

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ХУДОЙБЕРГЕНОВ ҒУЛОМБОЙ ЎРИНОВИЧ

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ОСОБЕННОСТЕЙ
COVID-19 АССОЦИИРОВАННОГО ТРОМБОЗА КАВЕРНОЗНОГО
СИНУСА**

(МОНОГРАФИЯ)

Ургенч – 2025

УДК 616.8-06.9:616.1451..-005.6-07-088

Худойбергенов Ф.Ў. -Современные подходы к изучению особенностей COVID-19 ассоциированного тромбоза кавернозного синуса -Ургенч 2025

Рецензенты:

Каримов Р.Х.- Заместитель директора по науки и инновации Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии., PhD, доцент

Юлдашев Б.С. -Проректор по международным отношениям Университета Мамуна .DSc, профессор

В монографии представлены данные отечественных и зарубежных исследователей по теоретическому обоснованию COVID-19 ассоциированного тромбоза кавернозного синуса, а также результаты собственных исследований и частные методики.

Монография предназначена для практического использования в практической деятельности офтальмолог-врачей, врачей общей практике в также клиническое ординаторов и студентов медицинское учреждение.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ СВЕДЕНИЯ О ПОРАЖЕНИИ ОРГАНА ЗРЕНИЯ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	17
§1.1. Основные сведения о коронавирусной инфекции и COVID-19.....	17
§1.2. Офтальмологические проявления коронавирусной инфекции.....	19
§1.3. Основы этиопатогенеза, клиники и патоморфологии тромбоза кавернозного синуса.....	32
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
§2.1. Характеристика клинического материала.....	41
§ 2.2. Организация исследования.....	42
§ 2.3. Методы исследования.....	43
§ 2.4. Статистический анализ полученных результатов.....	49
ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЙ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА И ОРБИТЫ ПРИ COVID-19 АССОЦИИРОВАННОМ ТРОМБОЗЕ КАВЕРНОЗНОГО СИНУСА.....	50
§ 3.1. Клиническая характеристика COVID-19 ассоциированного ТКС у пациентов.....	51
§ 3.2. Клиническая характеристика поражения глазного яблока при COVID-19 ассоциированном ТКС у пациентов.....	56
§ 3.3. Результаты оценки состояния сосудистой оболочки глазного яблока методом ОКТ.....	61
§ 3.4. Результаты оценки поражений структур орбиты у пациентов с COVID-19 ассоциированным ТКС по результатам МРТ.....	64
ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	68
§ 4.1. Результаты патоморфологического исследования фрагментов кавернозного синуса и сосудов головного мозга.....	69
§4.2. Результаты патоморфологического исследования костных фрагментов орбиты и ее мягких тканей.....	72
§ 4.3. Результаты патоморфологического исследования структур глазного яблока.....	77
4.3.1. Сосудистая оболочка.....	78

4.3.2. Сетчатая оболочка.....	85
4.3.3. Зрительный нерв.....	87
4.3.4. Фиброзная оболочка.....	89
4.3.5. Конъюнктива.....	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	95
ВЫВОДЫ.....	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	117

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время накоплено достаточно большой объем научного материала, который свидетельствует о том, что «...возбудительной коронавирусной инфекции COVID-19 вирус SARS-CoV-2 способен приводить к различным формам поражения органа зрения, в том числе поражениям сетчатки и зрительного нерва». Течение пандемии показало, что наиболее тяжелым осложнением коронавирусной инфекции, при котором происходит поражение органа зрения является COVID-19 ассоциированный тромбоз кавернозного синуса (ТКС). ТКС является чрезвычайно редким осложнением в обычное время, но в течение пандемии частота случаев, ассоциированных с COVID-19, резко возросла в ряде стран мира, в том числе в Республике Узбекистан. Как правило, данное осложнение манифестирует клинически в виде поражения черепно-мозговых нервов, которые топографически граничат с пещеристой пазухой, что сопровождается развитием соответствующей нейроофтальмологической симптоматикой. Наблюдения за пациентами с COVID-19 ассоциированными вариантами ТКС показали, что данное осложнение характеризуется более тяжелым течением, связанным с развитием активного гнойно-воспалительного и некротического процесса в структурах челюстно-лицевой области, в особенности в орбите и околоносовых пазухах, что является одним из факторов высокой летальности. В связи с наличием большой выборки случаев, изучение патоморфологических особенностей поражения глазного яблока и орбиты на фоне клинических особенностей данной патологии представляет высокий научно-практический интерес.

В настоящее время в мире продолжают вестись научные работы, посвященные изучению офтальмологических осложнений COVID-19. Особое место среди них занимают работы по исследованию различных аспектов клинического течения, диагностики, лечения и профилактики COVID-19 ассоциированного ТКС. В этой связи одними из наиболее

актуальных задач, которые требуют решения являются изучение клинических и патоморфологических особенностей поражений мягкотканых и костных структур орбиты, сосудистой оболочки и сетчатки глазного яблока при ТКС, с использованием специальных методов визуализации, а также патоморфологического исследования тканей. Результаты исследований будут способствовать разработке оптимальных клинических рекомендаций и алгоритмов управления пациентами, внедрение которых является важным аспектом практического здравоохранения.

В нашей стране проводится комплекс мероприятий по развитию медицинской отрасли и повышению качества оказываемой медицинской помощи, соответствующей мировым стандартам. В том числе, у нас в Республике, как и во всем мире, даже после окончания пандемии продолжают проводиться комплексные мероприятия по борьбе с осложнениями коронавирусной инфекции. Отмечены задачи по разработке и внедрению оптимальных методов лечения и профилактики осложнений коронавирусной инфекции, в том числе «...совершенствование подходов к противодействию инфекционным заболеваниям, в частности коронавирусной инфекции, а также институциональных основ и организационной структуры санитарно-эпидемиологической службы исходя из нынешних сложных условий и приобретенного опыта...». Цель данного исследования соответствует решению выше изложенных задач и способствуют более глубокому изучению основ, снижению заболеваемости, инвалидности и смертности, связанными с COVID-19 ассоциированным ТКС.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ СВЕДЕНИЯ О ПОРАЖЕНИИ ОРГАНА ЗРЕНИЯ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

§1.1. Основные сведения о коронавирусной инфекции и COVID-19.

С начала декабря 2019 года коронавирусное заболевание (COVID-19) стало глобальной пандемией из-за высокоинфекционного коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2). Вначале появились отчеты о красноте и раздражении глаз у инфицированных COVID-19, как в единичных случаях, так и в результатах научных исследований, подтверждающих наличие конъюнктивита как одного из симптомов офтальмологической формы заражения SARS-CoV-2. Продолжают появляться сообщения о связях COVID-19 с увеитом, ретинососудистыми нарушениями и нейроофтальмическими заболеваниями [17; 20; 22; 25, с. 2950].

Во время эпидемии тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) в 2003 году было обнаружено наличие SARS-CoV в образцах слез у инфицированных SARS в Сингапуре. Отсутствие защиты для глаз стало основным риск-фактором передачи SARS-CoV от пациентов к медицинскому персоналу в Торонто, вызывая тревогу о возможности заражения респираторными заболеваниями через глазные выделения. Аналогичные опасения вызвал SARS-CoV-2, особенно среди специалистов по уходу за глазами и тех, кто первым обнаруживает возможные ранние симптомы COVID-19. Поскольку конъюнктивит является распространенным глазным состоянием, офтальмологи могут быть первыми медицинскими специалистами, которые обнаруживают признаки COVID-19 у пациентов. На самом деле, одним из первых медицинских работников, выразивших беспокойство о распространении коронавируса среди китайских пациентов, был доктор Ли Веньян, офтальмолог. Позже он умер от COVID-19, и считается, что заразился вирусом от асимптомного пациента с глаукомой в своей клинике. Авторы этой статьи стремились собрать

наиболее актуальную информацию об офтальмологических проявлениях COVID-19 как ресурс для определения симптомов, предоставления диагностических подсказок и смягчения передачи. SARS-CoV-2 - это новый бета-коронавирус с положительной одноцепочечной РНК, вызывающий COVID-19, который изначально был связан с вспышкой в Ухани, провинции Хубэй, Китай. Прямой контакт с слизистыми оболочками, включая глаза, считается одним из возможных путей передачи [27, с. 722; 28, с. 1372; 31; 32, с. 750; 33; 35, с. 853].

Коронавирусы могут вызывать тяжелые глазные заболевания у животных, таких как передний увеит, ретинит, васкулит и оптический неврит у кошек и грызунов. Однако окулярные проявления у людей обычно остаются легкими и редкими, хотя количество связанных окулярных находок у инфицированных COVID-19 постепенно увеличивается. Окончательное описание окулярных проявлений синдрома MERS или SARS пока не сделано, несмотря на то, что ранее упоминалось, что SARS-CoV был обнаружен в глазных выделениях. Другие коронавирусы вызывали вирусный конъюнктивит у людей [40, с. 1176].

На момент написания первоначальной статьи, 4 апреля 2020 года, по всему миру было подтверждено 1 272 953 случая COVID-19 и 69 428 смертей, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 79 332 новыми подтвержденными случаями за предыдущие 24 часа [41].

На момент первого обзора, Центр по контролю и профилактике заболеваний (ЦКПЗ) сообщил о 337 278 случаях и 9 637 смертях от COVID-19 в Соединенных Штатах. Спустя немного более года, к 16 апреля 2021 года количество смертей по всему миру перевалило за отметку в 3 миллиона. Серьезность пандемии подчеркивается скоростью увеличения смертности: первый миллион жизней был утрачен через 8,5 месяца после первой смерти в Китае, достижение 2 миллионов заняло 3,5 месяца, а до 3 миллионов ушло еще 3 месяца [42, с. 2470; 43; 44, с. 403].

К 23 декабря 2021 года в Соединенных Штатах было подтверждено 51 574 787 случаев COVID-19 и 809 300 смертей. Глобально было подтверждено более 276 миллионов случаев COVID-19, и сообщается о 5 374 744 смертях по данным ВОЗ. К этой же дате по всему миру было проведено всего 8 649 057 088 доз вакцин. Самое большое количество инфекций было зафиксировано в Соединенных Штатах, за которыми следуют Индия, Бразилия, Великобритания, Россия, Турция и Франция [45, с. 167; 47, с. 222].

Вирусные мутации, приводящие к вариантам SARS-CoV-2, были обнаружены в разных странах мира: В.1.1.7 в Великобритании в начале 2020 года, В.1.526 в Соединенных Штатах в ноябре 2020 года, В.1.525 в Великобритании и Нигерии в декабре 2020 года, а также В.1.351 в Южной Африке в конце 2020 года. Вариант Дельта В.1.617.2 был первоначально выявлен в Индии в декабре 2020 года и быстро распространился более чем в 60 странах благодаря его увеличенной трансмиссируемости на 40-60%, став доминирующим в мире к августу 2021 года. Самый последний вариант, Омикрон В.1.1.529, был признан вариантом интереса в конце ноября 2021 года после выявления случаев в Ботсване и Южной Африке, характеризующихся быстрым экспоненциальным распространением [47, с. 221; 49, с. 0736; 51, с. 1620; 52; 57; 58].

§1.2. Офтальмологические проявления коронавирусной инфекции.

Изначальные исследования предполагали, что окулярные проявления COVID-19 в общем случае являются редкими. Только 9 из 1 099 пациентов (0,8%) из 552 больниц 30 провинций Китая сообщили о "конъюнктивальной гиперемии" с декабря 2019 года по январь 2020 года. Однако последующие данные подтвердили намного более высокую частоту окулярных признаков и симптомов. Мета-анализ, проведенный Насири и коллегами в 2021 году, сообщил о совокупной распространенности всех окулярных проявлений среди 7 300 пациентов с COVID-19 на уровне 11,03%, при этом наиболее

часто встречающимся окулярным заболеванием был конъюнктивит (88,8%). В том же мета-анализе наиболее часто сообщались такие симптомы, как сухость глаз или ощущение постороннего тела (16%), покраснение глаз (13,3%), слезотечение (12,8%) и зуд (12,6%) [59, с. 1050; 60; 61; 62].

Серия случаев сообщила о наличии окулярных симптомов у 12 из 38 госпитализированных пациентов с COVID-19 в провинции Хубэй, Китай, что составляет 31,6%. Среди этих 12 пациентов 3 имели конъюнктивальную гиперемию, 7 - хемоз, 7 - эпифору и 7 - увеличение выделений. Отмечается, что один из пациентов с эпифорой представил этот симптом как первый признак COVID-19. Из тех, кто имел окулярные проявления, 2 пациента (16,7%) дали положительные результаты на SARS-CoV-2 по обратной транскриптазной полимеразной цепной реакции (RT-PCR) по конъюнктивальному мазку, а также по назофарингеальным мазкам. В данном исследовании только один пациент представился с конъюнктивитом в качестве первого симптома. Авторы отметили, что у пациентов с окулярными симптомами наблюдались повышенные уровни лейкоцитов и нейтрофилов, С-реактивного белка, прокальцитонина и лактатдегидрогеназы по сравнению с пациентами без окулярных аномалий [63; 64, с. 8-12].

Из 30 госпитализированных пациентов с COVID-19, проверенных с использованием теста Кся и коллег, у одного из них был конъюнктивит. Он также был единственным пациентом в исследовании, у которого обнаружили положительный результат на SARS-CoV-2 в окулярных выделениях по конъюнктивальному мазку. У данного пациента не было сильной лихорадки или респираторных симптомов на момент тестирования [66, с. 1362; 67; 69].

Патогенез и тканевая специфичность SARS-CoV-2 связаны с взаимодействием его вирусного белка-шипа с рецептором на клетках человеческого организма, известным как ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE-2). Для эффективного проникновения в клетку необходимо

разрезание белком трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2). Рецептор ACE-2 в первую очередь выражается на дыхательной слизистой оболочке и альвеолярных эпителиальных клетках, а также обнаружен в других тканях, включая пищеварительный тракт, почки, сосудистые эндотелиальные клетки, иммунные клетки и нейроны. Вирулентность достигается через прямое вторжение в клетки, их гибель, а также индукцию широко распространенного цитокин-зависимого воспаления и протекания сосудов. Останки иммунных клеток и комплемента также могут способствовать увеличенному тромбоэмболическому состоянию [70, с. 120; 71, с. 298; 75, с. 211; 76; 77].

На данный момент неизвестна возможность инфицирования через окулярные выделения, и остается неясным, как SARS-CoV-2 накапливается в окулярных выделениях. Возможные теории включают прямую инокуляцию окулярных тканей из респираторных капель или аэролизированных вирусных частиц, миграцию из назофаринкса через назолакримальный проток или даже гематогенное распространение через слезную железу [78; 80, с. 39].

Данные о выражении ACE-2 и TMPRSS2 на поверхности глаза противоречивы. Одно исследование показало выражение обоих этих белков на роговице и лимбусе, но низкие уровни на конъюнктиве. Ланге и соавторы также обнаружили низкие уровни ACE-2 на человеческой конъюнктиве [81, с. 277; 82; 84; 85, с. 438].

Отчет из Рима, Италия, сообщал о выделении SARS-CoV-2 с помощью обратной транскриптазной полимеразной цепной реакции (RT-PCR) из конъюнктивальных мазков у пациента с COVID-19 и окулярными симптомами. Мазки были взяты в течение 3-27 дней пребывания в больнице. Несмотря на то, что конъюнктивит клинически исчез на 20-й день, вирусное РНК SARS-CoV-2 было обнаружено в конъюнктивальных образцах на 21-й день, а затем снова на 27-й день после того, как SARS-CoV-2 был отрицательным по назофарингеальному мазку. Однако SARS-CoV-2 не

удалось вырастить из слез человека или конъюнктивальных мазков, поэтому жизнеспособность и передача SARS-CoV-2 через окулярные выделения остаются неопределенными. Ограниченные отчеты свидетельствуют о том, что слезы могут быть как ранним, так и поздним источником передачи инфекции, даже после того, как пациент становится асимптоматическим [87, с. 1610; 90, с. 2110; 91; 93].

Используя RT-PCR, Azzolini и коллеги обнаружили присутствие SARS-CoV-2 на поверхности глаза у 52 из 91 пациента с COVID-19 (57,1%). Они также заметили, что даже при отрицательном назофарингеальном мазке вирус был обнаружен на поверхности глаза у 10 из 17 пациентов. Предполагается, что вирусные частицы в слезах могут попадать из слезной железы с диффузией из системной нагрузки вируса или от прямой контагиозности от воздушных капель [94, с. 1286; 95, с. 130; 96, с. 1028].

У пациентов с заражением SARS-CoV-2 могут возникать симптомы острой конъюнктивита, включая покраснение глаз, раздражение, боль, ощущение постороннего тела, слезотечение, слизистые выделения, отек век и конгестия. Эти проявления чаще всего наблюдаются у пациентов с тяжелыми системными симптомами COVID-19, хотя они могут также быть начальными признаками заболевания, хотя и редко. У пятерых пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 на назофарингеальной РТ-ПЦР был выявлен неотступающий конъюнктивит, который оказался единственным проявлением COVID-19; эти пациенты никогда не испытывали лихорадку, общую слабость или респираторные симптомы во время болезни [97; 98; 99, с. 523].

Результаты исследования включают признаки, характерные для мягкого фолликулярного конъюнктивита, такие как односторонняя или двусторонняя инъекция глазного белка, фолликулярная реакция на веках конъюнктивы, водянистые выделения и легкий отек век. Одиночный хемоз может отражать "третье пространство" у критически больных пациентов, а

не быть истинным окулярным проявлением вируса [102, с. 1715; 104, с. 1003; 105, с. 190; 106].

Доклад, опубликованный Чимой и соавторами, описывал первый случай кератоконъюнктивита как признака COVID-19 в Северной Америке. Основными симптомами пациента были покраснение глаз и слезотечение. Обследование было значимо наличием конъюнктивальной инъекции, фолликулярной реакции век конъюнктивы и корнеальными изменениями, которые развились быстро за 3 дня, включая переходные псевдодендритические поражения и диффузные подэпителиальные инфильтраты с накладывающимися дефектами эпителия [107; 108].

В работе Навель и его коллег был описан случай тяжелого геморрагического конъюнктивита и образования псевдомембраны у пациента, начавшегося через 19 дней после появления системных симптомов и через 11 дней после госпитализации в реанимационное отделение [136, с. 590; 144, с. 576].

В одном наблюдении описывался случай 46-летнего мужчины с легкими респираторными симптомами, у которого развился геморрагический двусторонний конъюнктивит через пять дней после положительного теста на COVID-19. Левый глаз был удален несколько лет назад из-за меланомы. Также был отмечен геморрагический конъюнктивит с хемозом и образованием псевдомембраны на конъюнктиве глазного протеза. Лечение проводилось местными антибиотиками, и симптомы исчезли через четыре недели. Другие симптомы COVID-19 у пациента не наблюдались [120, с. 1023; 121; 122].

Также следует отметить, что у педиатрических пациентов COVID-19 часто наблюдается ассоциация с Кавасаки-подобным заболеванием, известным как мультиорганный воспалительный синдром у детей (MIS-C). Несмотря на то, что было описано несколько окулярных проявлений этого синдрома (папилледема, ирит, кератит), самым распространенным окулярным проявлением был конъюнктивит [125, с. 307].

Склера / Эписклера: Были описаны как минимум два случая начала эписклерита в контексте инфекции COVID-19. Отаиф и соавторы описали случай 29-летнего мужчины с односторонним эписклеритом в качестве первого симптома инфекции SARS-CoV-2, в то время как Мангана и соавторы заметили узловатый эписклерит у 31-летней женщины [129, с. 2352].

Передняя камера: Помимо поверхности глаза, острый передний увеит также был описан как в изоляции, так и в связи с мультиорганной воспалительной болезнью, связанной с COVID-19. Sanjaya и соавторы также описали случай реактивированного идиопатического переднего увеита после инфекции COVID-19; этот пациент оставался в покое в течение 13 лет до этого эпизода [130; с. 3].

Сетчатка и хориоидея: Также существует предположение о связи заболеваний заднего сегмента глаза с инфекцией COVID-19. Эти заболевания имеют различные этиологии, включая сосудистые, воспалительные и нейронные. Рецепторы ACE-2 и TMPRSS2, которые высоко экспрессируются в сетчатке глаза человека, стали объектом изучения. Недавний отчет, основанный на серии случаев из трех пациентов, обнаружил протеины S и N COVID-19 в эндотелиальных клетках сосудов сетчатки с помощью иммунофлюоресцентной микроскопии, что свидетельствует о наличии вирусных частиц. Также были описаны случаи обтурации центральной сетчаточной вены и артерии у пациентов без типичных системных сосудистых факторов риска. Предполагаемый механизм развития данных патологий включает воспаление, индуцированное комплементом, и воспалительный процесс, вызванный вирусом, что приводит к повреждению эндотелия и микроангиопатическому состоянию. Удивительным примером был случай, описанный Валинджкармом и соавторами с обтурацией центральной сетчаточной вены (CRVO) у 17-летней девушки с COVID-19. Яхаломи и соавторы представили похожий случай у ранее здорового 33-летнего пациента. Были описаны

несколько случаев обтурации центральной сетчаточной артерии (CRAO), что, возможно, связано с вирусной индукцией эндотелиального повреждения и васкулита [132; 133; 134; 135].

Кроме того, было выявлено, что при COVID-19 возникают острая макулярная нейроретинопатия (AMN) и парацентральная острая средняя макулопатия (РАММ), которые характеризуются ишемией глубоких капилляров сетчатки и проявляются гиперрефлективными изменениями на уровне внешнего плексиформного и внутреннего ядерного слоев. Кроме того, были опубликованы отчеты о двух случаях ретинопатии, аналогичной ретинопатии Пуртшера, у пациентов с COVID-19 [136, с. 590].

Боттини и соавторы описали случай 59-летнего мужчины, который представился с множественными двусторонними зонами ватной шероховатости, локализованными в задней половине глазного яблока после месячной госпитализации из-за воспаления легких COVID-19, связанного с многолетней недостаточностью функции органов и тяжелой коагулопатией. Рахман и коллеги описали случай 58-летнего мужчины, который представился с двусторонними областями нечеткой белизны сетчатки и сужением артериол после тяжелой инфекции COVID-19, связанной с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови [113, с. 1166; 115, с. 440].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) выявила субклинические гиперрефлективные очаги на уровне внутреннего плексиформного и ганглионарного слоев у 12 взрослых, обследованных после начала системного заболевания; расширенный осмотр глазного дна у 4 из этих пациентов также выявил зоны ватной шероховатости и микрокровоизлияния. Инверницци и соавторы при скрининге фоновой фотографией сетчатки обнаружили кровоизлияния сетчатки (9,25%), зоны ватной шероховатости (7,4%), расширенные вены (27,7%) и извилистые сосуды (12,9%) у 54 пациентов с COVID-19. Они также отметили, что диаметр сетчаточной вены коррелировал с тяжестью заболевания, что может

быть индикатором воспалительного ответа и/или повреждения эндотелия. Леклер и соавторы описали аномальные результаты МРТ в задней половине 9 пациентов с COVID-19, включая гиперинтенсивные узлы в области макулы на изображениях FLAIR веса. Эти изменения могут быть следствием либо воспалительной инфильтрации сетчатки, либо микроангиопатического заболевания, вызванного вирусной инфекцией [116, с. 978; 119].

Различные формы заднего увеита были наблюдаемы после острой инфекции COVID-19 или вакцинации против COVID-19. Соуза и соавторы описали случай одностороннего множественного хориоидита, хотя указали, что временные отношения между вирусной инфекцией и увеитом могут быть случайными. Гойял и соавторы сообщили о случае двустороннего множественного хориоидита, развившегося через одну неделю после вакцинации COVID-19. Также были описаны случаи серпигинозного и ампигиозного хориоидита. Иммунная дисрегуляция, вызванная COVID-19, может способствовать реактивации латентного герпесвируса, что в свою очередь может привести к развитию острого некроза сетчатки. Это было описано двумя последовательными пациентами Сони и соавторами. Экспериментальные исследования на моделях животных также показали вовлечение сетчатки в ретиноваскулит, дегенерацию сетчатки и расстройство гемато-ретинального барьера [139, с. 2573; 143].

Зрительный нерв. Также было обнаружено разнообразие невро-офтальмологических проявлений, связанных с COVID-19, в основном ассоциированных с демиелинизирующими заболеваниями. Механизм этих проявлений остается неизвестным, но существуют гипотезы, включая прямое нейрональное вторжение, дисфункцию эндотелиальных клеток, приводящую к ишемии и коагулопатии, или обширную воспалительную "цитокиновую бурю", вызванную вирусом [64; 66, с. 1364;67].

Некоторым инфицированным пациентам диагностировали оптический неврит, что является спектральным расстройством нейромиелиновой оптики, с антимиелиновой олигодендроцитарной

гликопротеиновой (анти-MOG) антителами. Пациенты представлялись субакутной потерей зрения, относительным афферентным зрачковым дефектом, болевыми ощущениями при движении глаз, отеком зрительного диска и радиологическими признаками острого оптического неврита после инфекции COVID-19. Также имеются отчеты о развитии острого оптического неврита после вакцинации от COVID-19 [73, с. 1291; 75, с. 211].

Случай множественной склерозы после инфекции COVID-19 был описан у 24-летнего пациента, который представился с правосторонним оптическим невритом. Эти случаи свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 может как вызвать, так и усугубить воспалительные и демиелинизирующие заболевания.

Офтальмологи также могут столкнуться с задачей оценки папиллемы у инфицированных пациентов с SARS-CoV-2, так как возможно повышение внутричерепного давления, как из-за обширного воспаления, так и из-за тромбоза дуральных венозных синусов. Кроме того, мультиорганный воспалительный синдром у детей (MIS-C) из-за COVID-19 начинает признаваться как уникальный синдром, подобный болезни Кавасаки, и может быть связан с оптическим невритом и повышением внутричерепного давления. Опубликован случай 14-летней девочки с синдромом псевдотуморозного церебрия, связанным с MIS-C из-за COVID-19, проявляющимся в виде нового паралича наружного приводящего нерва справа, папиллемы с геморрагией диска и люмбальной пункцией с давлением открытия 36 см водяного столба [49, с. 0736; 51, с. 1621; 52].

Зрительный нерв. Также было обнаружено разнообразие невро-офтальмологических проявлений, связанных с COVID-19, в основном ассоциированных с демиелинизирующими заболеваниями. Механизм этих проявлений остается неизвестным, но существуют гипотезы, включая прямое нейрональное вторжение, дисфункцию эндотелиальных клеток, приводящую к ишемии и коагулопатии, или обширную воспалительную "цитокиновую бурю", вызванную вирусом.

Некоторым инфицированным пациентам диагностировали оптический неврит, что является спектральным расстройством нейромиелиновой оптики, с антимиелиновой олигодендроцитарной гликопротеиновой (анти-MOG) антителами. Пациенты представлялись субакутной потерей зрения, относительным афферентным зрачковым дефектом, болевыми ощущениями при движении глаз, отеком зрительного диска и радиологическими признаками острого оптического неврита после инфекции COVID-19. Также имеются отчеты о развитии острого оптического неврита после вакцинации от COVID-19 [40, с. 1176; 42, с. 2458].

Случай множественной склерозы после инфекции COVID-19 был описан у 24-летнего пациента, который представился с правосторонним оптическим невритом. Эти случаи свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 может как вызвать, так и усугубить воспалительные и демиелинизирующие заболевания [44, с. 404].

Офтальмологи также могут столкнуться с задачей оценки папиллемы у инфицированных пациентов с SARS-CoV-2, так как возможно повышение внутричерепного давления, как из-за обширного воспаления, так и из-за тромбоза дуральных венозных синусов. Кроме того, мультиорганный воспалительный синдром у детей (MIS-C) из-за COVID-19 начинает признаваться как уникальный синдром, подобный болезни Кавасаки, и может быть связан с оптическим невритом и повышением внутричерепного давления. Опубликован случай 14-летней девочки с синдромом псевдотуморозного церебрия, связанным с MIS-C из-за COVID-19, проявляющимся в виде нового паралича наружного приводящего нерва справа, папиллемы с геморрагией диска и люмбальной пункцией с давлением открытия 36 см водяного столба [19; 20; 22; 31, с. 1215].

Черепно-мозговые нервы. Параличи черепных нервов III, IV и VI, связанные с COVID-19, были описаны в литературе в течение нескольких дней после начала лихорадки и кашля, в большинстве случаев без ярких

радиологических признаков. Также офтальмические черепные невропатии и бинокулярная диплопия с усиленным образованием нервов на МРТ наблюдались в связи с постинфекционными демиелинизирующими состояниями, такими как синдром Миллера-Фишера и синдром Гийена-Барре.

Например, Динкин и соавторы описали случай 36-летнего мужчины с левой мидриазой, птозом и ограниченной депрессией, и аддукцией с сопутствующим усилением левого зрительного нерва на МРТ. У него также была гипорефлексия нижних конечностей и атаксия, характерные для синдрома Миллера-Фишера [33; 35, с. 854; 40, с. 1176; 57].

Также было описано офтальмическое миастения гравис как последствие COVID-19, с предположением, что антитела, направленные против белков SARS-CoV-2, могут кросс-реагировать с рецепторами ацетилхолина и аналогичными компонентами на нейромышечных соединениях. Huber и коллеги описали случай 21-летнего пациента, который представился через 4 недели после инфекции COVID-19 с флуктуирующей вертикальной бинокулярной диплопией и птозом, успешно лечимыми интравенными иммуноглобулинами и оральным пиридостигмином.

Зрачки. Также были замечены изменения зрачков. Несколько групп описали пациентов с мидриазом и холинергической суперчувствительностью, указывающей на тонические зрачки и повреждение постганглионарных парасимпатических волокон зрачкового нерва [70, с. 120; 73, с. 1291; 81].

Нистагм. Осциллопсия была описана в нескольких случаях COVID-19 с неврологическим поражением. Малаяла описал 20-летнюю женщину, которая представилась с неизлечимой вертиго, тошнотой и рвотой с предполагаемым диагнозом вирусной индуцированной вестибулярной неврита вторично COVID-19. Центральный вестибулярный нистагм был также описан в связи с клиническими и образными признаками, соответствующими ромбоэнцефалиту.

Зрительная кора. Возможно, самым разрушительным невроофтальмологическим осложнением тяжелой инфекции COVID-19 является острый инсульт, затрагивающий задние зрительные пути. Частота инсульта у этих пациентов оказалась в 7,6 раза выше, чем у пациентов с гриппом, и возникала у гораздо моложе, чем у среднего пациентского населения без классических сосудистых факторов риска. Эти пациенты могут представиться с гомонимной дефицитностью поля зрения, вызывающей офтальмологическую консультацию [93; 94, с. 1286].

Орбита и вспомогательный аппарат глаза. Хотя окулопластические и орбитальные проявления COVID-19 встречаются редко, существует растущее доказательство связи инфекционных и воспалительных орбитальных заболеваний с вирусом. Было описано два случая синусита, орбитального целлюлита и внутричерепных нарушений у подростков с COVID-19. В данном исследовании предполагалось, что инфекция SARS-CoV-2 приводит к застою в верхних дыхательных путях и повышает риск вторичной бактериальной инфекции.

Эта теория была расширена Шайрсом и соавторами, которые описали случай бактериального орбитального абсцесса у пациента с COVID-19, с уникальным интраоперационным находкой высокоаваскулярной назальной слизистой оболочки и положительными культурными находками *Streptococcus constellatus* и *Peptoniphilus indolicus* - бактерий, обычно отсутствующих в орбите или верхней дыхательной слизистой оболочке. Возможно, местная микробиологическая и иммунологическая среда была изменена из-за аваскулярности, вызванной тромбозом в условиях инфекции SARS-CoV-2 [104, с. 1002; 106; 113, с. 1166].

Также поступает все больше сообщений о сопутствующей инвазивной грибковой рино-орбитальной мукормикозной коинфекции с COVID-19. Действительно, эти оппортунистические патогены могут процветать в гипоксической респираторной среде, вызванной SARS-CoV-2, так как гипоксия может создать условия, при которых они могут легче размножаться

и вызывать инфекции. Более того, прием стероидов и иммунодепрессивной терапии, которые могут использоваться для лечения тяжелых случаев COVID-19, также может ухудшить иммунологическую защиту и способствовать развитию инфекций.

У пациентов с плохо контролируемой диабетом, особенно с диабетом кетоацидозом (ДКА), также повышается риск развития оппортунистических инфекций. Гипергликемия и кетоацидоз при диабете могут создавать благоприятные условия для роста и размножения бактерий и других микроорганизмов, увеличивая риск инфекций. Кроме того, у пациентов с диабетом часто наблюдается нарушение иммунной функции, что также способствует возникновению инфекций [9, с. 52; 17].

