\pm$ 0,84	4,14 $\pm$ 0,87	5,5 $\pm$ 1,49
Количество макрофагов Number of macrophages	2,28 $\pm$ 1,5	4,48 $\pm$ 2,38	16,43 $\pm$ 9,36	3,5 $\pm$ 1,63

Примечание: $K_{\Delta L}$ — коэффициент анизотропии направленности НВР; K_{sym} — коэффициент симметричности направленности НВР.

Note: $K_{\Delta L}$ — coefficient of anisotropy of CNF orientation; K_{sym} — coefficient of symmetry of CNF orientation.

коэффициента $K_{\Delta L}$ и показателя длины основных нервных волокон и их отростков до исходных значений (рис. 3).

При оценке результатов обследования пациентов с ПОУГ были выявлены выраженные изменения в суббазальном слое НВР, что выражалось в значительном уменьшении их количества, истончении, извитости, прерывистости хода (рис. 4). Коэффициенты анизотропии направленности и асимметрии, показатели длины основных НВР, их отростков и дополнительных НВР были резко снижены по сравнению с группой контроля.

Указанные изменения усиливаются по мере прогрессирования глаукомного процесса, что подтвердилось положительной корреляционной связью между стадией глаукомы и выраженностью изменений НВР по данным КМР (общая длина основных НВР, длина отростков НВР).

При сравнении снимков группы пациентов с ПОУГ и контрольной группы без учета анамнеза выявлено достоверное различие между группами ($p < 0,01$), как это было продемонстрировано в предыдущем исследовании [19]. В нашем исследовании достоверное различие было получено по показателю длины основных НВР и их отростков.

Связи между показателями КМР и возрастом у пациентов с глаукомой не установлено.

Проведенная оценка результатов конфокальной микроскопии в двух подгруппах (пациенты с ПОУГ, болевшие и не болевшие COVID-19) основной группы показала отсутствие достоверных различий между подгруппами. Такие критерии как $K_{\Delta L}$ и K_{sym} , общая длина основных НВР и их отростков, были сопоставимы. По-видимому, патологические изменения НВР, вызванные глаукомой, не позволяют провести четкую дифференциальную грань между такими же поражениями суббазального слоя нервных волокон, вызванные COVID-19.

В нашем исследовании была выявлена достоверная положительная корреляционная связь длительности глаукомного процесса с выраженностью патологических изменений слоя нервных волокон роговицы. Из литературы известно, что длительность топической терапии, особенно сопровождающаяся использованием большого числа лекарственных средств, негативно сказывается на состоянии роговицы, что, вероятнее всего, происходит из-за токсического действия консерванта бензалкония хлорида, входящего в состав большинства гипотензивных капель [20]. Однако эти изменения имеют

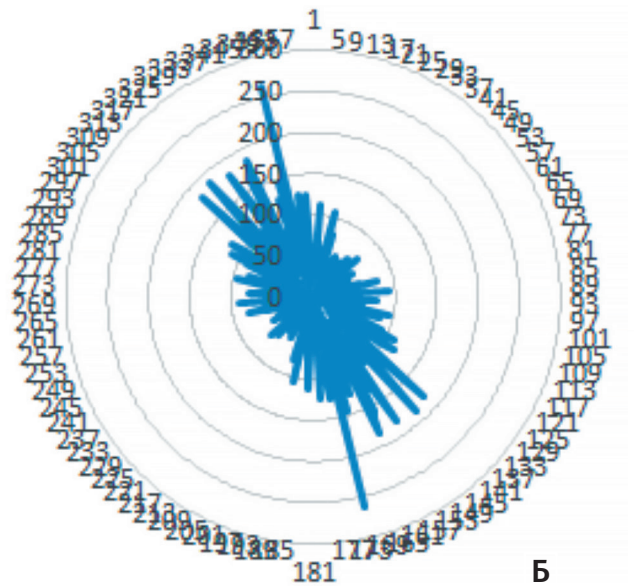
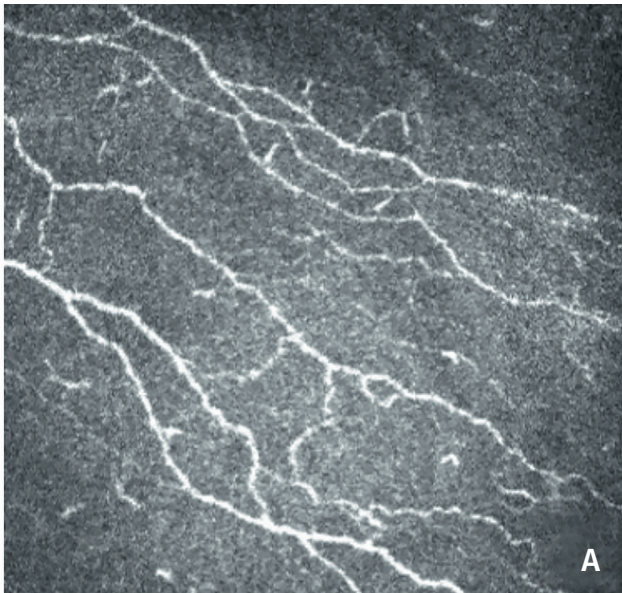