Сингх и соавторы опубликовали систематический обзор 101 случая заболевания COVID-19 мукормикозом; в этих случаях пациенты в основном были мужчинами (79%), из которых 80% страдали от диабета, а 15% имели сопутствующий ДКА. Глюкокортикоиды использовались у 76% этих пациентов, и почти 60% случаев связаны с поражением рино-орбитальной области [22; 25, 2963].

Другой случай описывает 33-летнюю женщину, которая представилась с орбитальным компартмент-синдромом из-за одновременной инфекции COVID-19 и разразившейся мукормикозной инфекции.

Также имеются сообщения о МРТ-подтвержденном орбитальном миозите у двух отдельных пациентов с COVID-19 без сопутствующей бактериальной инфекции. Авторы предположили, что возможными механизмами являются либо прямое вирусное орбитальное вторжение, либо индуцированный аутоиммунитет.

Подобные процессы были предложены Диазом и соавторами, которые описали случай острой дакриаденита у 22-летнего мужчины с положительными антителами к SARS-CoV-2, который развил частичную офтальмоплегию. Врачи нашего университета лечили одного пациента с

типичными симптомами и признаками дакриаденита, совпадающими с положительным назофарингеальным тестом на COVID-19. Пациент ответил на медленное снижение дозы стероидов в течение шести недель. Недавно представленная серия случаев нашей группы также подчеркивает случай биопсии-подтвержденного хронического дакриаденита у 57-летнего мужчины с COVID-19, с началом симптомов через месяц после его вирусных симптомов. Другие случаи в этой серии включают идиопатическое воспаление в анофтальмическом гнезде [27, с. 723; 28, с. 1373].

Слёзная система. Эпифора описывается как начальное проявление у пациентов с COVID-19. Предполагается, что это вторичная эпифора от воспаления конъюнктивы. Прямое вовлечение назолакримальной системы или слёзного мешка на данный момент не описано.

Проявления у новорожденных. Последние данные подтверждают частые окулярные проявления инфекции SARS-CoV-2 у новорожденных. В исследовании Перес-Чималь и соавторов в Мексике было выявлено 15 новорожденных с положительными результатами RT-PCR назофарингеальных мазков. У всех этих новорожденных наблюдались окулярные проявления, наиболее часто - отечность периорбитальной области (100%), за ней следовали хемоз и геморрагический конъюнктивит (73%) и цилиарное воспаление (53%). Уникальные находки включали 6 новорожденных (40%) с отёком роговицы, 1 с рубезом и задними синехиями, а также проявления заднего сегмента, включая ретинопатию недоношенных у 3 (20%) новорожденных. Геморрагия стекловидного тела наблюдалась у одного настоящего термина и незначительные пятна хлопьев хлопка у двух других новорожденных [31, с. 1215; 33; 49; 58, с. 1295].

§1.3. Основы этиопатогенеза, клиники и патоморфологии тромбоза кавернозного синуса.

Тромбоз кавернозного синуса (ТКС) – это редкое и потенциально опасное расстройство, которое может осложнить инфекции лица, синусит,

орбитальный целлюлит, фарингит или отит, а также развиваться после травматической травмы или хирургического вмешательства, особенно при наличии тромбофилического нарушения [1, с. 32; 2, с. 73].

Раннее распознавание тромбоза кавернозного синуса, который часто сопровождается лихорадкой, головной болью, нарушениями зрения, такими как отечность периорбитальной области и офтальмоплегия, имеет решающее значение для благоприятного исхода. Несмотря на современное лечение антибиотиками и антикоагулянтами, риск развития долгосрочных осложнений, таких как потеря зрения, двоение в глазах и инсульт, остается значительным. Тромбоз кавернозного синуса обычно имеет инфекционный характер, но также может быть асептическим. Септические случаи могут возникать после инфекций центральной части лица, особенно в опасной треугольной области лица (от уголков рта до переносицы). Сюда входят абсцесс или целлюлит, синусит (особенно задний сфеноидит и этмоидит), зубные инфекции, удаление зубов или процедуры (включая блокаду заднего надкостницы, проникающую в крыловидную сплетенку), хирургические вмешательства в области верхней части лица, отит и мастоидит. Асептические причины менее распространены, чем септические. К ним относятся травмы, хирургические вмешательства или беременность [3, с. 54; 4, с. 95; 5, с. 133; 6, с. 30; 7, с. 245].

Разнообразие инфекционных организмов может вызвать тромбоз кавернозного синуса, хотя большинство из них являются бактериальными. Стафилококк ауреус может составлять до двух третей случаев, и следует учитывать устойчивость к метициллину. Другие типичные организмы включают виды стрептококков (примерно 20% случаев), пневмококка (5%), грамотрицательные виды, такие как протей, гемофильная палочка, псевдомонады, фузобактерии, бактероиды, а также грамположительные виды, такие как коринебактерии и актиномицеты. Некоторые из них (бактероиды, актиномицеты, фузобактерии) являются анаэробами. Грибковая инфекция при тромбозе кавернозного синуса менее

распространена, но может включать аспергиллез (наиболее распространенный), зигомикоз (например, мукомикоз) или кокцидиоидомикоз у иммунокомпрометированных лиц. Редкие предшественники тромбоза кавернозного синуса могут включать паразитов, такие как токсоплазмоз, малярия и трихинеллез, а также вирусные причины, такие как герпесвирус, цитомегаловирус, корь, гепатит и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) [8, с. 14; 10, с. 159; 12, с. 46; 13; 14, с. 110].

Иммуносупрессия, такая как неуправляемый сахарный диабет, применение стероидов, онкологические заболевания или химиотерапия, может представлять риск не только для развития тромбоза кавернозного синуса, но и для развития осложнений.

Самыми значимыми факторами риска являются инфекции лица, острые синуситы и инфекции периорбитальной области. Тромбофилия является значительным фактором риска тромбоза кавернозного синуса. Женщины, находящиеся в беременности, после родов или принимающие оральные контрацептивы или гормональную заместительную терапию, могут иметь повышенный риск. Разнообразные тромбофилические генетические нарушения могут привести к развитию тромбозов кавернозного синуса. К ним относятся мутация фактора V Лейдена, мутация протромбина G20210A, дефицит антитромбина III, белка C или S, или повышенное содержание фактора VIII. Приобретенные нарушения, такие как синдром антифосфолипидных антител, гипергомоцистеинемия, гепарин-индуцированная тромбоцитопения и ожирение также могут способствовать риску тромбоза кавернозного синуса. Другие факторы риска тромбоза включают тяжелую обезвоживание, например, при гиперосмолярном не-кетотическом состоянии, нефротический синдром и болезнь цикловых клеток [15, с. 140; 16, с. 90; 18, с. 755; 21, с. 110].

Тромбоз полости глазницы настолько редок, что данные по его распространенности трудно оценить. Поскольку тромбоз полости глазницы составляет приблизительно 1-4% от общей заболеваемости церебральным

венозным тромбозом и тромбозом синусов (ЦВТС), который имеет ежегодную инцидентность около двух до четырех на миллион человек в год, с более высокой распространенностью у детей, можно оценить, что ежегодная инцидентность тромбоза полости глазницы может составлять приблизительно 0,2 до 1,6 на 100 000 человек в год [23, с. 521; 24, с. 108; 26, с. 1523].

Неясно, есть ли преобладание мужчин или женщин среди случаев тромбоза полости глазницы. Несмотря на преобладание женщин в отношении 3:1 среди случаев церебрального венозного тромбоза, это может не быть таким и для тромбоза полости глазницы. Верасингхе сообщил о соотношении мужчин к женщинам 2:1 среди 88 случаев у взрослых с септическими проявлениями. Точно так же, Татаи и соавторы, а также Смит и соавторы сообщают о небольшом мужском преобладании в 35 и 12 случаях соответственно [29, с. 970; 34, с. 63; 36, с. 45].

Исторически церебральный венозный тромбоз был более распространен у детей и новорожденных, чем у взрослых, хотя влияние регулярной вакцинации и частого использования антибиотиков (например, при отите) на эту связь остается неясным. Инцидентность и смертность могут снижаться, скорее всего, из-за доступности и использования антибиотиков.

Полости глазницы (по одной на каждой стороне селла турцика, выше и сбоку от клиновидных пазух, спереди - надкостница верхнего орбитального расщелины, сзади - скальная часть височной доли теменной доли) представляют собой сплетенные полости, образованные слоями твердой мозговой оболочки и наполненные венозной кровью. Эта кровь стекает через верхние и нижние орбитальные вены и поверхностные кортикальные вены впереди, а затем стекает в боковую яремную вену сзади через верхние и нижние яремные вены [37, с. 23; 38, с. 10; 39, с. 319].

Полость глазницы называют "анатомической ювелирной коробкой", так как она имеет близкие отношения с несколькими важными структурами. Внутри полости глазницы проходят горизонтальный сегмент внутренней сонной артерии, симпатический сплет и черепные нервы VI пары (абдуцус)

посередине. Внешние слои боковой стенки сонного сосудистого узла пересекаются черепными нервами III (окуломоторным), V (первой и второй ветвями, офтальмической и верхнечелюстной, тройничного нерва) и IV (коленчатым) [46, с. 162; 48, с. 436].

Септический тромбоз полости глазницы возникает в следующих случаях:

Локальное распространение, часто из вен без клапанов лица и орбиты.

Смежные инфекции, такие как синусит (возможно, наиболее распространенная причина), особенно сфеноидит и этмоидит (Пресс).

Целлюлит или абсцесс лица (особенно в опасном треугольнике лица, образованном углами рта и переносицы).

Целлюлит периорбитальной и орбитальной области.

Фарингит.

Ангина.

Отит.

Мастоидит.

Инфекции зубов [50].

Механизм заключается в следующем:

Эмболизация бактерий и других инфекционных организмов, которые вызывают тромбоз, который может удерживать инфекцию внутри полости глазницы.

Тромбоз полости глазницы приводит к уменьшению стока крови из лицевой вены и верхних и нижних орбитальных вен, что приводит к отеку лица и периорбитальной области, птозу, экзофтальму, хемозу, дискомфорту и боли при движении глазных мышц, опухоли зрительного нерва, расширению вен сетчатки и потере зрения. Отсутствие клапанов в системе мозговых синусов позволяет крови течь через соединительные вены в полость глазницы и тромб может распространяться в мозговые синусы. Также связь между правой и левой полостями глазницы через межполостные синусы перед и позади селла турцика позволяет

распространение тромба и инфекции с одной стороны на другую [53, с. 2673].

Местное сжатие и воспаление черепных нервов могут вызвать несколько частичных или полных кранее-нервных поражений, включая:

Диплопию из-за частичной или полной наружной офтальмоплегии, вызванной сдавлением нерва VI пары (абдукенс), III пары (окуломоторный) и IV пары (коленчатый). Ограниченное отведение глаза при параличе нерва VI - наиболее частое начальное проявление, часто прогрессирующее до невозможности двигать глазом в любом направлении, когда вовлечены нервы III, IV и VI [55, с. 360; 56; 65, с. 420].

Внутреннюю офтальмоплегию (нерактивная зрачка), вызванную потерей симпатических волокон от коротких цилиарных нервов (что приводит к миозу) и/или потерей парасимпатических волокон от черепного нерва III (что приводит к мидриазу).

Онемение или покалывание (вокруг глаз, носа, лба) и потерю рефлекса моргания роговицы от офтальмического нерва, ветви тройничного нерва (V).

Боль, покалывание или онемение лица от сдавливания верхнечелюстной ветви тройничного нерва.

Септический тромбоз полости глазницы может привести к осложнениям центральной нервной системы или инфекционным поражениям легких. Так как дурное венозное и полостное сосудистое пространство не имеет клапанов, эта венозная кровь может взаимодействовать с мозговыми синусами и черепными и сочленительными венами, что может привести к менингиту, гнойному воспалению дурного мозга или мозговому абсцессу. Инфекция может распространиться через яремную вену в легочную васкулатуру, вызывая септические эмболии или абсцесс, пневмонию или гнойный плеврит [68, с. 30; 72, с. 19; 74, с. 50; 79, с. 28-32].

Инсульт может возникнуть при сужении сонной артерии, васкулите или геморрагическом инфаркте вследствие прогрессирования тромбоза кортикальных вен.

Гипопитуитаризм может возникнуть из-за ишемии или прямого распространения инфекции.

Пациенты с тромбозом полости глазницы обычно жалуются на лихорадку, головную боль (50% до 90%), отёк и боль в периорбитальной области, изменения зрения, такие как фотобоязнь, двоение в глазах, потерю зрения. Симптомы могут быть присутствующими с самого начала или развиваться постепенно в течение нескольких дней. Обычно сначала поражается один глаз, а затем процесс распространяется на другой глаз. Реже встречающимися симптомами могут быть ознобы, напряжение в шее, онемение лица, замешательство, судороги, симптомы инсульта или кома [83, с. 23; 88; 100].

Показатели жизненных функций могут выявить лихорадку (иногда характерную для септического тромбофлебита "заборчиковый забор"), учащенное сердцебиение или гипотензию.

Неврологические нарушения, такие как измененное сознание, вялость или оглушенность, не являются необычными. Судороги или синдромы инсульта (например, гемипарез) редки.

Почти все пациенты (90%) имеют нарушения зрения. Эти симптомы включают отёк периорбитальной области (сначала односторонний, но обычно затем становится двусторонним), покраснение век, хемоз, птоз (из-за нарушенного венозного стока из орбиты), ограничение или болезненное движение глаз, а также, реже, опухоль зрительного нерва, кровоизлияния в сетчатку, снижение остроты зрения (7% до 22%), фотобоязнь, ослабленный зрачковый рефлекс и пульсирующая конъюнктивит. Слепота может развиваться у 8% до 15% пациентов [127, с. 230; 128, с. 1460].

Изолированное поражение шестого краниального нерва является наиболее распространенным невропатическим проявлением, вызывающим

частичную офтальмоплегию с ограниченным отведением глаза. Однако в большинстве случаев наличие поражения третьего, четвертого и шестого черепных нервов приводит к быстрому развитию полной наружной офтальмоплегии.

Внутренняя офтальмоплегия приводит к нереактивной зрачку из-за паралича радужки и цилиарного тела, либо к сужению (миозу) из-за потери симпатических волокон от коротких цилиарных нервов, либо к расширению (мидриазу) из-за потери парасимпатических волокон от третьего черепного нерва [117; 118, с. 620].

Синдром Горнера (птоз, миоз и ангидроз) также может присутствовать.

При чувствительном обследовании может быть выявлено уменьшение чувствительности лица (из-за сдавления офтальмической и верхнечелюстной ветвей пятого черепного нерва) и нарушение рефлекса роговичного облепления.

Оптимальным диагностическим методом является нейроимиджинг с использованием либо контрастной компьютерной томографии (КТ), либо магнитно-резонансной томографии (МРТ). Компьютерная томография с венографией (СТВ) и магнитно-резонансная венография с контрастом (MRV) обладают высокой чувствительностью, в то время как неконтрастная КТ и MRV времени полета могут не выявить диагноз. Неконтрастная КТ головного мозга, хотя и не является идеальным методом для диагностики тромбоза полости глазницы, может выявить несколько заметных аномалий, таких как переполнение или расширение верхних и/или нижних орбитальных вен, выпирание боковых границ полости глазницы, экзофтальм, а также возможное наличие сфеноидита или этмоидита, или опухолевых образований вблизи клиновидной или гипофизной железы. Контрастное усиление магнитно-резонансной томографии головного мозга показывает выпирание полости глазницы, усиление дурального оболочения и отсутствие области пустоты потока [140, с. 402].

СТV и усиленная MRV могут обнаруживать расширение полости глазницы, усиление и выпуклость боковой стенки (обычно вдавленной) на корональных снимках, гетерогенные и асимметричные дефекты наполнения после контраста, увеличение плотности орбитального жира, тромбоз верхней орбитальной вены или вен и притоков, ведущих к полости глазницы. Кроме того, могут быть замечены сужение сонной артерии, усиление стенки сонной артерии, мозговые инфаркты, внутривенные геморрагии, эмпиема, менингит, церебрит или абсцесс. Поскольку множественные тромбозы являются обычным проявлением этого состояния, следует тщательно оценивать дурные венозные синусы и мозговые вены [142, с. 270].

Анализ крови может показать повышение числа лейкоцитов (WBC), белка С-реактивного (CRP), скорости оседания эритроцитов (ESR) и D-димера. Бактериологические анализы крови следует проводить регулярно, и часто они дают положительные результаты.

Люмбальная пункция важна для исключения менингита и может показать повышенное давление при открытии и плеоцитоз даже в случаях, когда культура дает отрицательные результаты.

Скрининг на тромбофилию может давать ложные результаты во время анти тромботической терапии и следует отложить до завершения лечения.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках государственного прикладного научно-исследовательского проекта «Разработка комплексных мер по диагностике, лечению, прогнозированию и профилактике COVID-19 ассоциированного тромбоза кавернозного синуса» А-СС-202110145.

Клинический материал был собран в период с ноября 2020 по август 2022 года на базах отделений Глазных болезней, Оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии Многопрофильной клиники ТМА.

§2.1. Характеристика клинического материала.

Критерии включения:

- наличие клинической симптоматики тромбоза кавернозного синуса;
- наличие связи с коронавирусной инфекцией: развитие симптомов на фоне подтвержденной (данные ПЦР, ИФА или клиническая симптоматика с заключением МСКТ грудной клетки) коронавирусной инфекции развитие симптомов в период пребывания пациента в противоковидном стационаре, развитие симптомов в течение 2 месяцев после окончания специализированного лечения в противоковидном стационаре.

Исследование включало 64 пациента (128 глаз) с диагнозом COVID-19 ассоциированный тромбоз кавернозного синуса (ТКС).

Средний возраст пациентов основной выборки составлял $54,9 \pm 12,1$ лет. При этом возраст пациентов значительно варьировал, от 18 до 74 лет. Распределение по гендерному и возрастному признаку представлено на рисунке 2.1. Соотношение мужчин и женщин составило 59,4% к 40,6% соответственно.

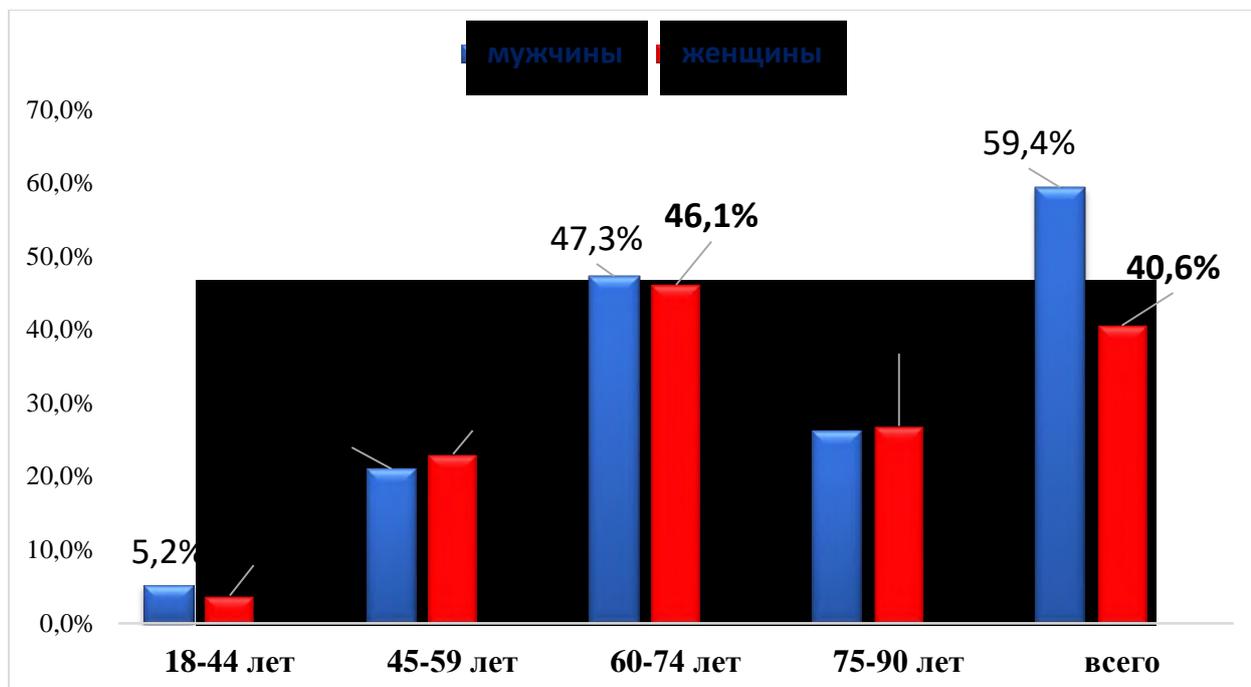


Рисунок 2.1. Распределение пациентов по полу и возрасту, %.

§ 2.2. Организация исследования.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

Исследование включало 3 этапа:

На 1 этапе осуществлялось исследование клинических особенностей симптомов поражения структур орбиты и глазного яблока.

На втором этапе работы осуществлялось исследование признаков поражения структур орбиты и глазного яблока на основании специальных методов медицинской визуализации.

На третьем этапе осуществлялось патоморфологическое исследование материала в виде фрагментов костных структур и мягких тканей орбиты, а также глазного яблока, полученного у пациентов после хирургического вмешательства.

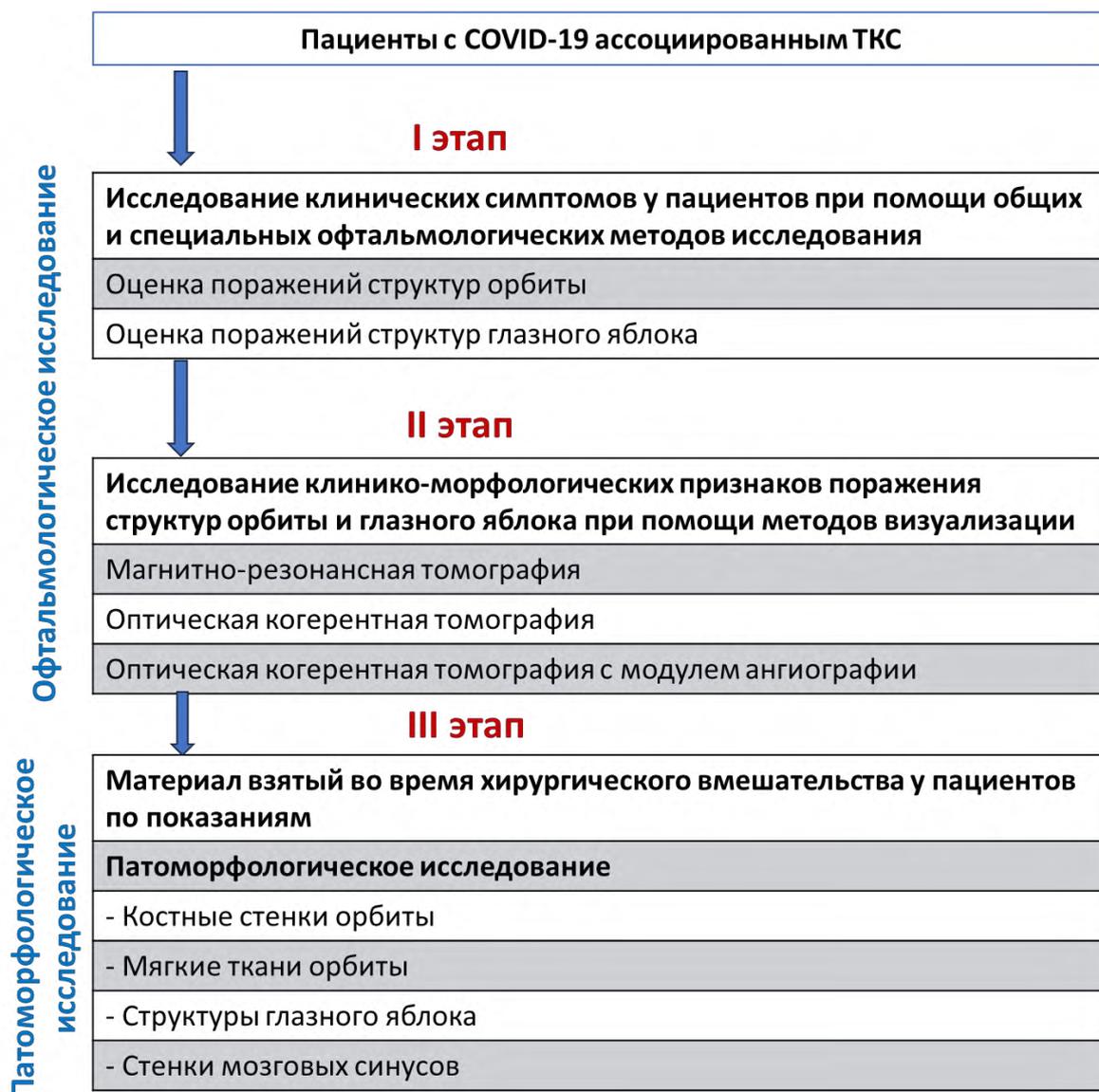


Рисунок 2.2. Дизайн исследования.

§ 2.3. Методы исследования.

Всем пациентам проводился комплекс клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Стандартный осмотр для каждого пациента включал:

- офтальмологический осмотр;
- осмотр оториноларинголога (эндоскопический осмотр полости носа и околоносовых пазух (ОНП));
- осмотр челюстно-лицевого хирурга (оценка состояния зубов, твердого неба и верхней челюсти, визуально и по данным КТ);
- осмотр невролога или нейрохирурга (оценка V и VII пары черепно-мозговых нервов (ЧМН), оценка симптомов энцефалита);

- инструментальные исследования: МРТ мозговых синусов, МРТ орбиты и зрительного нерва; МСКТ мозговых синусов; МСКТ челюстно-лицевой области.

- лабораторные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (ферритин, С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин, АЛТ, АСТ, глюкоза), коагулограмма, Д-димеры);

- консультации эндокринолога, гематолога, реаниматолога по мере необходимости.

2.3.1. Офтальмологические методы исследования.

Исследование включало пациентов с разной тяжестью соматического состояния, обследования проводились в различных учреждениях и отделениях, в связи с чем перечень выполняемых стандартных офтальмологических методов осмотра в зависимости от возможности проведения варьировал.

Стандартный осмотр включал:

Сбор анамнеза и жалоб. При сборе анамнеза учитывали возраст пациента, наличие связи с коронавирусной инфекцией: развитие симптомов на фоне подтвержденной коронавирусной инфекции развитие симптомов в период пребывания пациента в противоковидном стационаре, односторонний или двусторонний процесс, время появления симптомов и причину их возникновения.

Наружный осмотр. При внешнем осмотре орбитальной области оценивались следующие показатели: наличие птоза, периорбитального целлюлита, лагофтальма, экзофтальма и хемоза.

Для оценки степени выраженности птоза использовали следующую классификацию, согласно которой различают:

- частичный птоз – край верхнего века расположен по верхней трети зрачка;
- неполный птоз – край верхнего века доходит до середины зрачка;
- полный птоз – верхнее веко полностью закрывает зрачок.

Оценка чувствительности кожи параорбитальной области. Проводилась с целью оценки функции первой ветви V пары ЧМН. Проводилась по стандартной методике на симметричных половинах лица. Дополнительно проводилась оценка чувствительности кожи скуловой области и определение наличия у пациентов симптома «онемения» в полости рта, которые выявлялись чаще всего.

Оценка движений глазного яблока. Выполнялась по стандартной методике на предмет выявления частичной или полной офтальмоплегии. Дополнительно проводилась проверка функции мимической мускулатуры для определения поражения VII пары ЧМН.

Визометрия. Остроту зрения пациентам с удовлетворительным соматическим состоянием оценивали в кабинете офтальмолога по стандартной методике при помощи таблиц С.С. Головина и Д.А. Сивцева без коррекции и с оптимальной коррекцией. Пациентам с тяжелым соматическим статусом исследование выполнялось у постели при помощи оптотипов Поляка.

Тонometriю проводили при отсутствии хемоза и периорбитального целлюлита методом Маклакова.

Экзофтальмометрия производилась с помощью специального прибора – экзофтальмометра Гертеля (Россия) (смотрите рисунок 2.1). По шкале прибора определялась степень выстояния каждого глазного яблока в миллиметрах.

Для оценки выраженности экзофтальма была использована классификация В. Г. Баранова 1976 года, по которой выделяют 3 степени:

I степень – экзофтальм от $15,0 \pm 0,2$ мм;

II степень – экзофтальм от $17,9 \pm 0,2$ мм;

III степень – выраженный экзофтальм до $22,8 \pm 1,1$ мм.

Определение чувствительности роговицы. Проводилась по стандартной методике, путем соприкосновения к роговице пациента тончайшим жгутиком из ваты или очень тонкой ворсинкой. Веки придерживались

руками в раскрытом состоянии, жгутик аккуратно прикоснулся к роговице. В зависимости от реакции глаза, делался вывод о том, насколько чувствительны роговичные ткани, что оценивалось по системе «++++».

Оценка реакции зрачков на свет и выявление мидриаза проводились при помощи электрического офтальмоскопа фирмы «Heine» (Германия).

Прямая офтальмоскопия. Проводилась при помощи прямого электрического офтальмоскопа фирмы «Heine» (Германия).

Биомикроскопия переднего отдела глазного яблока пациентов с тяжелым соматическим состоянием проводилось у постели при помощи ручного электрического офтальмоскопа OP-2 (Россия) с биомикроскопической и диафоноскопической насадкой. У пациентов с удовлетворительным соматическим состоянием исследование проводилось в кабинете офтальмолога на щелевой лампе FSL 211 фирмы Carl Zeiss (Германия).

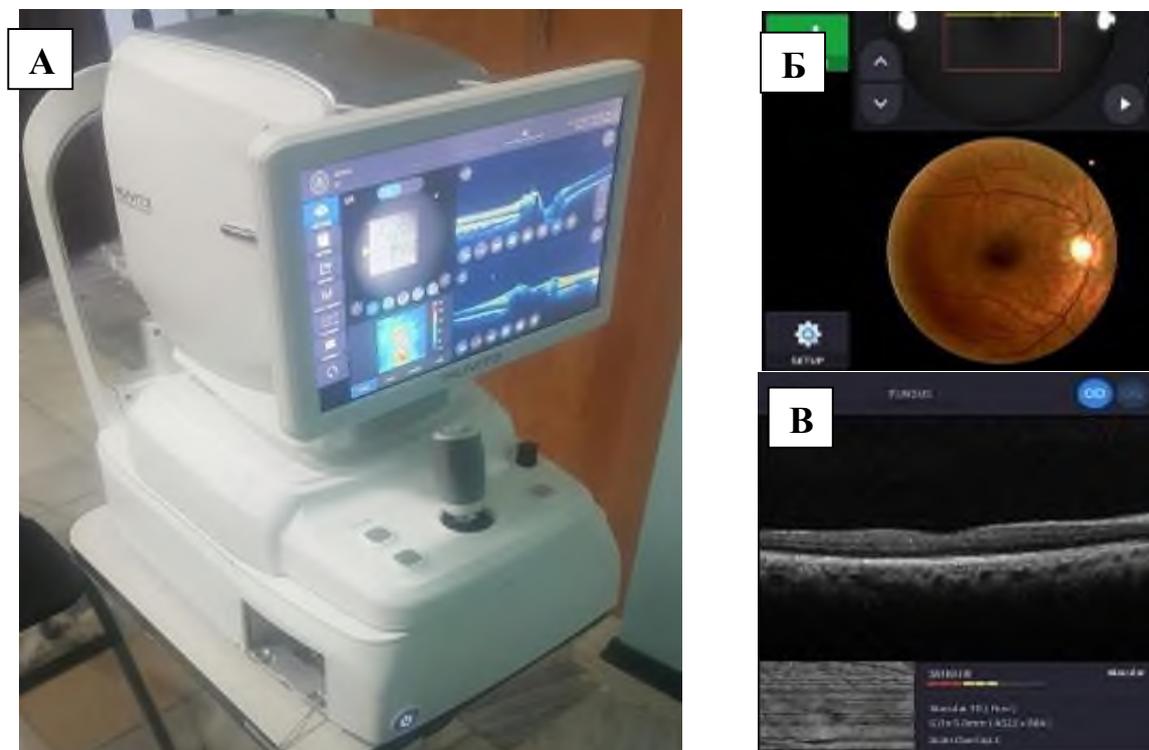


Рисунок 2.3. А. Оптический когерентный томограф НОСТ-1F/1. Б. Режим цветного фотографирования глазного дна – FUNDUS. В. Режим сканирования на срезе сетчатки – OCT.

Оптическая когерентная томография проводилась на аппарате НОСТ-1F/1 фирмы Huvitz (Южная Корея) (смотрите рисунок 2.3). Исследование включало цветное фотографирование глазного дна пациента в режиме FUNDUS и исследования сетчатки на срезе в области макулы и зрительного нерва.

2.3.2. Методы лучевого исследования.

Вследствие своих сложных нейроваскулярных анатомических взаимосвязей, ТКС является наиболее серьезным из всех внутричерепных тромбозов. Кавернозный синус является парным и располагается в основании черепа по боковым поверхностям турецкого седла.

Как правило, диагноз подтверждается на основании специфической офтальмологической симптоматики в виде птоза, экзофтальма, офтальмоплегии, потери чувствительности кожи век и др. Однако, констатация диагноза в момент развития указанных симптомов может оказаться слишком поздней в плане начала эффективной терапии. Это обусловлено тем, что развитие перечисленных симптомов свидетельствует о поражении глазодвигательных нервов, что в случаях тромбоза кавернозного синуса ассоциированного с COVID-19 является чаще всего необратимым.

В связи с тем, что на основании общепринятых методов визуализации не всегда удастся достоверно установить наличие тромба, а при контрастировании возможно неравномерное распределение вещества, которое может привести к неверной интерпретации результатов исследования, авторами (Билалов Э.Н., Орипов О.И., Умаров Р.З. 2020) был предложен метод более детальной визуализации, который включает не только исследование кавернозного синуса, но и глазничных вен и полости орбиты. Метод заключается в использовании специальных последовательностей T2 TSE и Dark fluid T2 с тонкими срезами – 0.6-1.6мм.

Трехмерные тонкие срезы со значительным усилением с помощью T2 режима могут позволить визуализировать отдельные черепно-мозговые

нервы в кавернозном синусе и прилегающих цистернах головного мозга. TSE и специальная последовательность Dark fluid в режиме МРТ T2 являются стандартными инструментами при визуализации орбит и зрительных нервов. Как правило, при исследовании используется следующий набор стандартных параметров: TR – 9000 мс, TE – 105 мс, TI – 2500 мс, FOV – 230 мм, матрица 210 x 256, угол отклонения – 180°, толщина среза – 3 мм, количество срезов – 12, время сканирования – 4 мин 39 с. Сущность предложенного метода заключается в том, что была значительно изменена толщина среза, что позволило увеличить разрешающую способность при визуализации интраорбитальных структур. Исследование в таком режиме позволяет четко выявлять наличие тромба в полости глазничной вены, инфильтрата в полости орбиты и отека в зрительном нерве.

Преимуществами визуализации в таких режимах являются:

- возможность раннего выявления тромбоза кавернозного синуса до начала его выраженной клинической манифестации;
- отсутствие необходимости в контрастировании, что является более экономичным для пациента;
- более тонкий срез позволяет зафиксировать наличие застоя или тромба в проекции глазничной вены на пораженной стороне;
- в сравнении с МСКТ проведение МРТ безвредно для пациента в плане лучевой нагрузки.

На разработанный способ визуализации было получено Международное авторское свидетельство на полезное изобретение (ЕС-01-003382) (рис. 2.5).

Входе исследования чувствительности метода визуализации МРТ выполнялось на высокопольном томографе производства Siemens (Германия) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл в клинике «AkfaMedLine».

Патоморфологическое исследование. Материал для патоморфологического исследования был взят во время оперативного

вмешательства. Материалом служили фрагменты решетчатой и верхнечелюстной кости и мягких тканей орбиты. Для морфологических исследований материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 3 суток. После промывки в проточной воде не менее 2 часов проводилось обезвоживание в спиртах возрастающей концентрации и в хлороформе, затем заливались в парафин с воском.

Гистологические срезы, полученные на микротоме, после депарафинизации окрашивали гематоксилином и эозином. Парафиновые срезы депарафинировали в хлороформе и промывали в дистиллированной воде, затем на срезы наливают раствор гематоксилина на 3 мин. Затем промывали в водопроводной воде в течение 10 мин и докрашивали срезы эозином от 0,2 до 3 мин в зависимости от толщины срезов. Обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, начиная с 70° до 96°. Затем просветляли в карбол-ксилоле, ксилоле и заключали в бальзам. В результате ядра клеток окрашивались в сине-фиолетовый цвет, а цитоплазма – в розовый.

§ 2.4. Статистический анализ полученных результатов.

Статистическая обработка была проведена с использованием пакета стандартных офисных программ Microsoft Excel 2019. Были использованы методы медицинской вариационной статистики, которые включали расчет таких показателей как среднее арифметическое изучаемого показателя и среднее квадратическое отклонение для относительных величин (частота, %) и стандартная ошибка среднего. Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента с вычислением вероятности ошибки. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$. Результаты исследования оценивали с использованием методики для малых выборок.

ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЙ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА И ОРБИТЫ ПРИ COVID-19 АССОЦИИРОВАННОМ ТРОМБОЗЕ КАВЕРНОЗНОГО СИНУСА

Первые случаи ТКС, связанные с COVID-19, были обнаружены в июле 2020 года в период первой волны коронавирусной инфекции в Узбекистане. Изначально они наблюдались как отдельные случаи и развивались у старших пациентов с серьезными соматическими состояниями. Многопрофильная клиника ТМА функционировала в качестве противоковидной больницы с мая по август 2020 года, и в течение этого периода было зафиксировано 4 случая ТКС. В следующие 3 месяца, после снижения заболеваемости COVID-19, частота случаев ТКС у пациентов, перенесших инфекцию, значительно возросла, что привело к тому, чтобы это состояние было признано осложнением коронавирусной инфекции.

Обычно частота встречаемости ТКС в нормальное время очень низкая, и в связи с этим вопросы, связанные с лечением этой патологии, остаются нерешенными. Резкое увеличение случаев ТКС вызвало ряд сложных вопросов для медицинского сообщества. ТКС - это состояние, требующее участия нескольких специалистов в процессе ухода за пациентами. Офтальмолог играет важную роль, так как пациенты в первую очередь обращаются к врачу из-за глазных симптомов (птоз, потеря зрения, экзофтальм). Также оториноларинголог, челюстно-лицевой хирург, невролог или нейрохирург, гематолог и реаниматолог могут быть вовлечены в уход за пациентами. Учитывая, что многие пациенты имеют серьезные соматические проблемы, реаниматолог также играет важную роль в управлении ими. Таким образом, ТКС, связанный с COVID-19, представляет собой сложную проблему, которая включает различные аспекты. Роль офтальмолога не ограничивается только диагнозом и описанием симптомов, так как в некоторых случаях офтальмолог должен принимать решения о консервативном лечении.

С учетом вышеизложенного, следующие разделы также охватывают изучение основных факторов риска и клинических проявлений ТКС, связанных с COVID-19, за пределами орбиты глаза.

§ 3.1. Клиническая характеристика COVID-19 ассоциированного ТКС у пациентов.

В научной литературе существует недостаточное количество исследований, посвященных тромбозу кавернозного синуса (ТКС). В научных источниках содержатся информация о различных клинических формах ТКС, которые могут развиваться в зависимости от местоположения пораженных участков синуса.

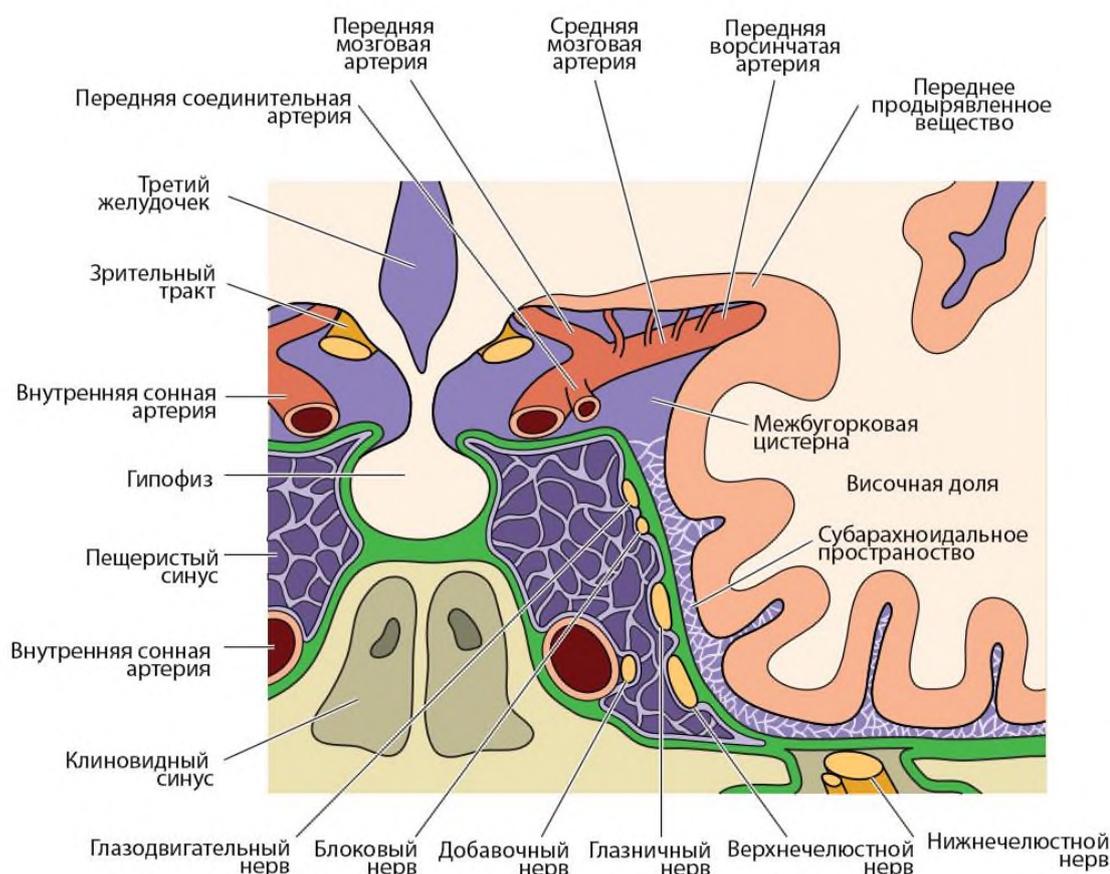


Рисунок 3.1. Анатомическое строение кавернозного синуса.

Одна из клинических форм ТКС, при которой наблюдается частичное поражение определенных сегментов синуса (см. рисунок 3.1), описана в литературе как синдром Джефферсона. Этот синдром включает поражение разных частей кавернозного синуса и поэтому также известен как передний, средний и задний синдром кавернозного синуса.

В зависимости от местоположения поражения стенок кавернозного синуса меняется набор пораженных черепно-мозговых нервов:

При поражении передних сегментов кавернозного синуса затрагиваются III, IV и первая ветвь V пары черепно-мозговых нервов. Клиническая картина характеризуется развитием отека век и конъюнктивы, умеренным экзофтальмом, паралитическим косоглазием с расхождением, а также нарушением чувствительности вдоль 1-й ветви тройничного нерва.

При поражении средних сегментов кавернозного синуса затрагиваются III, IV и обе ветви V пары черепно-мозговых нервов. Клинически это проявляется аналогичной симптоматикой, но также с нарушением чувствительности вдоль 1-й и 2-й ветвей тройничного нерва.

При поражении задних сегментов кавернозного синуса поражается только VI пара черепно-мозговых нервов и три ветви тройничного нерва. Это проявляется развитием диплопии, сходящимся паралитическим косоглазием, отеками век и конъюнктивы, а также экзофтальмом.

■ Передний синдром кавернозного синуса ■ Средний синдром кавернозного синуса
■ Задний синдром кавернозного синуса ■ Полный синдром кавернозного синуса

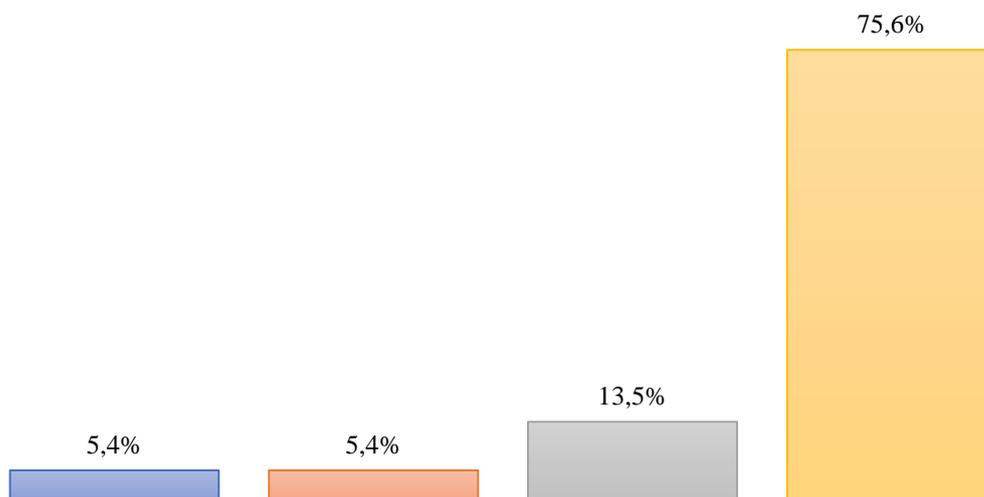


Рисунок 3.2. Распространенность клинических форм COVID-19 ассоциированного тромбоза кавернозного синуса.

Анализ распространенности различных клинических форм COVID-19 ассоциированного ТКС показал, что в большинстве случаев (75,6%) имел место полный синдром кавернозного синуса с поражением всех глазодвигательных нервов, 1 и 2 ветвей тройничного нерва. Передний синдром кавернозного синуса имел место в 5,4% случаев, средний синдром кавернозного синуса – в 5,4% случаев, и задний синдром кавернозного синуса – в 13,5% случаев (рис. 3.2). При синдромальных вариантах ТКС развивается более мягкое течение патологического процесса, в большинстве случаев с сохранением зрительной функции и поражением различных ЧМН в зависимости от их топографии.



Рисунок 3.3. Частота перехода патологического процесса на противоположный глаз.

Анализ клинических случаев ТКС показал, что в 84,3% случаев имел место односторонний патологический процесс, а в 15,6% имел место переход процесса на противоположный глаз и развитие двустороннего ТКС (рис. 3.3).

Исследование частоты встречаемости симптомов верхней глазничной щели показало, что на 74 глазах, в которых имело место развитие ТКС, в среднем в более 70% случаев наблюдались классические компоненты синдрома в виде снижения чувствительности кожи параорбитальной области, мидриаза, полной офтальмоплегии, экзофтальма и птоза.

Частичная офтальмоплегия встречалась в 24% на глазах с синдромальными вариантами ТКС (рис. 3.4).

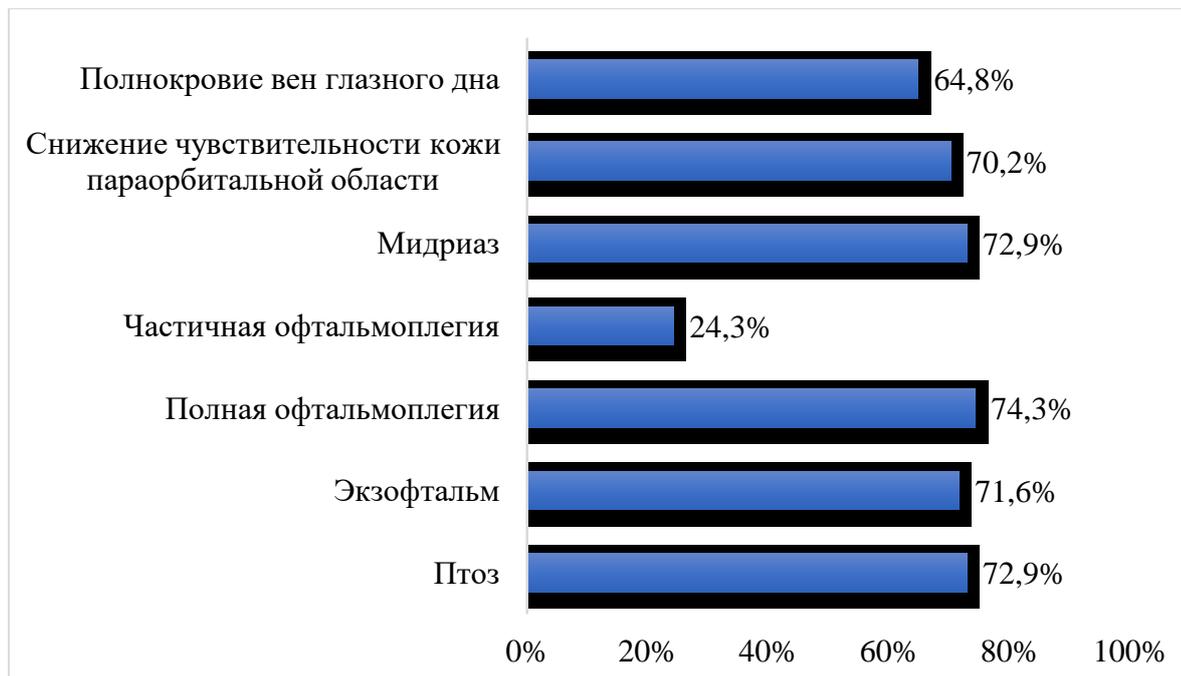


Рисунок 3.4. Частота встречаемости симптомов верхней глазничной щели (n(количество глаз)=74).

Как известно, в клинике ТКС можно выделить два варианта его проявления, которые следуют определенным закономерностям: асептический (ишемический), характеризующийся медленным развитием симптомов, и септический, при котором симптомы возникают резко и быстро нарастают. При анализе классических случаев из архива обнаружено, что в 70% случаев наблюдался септический вариант, а в 30% - асептический, и эти варианты можно было четко отличить по клиническим проявлениям. Однако анализ симптомов и их развития в случаях COVID-19-ассоциированного ТКС показал, что клиническое проявление этого заболевания нельзя однозначно отнести к одному из этих вариантов.

У основной группы пациентов развивался гнойно-воспалительный процесс в околоносовых пазухах, переходящий в некротическую стадию. Тем не менее, определить, какой патологический процесс был первичным, было затруднительно из-за одновременного развития множества симптомов.

Особое внимание заслуживает интенсивность симптомов периорбитального целлюлита, ухудшение чувствительности роговицы и

отек сетчатки. Анализ архивных данных позволяет предположить, что у большинства пациентов клиника ТКС имела классические проявления.

Таким образом, анализированные случаи ТКС имеют своеобразное клиническое течение. Нельзя однозначно отнести их к асептической или септической форме, ибо наблюдались как постепенное нарастание симптомов, что характерно для асептического варианта, так и наличие признаков флегмоны орбиты, что может свидетельствовать о септическом тромбозе кавернозного синуса. Однако трудно определить, что явилось первичным: развитие гнойного гемисинусита с последующим распространением процесса на орбиту или тромбоз кавернозного синуса с последующим добавлением гнойно-некротического процесса в околоносовые пазухи.

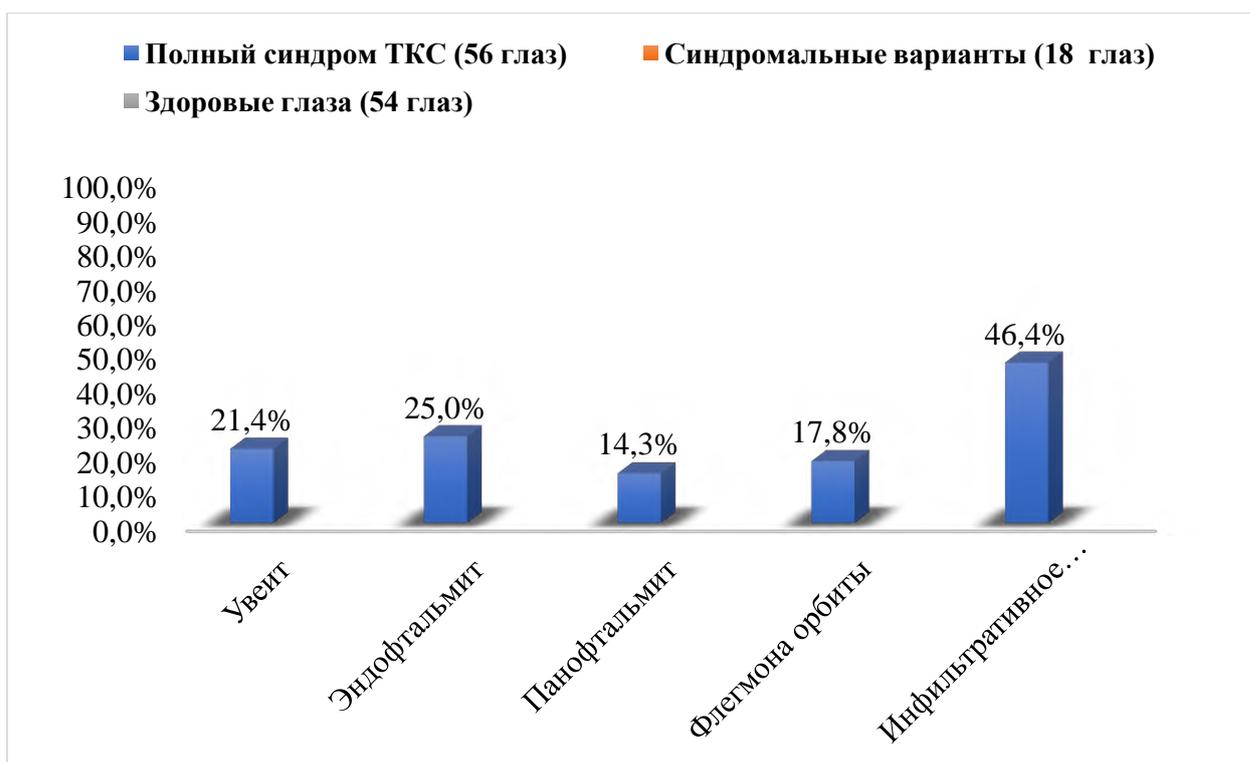


Рисунок 3.5. Структура форм воспалительного процесса в структурах орбиты и глазного яблока.

В дальнейшем была произведена рандомизация глаз пациентов в общей выборке (128 глаз) в зависимости от формы патологического процесса на 3 группы: с полным синдромом ТКС, с синдромальными вариантами ТКС и группу здоровых глаз.

Анализ частоты встречаемости форм воспалительного процесса в орбите и глазном яблоке показал, что в 46% глаз с полным ТКС имело место инфильтративное воспаление содержимого орбиты, подтвержденное данными МРТ. Развитие флегмоны орбиты наблюдалось в 17,8% глаз. Воспалительные поражения в виде увеита, эндофтальмита и паноптальмита развивались значительно реже. При этом следует отметить, что на глазах с синдромальными вариантами ТКС не было выявлено случаев развития перечисленных форм воспалительного процесса (рис. 3.5).

§ 3.2. Клиническая характеристика поражения глазного яблока при COVID-19 ассоциированном ТКС у пациентов.

На графике 3.6 представлена распространенность отдельных клинических симптомов воспалительных поражений глазного яблока и его вспомогательного аппарата. Следует обратить внимание на относительно частое развитие у пациентов симптомов воспалительного поражения век, конъюнктивы и параорбитальной жировой клетчатки.

Клиника полного синдрома ТКС характеризовалась превалированием конъюнктивальной или смешанной инъекции сосудов. В 50% глазах конъюнктивит протекал с гнойным отделяемым. Также более в 32,1% глаз отмечалось наличие роговичных преципитатов. Эрозия роговицы была отмечена в 10,7% глаз. Наличие гипопиона – у 8,9%, гифемы – 7,1%. Воспаление стекловидного тела (витрит) было отмечено у 25% пациентов, которое препятствовало офтальмоскопии. Также в 19,6% глаз наблюдался периорбитальный целлюлит.

На глазах с синдромальными вариантами ТКС в 75% случаев наблюдалась конъюнктивальная инъекция, в 6,3% - перикорнеальная инъекция, в 12,5% глаз – гнойное отделяемое, в 6,3% случаев – образование роговичных преципитатов, а также в 12,5% случаев – витрит.



Рисунок 3.6. Распространенность офтальмологических симптомов воспалительного генеза.

Ниже представлены клинические примеры картины поражений структур глазного яблока у пациентов при COVID-19 ассоциированном ТКС (рис. 3.7).



Роговичные преципитаты



Увеит



Эндофтальмит



Панофтальмит

Рисунок 3.7. Клиническая картина поражений структур глазного яблока у пациентов при COVID-19 ассоциированном ТКС.

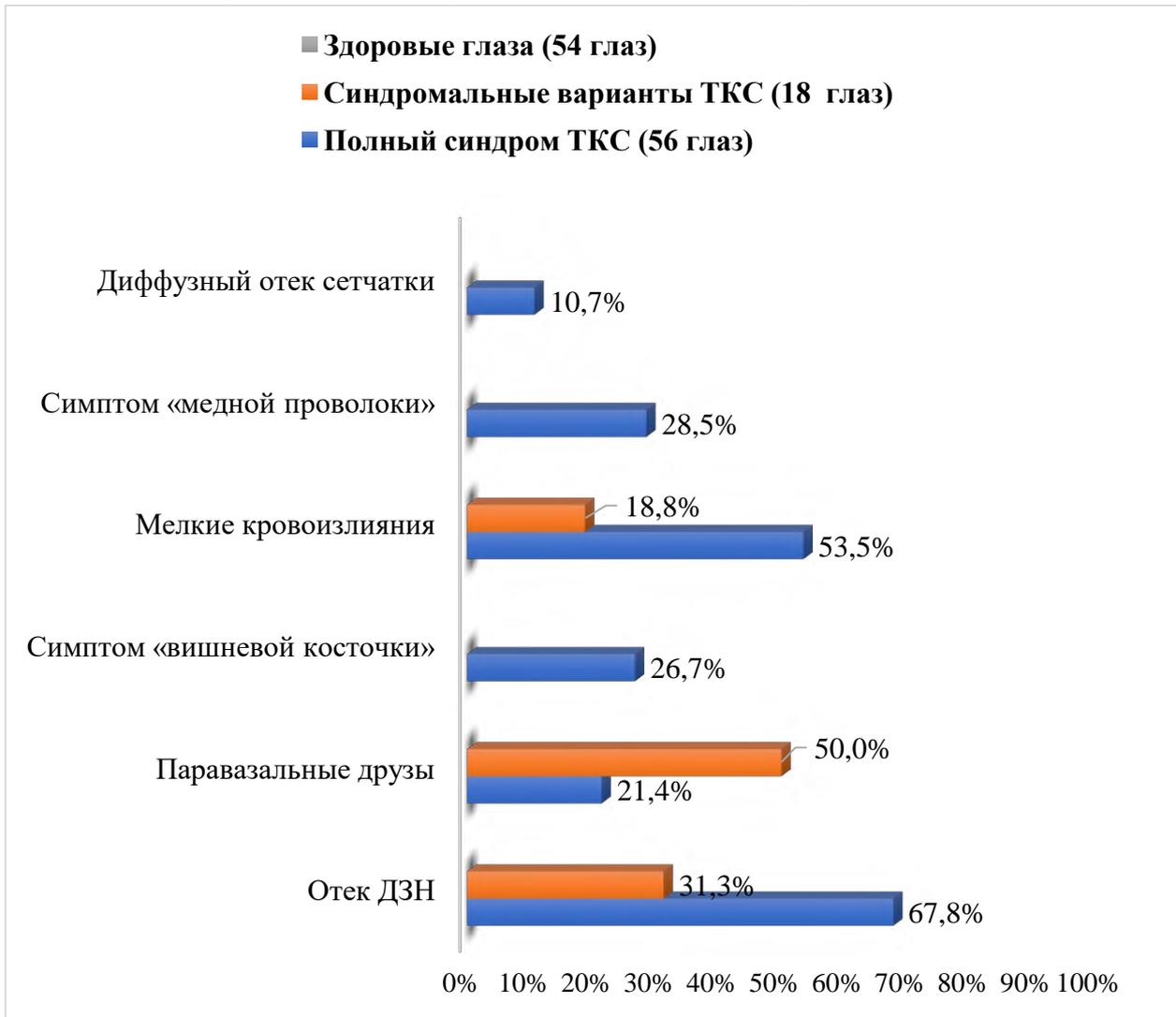
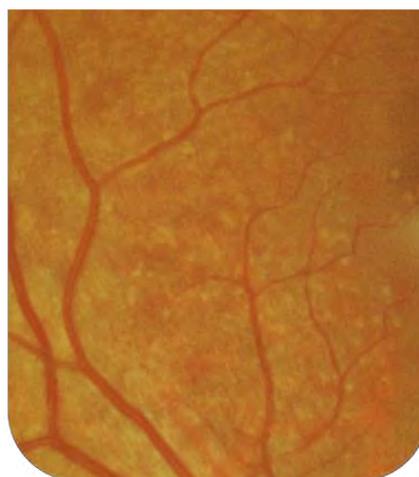


Рисунок 3.8. Офтальмоскопические симптомы у пациентов с COVID-19 ассоциированным ТКС.

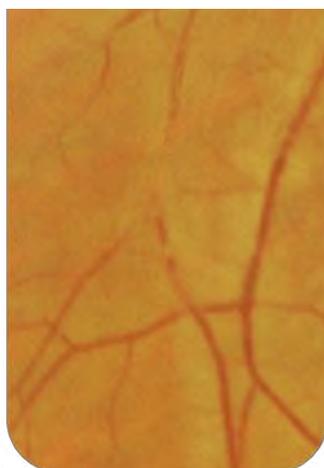
На рисунке 3.8 представлены результаты изучения специфических изменений на глазном дне методов офтальмоскопии. На глазах пациентов с полным ТКС чаще всего выявлялись симптомы в виде мелких отека диска зрительного нерва, мелких кровоизлияний и признаки выраженной ишемии сетчатки в виде симптома медной проволоки и «вишневой косточки». На глазах с неполным тромбозом кавернозного синуса чаще всего выявлялись мелкие кровоизлияния и паравазальные друзы (рис. 3.9).



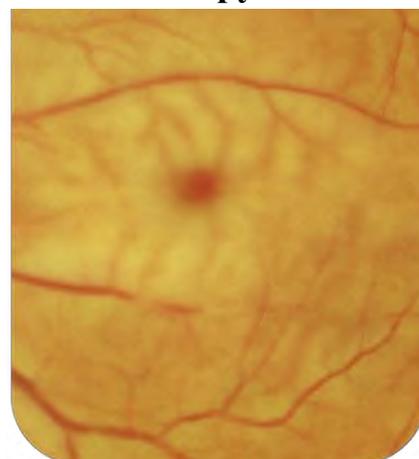
Отек диска зрительного нерва



Множественные паравазальные друзы



**Картина ангиосклероза
(симптом «медной проволоки»)**



**Картина выраженной ишемии
сетчатки (симптом «вишневой
косточки»)**

Рисунок 3.9. Характерные офтальмоскопические признаки на глазах при COVID-19 ассоциированном ТКС.

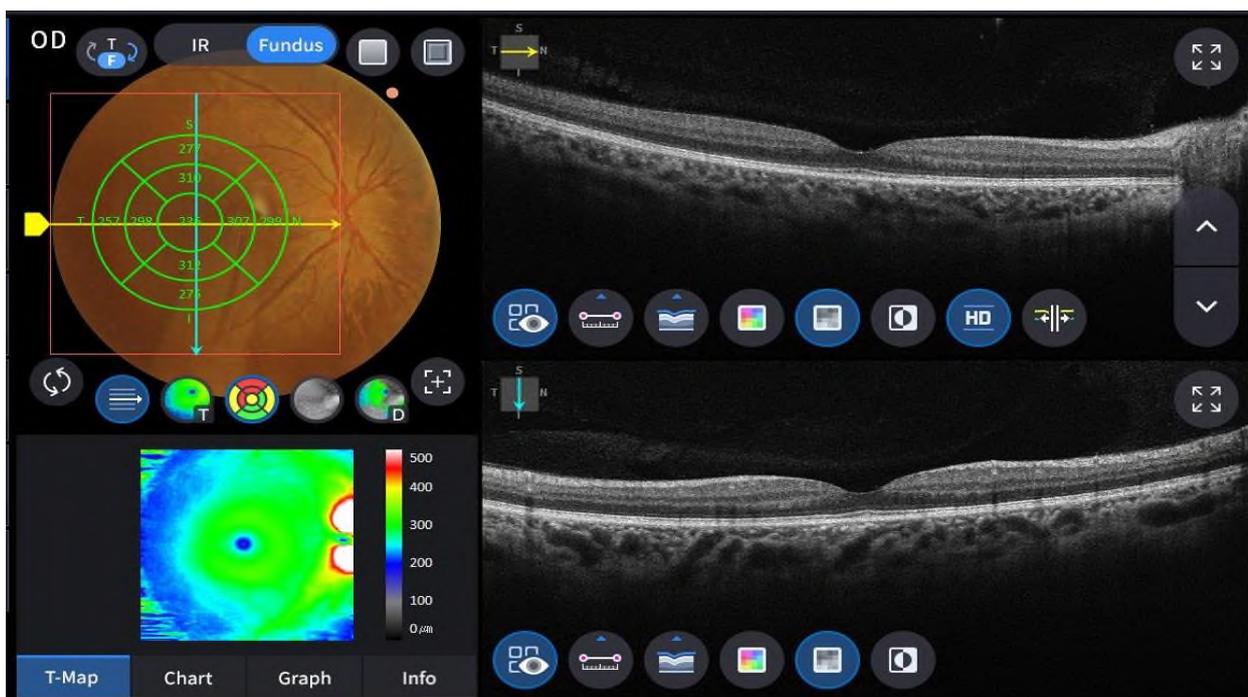
Офтальмоскопию глазного дна удалось провести на 75% глазах с полным синдромом ТКС. В остальных случаях ее проведение было

невозможным в связи с наличием витрита, гипопиона или выраженного отека роговицы. Офтальмоскопия выявила следующие симптомы: отек ДЗН (867,8%); наличие паравазальных друз (21,4%); симптом «вишневой косточки» (26,7%), который выявлялся чаще у пациентов в фазе реконвалесценции; мелкие кровоизлияния в области экватора (53,5%); симптом «медной проволоки» (28,5%); диффузный отек сетчатки (10,7%).