Рис. 3. А — Конфокальное изображение НВР (контрольная группа, 3-я подгруппа); Б — сумма векторов, отображенная в виде розы-диаграммы.

Fig. 3. А — Confocal image of corneal nerve fibers (control group, subgroup 3); Б — rose diagram of the vector sum.

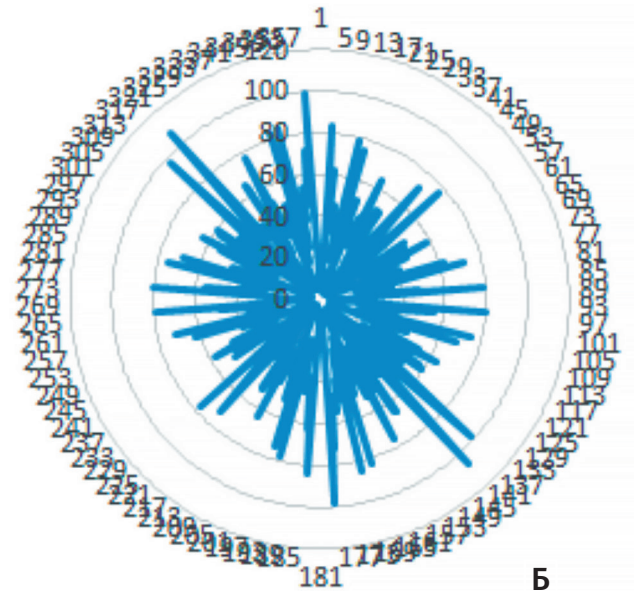
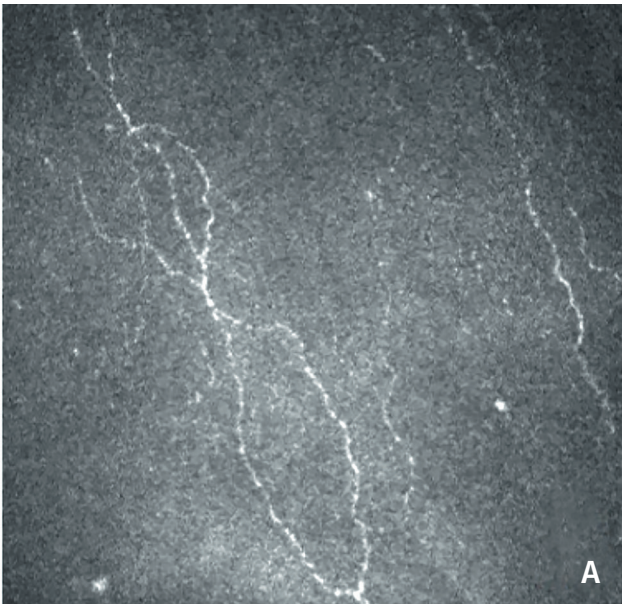


Рис. 4. А — Конфокальное изображение НВР больных глаукомой (основная группа, 1-я подгруппа); Б — сумма векторов, отображенная в виде розы-диаграммы

Fig. 4. А — Confocal image of corneal nerve fibers (main group, subgroup 1); Б — rose diagram of the vector sum.

особый характер: происходит десквамация и псевдокератинизация клеток эпителия. Из этого следует, что обнаруженные нами изменения были связаны в большей степени с длительностью самого нейродегенеративного глаукомного процесса, нежели с действием топической терапии.

Заключение

Проведенные нами сравнительные исследования с использованием конфокальной микроскопии показали, что перенесенная коронавирусная инфекция вызывает в разной степени выраженности

изменения нервных волокон роговицы во всех случаях наблюдения. Использованное нами для характеристики этих изменений программное обеспечение Liner 1.2S и Liner Calculate показало, что такие критерии как извитость НВР, изменение их общей длины и отростков, находятся вне нормы. Оценка взаимосвязи этих изменений с тяжестью перенесенной инфекции не проводилась в связи с невозможностью проведения достоверного статистического анализа данных обследования, проведенного в сроки 1 месяц и более после заболевания. Важной является информация о том, что выявленные изменения НВР носят проходящий характер, что подтверждено динамической конфокальной микроскопией.