Офтальмоскопию глазного дна удалось провести на 87,5% глазах с синдромальным вариантом ТКС. Офтальмоскопия выявила следующие симптомы: отек ДЗН (31,3%); наличие паравазальных друз (50%); мелкие кровоизлияния в области экватора (18,8%).

§ 3.3. Результаты оценки состояния сосудистой оболочки глазного яблока методом ОКТ.

На втором этапе работы нами проводилась оценка поражения структур глазного яблока методов оптической когерентной томографии, который позволяет оценить морфологические изменения на срезе в любой области сетчатки, и ОКТ-ангиографии, которая позволяет провести оценку состояния сосудистой сети сетчатки на любом слое без применения контраста.



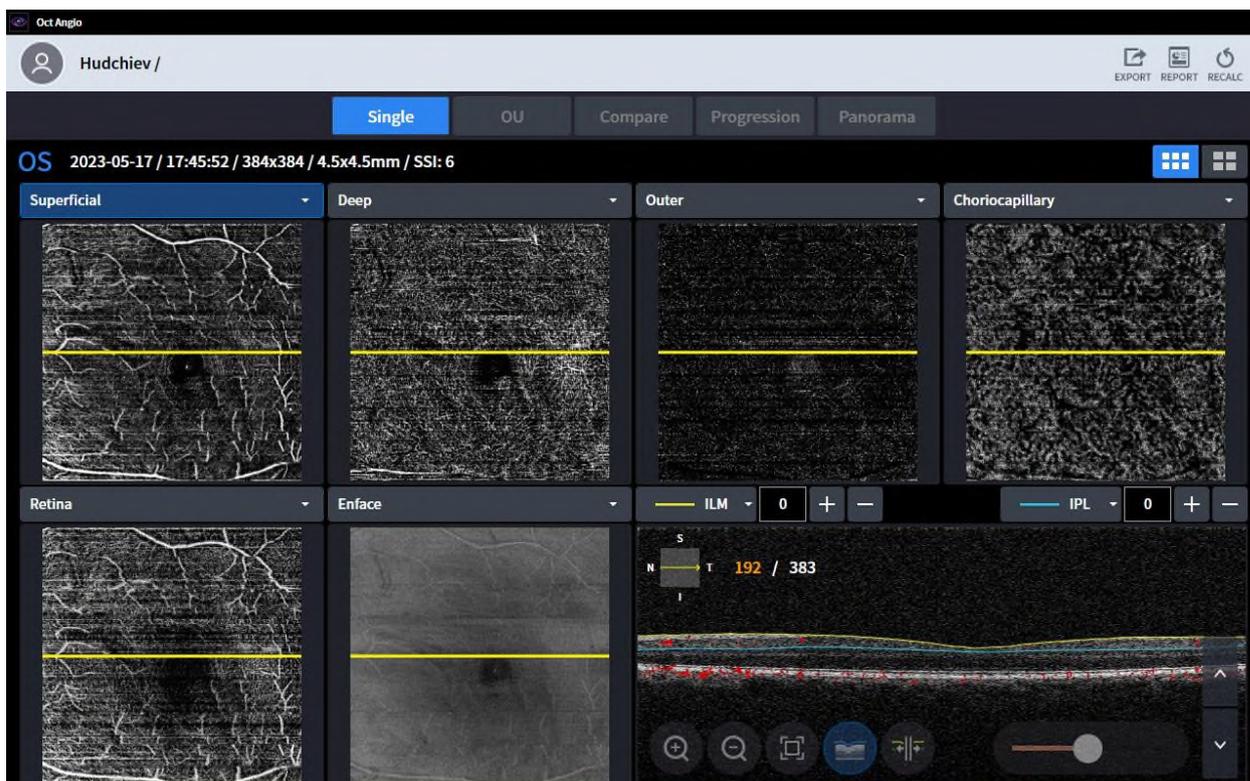


Рисунок 3.10. Картина ОКТ и ОКТ-ангио.

Поскольку изменения сетчатки и зрительного нерва, развивающиеся в результате развития ТКС не носят специфический характер в ходе нашего исследования больший акцент был направлен на изучение состояния хориоидеи. Это было также обусловлено тем, что многие исследования подтвердили наличие признаков системного васкулита при COVID-19, проявлением чего могли быть изменения толщины и структуры собственной сосудистой оболочки глазного яблока. При помощи ОКТ была проведена оценка толщины хориоидеи на глазах с ТКС и здоровых глазах тех же пациентов. Результаты показали, что на глазах с полным вариантом ТКС имело место значительное утолщение хориоидеи. На глаза с частичным синдромальным вариантов также отмечено выраженное утолщение. Стоит также отметить, что и на здоровых глазах тех же пациентов средние показатели были достоверно выше нормальных значений.

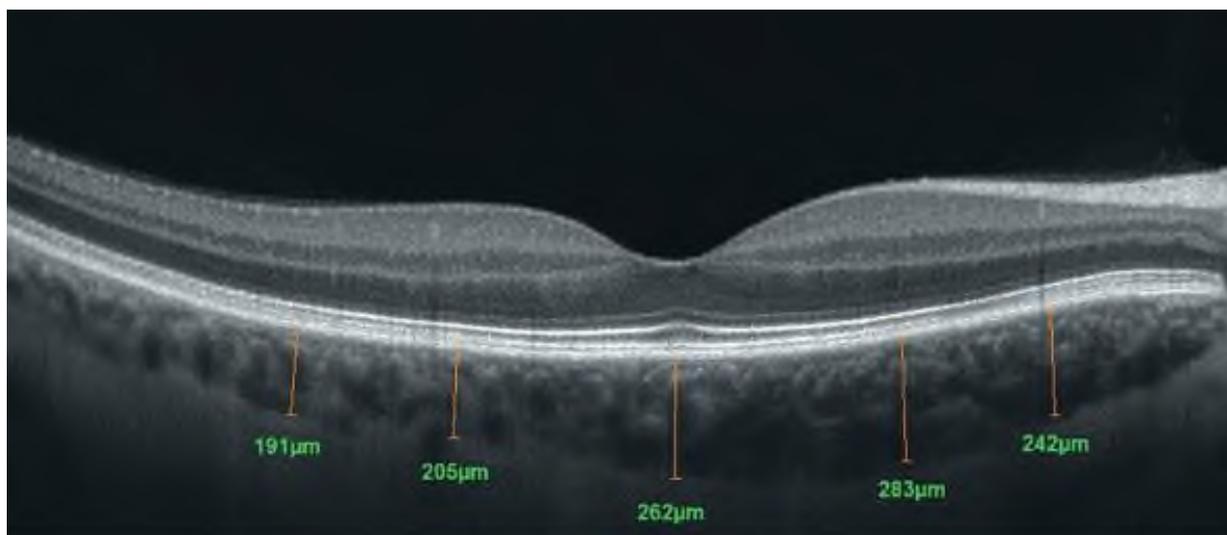


Рисунок 3.11. Методика оценки толщины хориоидеи.

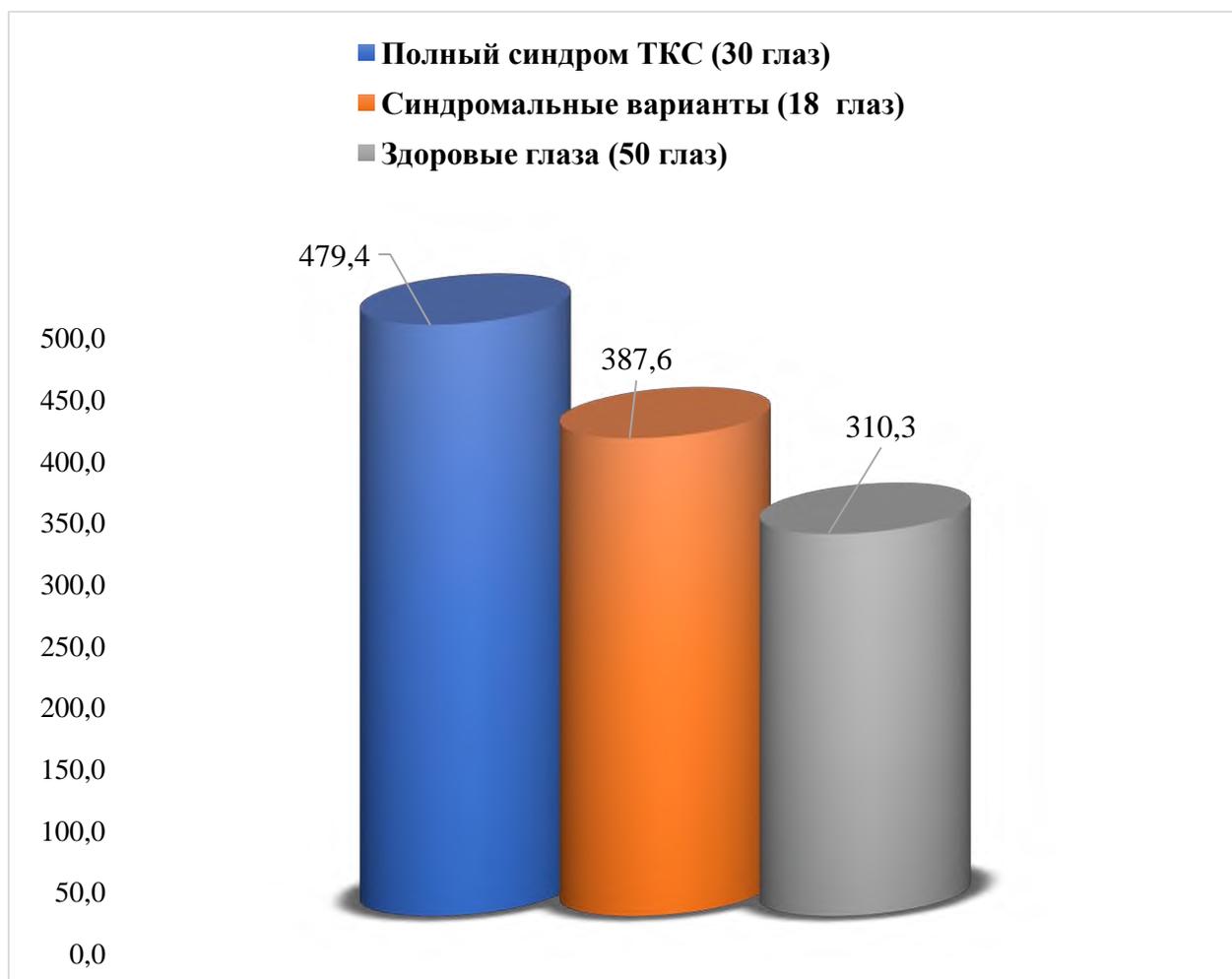


Рисунок 3.12. Сравнительная оценка толщины хориоидеи, мкм.

При проведении регистрации и анализа результатов ангиографии среди пациентов с тяжелым заболеванием, было выявлено уменьшение средней плотности капиллярной сети, в основном, в поверхностных

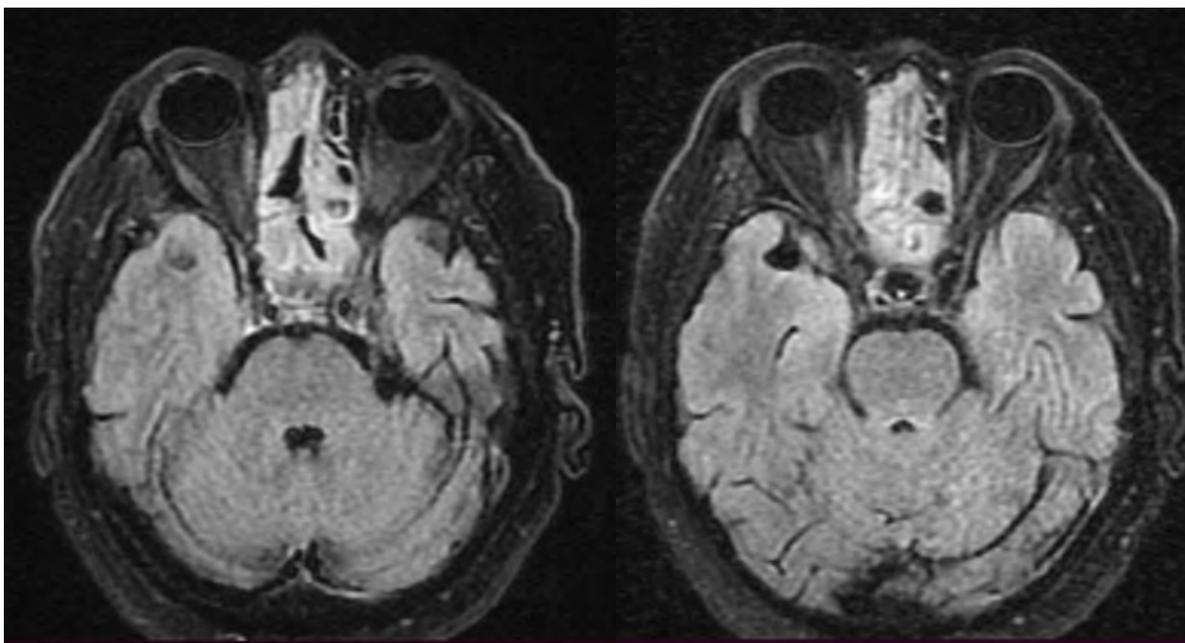
сосудистых плетениях, на всем нижнем пара- и перифовеолярном сегменте. Также выявлены фокальные сегментации и сужение сосудов. Диаметр капилляров оказался уменьшенным, а веерообразный узор нарушен, и средняя плотность сосудов снижена. Однако в перипапиллярной зоне во всех сосудистых сплетениях анатомия и проходимость сосудов остались неизменными. Внешние сплетения и хориокапиллярный слой не показали изменений в сосудах. Клинически значимым результатом было патологическое увеличение всех слоев хориоидеи, включая хориокапиллярный слой, слои средних сосудов Сатлера и слой крупных сосудов Галлера.

В нашем исследовании мы измеряли субфовеолярную толщину хориоидеи на горизонтальном срезе, проведенном через центр фовеолы. Это расстояние измеряется от наружной границы пигментного эпителия сетчатки до внутренней границы склеры в данной области.

§ 3.4. Результаты оценки поражений структур орбиты у пациентов с COVID-19 ассоциированным ТКС по результатам МРТ.

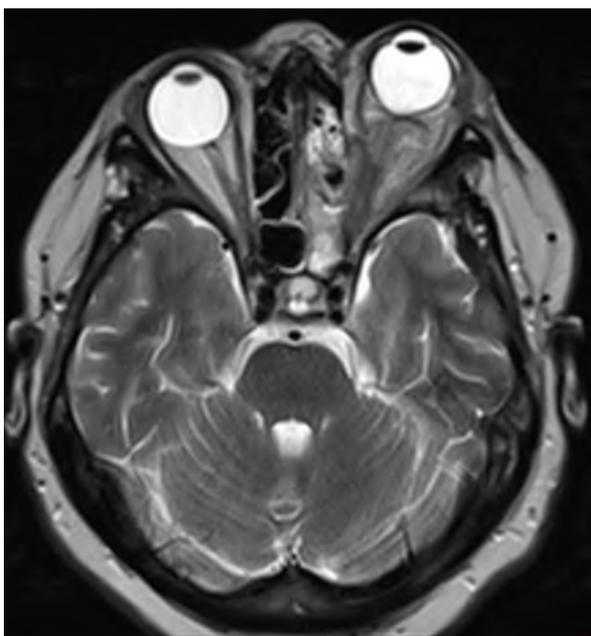
Для оценки поражений структур орбиты нами был использован метод МРТ в режимах T2 TSE и Dark fluid T2 с тонкими срезами – 0.6-1.6 мм, который ранее был предложен Билаловым, Умаровым и Ориповым для ранней диагностики COVID-19 ассоциированного ТКС. Метод основан на выявлении ранних признаков ТКС в виде изменений мягких тканей орбиты.

При помощи данного метода были определены следующие признаки поражения структур орбиты в виде: отека пара- и ретробульбарной клетчатки; расширения верхней глазничной вены, усиления сигнала в T2; отека экстраокулярных мышц; смещения глазного яблока кпереди; неравномерного сигнала от кавернозного синуса с наличием гипоинтенсивных участков в T2; расширения проекции кавернозного синуса; расширения проекции зрительного нерва и периневрального субарахноидального пространства.

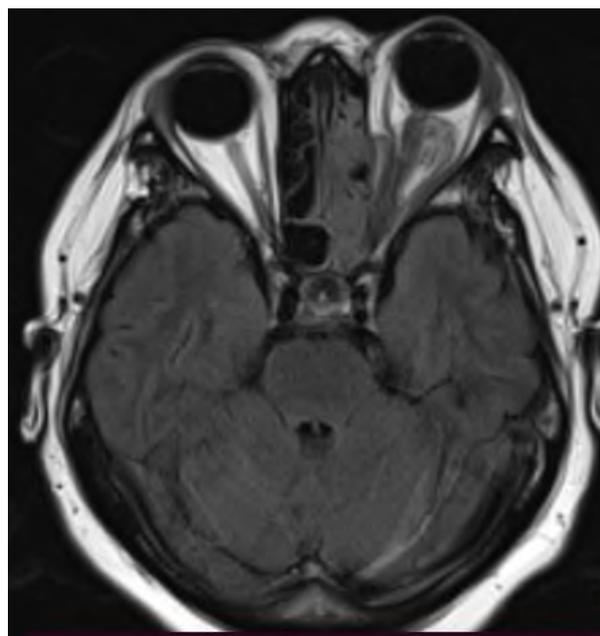


В правой орбите определяется расширение проекции экстраокулярных мышц в результате их отека.

В правой орбите отмечается расширение проекции верхней глазничной вены в результате застойного процесса.



В левой орбите отмечается выраженный отек мягкотканых структур орбиты с выраженным экзофтальмом.



В левой орбите отмечается расширение проекции зрительного нерва в результате его отека.

Рисунок 3.13. Клинические примеры изменений структур орбиты на снимках МРТ.

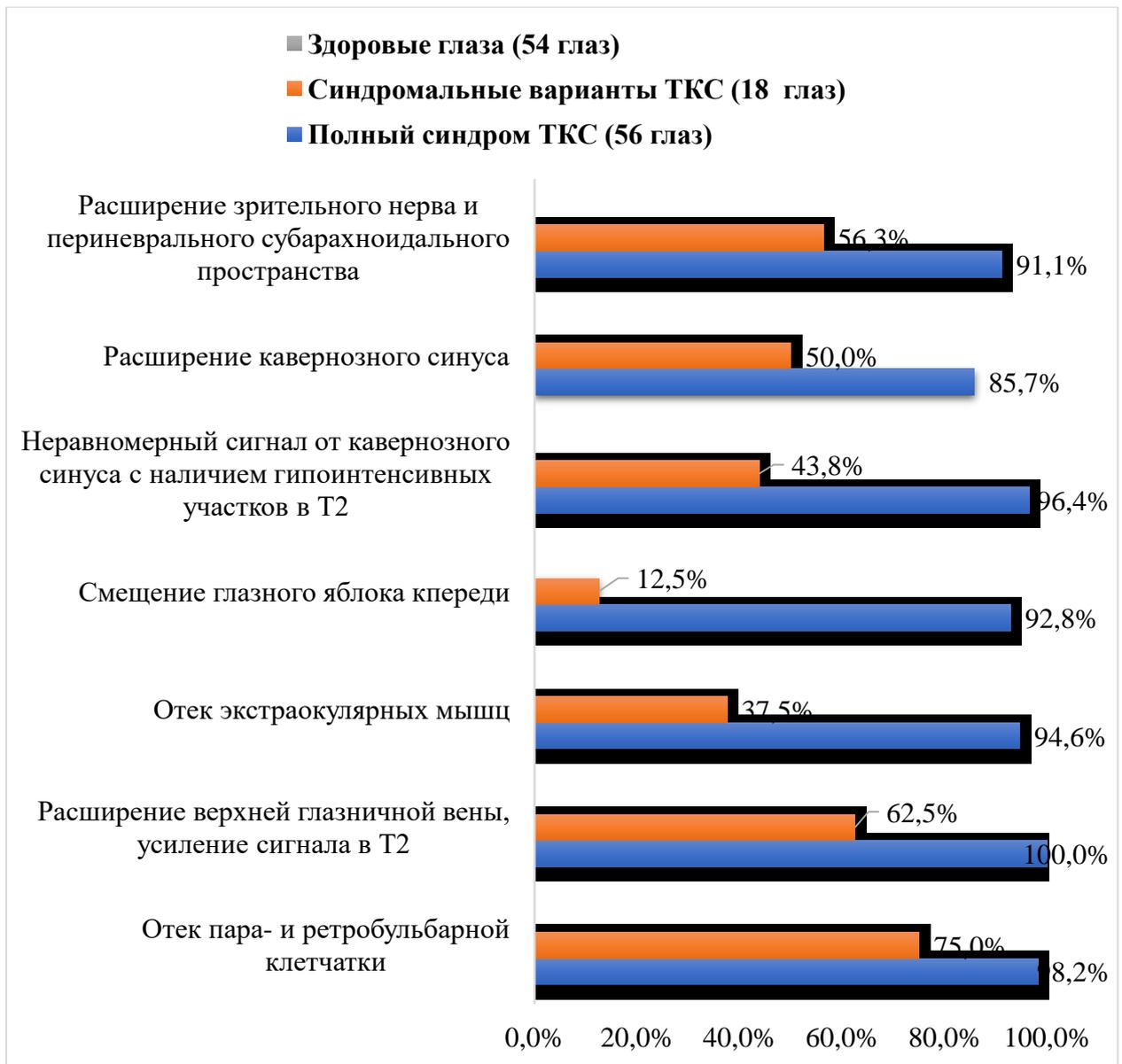


Рисунок 3.14. Распространенность МРТ-признаков поражения структур орбиты.

На графике 3.14 представлена частота встречаемости указанных признаков поражения орбиты при полном и неполном вариантах ТКС. Следует отметить, что при синдромальных вариантах ТКС признаки поражения мягких тканей орбиты также выявляются в среднем в 65% случаев, что говорит о том, что несмотря на отсутствие грубых функциональных нарушений у пациентов имеет место отек парабульбарной и ретробульбарной клетчатки, глазодвигательных мышц, зрительного нерва, его мягкой оболочки, а также застойный процесс в верхней глазничной вене.

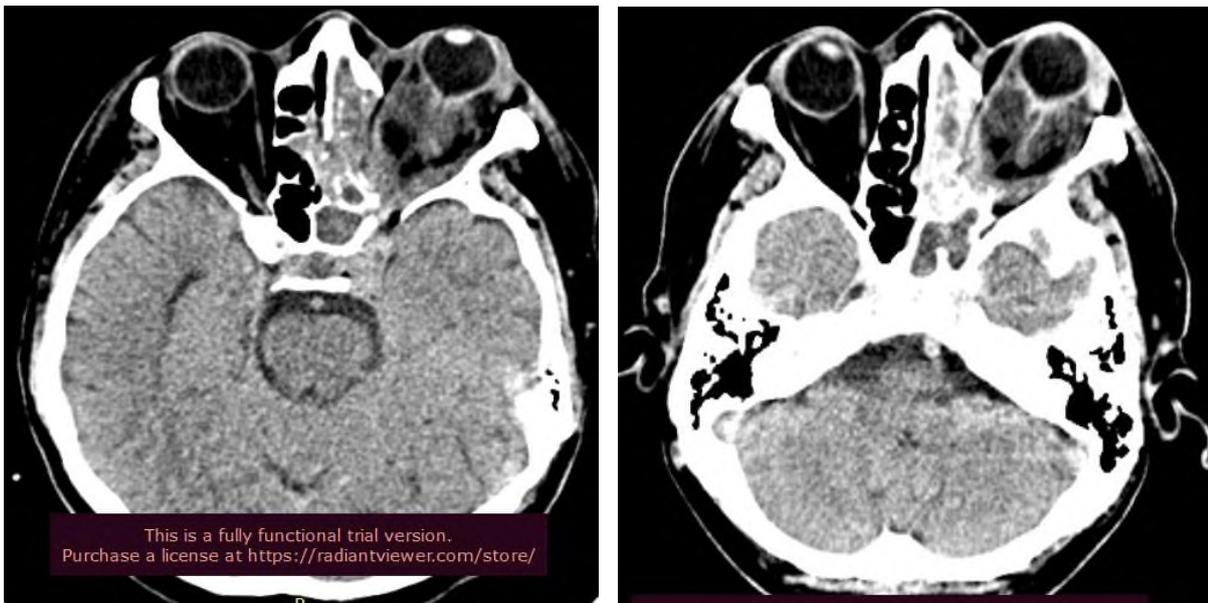


Рисунок 3.15. Клиническая картина поражения костных структур орбиты на МСКТ.

На рисунке 3.15 представлена картина поражений костных структур орбиты при COVID-19 ассоциированном ТКС. Наиболее часто костные структуры орбиты поражались при развитии гнойно-некротического процесса, то есть в случаях развития флегмоны орбиты. При этом чаще всего процесс начинался с некротического поражения медиальной стенки орбиты, в которой в последующем образовывался дефект, что приводило к образованию патологического сообщения с решетчатой пазухой. На приведенных снимках представлены примеры развития гнойно-некротического процесса с нарушением целостности костной стенки.

ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время достаточно изучены лишь общие предрасполагающие факторы развития тромбоза при коронавирусной инфекции в виде системной коагулопатии и васкулита. При этом остается непонятным, что, помимо анатомических особенностей самого синуса и вен челюстно-лицевой области является специфическим местным фактором, который способствует развитию ТКС.

Медицинское сообщество Индии объединило ТКС вместе с другими гнойно-некротическими осложнениями челюстно-лицевой, орбитальной и церебральной области, связанными с коронавирусной инфекцией, в одну группу – COVID-19 ассоциированный мукомикоз. Это было обусловлено тем, что в большинстве случаев по результатам соответствующих исследований основным этиопатогенетическим фактором развития этих осложнений была признана соответствующая грибковая инфекция. Однако, исследования на мукомикоз, проведенные в Республике Узбекистан, далеко не всегда выявляли возбудителя в случаях развития гнойно-некротического процесса при ТКС.

Наблюдения показали, что ассоциированный с COVID-19 ТКС характеризуется не только высокой частотой развития необратимой слепоты, но и развитием тяжелых гнойно-некротических поражений структур челюстно-лицевой области, орбиты, околоносовых пазух и головного мозга, что является причиной высокого уровня летальности. При этом остаются нерешенными множество вопросов, которые касаются патогенеза развития тяжелых гнойно-некротических поражений структур челюстно-лицевой области, в том числе орбиты, в результате развития ТКС.

В данном разделе представлены результаты патоморфологического исследования у пациентки с COVID-19 ассоциированным ТКС,

осложненным развитием тяжелого гнойно-некротического процесса в орбите.

§ 4.1. Результаты патоморфологического исследования фрагментов кавернозного синуса и сосудов головного мозга.

при поражении эндотелия венозных синусов головного мозга, вызванных воздействием возбудителем COVID-19, происходит образование тромбоцитарных сгустков. Это приводит к тромбозу в венозных сосудах головного мозга. Первичные симптомы включают головную боль, потерю сознания и судороги. Офтальмологически наблюдаются отек, покраснение и болезненность век и глазного яблока. В результате развивается экзофтальм. Среди осложнений следует отметить инфаркт и инсульт головного мозга. Тромбоз кавернозного синуса представляет собой закрытие тромбом просвета пещеристого синуса головного мозга.

При аутопсии пациента, скончавшегося от COVID-19 ассоциированного ТКС, было проведено взятие патологического материала (фрагментов кавернозного синуса и сосудов из головного мозга) с целью исследования морфологических основ тромбообразования в них. Заключение патоморфологического исследования сосудов головного мозга представлено ниже.

Патоморфологическое исследование материала показало, что в одних сосудах отмечалось поражение эндотелия с отторжением и оголением базальной мембраны. На рисунке можно видеть краевое расположение кровяных элементов в просвете сосуда в виде склеивания и инфильтрация стенки сосуда лейкоцитами и лимфоидными клетками (рис. 4.1).

В мелких сосудах головного мозга отмечается формирование в просвете фибриновых нитей и образование особой сетки, которая закрывает просвет сосуда в виде сегментарного закрытия просвета (рис. 4.2). В венозных сосудах головного мозга отмечается застой и сладж-феномен эритроцитов (рис. 4.3) с истончением стенки и выраженным периваскулярным отеком мозгового вещества.

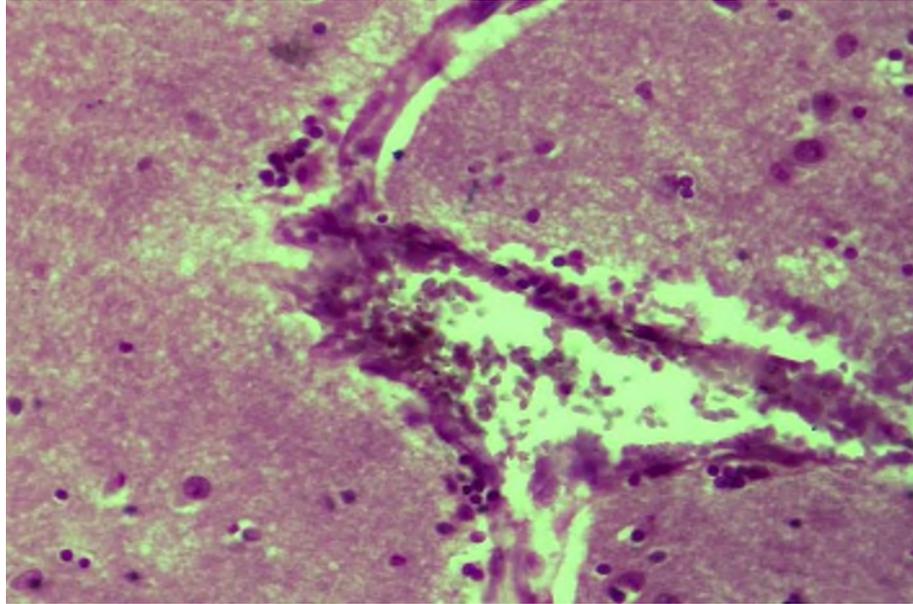


Рисунок 4.1. Краевое расположение и склеивание кровяных элементов к стенке сосудов. Окраска: Г-Э. Ув: 10x40.

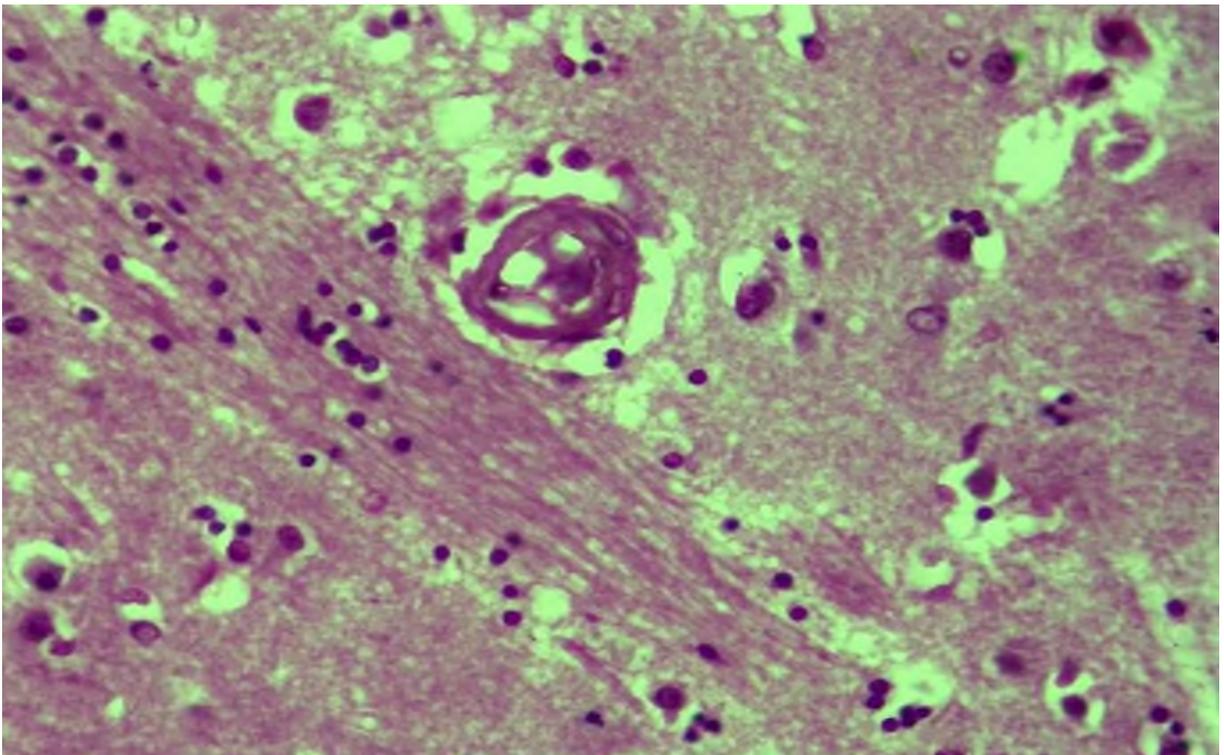


Рисунок 4.2. Образование фибринового тромба в просвете артериолы. Окраска: Г-Э. Ув:10x40.

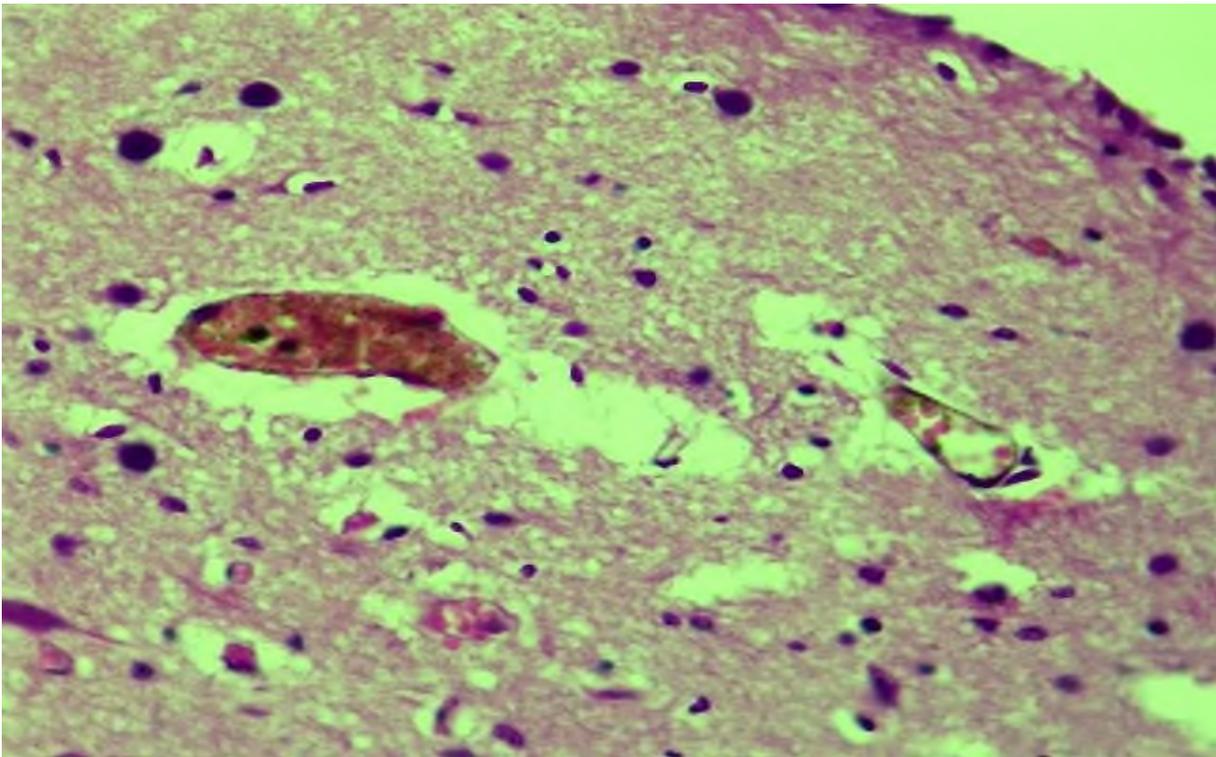


Рисунок 4.3. Образование эритроцитарного тромба в просвете венулы. Окраска: Г-Э. Ув: 10x40.

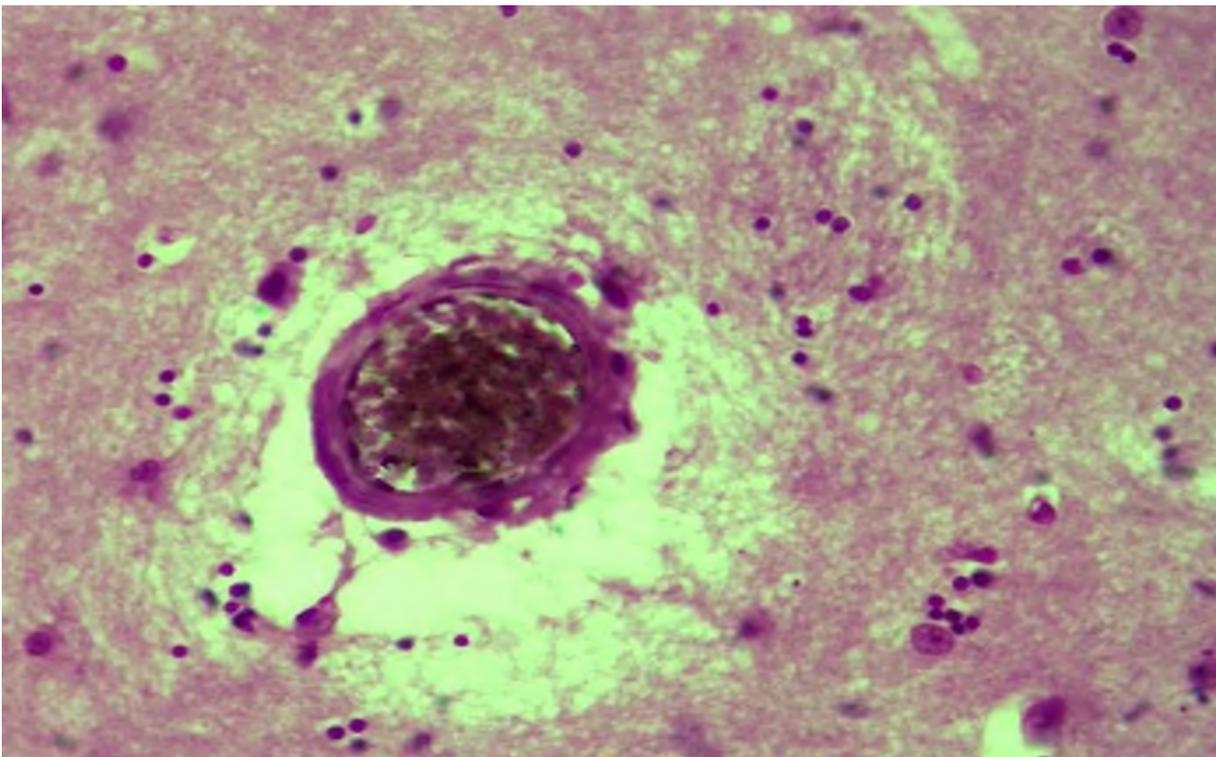


Рисунок 4.4. Формирование обтурирующего тромба в просвете артериолы. Окраска: Г-Э. Ув: 10x40.

В исходе коронавирусной инфекции в сосудах головного мозга развивается коагулопатия в виде тромбообразования (в просвете артерий фибриново-тромбоцитарного (рис. 4.4), в венах эритроцитарного, в

капиллярах гиалинового тромба). За счет коагулопатии и тромбообразования в сосудах разного калибра в мозговом веществе развивается отек, энцефаломалиция и формирования периваскулярного инфаркта мозга.

На основании патоморфологического исследования можно сделать заключение о том, что при коронавирусной инфекции в организме поражается сосудистая система. В частности, в сосудах головного мозга подвергается поражению почти все отделы сосудистой системы. Первоначально в сосудах поражается эндотелий, за счет вирусемии и токсемии происходит повреждение поверхности эндотелия, в котором развивается дистрофическое набухание цитоплазмы с последующим отторжением и оголением базальной мембраны. В последующем поражается базальная и эластическая мембрана, мышечный слой и адвентиций стенки сосудов. За счет повреждения эндотелия происходит тромбообразования.

§ 4.2. Результаты патоморфологического исследования костных фрагментов орбиты и ее мягких тканей.

SARS-CoV-2, вирус, вызывающий COVID-19, оказывает воздействие на S-ангиотензин превращающий фермент 2 (АПФ2) в эпителии верхних дыхательных путей, альвеолярных клетках, моноцитах альвеол, эндотелии сосудов, эпителии слюнных желез, эпителии пищевода, макрофагах и даже других клетках, обладающих рецепторами для вируса, что свидетельствует о его политропизме.

SARS-CoV-2 обладает способностью к активной репликации в эпителии верхних дыхательных путей. Поэтому COVID-19 имеет тяжелое течение с развитием синдрома острой респираторной недостаточности, что обусловлено мощной репликацией вируса в крови, нарушениями иммунной системы, гипоксией и поражением различных органов, в том числе сердца, почек, легких, пищевода, головного мозга и сосудов.

Экспрессия рецептора фермента АПФ2 относительно возрастает в клетках различных органов, что приводит к тяжелому течению заболевания спустя две недели после заражения. Патогенез этого заболевания определяется деструктивно-пролиферативным тромбоваскулитом, гиперкоагуляцией, микроангиопатией и дисфункцией иммунной системы.

У пациентов развивается гиперэргическая иммунная реакция в ответ на инфицирование SARS-CoV-2, что приводит к развитию системного воспалительного процесса с участием альвеолярных капилляров, тяжелой поражением других органов, а также развитием септического шока.

Изложенные выше аспекты патогенеза и морфогенеза COVID-19 в настоящее время остаются недостаточно изученными, в особенности в отношении областей, где преобладают венозные синусы головного мозга, вены лицевой области, полости носа и околоносовых пазух а также сосудов орбиты. В тканях данных анатомических областей развивается тромбоваскулит и гиперкоагуляционный синдром, приводящие к развитию некротических изменений и воспалительных процессов в мягких тканях.

Материал для патоморфологического исследования был взят во время оперативного вмешательства. Материалом служили фрагменты решетчатой и верхнечелюстной кости и мягких тканей орбиты. Для морфологических исследований материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 3 суток. После промывки в проточной воде не менее 2 часов проводилось обезвоживание в спиртах возрастающей концентрации и в хлороформе, затем заливались в парафин с воском.

Фотографии приготовленных микропрепаратов и их описания представлены на рисунке 4.5.

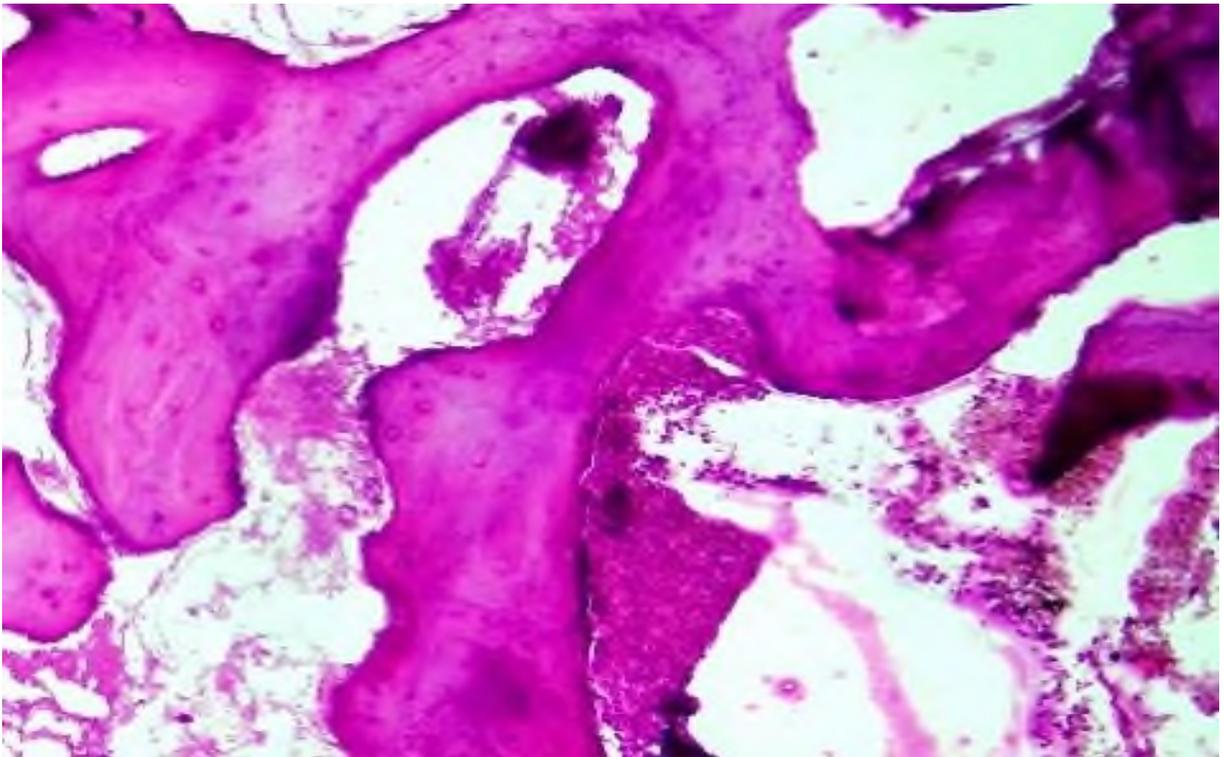


Рисунок 4.5 (А). Фрагменты решетчатой кости (медиальной стенки орбиты) с резорбцией и кальцинозом.

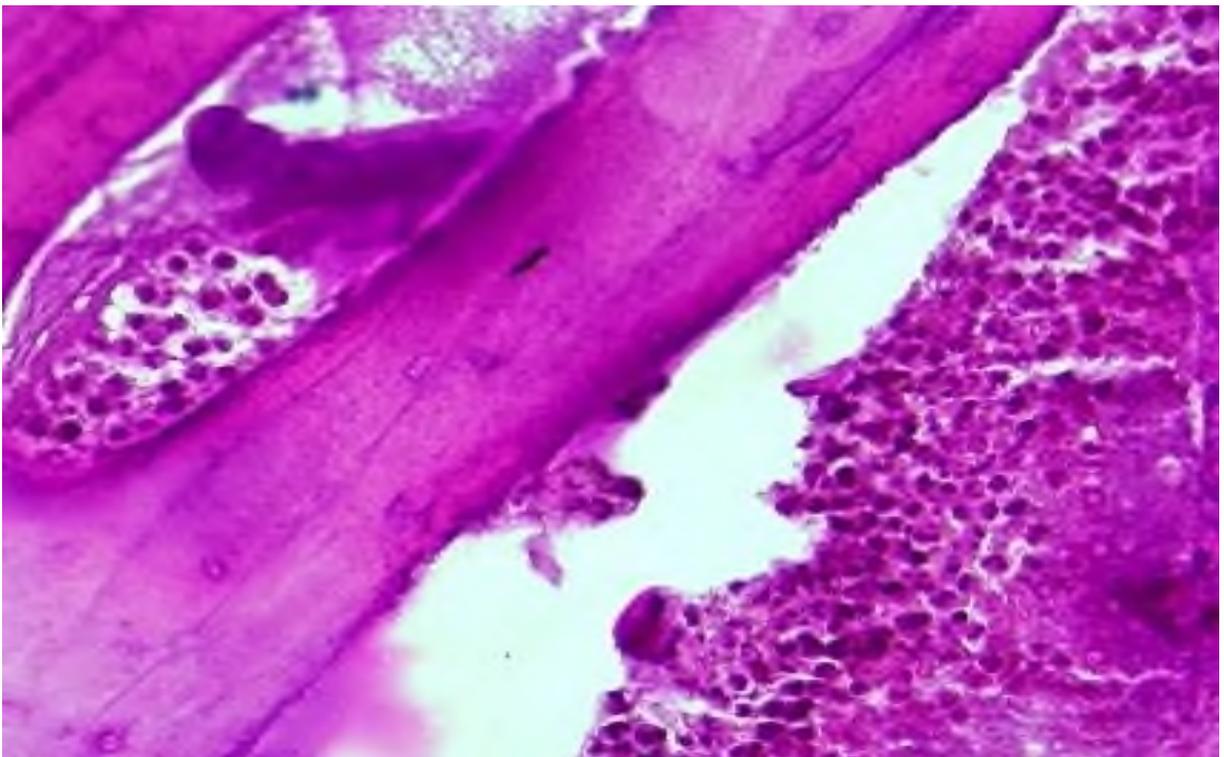


Рисунок 4.5 (Б). Фрагменты решетчатой кости (медиальной стенки орбиты) с воспалительным инфильтратом.

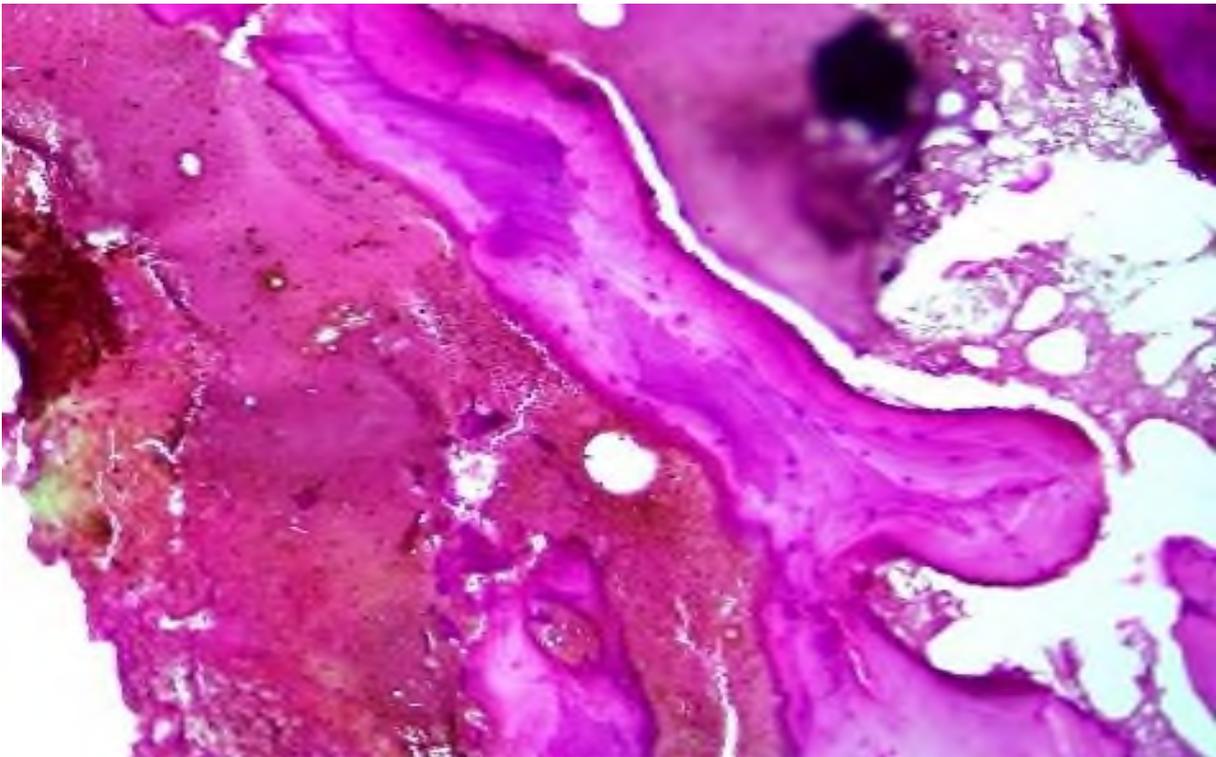


Рисунок 4.5 (В). Фрагменты решетчатой кости (медиальной стенки орбиты) с массивными кровоизлияниями.

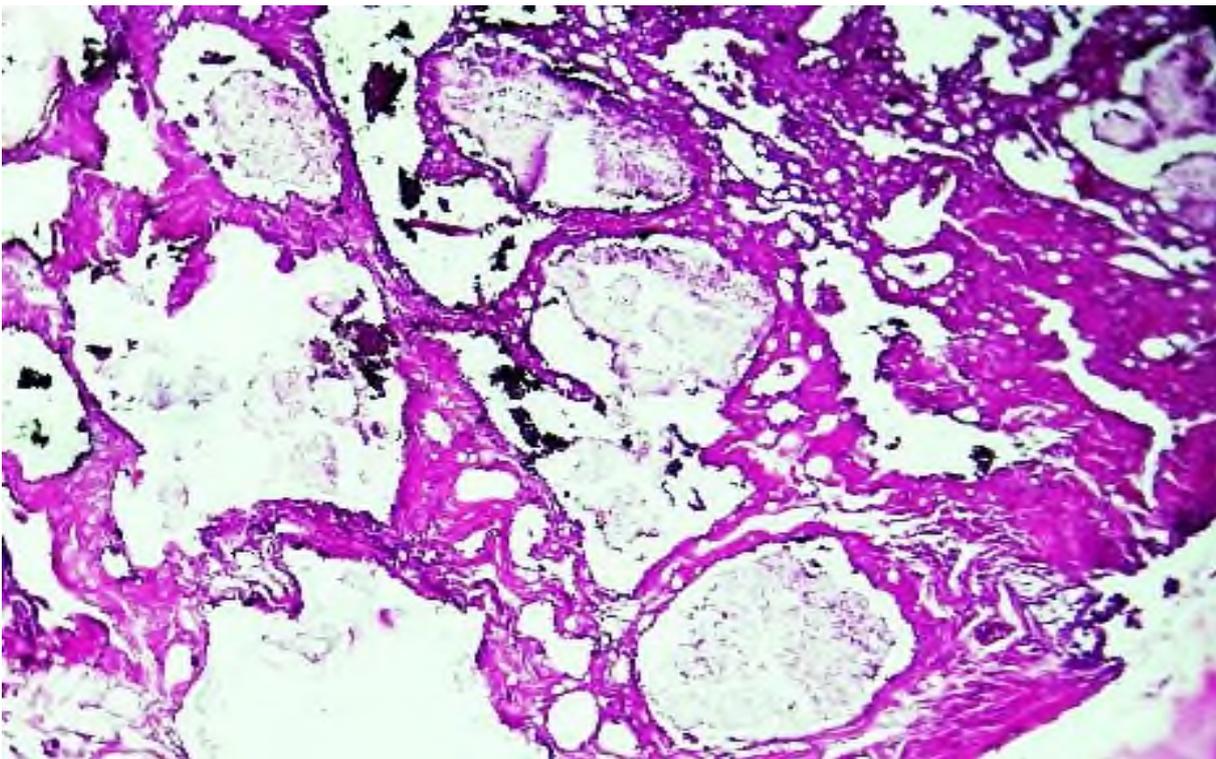


Рисунок 4.5 (Г). В мягких тканях орбиты отмечается выраженный отек, деструктивные изменения, синусоиды заполнены слизью и экссудатом.

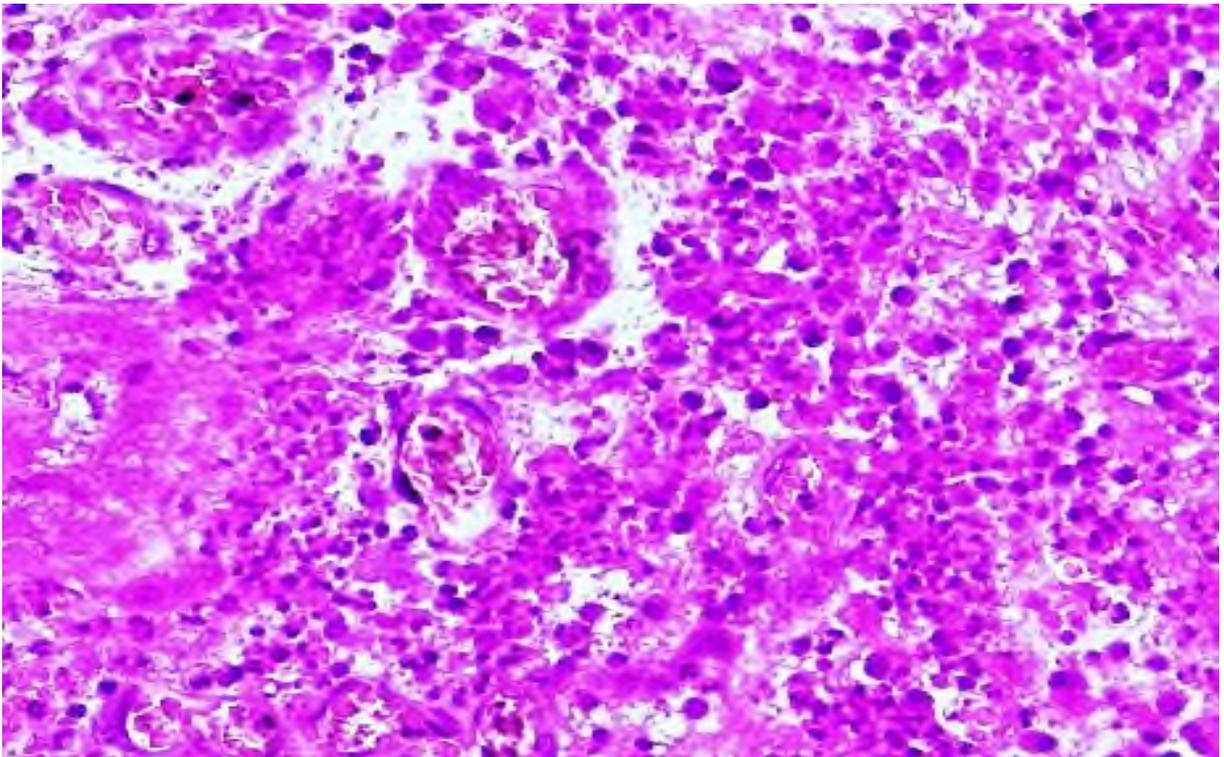


Рисунок 4.5 (Д). В составе мягких тканей имеются очаги воспалительной грануляционной ткани с тонкостенными сосудами.

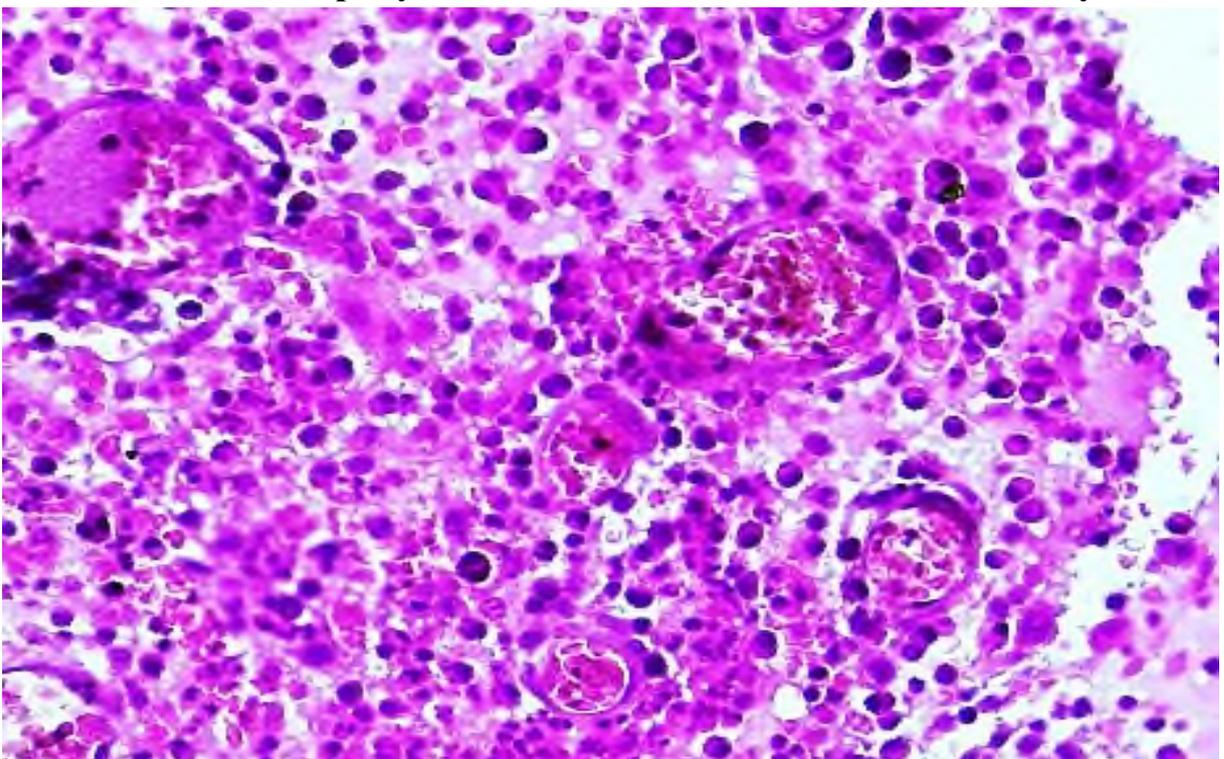


Рисунок 4.5 (Д). В составе мягких тканей имеются очаги воспалительной грануляционной ткани с фибриноидным некрозом их стенок и фибриновым тромбозом в просвете.

Необходимо отметить, что воспалительный инфильтрат состоит преимущественно из лимфоидных клеток и макрофагов, что

свидетельствует о хроническом характере воспалительного процесса. Заключение. Хронический воспалительный процесс с лимфоцитарной инфильтрацией и пролиферативным компонентом в решетчатой кости с очагами деструкции костной ткани, кровоизлияниями и образованием тромбов смешанного типа в сосудах.

Результаты патоморфологического исследования костных и мягкотканых структур орбиты показали признаки специфического вирусного поражения тканей в виде хронического воспалительного процесса с преобладанием лимфоцитарной инфильтрации тканей и пролиферативного компонента, кровоизлияниями и образованием тромбов смешанного типа в сосудах. В настоящее время ведется активная научная работа в области травматологии и ортопедии, направленная на изучение асептического некроза головки бедренной кости, ассоциированного с коронавирусной инфекцией. Следует отметить, что результаты патоморфологического исследования в случаях асептического поражения головки бедренной кости выявили схожие признаки специфического вирусного поражения в костных тканях.

§ 4.3. Результаты патоморфологического исследования структур глазного яблока.

В данном исследовании взяты на изучение ткани структур глазного яблока. Взятые материалы включают в себя ткани конъюнктивы, роговицы, склеры, сосуды хориоидеи, радужки, цилиарного тела, зрительного нерва и сетчатки глазного яблока.

Микроскопическое исследование структур глазного яблока при COVID-19 ассоциированном ТКС показало наличие различных патологических изменений, таких как дисциркуляторные нарушения, тромбоз, альтерацию и признаки воспалительного процесса.

4.3.1. Сосудистая оболочка.

Сосудистая оболочка глаза занимает обширную площадь и включает в себя радужку, цилиарное тело и хориоидею. Они снабжаются кровью от

задней цилиарной артерии, но система оттока крови имеют особую структуру, так как большое количество ее протекает через своеобразные варикозно расширенные вены, где она зачастую подвергается застою. Это, в свою очередь, приводит к застою вместе с кровью и микроорганизмов, что создает условия для развития воспалительного процесса в тканях. Вокруг капилляров сосудистой оболочки существует мембрана Бруха и однослойный пигментный эпителий, которые отделяет хориоидею от сетчатки. При этом хориоидея не спаяна интимно со склерой и между ними часто образуются кровоизлияния.