Литература

1. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmailzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 2021; 23(2):e3303.
doi: 10.1002/jgm.3303
2. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020; 41(12):1100-1115.
doi: 10.1016/j.it.2020.10.004
3. Xintian Xu, Ping Chen, Jingfang Wang, Jiannan Feng, Hui Zhou. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *SCIENCE CHINA Life Sciences.* 2020; 63:457-460.
doi:10.1007/s11427-020-1637-5
4. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., Акимкин В.Г., Малеев В.В. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). *Инфекция и иммунитет.* 2020; 10(2):221-246.
doi:10.15789/2220-7619-HOI-1412
5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020; 181(2):271-280.e8.
doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
6. Xintian Xu, Ping Chen, Jingfang Wang, Jiannan Feng, Hui Zhou. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *SCIENCE CHINA Life Sciences.* 2020; 63: 457-460.
doi:10.1007/s11427-020-1637-5
7. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Müller MA, Dijkman R, Muth D, Demmers JA, Zaki A, Fouchier RA, Thiel V, Drosten C, Rottier PJ, Osterhaus AD, Bosch BJ, Haagmans BL. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013; 495(7440):251-4.
doi: 10.1038/nature12005
8. Zhou L, Xu Z, Castiglione GM, Soiberman US, Eberhart CG, Duh EJ. ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Ocul Surf.* 2020; 18(4):537-544.
doi: 10.1016/j.jtos.2020.06.007
9. Aggarwal K, Agarwal A, Jaiswal N, Dahiya N, Ahuja A, Mahajan S, Tong L, Duggal M, Singh M, Agrawal R, Gupta V. Ocular surface manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020; 15(11):e0241661.
doi: 10.1371/journal.pone.0241661
10. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2020; 92(6):589-594.
doi: 10.1002/jmv.25725

При обследовании пациентов, страдающих глаукомой, мы получили подтверждение ранее описанной в литературе информации о структурных изменениях НВР таких, как истончение, нарушение прямолинейности и параллельности их хода. Эти изменения коррелируют со стадией глаукомы. Вместе с тем мы не обнаружили у пациентов с глаукомой, перенесших коронавирусную инфекцию, дополнительных нейродегенеративных изменений НВР.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В.Е., З.С.

Сбор и обработка материала: Э.А., З.С.

Статистическая обработка: Э.А.

Написание статьи: В.Е., З.С., Э.А.

Редактирование: В.Е.

References

1. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmailzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 2021; 23(2):e3303.
doi: 10.1002/jgm.3303
2. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020; 41(12):1100-1115.
doi: 10.1016/j.it.2020.10.004
3. Xintian Xu, Ping Chen, Jingfang Wang, Jiannan Feng, Hui Zhou. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *SCIENCE CHINA Life Sciences.* 2020; 63:457-460.
doi:10.1007/s11427-020-1637-5
4. Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G., Akimkin V.G., Maleev V.V. History of study and modern classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). *Infection and immunity.* 2020; 10(2):221-246.
doi:10.15789/2220-7619-HOI-1412
5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020; 181(2):271-280.e8.
doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
6. Xintian Xu, Ping Chen, Jingfang Wang, Jiannan Feng, Hui Zhou. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *SCIENCE CHINA Life Sciences.* 2020; 63: 457-460.
doi:10.1007/s11427-020-1637-5
7. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Müller MA, Dijkman R, Muth D, Demmers JA, Zaki A, Fouchier RA, Thiel V, Drosten C, Rottier PJ, Osterhaus AD, Bosch BJ, Haagmans BL. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013; 495(7440):251-4.
doi: 10.1038/nature12005
8. Zhou L, Xu Z, Castiglione GM, Soiberman US, Eberhart CG, Duh EJ. ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Ocul Surf.* 2020; 18(4):537-544.
doi: 10.1016/j.jtos.2020.06.007
9. Aggarwal K, Agarwal A, Jaiswal N, Dahiya N, Ahuja A, Mahajan S, Tong L, Duggal M, Singh M, Agrawal R, Gupta V. Ocular surface manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020; 15(11):e0241661.
doi: 10.1371/journal.pone.0241661
10. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2020; 92(6):589-594.
doi: 10.1002/jmv.25725

11. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Müller MA, Dijkman R, Muth D, Demmers JA, Zaki A, Fouchier RA, Thiel V, Drosten C, Rottier PJ, Osterhaus AD, Bosch BJ, Haagmans BL. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 14; 495(7440):251-4. doi: 10.1038/nature12005
12. Takeshi Moriguchi, Norikazu Harii, Junko Goto eds. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 94(1):55-58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
13. Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Ахмеджанова Л.Т., Георгиев С. Первые результаты клинико-диагностического анализа постковидной периферической невропатии. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137(4):58-64. doi: 10.17116/oftalma202113704158
14. Erie JC, McLaren JW, Patel SV. Confocal microscopy in ophthalmology. *Am J Ophthalmol*. 2009; 148(5):639-46. doi: 10.1016/j.ajo.2009.06.022.
15. Ranno S., Fogagnolo P., Rossetti L., Orzalesi N., Nucci P. Changes in corneal parameters at confocal microscopy in treated glaucoma patients. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5:1037-1042. doi: 10.2147/OPTH.S22874
16. Mastropasqua L, Agnifili L, Mastropasqua R, Fasanella V, Nubile M, Toto L, Carpineto P, Ciancaglini M. In vivo laser scanning confocal microscopy of the ocular surface in glaucoma. *Microsc Microanal*. 2014; 20(3):879-94. doi: 10.1017/S1431927614000324.
17. Страхов В.В., Сурнина З.В., Малахова А.И., Климова О.Н., Попова А.А. Дегенеративные изменения в слое нервных волокон роговицы у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2017; 16(4):52-68.
18. Еричев В.П., Ермолаев А.П., Антонов А.А., Григорян Г.Л., Косова Д.В. Новые возможности исследования поля зрения (предварительное сообщение). *Вестник офтальмологии*. 2018; 134(2):66-72. doi: 10.17116/oftalma2018134266-72
19. Алексеев И.Б., Страхов В.В., Мельникова Н.В., Попова А.А. Изменения фиброзной оболочки глаза у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2016; 15(1):13-24.
20. Малахова А.И., Деев Л.А., Молчанов В.В. Изменения роговицы у больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2015; 14(1):84-93.
11. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Müller MA, Dijkman R, Muth D, Demmers JA, Zaki A, Fouchier RA, Thiel V, Drosten C, Rottier PJ, Osterhaus AD, Bosch BJ, Haagmans BL. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 14; 495(7440):251-4. doi: 10.1038/nature12005
12. Takeshi Moriguchi, Norikazu Harii, Junko Goto eds. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 94(1):55-58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
13. Avetisov S.E., Surnina Z.V., Ahmedzhanova L.T., Georgiev S. First results of clinical diagnostic analysis of post-COVID peripheral neuropathy. *Vestnik Oftal'mologii*. 2021; 137(4):58-64. doi: 10.17116/oftalma202113704158
14. Erie JC, McLaren JW, Patel SV. Confocal microscopy in ophthalmology. *Am J Ophthalmol*. 2009; 148(5):639-46. doi: 10.1016/j.ajo.2009.06.022.
15. Ranno S., Fogagnolo P., Rossetti L., Orzalesi N., Nucci P. Changes in corneal parameters at confocal microscopy in treated glaucoma patients. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5:1037-1042. doi: 10.2147/OPTH.S22874
16. Mastropasqua L, Agnifili L, Mastropasqua R, Fasanella V, Nubile M, Toto L, Carpineto P, Ciancaglini M. In vivo laser scanning confocal microscopy of the ocular surface in glaucoma. *Microsc Microanal*. 2014; 20(3):879-94. doi: 10.1017/S1431927614000324.
17. Strakhov V.V., Surnina Z.V., Malakhova A.I., Klimova O.N., Popova A.A. Degenerative changes of the corneal nerves in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2017; 16(4):52-68. (In Russ.)
18. Eriчев V.P., Ermolaev A.P., Antonov A.A., Grigoryan G.L., Kosova D.V. New possibilities for studying the visual field. *Vestnik Oftal'mologii*. 2018; 2(134):66-72. (In Russ.) doi: 10.17116/oftalma2018134266-72
19. Alekseev I.B., Strakhov V.V., Melnikova N.V., Popova A.A. Changes in the fibrous tunic of the eye in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2016; 15(1):13-24. (In Russ.)
20. Malakhova A.I., Deev L.A., Molchanov V.V. Cornea changes at patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2015; 14(1):84-93. (In Russ.)