Собственно сосудистая оболочка глаза состоит из 5 слоев: 1) наружный слой - соединительная ткань, которая соединяется со склерой, 2) слой крупных сосудов - слой Галлера, который образован венозными сосудами, 3) артериальный слой кровеносных сосудов - слой Заттлера, 4) слой хориокапилляров 5) пластинка или мембрана Брукха, которая имеет толщину 2-3 мкм и отделяет хориоидею от сетчатки.

В сосудистой оболочке было выявлено образование множественных тромбов в венозных сосудах, проходящих через склеру. Вены были паралитически расширены, в их просвете определялись тромбы (рис. 4.6), плотные фибриновые сгустки, которые заполнили просвет с десквамацией эндотелиальных клеток, а также присутствие лимфоидных клеток и разрушенных фрагментов других клеток. Образование лимфоцитарных тромбов в вене подтверждает развитие коронавирусной инфекции. В результате в тканях сосудистой оболочки обнаруживались дистрофические и некробиотические изменения. Также отмечается значительное утолщение склеры, что свидетельствует о развитии ее острого отека.

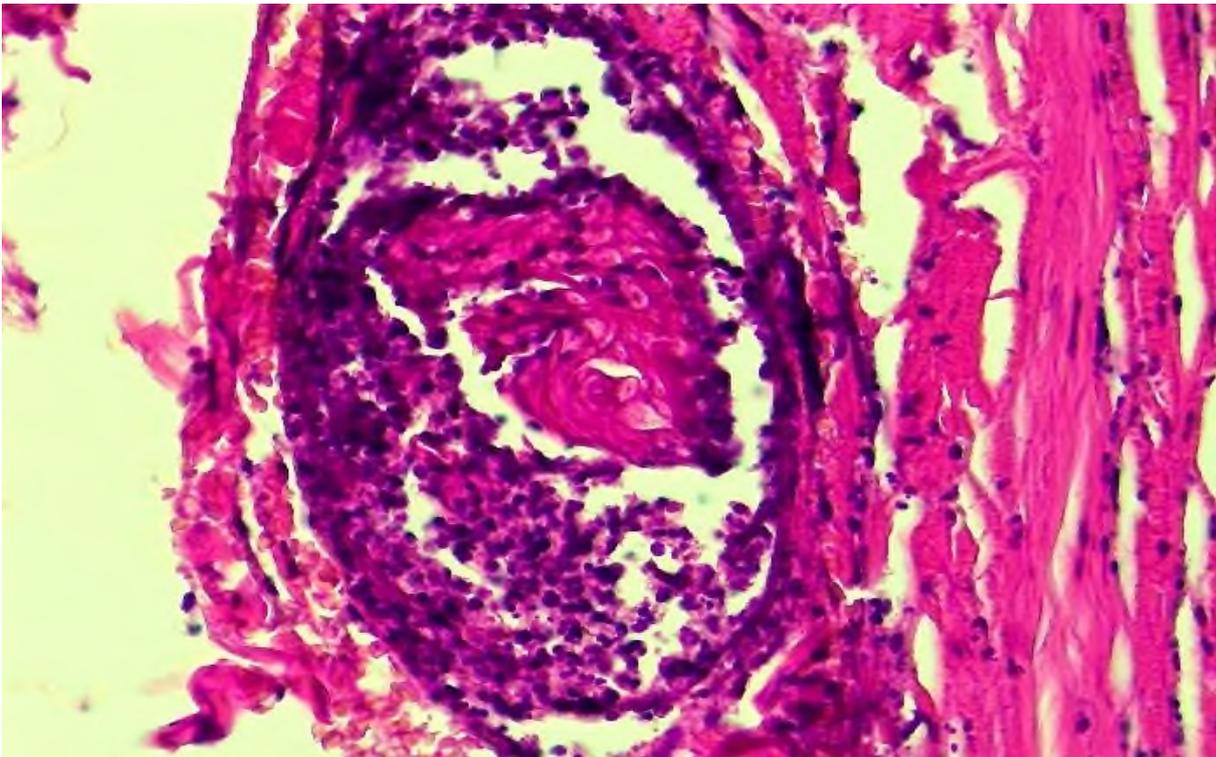


Рисунок 4.6. Фрагмент пограничного участка скелры и сосудистой оболочки, в просвете вены определяется фибриновые и лимфоцитарные тромбы. Окр. Г-Э. Ув. 10x40.

Пигментный эпителий, находящийся под сосудистой оболочкой, подвергся дистрофии и разрушению, хориокапиллярные сосуды над ним были расширены, в результате приток крови замедлялся, артериальные кровеносные сосуды были также немного расширены, вены просветлевали, некоторые из них были заполнены эритроцитами, а другие плазмой (рис. 4.7), что свидетельствовало о состоянии кровотока в атрофированных тканях.

Когда хориоидея подвергается воздействию коронавируса, происходило развитие иммунопатологической реакции с образованием лимфопролиферативного инфильтрата вследствие острого аутоиммунного повреждения в ее тканях (рис. 4.8).

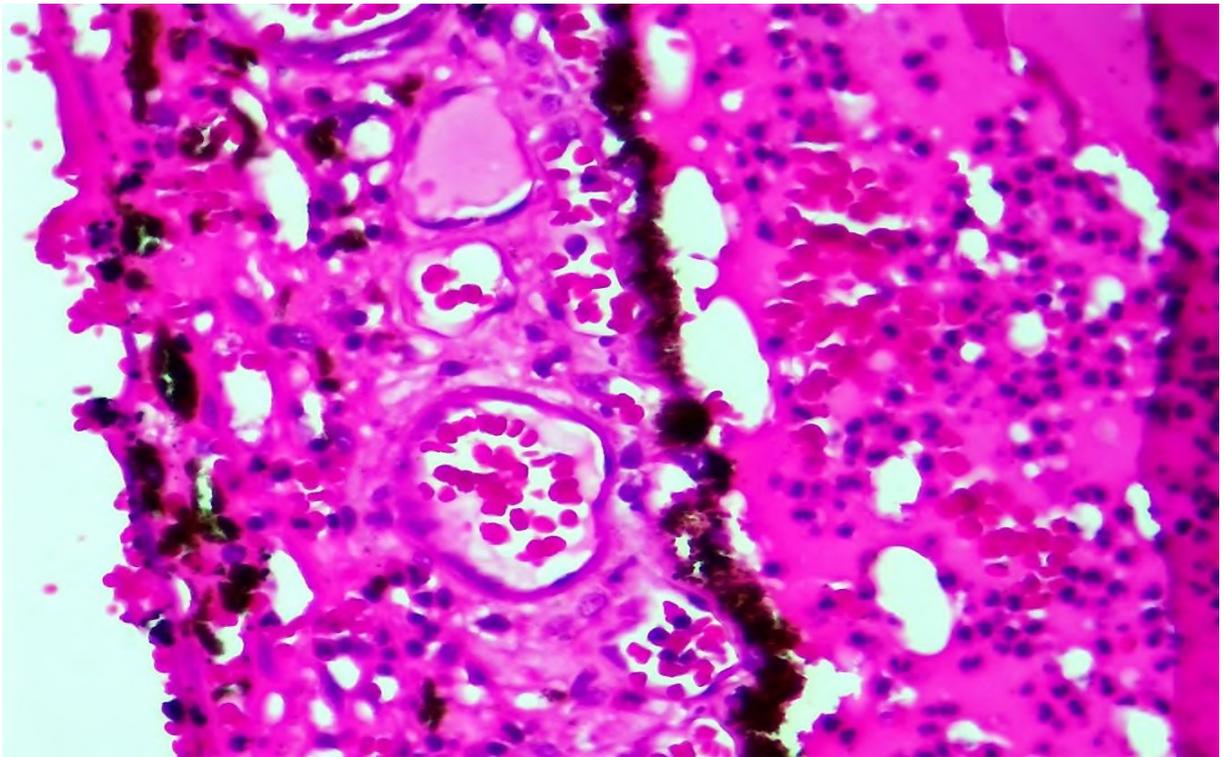


Рисунок 4.7. Собственная сосудистая оболочка глазного яблока, выраженные признаки дисциркуляторных нарушений, отек межучной ткани, дистрофия и некробиоз тканей. Окр. Г-Э. Ув. 10x40.

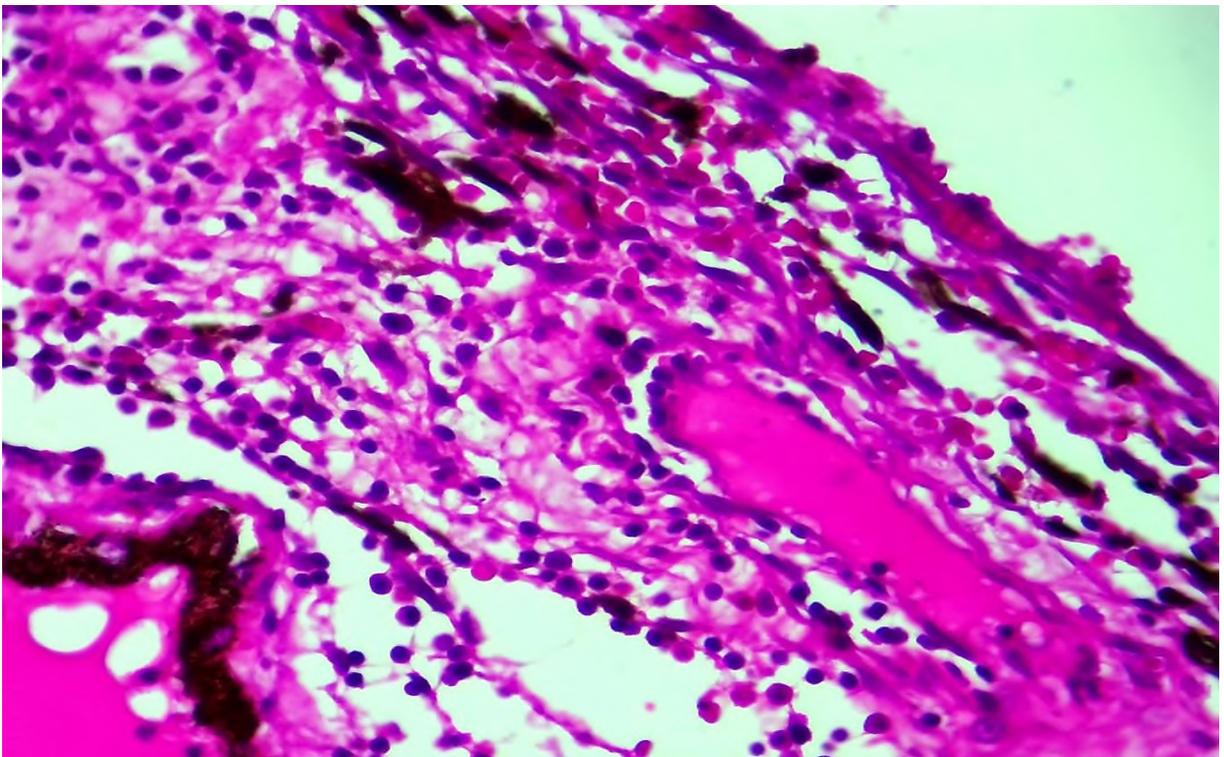


Рисунок 4.8. Собственная сосудистая оболочка глазного яблока, во всех слоях отмечается лимфоидная инфильтрация. Окр. Г-Э. Ув. 10x40.

Морфологически, практически все слои сосудистой оболочки были насыщены лимфоидными клетками, вследствие чего некоторые слои,

включая пигментный эпителий и мембрану Брукха, были отделены от сосудистых слоев. Определено, что венозные сосуды в венозном слое были резко расширены, некоторые из них разорваны, и вокруг них происходило развитие кровотечений. Некробиотическая дистрофия и некроз наблюдались в тканях между лимфоидными инфильтратами.

Поскольку пигментный эпителий является частью сосудистой оболочки, микроскопическое исследование выявило следующие изменения, наиболее заметными из которых являлось резкое расширение кровеносных сосудов, их наполнение кровью и эритродиapedез.

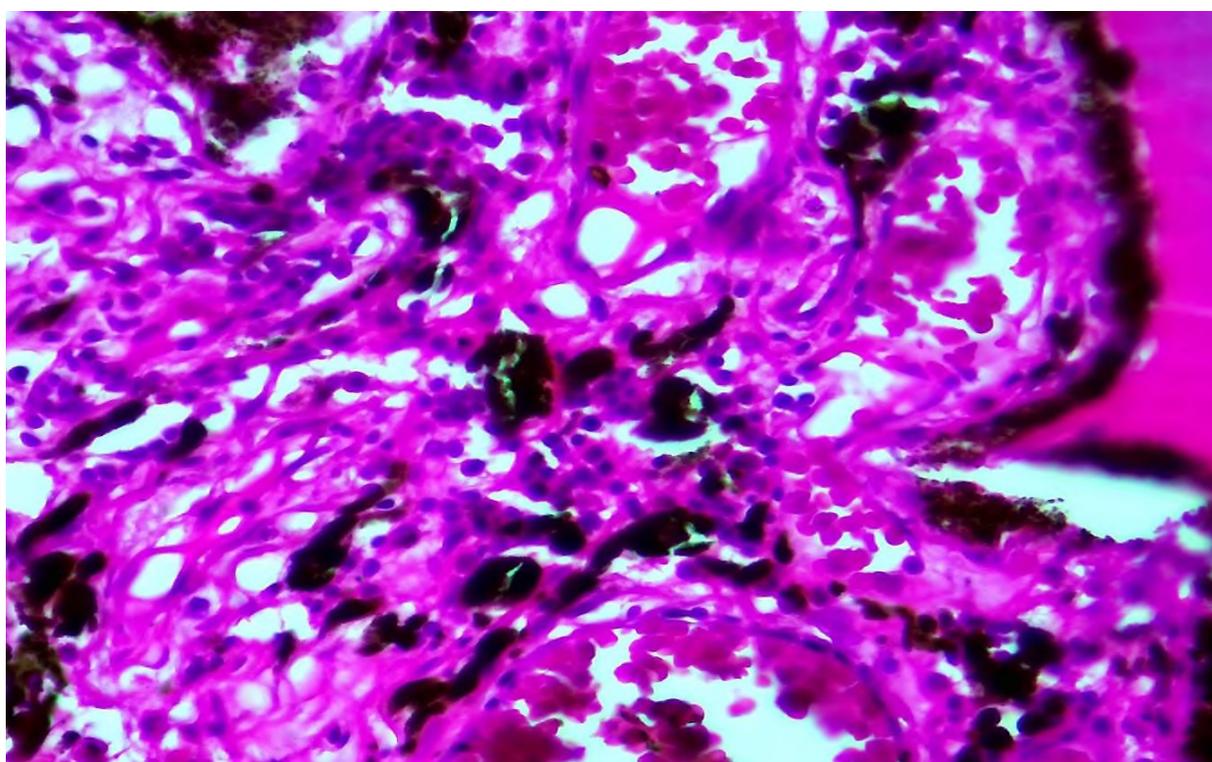


Рисунок 4.9. Радужка, выраженное расширение сосудов, паравазальные кровоизлияния, отек тканей, лимфоидная инфильтрация межуточной ткани. Окр. Г-Э. Ув. 10x40.

Другое важное изменение заключается в том, что в тканях наблюдался выраженный отек, вследствие чего тканевые структуры были подвержены атрофии и распаду, а в некоторых участках проходил некробиоз. Наблюдения показывали, что пигментные клетки пигментного эпителия подвергались атрофии и перемещались, а некоторые из них подвержены распаду и некробиозу. В области переднего края слоя соединительной ткани пигментного эпителия под влиянием коронавируса наблюдались

признаки мукоидного и фибриноидного набухания в стромальных сосудах. В среднем мезодермальном слое, богатом сосудами, обнаруживались выраженные дисциркуляторные изменения - венозная гиперемия и кровотечение. В заднем пигментно-мышечном слое определялось, что пигментные клетки были разрушены, раздроблены, а мышечные клетки находились в состоянии произвольного сокращения. В некоторых случаях наблюдалось развитие лимфопролиферативного иммунопатологического воспаления в пигментном эпителии. В этом случае было определено, что плотный лимфоидный инфильтрат появился в переднем слое соединительной ткани пигментного эпителия вокруг межуточной тканей и сосудов. Обнаружено, что лимфоидные инфильтраты образовывались в основном вокруг кровеносных сосудов, и в некоторых венах появились лимфоцитарные тромбы.

Микроскопическое исследование пигментного эпителия, являющегося частью сосудистой оболочки, выявило следующие изменения, наиболее заметными из которых являлось резкое расширение кровеносных сосудов, заполнение их кровью и просачивание крови вокруг них (рис. 4.9).

В среднем мезодермальном слое, богатом сосудами, обнаруживались выраженные дисциркуляторные изменения - венозная гиперемия и кровотечение. В заднем пигментно-мышечном слое определялось, что пигментные клетки были разрушены, раздроблены, а мышечные клетки находились в состоянии произвольного сокращения. В некоторых случаях наблюдалось развитие лимфопролиферативного иммунопатологического воспаления в пигментном эпителии. В этом случае было определено, что плотный лимфоидный инфильтрат появился в переднем слое соединительной ткани пигментного эпителия вокруг межуточной тканей и сосудов. Обнаружено, что лимфоидные инфильтраты образовывались в основном вокруг кровеносных сосудов, и в некоторых венах появились лимфоцитарные тромбы (рис. 4.10). Обнаружено, что лимфоидные

инфильтраты в основном образовались вокруг кровеносных сосудов, а в некоторых венах образовались лимфоцитарные тромбы.

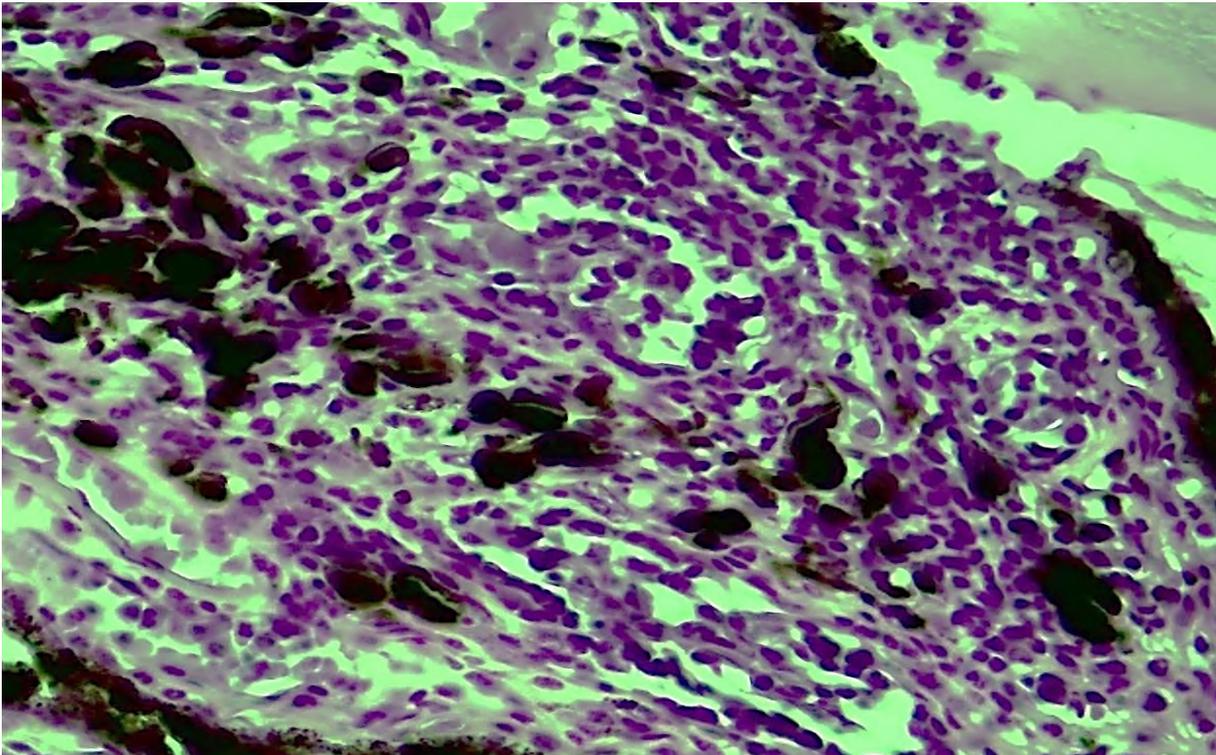


Рисунок 4.10. Радужка, наружный и средний слои подверглись выраженной рыхлой лимфоидной инфильтрации. Окр. Г-Э. Ув. 10x40.

При исследовании цилиарного тела было обнаружено, что развиваются выраженные дисциркуляторные, воспалительные и деструктивно-некротические изменения, которые чаще определялись на срезах (рис. 4.11). Дисциркуляторные процессы характеризуются расширением кровеносных сосудов, отеком и атрофией, сопровождающимися кровотечениями в некоторых участках.

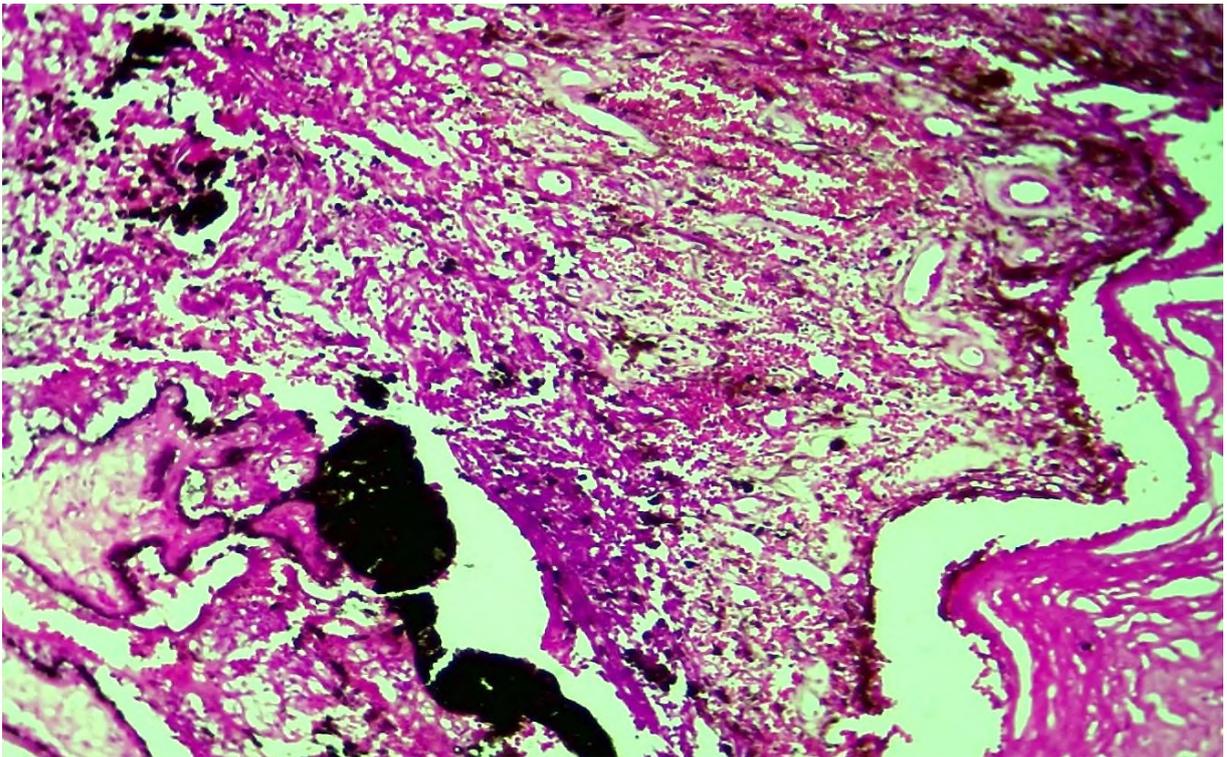


Рисунок 4.11. Цилиарное тело, массивные кровоизлияния, очаги отека и некроза тканей. Окр. Г-Э. Ув. 10x40.

В результате определялось сдавливание, деформация и изменения, приводящие к дистрофическим и некротическим изменениям в некоторых из них мышечных пластинок цилиарного тела. Мышечные волокна цилиарного тела были расширены и деформированы, в его стоме обнаруживались признаки мукоидного и фибриноидного набухания, а также некроза. При этом выявлялся отрыв базальной мембраны цилиарного тела от склеры и ее деформация вследствие отека, связанного с фибриноидным набуханием и фибриноидным некрозом. В некоторых случаях в мезодермальной части цилиарного тела преобладала лимфоидная инфильтрация и атрофия в сосудах (рис. 4.12). В результате обнаруживались признаки дистрофии и деструкции пигментных клеток в составе цилиарного тела.

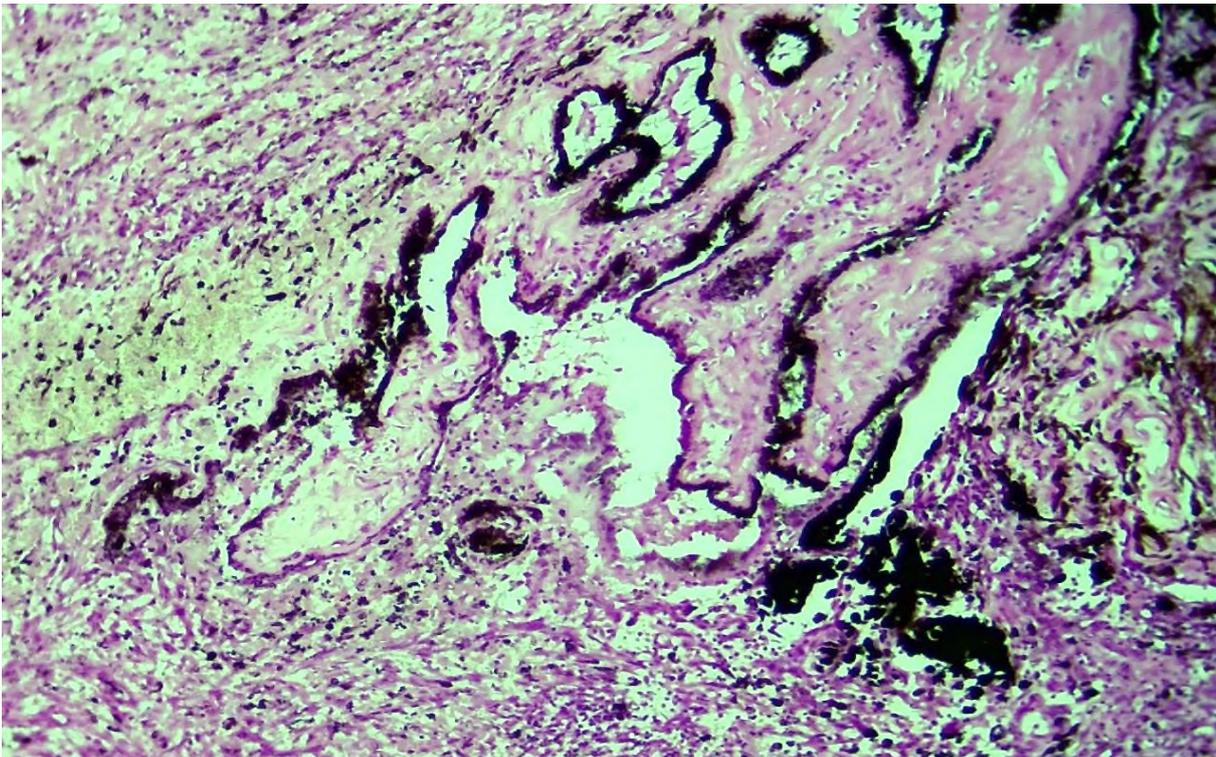


Рисунок 4.12. Цилиарное тело, в мезодермальном слое определяется лимфоидная инфильтрация, пигментные клетки подверглись дистрофии и деструкции. Окр. Г-Э. Ув. 10x40.

4.3.2. Сетчатая оболочка.

В ходе изучения патоморфологических изменений, происходящих в тканях глазного яблока в результате развития осложнений SARS-CoV-2, особое внимание, после сосудистой оболочки, привлекала именно сетчатая оболочка. Определено, что в большинстве случаев происходила отслойка сетчатой оболочки от подлежащей сосудистой с развитием обширного кровоизлияния. В составе окружающей крови выявлены лимфоидные клетки помимо плазматических клеток и эритроцитов. Обнаружено, что сетчатая оболочка была деформирована и сосредоточена в определенных местах (рис. 4.13).

Следует отметить, что в различных случаях поражения сетчатой оболочки в сосудистой оболочке также обнаруживаются тяжелые кровоизлияния, изменения тканей и клеток, которые приводят к деструкции и некрозу (рис. 4.14).

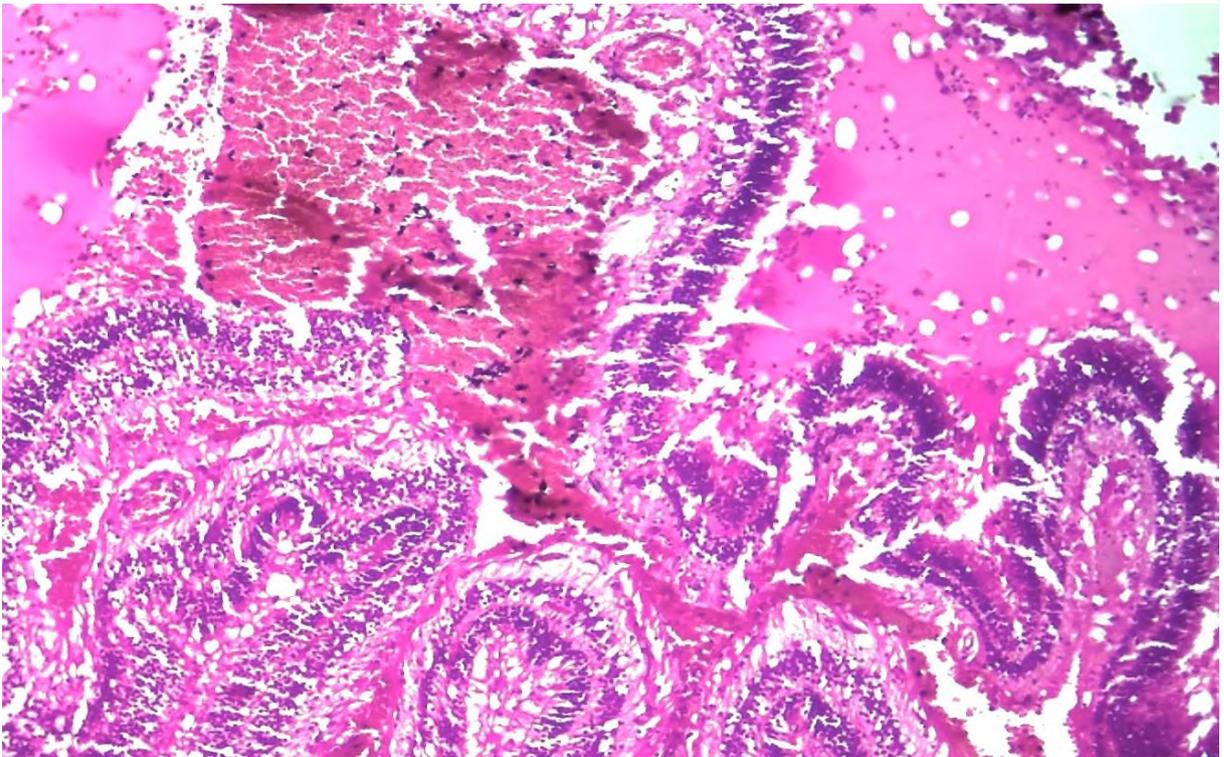


Рисунок 4.13. Сетчатка, отмечается полная ее отслойка от сосудистой оболочки и образование между ними кровоизлияния. Окр. Г-Э. Ув. 10x40.

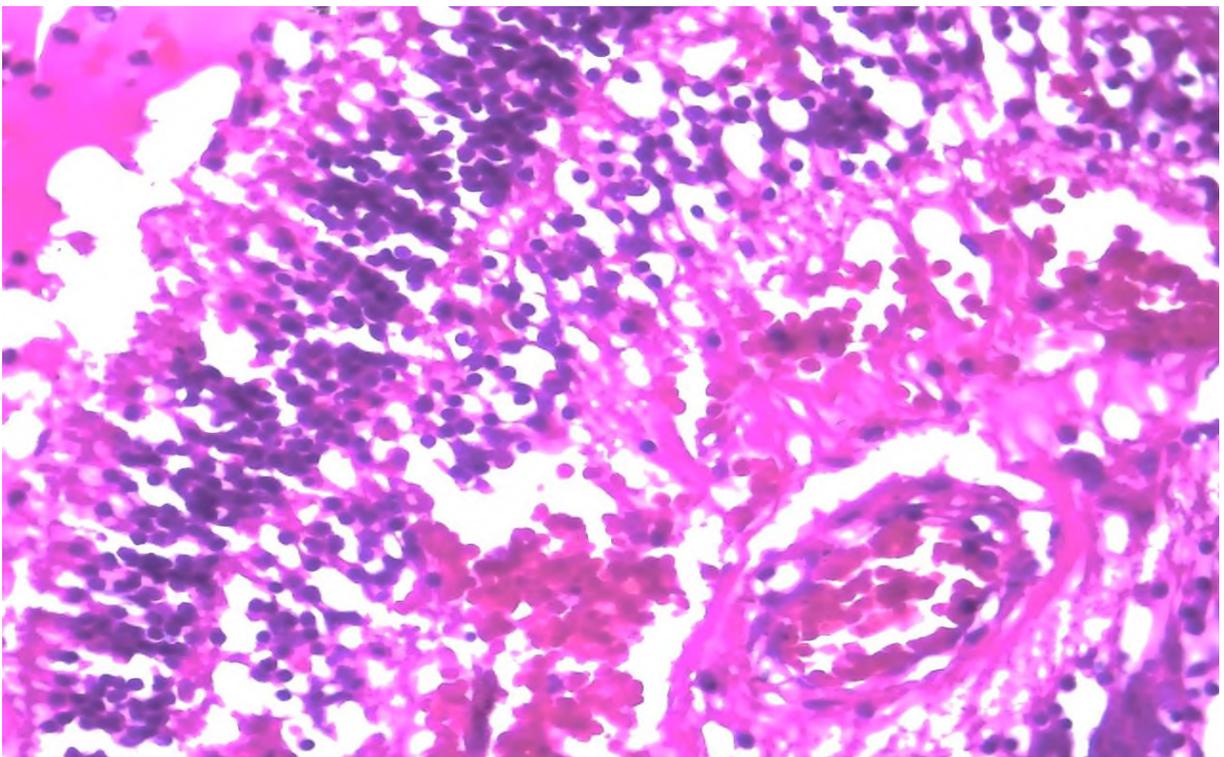


Рисунок 4.14. Сетчатка, во всех слоях в результате выраженного отека наблюдается вакуолизация, разрыхление и некробиоз. Окраска: Г-Э. Ув: 10x40.

Сосудистая оболочка и ядерные слои сетчатой оболочки также были отечными, а структуры клеток и тканей разрушены, нарушая нормальную

гистотопографию. Подобные изменения также были выявлены в направленных синаптических и ядерных слоях. После них следует внутренний ядерный слой и внутренняя мембрана, где ядра клеток были деформированы и сосредоточены в виде больших скоплениях. Последующий слой ганглионарных клеток был разрушен, нервные клетки частично исчезали, пространство между ними становилось отечным и вакуолизированным, наружная мембрана не определялась, и слои тканей внутри были перемешаны с кровью без организованной структуры (рис. 4.15).

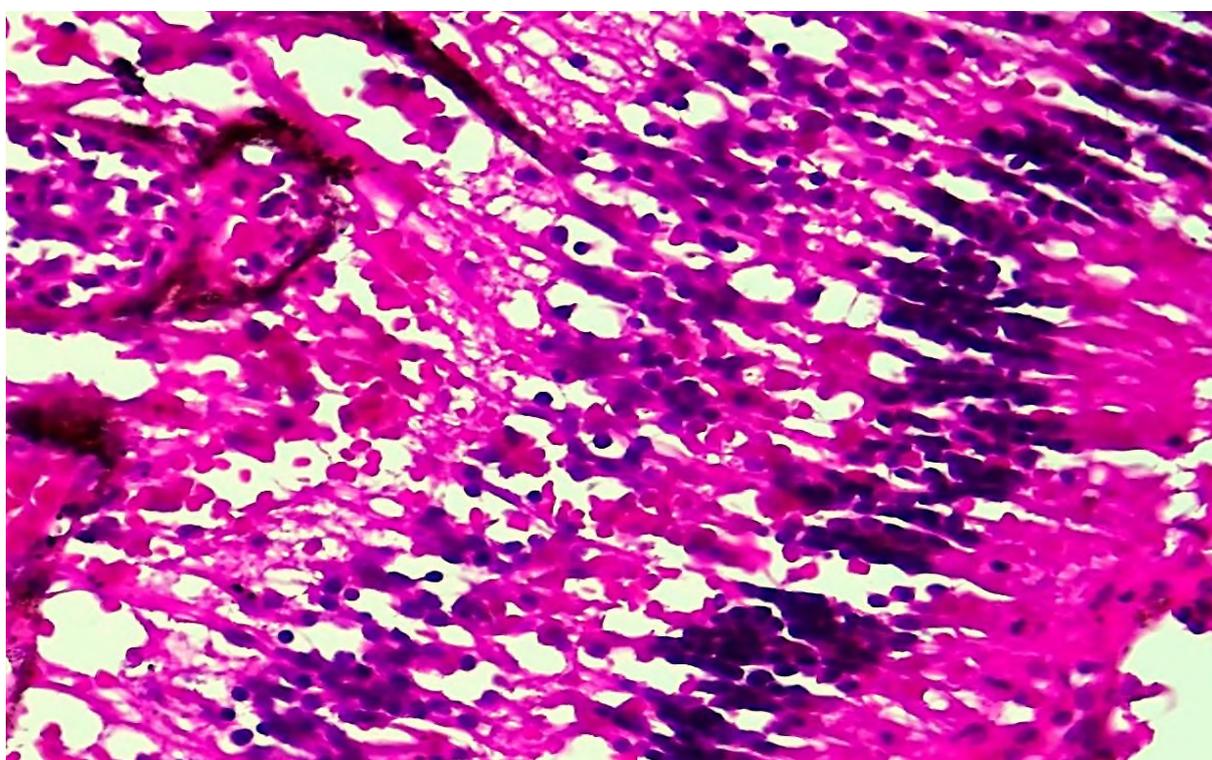


Рисунок 4.15. Сетчатка, слой ганглиозных клеток и внутренняя мембрана подверглись деструкции и атрофии, ткани смешаны с кровяными элементами.

Окраска: Г-Э. Ув: 10x40.

4.3.3. Зрительный нерв.

При микроскопическом исследовании зрительного нерва требовалось обратить внимание на его гистотопографическую структуру и состав. Нервные волокна окружены толстой внешней оболочкой эпиневрием, каждое нервное волокно состоит из периневрия, то есть образовано специальными оболочками, содержащими чувствительные нервные клетки.

При микроскопическом изучении нервного волокна зрительного нерва, поврежденного в результате тромбоза венозных синусов головного мозга в результате COVID-19, выяснилось, что внешние оболочки эпинеурия образованные соединительными тканями и клетками, были отечны и потеряли свою гистотопографию, а внутри и снаружи этой оболочки образовался инфильтрат. Внутри эпинеурия были обнаружены участки выраженного расширения нервных волокон (рис. 4.16).

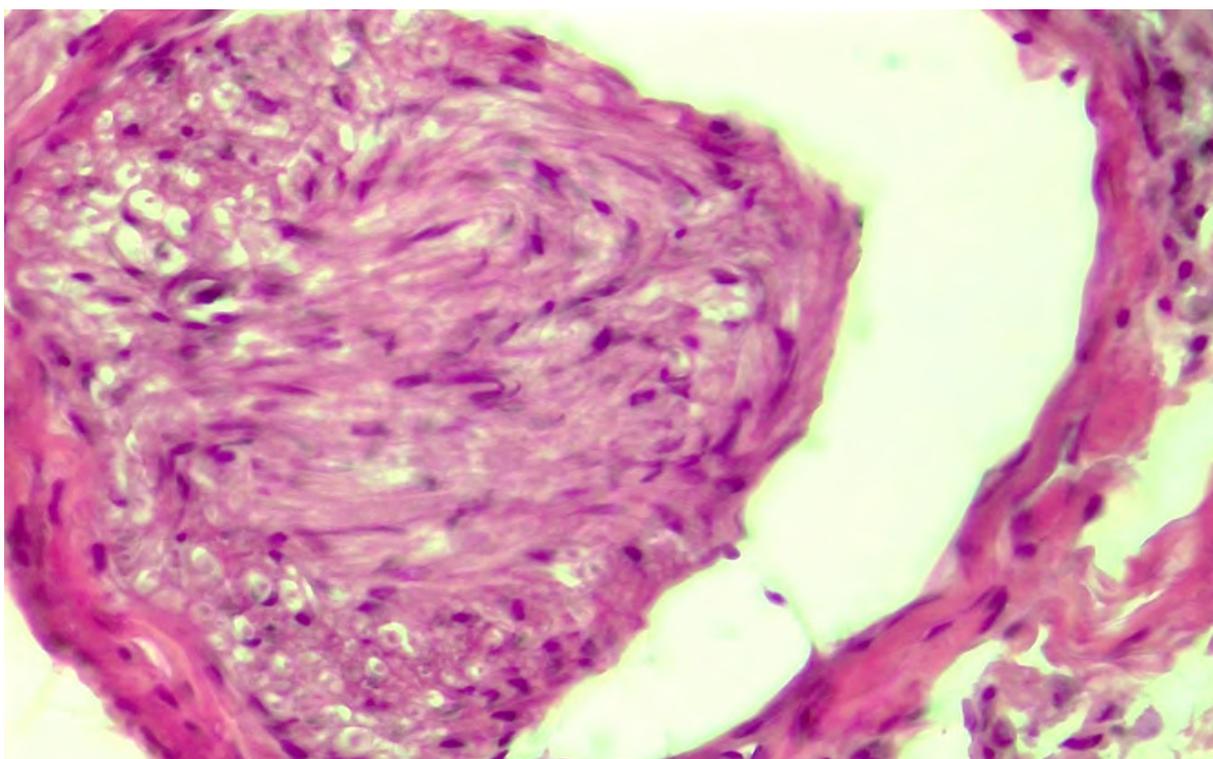


Рисунок 4.16. Зрительный нерв, в эпинеурии выраженный отек, сдвиг нервных волокон, вакуолизация шванновских клеток. Окраска: Г-Э. Ув: 10x40.

Каждая нервная волокнистая структура в перинеурии, образованная специальными клетками, показала уменьшение в объеме из-за дистрофических изменений периневриальных клеток. В цитоплазме каждой волокнистой структуры обнаружен отек, что свидетельствует о вакуолизации. Нервные волокна деструктурированы и деформированы.

4.3.4. Фиброзная оболочка.

Склера — это прочная и плотно связанная оболочка, не пропускающая свет, наружная оболочка глазного яблока. Склера соединяется с венозными сосудами снаружи эписклерой. Средний слой образован фиброцитами и

коллагеновыми волокнами, специфичными для склеры. Внутри оболочки имеется тонкий слой кровеносных сосудов, который содержит пигментные хромофорные клетки, придающие ей окраску.

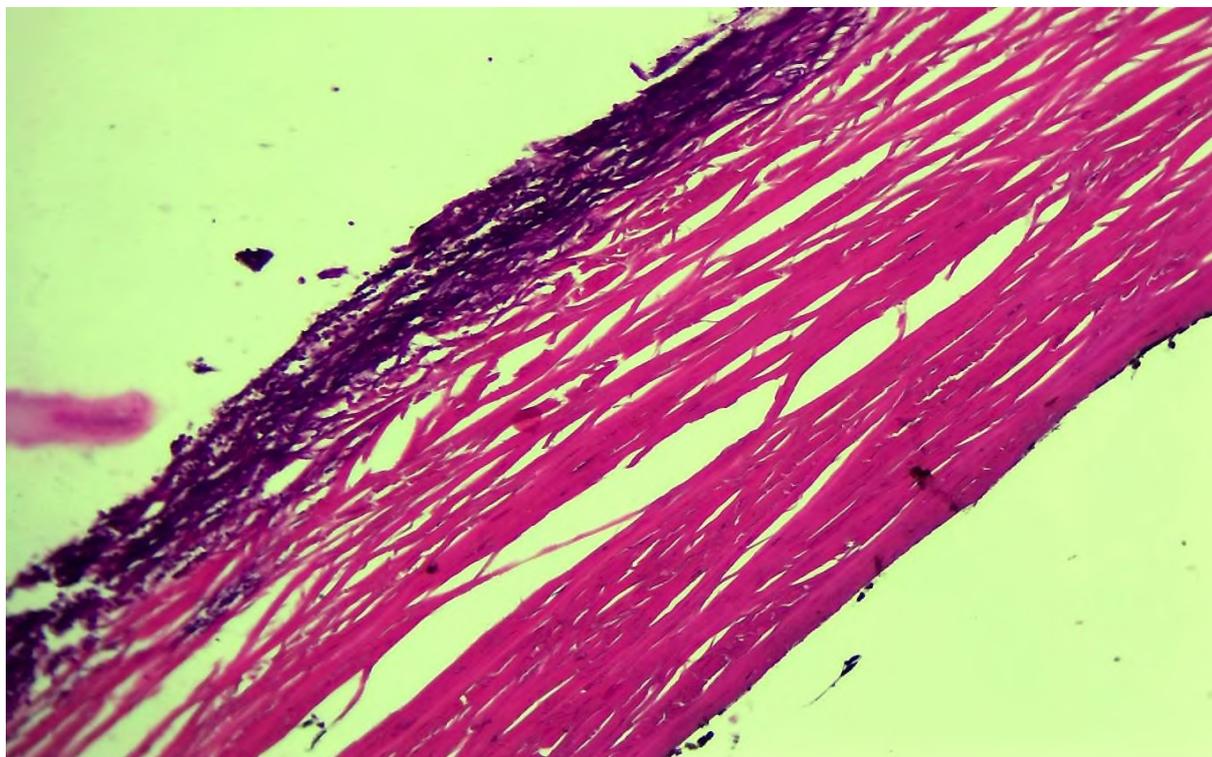


Рисунок 4.17. Склера, разрыхление всех слоев в результате отека. Неробиоз и воспалительная инфильтрация. Окраска: Г-Э. Ув: 10x40.

При изучении микроскопом изменений склеры, возникающих в результате тромбоза кавернозного синуса головного мозга в результате COVID-19, обнаружены следующие изменения. Деструктивные и воспалительные процессы преимущественно наблюдаются во всех слоях склеры (рис. 4.17). Однако особенно затронута внешняя оболочка - эписклера. В этой области сосуды эписклеры значительно расширены, заполнены кровью и атрофированы. Этот слой полностью охвачен инфильтратами, в основном состоящими из лимфоцитов и гистиоцитов (рис. 4.18).

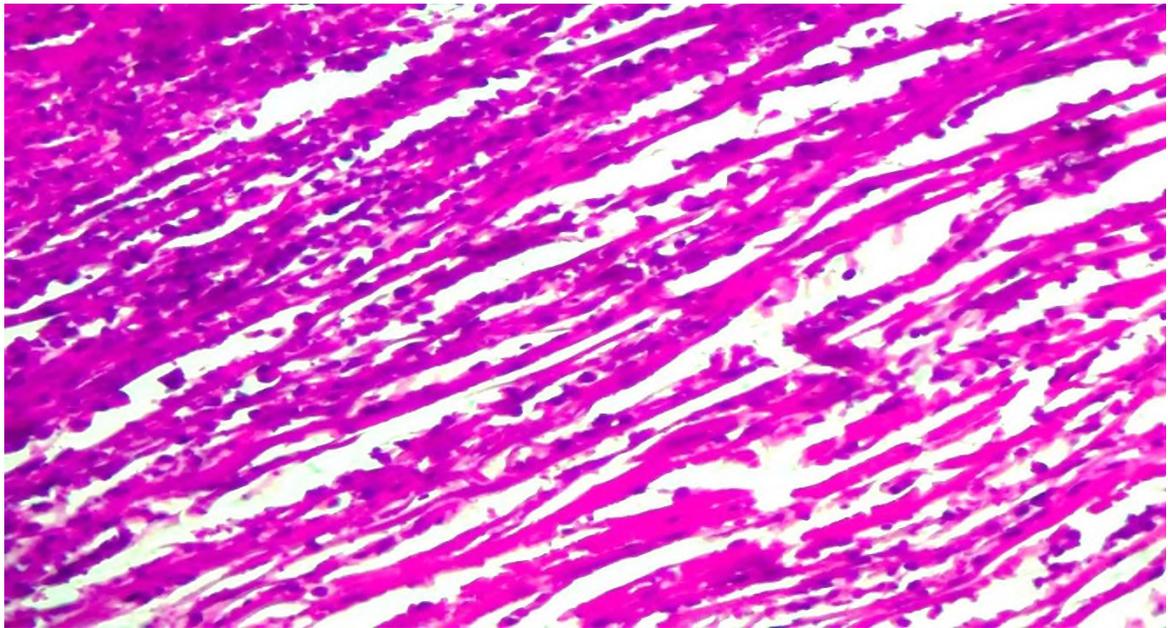


Рисунок 4.18. Склера, эписклера подверглась диффузной инфильтрации в результате воспалительного процесса. Окраска: Г-Э. Ув: 10x40.

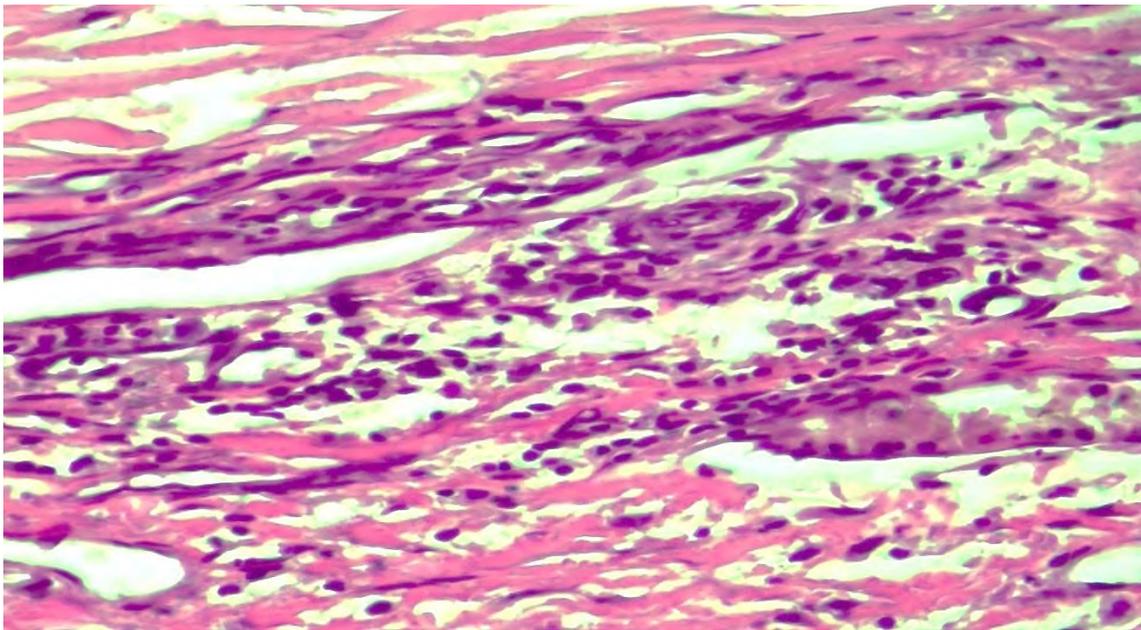


Рисунок 4.19. Склера, вокруг стенки сосудов отмечается пролиферация лимфоцитарных клеток. Окраска: Г-Э. Ув: 10x40.

Сосудистые стенки эписклеры и окружающие ее соединительные ткани также подверглись изменениям, связанным с фибриноидным набуханием и фибриноидным некрозом, а также образованием метахроматических включений, содержащих гликозамингликаны. Сосудистые стенки пронизаны лимфоидными клетками и атрофированы (рис. 4.19). Средний слой склеры, содержащий фиброциты и коллагеновые волокна, также выявил отек и деформацию в основном в связи с набуханием

коллагеновых волокон. Внутренний пигментный слой склеры также подвергся изменениям, что привело к диспергированию пигментных зерен в его матрице.

4.3.5. Роговица.

При тромбозе кавернозного синуса в результате COVID-19, обнаруживались патоморфологические изменения в роговице глаза.

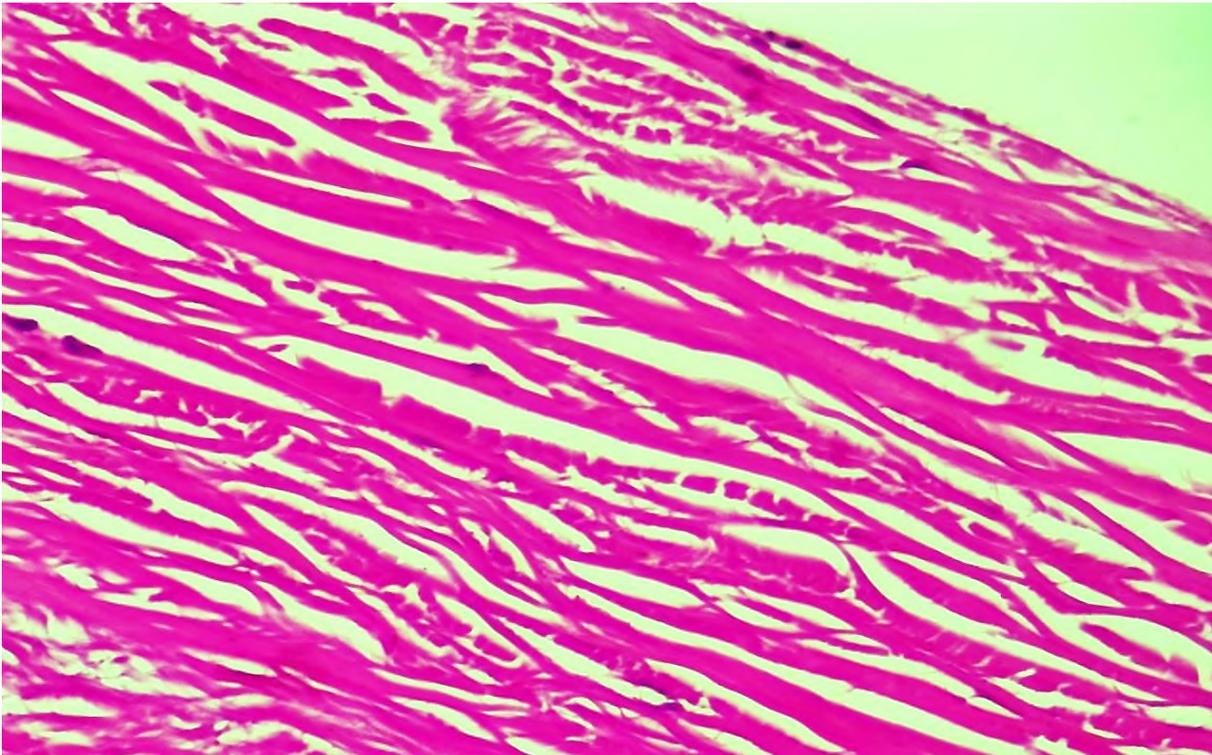


Рисунок 4.20. Роговица, отслоение многослойного плоского эпителия, отек стромы, разрыхление волокон коллагена. Окраска: Г-Э. Ув: 10x40.

Эти изменения включали следующее: эпителий роговицы становился более слоистым, базальная мембрана становилась разрушенной, а также в некоторых областях базальной мембраны наблюдались толстые мукозные и фибриновые отложения и деформации. В среднем слое роговицы наблюдаются толстые коллагеновые волокна, которые в некоторых местах подвержены отеку (рис. 4.20) и деформации, а также увеличению размеров. Также эпителий роговицы по всей поверхности терял целостность, а базальная мембрана была разрушенной (рис. 4.21).

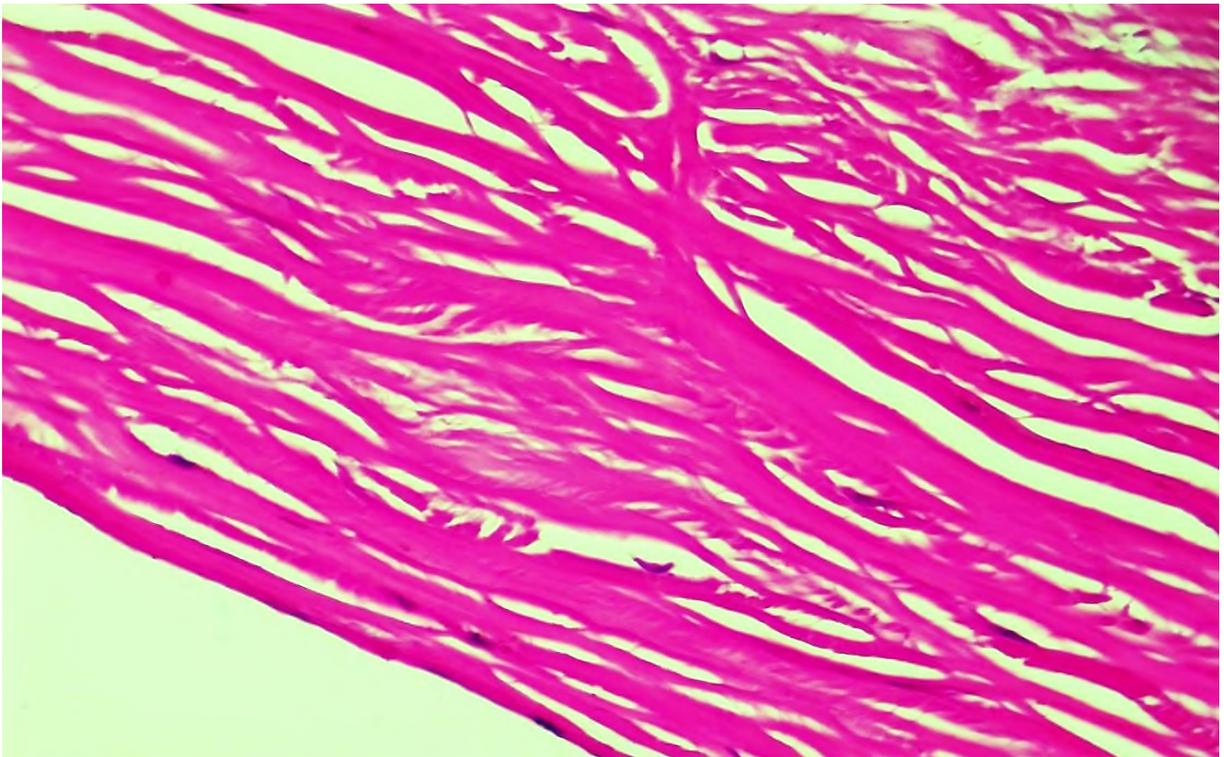


Рисунок 4.21. Роговица, отслойка эпителия, отек стромы. Окраска: Г-Э. Ув: 10x40.

4.3.6. Конъюнктивa

Конъюнктивa представляет собой многослойную слизистую оболочку, покрывающую поверхность глаза, а также содержащую специальную пластинку, которая обеспечивает подвижность конъюнктивы. Под этой пластинкой расположены бокаловидные клетки. При заболеваниях, связанных с тромбозом венозных синусов головного мозга в результате COVID-19, выявлены изменения в конъюнктиве, связанные с дисциркуляторными и воспалительными процессами. Этот процесс характеризуется лимфопролиферативным характером и в основном обнаруживается в собственной пластинке.

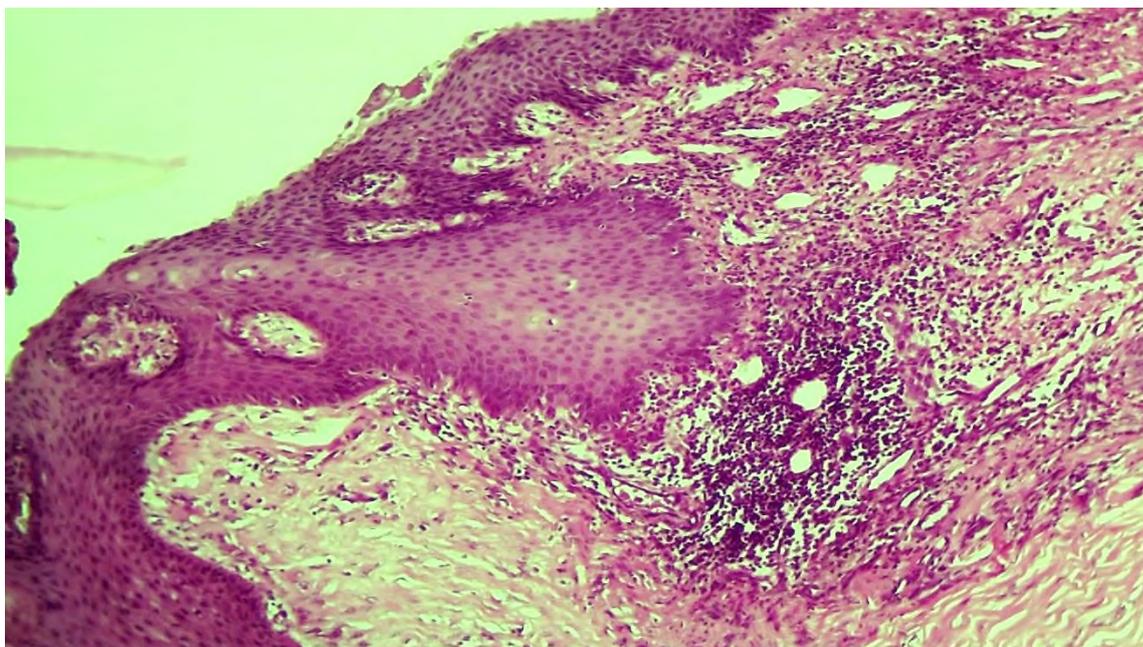


Рисунок 4.22. Конъюнктивa, лимфоидная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки. Окраска: Г-Э. Ув: 10x40.

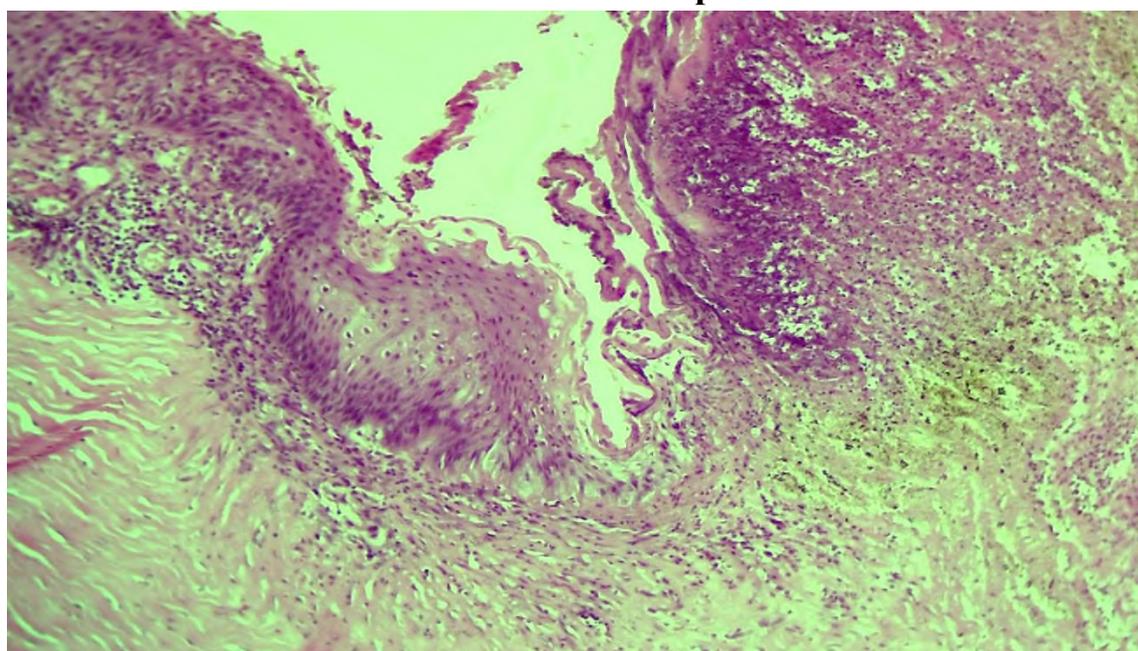


Рисунок 4.23. Конъюнктивa, покровный эпителий и собственная пластинка подверглись некрозу. Окраска: Г-Э. Ув: 10x40.

Происходила пролиферация кровеносных сосудов и клеток слизистой оболочки, а также лимфоидная инфильтрация. В некоторых местах лимфоидная инфильтрация является заметной в виде лимфоидных фолликулов (рис. 4.22), а в других областях конъюнктивы инфильтрация лимфоцитами менее заметна, особенно в кровеносных сосудах. На поверхности конъюнктивы слизистый эпителий становится более слоистым в результате акантоза. Некоторые клетки имеют вакуолизацию цитоплазмы.

В некоторых случаях наблюдается интенсивная лимфоидная инфильтрация в специальной пластинке, некроз клеток тканей и даже некроз эпителия, покрывающего поверхность (рис. 4.23).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно литературным данным, тромбоз кавернозного синуса (ТКС) представляет собой одно из наиболее серьезных осложнений, связанных с воспалительными заболеваниями различных областей лица, включая челюстно-лицевую, орбитальную, ушную, околоносовые пазухи и полость рта. Статистика свидетельствует о том, что этот патологический процесс встречается редко, всего в 0,3–0,5% случаев среди всех тромботических осложнений. За последние два десятилетия лишь несколько случаев описано в крупных клиниках развитых европейских стран. Большинство научных публикаций посвящены описанию клинических случаев или небольшим сериям, отсутствуют крупные клинические исследования с обширной выборкой пациентов.

На данный момент мало известно об особенностях развития и хода ТКС в контексте COVID-19, несмотря на проведенные исследования в этой области. Существуют отдельные исследования, посвященные проявлениям этого осложнения при коронавирусной инфекции, однако полноценное изучение на большой выборке пациентов проведено только в Индии. Там было выявлено связанное с COVID-19 развитие ТКС, предположительно связанное с грибковой инфекцией, а именно мукормикозом. Согласно этой концепции, ТКС может быть результатом воздействия грибковой инфекции, ассоциированной с COVID-19, на структуры лица, глаза и мозга.

Учитывая высокую частоту встречаемости ТКС у больных, перенесших COVID-19, в нашей стране были проведены исследования, посвященные ассоциированному с этим вирусом ТКС. Эти исследования включали первое изучение офтальмологических особенностей ТКС, разработку эффективных методов визуализации патологии и доступа к орбите в ходе хирургического лечения. Также были изучены нейроофтальмологические аспекты и особенности некротического поражения различных структур лица при ассоциированном с COVID-19 ТКС. Однако стоит отметить, что исследования

по патоморфологическим изменениям в структурах орбиты и глазного яблока не проводились.

В свете вышеизложенного, наличие достаточно обширной базы случаев, уже зарегистрированных в нашей стране, создает предпосылки для проведения более глубокого и всеобъемлющего исследования, ассоциированного с COVID-19 ТКС, включая патоморфологические аспекты поражений органа зрения.

В связи с вышеизложенным целью исследования являлось изучение клинико-морфологических особенностей патологического процесса, развивающегося в структурах глазного яблока и его вспомогательного аппарата при COVID-19 ассоциированном тромбозе кавернозного синуса.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- изучить клинические особенности течения воспалительного процесса в структурах глазного яблока при COVID-19 ассоциированном тромбозе кавернозного синуса;
- изучить клинико-морфологические особенности течения гнойно-воспалительных процессов в структурах орбиты при COVID-19 ассоциированном тромбозе кавернозного синуса по данным МРТ;
- изучить клинико-морфологические изменения структур глазного яблока на основании данных ОКТ и ОКТ-ангио;
- дать патоморфологическую характеристику структурных изменений в костных образованиях орбиты и ее мягких тканях при развитии COVID-19 ассоциированного тромбоза кавернозного синуса;
- определить патоморфологические особенности структур глазного яблока, развивающиеся при COVID-19 ассоциированном тромбозе кавернозного синуса.

Объектом исследования являлись 64 пациента с COVID-19 ассоциированным тромбозом кавернозного синуса, получавшим лечение в отделениях Многопрофильной клиники ТМА в период с июля 2020 по октябрь 2021 года.

Методы исследований включали общие (визометрия, офтальмоскопия, биомикроскопия) и специальные (оптическая когерентная томография, оптическая когерентная томография с модулем ангиографии) офтальмологические методы, методы лучевой диагностики (магнитно-резонансная томография (МРТ) и патоморфологическое исследование.

Исследование включало 3 этапа:

На 1 этапе осуществлялось исследование клинических особенностей симптомов поражения структур орбиты и глазного яблока.

На втором этапе работы осуществлялось исследование признаков поражения структур орбиты и глазного яблока на основании специальных методов медицинской визуализации.

На третьем этапе осуществлялось патоморфологическое исследование материала в виде фрагментов костных структур и мягких тканей орбиты, а также глазного яблока, полученного у пациентов после хирургического вмешательства.

Результаты клинических наблюдений показали, что анализируемые случаи ТКС имеют своеобразное клиническое течение. Нельзя однозначно отнести их к асептической или септической форме, ибо наблюдались как постепенное нарастание симптомов, что характерно для асептического варианта, так и наличие признаков флегмоны орбиты, что может свидетельствовать о септическом тромбозе кавернозного синуса. Однако трудно определить, что явилось первичным: развитие гнойного гемисинусита с последующим распространением процесса на орбиту или тромбоз кавернозного синуса с последующим добавлением гнойно-некротического процесса в околоносовые пазухи.

В дальнейшем была произведена рандомизация глаз пациентов в общей выборке (128 глаз) в зависимости от формы патологического процесса на 3 группы: с полным синдромом ТКС, с синдромальными вариантами ТКС и группу здоровых глаз.

Анализ частоты встречаемости форм воспалительного процесса в орбите и глазном яблоке показал, что в 46% глаз с полным ТКС имело место инфильтративное воспаление содержимого орбиты, подтвержденное данными МРТ. Развитие флегмоны орбиты наблюдалось в 17,8% глаз. Воспалительные поражения в виде увеита, эндофтальмита и панофтальмита развивались значительно реже. При этом следует отметить, что на глазах с синдромальными вариантами ТКС не было выявлено случаев развития перечисленных форм воспалительного процесса.

Поскольку изменения сетчатки и зрительного нерва, развивающиеся в результате развития ТКС не носят специфический характер в ходе нашего исследования больший акцент был направлен на изучение состояния хориоидеи. Это было также обусловлено тем, что многие исследования подтвердили наличие признаков системного васкулита при COVID-19, проявлением чего могли быть изменения толщины и структуры собственной сосудистой оболочки глазного яблока. При помощи ОКТ была проведена оценка толщины хориоидеи на глазах с ТКС и здоровых глазах тех же пациентов. Результаты показали, что на глазах с полным вариантом ТКС имело место значительное утолщение хориоидеи. На глаза с частичным синдромальным вариантами также отмечено выраженное утолщение. Стоит также отметить, что и на здоровых глазах тех же пациентов средние показатели были достоверно выше нормальных значений. При проведении регистрации и анализа результатов ангиографии среди пациентов с тяжелым заболеванием, было выявлено уменьшение средней плотности капиллярной сети, в основном, в поверхностных сосудистых плетениях, на всем нижнем пара- и перифовеолярном сегменте. Также выявлены фокальные сегментации и сужение сосудов. Диаметр капилляров оказался уменьшенным, а веерообразный узор нарушен, и средняя плотность сосудов снижена. Однако в перипапиллярной зоне во всех сосудистых сплетениях анатомия и проходимость сосудов остались неизменными. Внешние сплетения и хориокапиллярный слой не показали изменений в сосудах.

Клинически значимым результатом было патологическое увеличение всех слоев хориоидеи, включая хориокапиллярный слой, слои средних сосудов Саттлера и слой крупных сосудов Галлера.

Следует отметить, что при синдромальных вариантах ТКС признаки поражения мягких тканей орбиты также выявляются в среднем в 65% случаев, что говорит о том, что несмотря на отсутствие грубых функциональных нарушений у пациентов имеет место отек парабульбарной и ретробульбарной клетчатки, глазодвигательных мышц, зрительного нерва, его мягкой оболочки, а также застойный процесс в верхней глазничной вене. Наиболее часто костные структуры орбиты поражались при развитии гнойно-некротического процесса, то есть в случаях развития флегмоны орбиты. При этом чаще всего процесс начинался с некротического поражения медиальной стенки орбиты, в которой в последующем образовывался дефект, что приводило к образованию патологического сообщения с решетчатой пазухой. На приведенных снимках представлены примеры развития гнойно-некротического процесса с нарушением целостности костной стенки.

При аутопсии пациента, скончавшегося от COVID-19 ассоциированного ТКС, было проведено взятие патологического материала (фрагментов кавернозного синуса и сосудов из головного мозга) с целью исследования морфологических основ тромбообразования в них. На основании патоморфологического исследования можно сделать заключение о том, что при коронавирусной инфекции в организме поражается сосудистая система. В частности, в сосудах головного мозга подвергается поражению почти все отделы сосудистой системы. Первоначально в сосудах поражается эндотелий, за счет вирусемии и токсемии происходит повреждение поверхности эндотелия, в котором развивается дистрофическое набухание цитоплазмы с последующим отторжением и оголением базальной мембраны. В последующем поражается базальная и

эластическая мембрана, мышечный слой и адвентиций стенки сосудов. За счет повреждения эндотелия происходит тромбообразования.

Материалом для патоморфологического исследования также служили фрагменты решетчатой и верхнечелюстной кости и мягких тканей орбиты. Материал для патоморфологического исследования был взят во время оперативного вмешательства. Результаты патоморфологического исследования костных и мягкотканых структур орбиты показали признаки специфического вирусного поражения тканей в виде хронического воспалительного процесса с преобладанием лимфоцитарной инфильтрации тканей и пролиферативного компонента, кровоизлияниями и образованием тромбов смешанного типа в сосудах. В настоящее время ведется активная научная работа в области травматологии и ортопедии, направленная на изучение асептического некроза головки бедренной кости, ассоциированного с коронавирусной инфекцией. Следует отметить, что результаты патоморфологического исследования в случаях асептического поражения головки бедренной кости выявили схожие признаки специфического вирусного поражения в костных тканях.

В исследовании также были взяты на изучение ткани структур глазного яблока. Взятые материалы включают в себя ткани конъюнктивы, роговицы, склеры, сосуды хориоидеи, радужки, цилиарного тела, зрительного нерва и сетчатки глазного яблока. Микроскопическое исследование структур глазного яблока при COVID-19 ассоциированном ТКС показало наличие различных патологических изменений, таких как дисциркуляторные нарушения, тромбоз, альтерацию и признаки воспалительного процесса.

В сосудистой оболочке было выявлено образование множественных тромбов в венозных сосудах, проходящих через склеру. Вены были паралитически расширены, в их просвете определялись тромбы, плотные фибриновые сгустки, которые заполнили просвет с десквамацией эндотелиальных клеток, а также присутствие лимфоидных клеток и

разрушенных фрагментов других клеток. Образование лимфоцитарных тромбов в вене подтверждает развитие коронавирусной инфекции. В результате в тканях сосудистой оболочки обнаруживались дистрофические и некробиотические изменения. Также отмечается значительное утолщение склеры, что свидетельствует о развитии ее острого отека. Когда хориоидея подвергается воздействию коронавируса, происходило развитие иммунопатологической реакции с образованием лимфопролиферативного инфильтрата вследствие острого аутоиммунного повреждения в ее тканях.

Сосудистая оболочка и ядерные слои сетчатой оболочки также были отечными, а структуры клеток и тканей разрушены, нарушая нормальную гистотопографию. Подобные изменения также были выявлены в направленных синаптических и ядерных слоях. После них следует внутренний ядерный слой и внутренняя мембрана, где ядра клеток были деформированы и сосредоточены в виде больших скоплениях. Последующий слой ганглионарных клеток был разрушен, нервные клетки частично исчезали, пространство между ними становилось отечным и вакуолизированным, наружная мембрана не определялась, и слои тканей внутри были перемешаны с кровью без организованной структуры.

При микроскопическом исследовании зрительного нерва требовалось обратить внимание на его гистотопографическую структуру и состав. Нервные волокна окружены толстой внешней оболочкой эпиневрием, каждое нервное волокно состоит из периневрия, то есть образовано специальными оболочками, содержащими чувствительные нервные клетки.

При микроскопическом изучении нервного волокна зрительного нерва, поврежденного в результате тромбоза венозных синусов головного мозга в результате COVID-19, выяснилось, что внешние оболочки эпиневрия образованные соединительными тканями и клетками, были отечны и потеряли свою гистотопографию, а внутри и снаружи этой оболочки образовался инфильтрат. Внутри эпиневрия были обнаружены участки выраженного расширения нервных волокон.

ВЫВОДЫ

1. Клинические особенности течения воспалительного процесса в структурах глазного яблока при COVID-19 ассоциированном тромбозе кавернозного синуса характеризуются выраженным полиморфизмом и преимущественным вовлечением структур сосудистой оболочки и сетчатки.

2. Поражение содержимого орбиты при COVID-19 ассоциированном тромбозе кавернозного синуса характеризуется ранними проявлениями инфильтративного воспаления и отека мягких тканей орбиты как в случаях полного синдрома тромбоза кавернозного синуса (более 90% случаев по данным МРТ), так и при синдромальных вариантах (более 50% случаев по данным МРТ).

3. Установлено, что при COVID-19 ассоциированном тромбозе кавернозного синуса наблюдается достоверное увеличение всех слоев хориоидеи ($p < 0,05$) на глазах с полным синдромом ТКС и его синдромальными вариантами (479,4 мкм и 387,6 мкм соответственно по данным ОКТ) и изменение ангиоархитектоники сосудистых структур, которое характеризуется их рыхлостью. При этом так установлено, что на здоровых, не пораженных патологическим процессом глазах также имеет место утолщение хориоидеи (310,3 мкм), что свидетельствует о том, что развивающаяся пахихориоидальная васкулопатия является проявлением системного процесса.

4. Патоморфологическое исследование костных структур и мягких тканей орбиты выявило наличие признаков хронического воспалительного процесса с лимфоцитарной инфильтрацией и пролиферативным компонентом, что способствует образованию тромбов смешанного типа в мелких сосудах и развитию очагов некроза.

5. Патоморфологическое исследование структур глазного яблока показало, что при COVID-19 ассоциированном тромбозе кавернозного синуса имеет место развитие специфического воспалительного процесса в стенках сосудов хориоидеи, радужки и цилиарного тела с образованием лимфоцитарных тромбов с дальнейшим развитием дисциркуляторных изменений, отека и некробиоза во всех связанных с сосудистой оболочкой структурах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется использовать представленную клиническую характеристику и семиотику поражений глазного яблока воспалительного генеза у пациентов с COVID-19 ассоциированным тромбозом кавернозного синуса на практике в процессе клинического обследования пациентов с данным осложнением.

2. Рекомендуется вести клиническое наблюдение за состоянием парного здорового глаза, в особенности за состоянием хориоидеи и сетчатки, у пациентов с COVID-19 ассоциированным тромбозом кавернозного синуса.

3. Рекомендуется использовать результаты МРТ при определении вероятности развития инфильтративного воспаления и/или отека мягких тканей орбиты в случаях развития синдромальных вариантов частичного тромбоза кавернозного синуса, ассоциированного с COVID-19.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Барсуков, С. Ф. Синдром кавернозного синуса в аспекте дифференциальной диагностики заболеваний орбиты и близлежащих анатомических структур головного мозга и черепа. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2009. – 3(2). – С. 31-36.
2. Берест И.Е., Миронец С.Н. Септический тромбоз кавернозного синуса. // *Вестник оториноларингологии*. – 2017. – 6. – С. 72-76.
3. Богданов Э.И., Заббарова А.Т. Церебральные венозные тромбозы. // *Неврологический вестник*. – 2003. - 35(1-2). – С. 52-57.
4. Грязева А.Е. Бинокулярное нарушение зрения, связанное с тромбозом синусов твёрдой мозговой оболочки. // *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. – 2018. – 2(3(22)). – С. 92-97.
5. Журавков Ю.Л., Королева А.А., Станишевский А.Л. Современные подходы к диагностике и лечению церебральных венозных тромбозов. *Военная медицина*. 2012;3:133-141.
6. Кириенко А.И., Матюшенко А.А., Андрияшкин В.В. Острый венозный тромбоз: базовые принципы терапии. // *Медицина неотложных состояний*. – 2006. - 4(5). – С. 28-32.
7. Л. С. Ли (2010). Флегмона орбиты. // *Медицина и экология*. – 2010. – 3 (56). – С. 245-247.
8. Лихачев С.А., Чечик Н.М., Никитина Л.И., Дорох Е.А. Диагностика и тактика лечения больных с тромбозом церебральных вен и синусов. // *Медицинские новости*. – 2005. – 7. – С. 12-17.
9. Орипов О.И., Билалов Э.Н., Умаров Р.З. COVID-19 ассоциированный тромбоз кавернозного синуса // *Вестник ТМА*. – 2020. – Спецвыпуск. – С. 52-54.
10. Пуляева И.С. Антикоагулянтная терапия тромбозов глубоких вен у онкологических больных. // *Харьковская хирургическая школа*. – 2012. – 1(52). – С. 159-161.
11. Свистов Д.В. Патология синусов и вен твердой мозговой оболочки. // *Кафедра нейрохирургии Российской Военно-медицинской академии*. СПб. - 2001.

http://www.neuro.neva.ru/RNOnline_22/Russian/Issues/Articles_1_2001/lecture.htm

12. Семенов С.Е., Абалмасов В.Г. Диагностика нарушений церебрального венозного кровообращения с применением магнитно-резонансной венографии. // Журнал неврологии и психиатрии. им. С.С. Корсакова. – 2000. – 10. – С. 44-50.

13. Токбергенова А.Т. Особенности развития гнойно-воспалительных процессов челюстнолицевой области // Медицина и экология. – 2018. – №1(86).

14. Фурсова Л.А. Тромбозы церебральных вен и синусов. // Ars medica. – 2009. – 3(13). – С. 106-118.

15. Шрайбман Л.А., Тулупов А.А. Возможности магнитно-резонансной томографии в комплексной диагностике тромботических поражений внутричерепных синусов и внутренних яремных вен. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2014. – (3). – С. 139-145.

16. Abdel Razek A., Saad E. Assessment of vascular disorders of the upper extremity with contrast-enhanced MR angiography: pictorial review // J. Radiol. – 2010. - 28(2). – P. 87-94. <https://doi.org/10.1007/s11604-009-0394-4>.

17. American Academy of Ophthalmology. Alert: Important coronavirus updates for ophthalmologists. Available from: <https://www.aao.org/headline/alertimportant-coronavirus-context> [Accessed 26 June 2020].

18. Ahmadi J., Keane J.R., Segall H.D. CT observations pertinent to septic cavernous sinus thrombosis // AJNR Am. J. Neuroradiol. – 1985. – 6(5). – P. 755–758.

19. Acharya S., Diamond M., Anwar S., Glaser A., Tyagi P. Unique case of central retinal artery occlusion secondary to COVID-19 disease. // IDCases. – 2020. – 21. – e00867.

20. Bayyoud T., Iftner T., Bartz-Schmidt K.U. First results of investigations of SARS-CoV-2 RNA in human corneal tissue. // Ophthalmologie. – 2020. – 1-3. doi:10.1007/s00347-020-01151-0

21. Berge J., Louail C., Caille JM. Approach to diagnostics of cavernous sinus thrombosis // J. Neuroradiol. – 1994. - 21(2). – P. 101–117.

22. Becker R.C. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy. // *J Thromb Thrombolysis*. – 2020.
23. Ben-Uri R., Palma L. Case report: septic thrombosis of the cavernous sinus: diagnosis with the aid of computed tomography // *Clin. Radiol*. – 1989. – 40(5). – P. 520-522. [https://doi.org/10.1016/s0009-9260\(89\)80272-7](https://doi.org/10.1016/s0009-9260(89)80272-7).
24. Berge J., Louail C. Cavernous sinus thrombosis diagnostic approach. *J. Neuroradiol*. – 1994. – 21(2). – P. 101-117.
25. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E. et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and followup. // *J Am Coll Cardiol*. – 2020. – 75. – P. 2950-73.
26. Boniuk M. The ocular manifestations of ophthalmic vein and aseptic cavernous sinus thrombosis. // *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. – 1972. – 76(6). – P. 1519-1534.
27. Casagrande M., Fitzek A., Püschel K. et al. Detection of SARS-CoV-2 in human retinal biopsies of deceased COVID-19 patients. // *Ocul Immunol Inflamm*. – 2020. – 28. – P. 721-725.
28. Cavalcanti D.D., Raz E., Shapiro M. et al. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19. // *Am J Neuroradiol*. – 2020. – 41. – P. 1370-1376.
29. Chan W.M., Yuen K.S., Fan D. STears and conjunctival scrapings for coronavirus in patients with SARS. // *Br J Ophthalmol*. – 2004. - 88(7). – P. 968-969. doi:10.1136/bjo.2003.03946179
30. Charbonneau F., Williams M., Lafitte F. et al. No more fear of the cavernous sinuses! // *Diagn Interv Imaging*. – 2013. – 94. P. 1003-1016.
31. Chaurasia S., Sharma N., Das S. COVID-19 and eye banking. // *Indian J Ophthalmol*. – 2020. – 68(6). – P. 1215-1216. doi:10.4103/ijo.IJO_1033_20
32. Chen L., Liu M., Zhang Z. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. // *Br J Ophthalmol*. – 2020. – 104(6). – P. 748-751. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-316304
33. Chen L., Deng C., Chen X. Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID19 in China: A cross-sectional study. // *MedRxIV*. – 2020. doi:10.1101/2020.03.12.20034678

34. Chen M.C., Ho Y.H. A rare case of septic cavernous sinus thrombosis as a complication of sphenoid sinusitis // *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.* – 2019. – 31(1). 63-65, https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_1_18.
35. Cheung S.S.L., Wong C.Y.K., Chan J.C.K. Ophthalmology in the time of COVID-19: experience from Hong Kong Eye Hospital. // *Int J Ophthalmol.* – 2020. – 13(6). – P. 851-859. doi:10.18240/ijo.2020.06.01
36. Cho J.Y., Kim H.M., Ryu J.Y. Cavernous sinus thrombosis progression from trismus. // *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* – 2015. – 41(1). – C. 43-47.
37. Cho M.Y., Park S.H. CT and MR findings of cavernous sinus lesions // *J. Korean Soc. Radiol.* – 1994. – 30(1). – P. 19–26.
38. Choudhary R., Kapoor M.S., Singh A. Therapeutic targets of renin-angiotensin system in ocular disorders. // *J Curr Ophthalmol.* – 2016. – 29(1). – P. 7-16. doi:10.1016/j.joco.2016.09.009
39. Chick R.S., Glisson J.K., Pierce S. Bilateral cavernous sinus thrombosis following community-acquired methicillin-resistant staphylococcus aureus infection: a case report and review of the literature. // *J Miss State Med Assoc.* – 2010. – 51(11). – P. 317-320.
40. Colavita F., Lapa D., Carletti F. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. // *Ann Intern Med.* – 2020. – 20. – P. 1176. doi:10.7326/M20-1176
41. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. // *Blood.* – 2020.
42. Corradetti G., Corvi F., Nguyen T.V. Management of neovascular age-related macular degeneration during the COVID-19 pandemic. // *Ophthalmol Retina.* – 2020. – 20. – P. 2468-6530. doi:10.1016/j.oret.2020.05.015
43. Corazza P., D’Alterio F.M., Younis S. Proposed algorithm during COVID-19 pandemic for patient management in medical retina clinic. // *Int J Retina Vitreous.* – 2020. – 6. – P 20. doi:10.1186/s40942-020-00226-z
44. Cyr D.G., Vicidomini C.M., Siu N.Y., Elmann S.E. Severe bilateral vision loss in 2 patients with coronavirus disease 2019. // *J Neuroophthalmol.* – 2020. – 40. – P. 403-405.

45. Daruich A., Martin D., Bremond-Gignac D. Unilateral conjunctivitis as first presentation of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A telemedicine diagnosis. // *J Fr Ophtalmol.* – 2020. – 43. – P. 167-168.
46. Deliran S.S. Sondag L., Q.H. Headache: consider cavernous sinus thrombophlebitis // *Ned. Tijdschr.* – 2018. – 16. – P. 162.
47. Dinkin M., Gao V., Kahan J. et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. // *Neurology.* – 2020. – 95. – P. 221-223.
48. Dinaker M., Sharabu C., Kattula S.R., Kommalapati V. A case of cavernous sinus thrombosis with meningitis caused by community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. // *J Assoc Physicians India.* – 2014. – 62(5). – P. 436-438.
49. Dockery D.M., Rowe S.G., Murphy M.A. The Ocular Manifestations and Transmission of COVID-19: Recommendations for Prevention. // *J Emerg Med.* – 2020. – 20. – P. 0736-4679. doi:10.1016/j.jemermed.2020.04.060
50. Dolapsakis C., Kranidioti E. Cavernous sinus thrombosis due to ipsilateral sphenoid sinusitis. // *BMJ Case Rep.* – 2019. – 12(1). <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-227302>.
51. Douglas K.A., Douglas V.P., Moschos M.M. Ocular manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A critical review of current literature. // *In Vivo.* – 2020. – 34(3 Suppl). – P. 1619-1628.
52. Dumitrascu O.M., Volod O., Bose S., Wang Y., Biousse V., Lyden P.D. Acute ophthalmic artery occlusion in a COVID-19 patient on apixaban. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2020. – 29. – 104982.
53. Ebright J.R. Septic thrombosis of the cavernous sinuses // *Arch. Intern. Med.* – 2001. – 161(22). – P. 2671-2676. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.22.2671>.
54. Eltayeb A.S., Karrar M.A. Orbital subperiosteal abscess associated with mandibular wisdom tooth infection: a case report // *J. Maxillofac. Oral Surg.* – 2019. – (1). – P. 30-33, <https://doi.org/10.7759/cureus.3685>.
55. Frank G.S., Smith J.M., Davies B.W., Mirsky D.M., Hink E.M., Durairaj V.D. Ophthalmic manifestations and outcomes after cavernous sinus thrombosis in children. // *JAAPOS.* – 2015. – 19(4). – P. 358-362.

56. Fujikawa T., Sogabe Y. Septic thrombosis of the cavernous sinus: Potentially fatal conjunctival hyperemia. // *Intensive Care Med.* – 2018. – 30.
57. Gaba W.H., Ahmed D., Al Nuaimi R.K., Al Dhahani A.A., Eatmadi H. Bilateral central retinal vein occlusion in a 40-year-old man with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. // *Am J Case Rep.* – 2020. – 21. – e927691.
58. Gascon P., Briantais A., Bertrand E., Ramtohl P., Comet A., Beylerian M. et al. Covid-19-associated retinopathy: A case report. // *Ocul Immunol Inflamm.* – 2020. – 28. – P. 1293-1297.
59. Giannis D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV, and lessons from the past. // *J Clin Virol.* – 2020. – 127. – P. 1043-1062.
60. Goel R., Arora R., Chhabra M., Kumar S. Viral shedding in tears of COVID-19 cases presenting as conjunctivitis. // *Indian Journal of Ophthalmology.* – 2020. – 68. – 2308.
61. Grajewski R.S., Rokohl A.C., Becker M. A missing link between SARS-CoV-2 and the eye? ACE2 expression on the ocular surface. // *J Med Virol.* – 2020. doi:10.1002/jmv.26136
62. Gupta A., Dixit B., Stamoulas K., Akshikar R. Atypical bilateral acute retinal necrosis in a coronavirus disease 2019 positive immunosuppressed patient. // *Eur J Ophthalmol.* – 2020. 1120672120974941. doi:10.1177/1120672120974941.
63. Insausti-García A., Reche-Sainz J.A., Ruiz-Arranz C. Papillophlebitis in a COVID-19 patient: Inflammation and hypercoagulable state. // *Eur J Ophthalmol.* – 2020. 1120672120947591. doi: 10.1177/1120672120947591.
64. Harsimran B., Ravinder K., Raveena B. MRI thrombosis of the cavernous sinus // *European Journal of Radiology Open.* – 2020. – P. 1-19.
65. Hwang J., Hong H.S. Fulminant superior ophthalmic vein thrombosis and cavernous sinus thrombophlebitis with intracranial extensions: case reports // *J. Korean Soc. Ther. Radiol. Oncol.* – 2015. – 72(6). – P. 418–422. <https://doi.org/10.3348/jksr.2015.72.6.418>.
66. Honavar S.G. Code Mucor: Guidelines for the Diagnosis, Staging and Management of Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis in the Setting of COVID-19. // *Indian J Ophthalmol.* – 2021. – 69(6). – P. 1361-1365. doi: 10.4103/ijo.IJO_1165_21. PMID: 34011699.

67. Hu Y., Chen T., Liu M., Zhang L. Positive detection of SARSCoV-2 combined HSV1 and HHV6B virus nucleic acid in tear and conjunctival secretions of a non-conjunctivitis COVID-19 patient with obstruction of common lacrimal duct. // *Acta Ophthalmol.* – 2020. doi:10.1111/aos.14456
68. Jeong W., Keighley C., Wolfe R., Lee W.L., Slavin M.A., Kong D.C.M. et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. // *Clin Microbiol Infect.* – 2019. – 25(1). – P. 26-34. doi:10.1016/j.cmi.2018.07.011. Epub 2018 Jul 21. PMID: 30036666.
69. Jeong A., Sagong M. Changes in the clinical practice of ophthalmology during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak: an experience from Daegu, Korea. // *Infect Chemother.* – 2020.
70. Jianzeng Dong, Zhen Ghong Yuan, Zhongren Ding, Yi Zhang SARS-CoV-2 activation of ACE2 platelets, increasing thrombosis in COVID-19 // *J Hematol Oncol.* – 2020. – 13. – P. 120.
71. John T.M., Jacob C.N., Kontoyiannis D.P. When Uncontrolled Diabetes Mellitus and Severe COVID-19 Converge: The Perfect Storm for Mucormycosis. // *J Fungi (Basel).* – 2021. – 15;7(4). – P. 298. doi: 10.3390/jof7040298. PMID: 33920755; PMCID: PMC8071133.
72. Ibrahim A.S., Spellberg B., Walsh T.J., Kontoyiannis D.P. Pathogenesis of mucormycosis. // *Clin Infect Dis.* – 2012. – 54(Suppl 1). – P. 16-22. doi: 10.1093/cid/cir865. PMID:22247441; PMCID: PMC3286196.
73. Invernizzi A., Pellegrini M., Messenio D. et al. Impending central retinal vein occlusion in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Ocul Immunol Inflamm.* – 2020. – 28. – P. 1290-1292.
74. Kasha S., Bandari G. Bilateral posterior fracture-dislocation of shoulder following seizures secondary to cavernous sinus venous thrombosis - a rare association // *J. Orthop. Case Rep.* – 2018. – 8(4). – P. 49-52. <https://doi.org/10.13107/jocr.2250-0685.1156>.
75. Khavandi S., Tabibzadeh E., Naderan M., Shoar S. Corona virus disease-19 (COVID-19) presenting as conjunctivitis: Atypically high-risk during a pandemic. // *Cont Lens Anterior Eye.* – 2020. – 43. – P. 211-212.

76. Klok F.A., Kruip M., van der Meer N.J.M. The rate of thrombotic complications in patients with COVID-19. // *ThrombRes.* – 2020.
77. Koh A.H.C., Koh L.R.S., Sheu S.J. What COVID-19 has taught us: lessons from around the globe. // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2020. – 1-4. doi:10.1007/s00417-020-04791-9
78. Lauande R., Paula J.S. Coronavirus and the eye: what is relevant so far? // *Arq Bras Oftalmol.* – 2020. – 83(3). doi:10.5935/0004-2749.20200057
79. Leach J.L., Fortuna R.B. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls // *Radiographics.* – 2006. – 26(Suppl 1). – P. 19-41. <https://doi.org/10.1148/rg.26si055174>.
80. Lu C.W., Liu X.F., Jia Z.F. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. // *Lancet.* – 2020. – 395(10224). – P. 39. doi:10.1016/S0140-6736(20)30313-5
81. Li J.O., Lam D.S.C., Chen Y. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. // *Br J Ophthalmol.* – 2020. – 104(3). – P. 297-278. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-315994
82. Leisman D.E., Deutschman C.S., Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. // *Intensive Care Med.* – 2020.
83. Leach JL, Fortuna RB, Jones BV, Gaskill-Shipley MF Visualization of cerebral venous thrombosis: modern methods, spectrum of results and diagnostic traps. // *Radiography.* – 2006. – 26(1). – P. 19–41.
84. Lee S.G., Fralick M., Sholzberg M. Coagulopathy associated with COVID-19. // *Can Med Assoc J.* – 2020.
85. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. // *Lancet Haematol.* – 2020. –7. – P. 438-440.
86. Mahdieh A., Azadeh K., Mahbubeh T., Parisa A. Septic Cavernous Sinus Thrombosis: A Case Report. // *Iran Red Crescent Med J.* – 2016. – 18(8). – P. 349-361.
87. Marinho P.M., Marcos A.A., Romano A.C. Retinal findings in patients with COVID-19. // *Lancet.* – 2020. – 395. – P. 1610.

88. Matthew T.J.H., Hussein A., Atypical cavernous sinus thrombosis: a diagnosis challenge and dilemma // *Cureus*. – 2018. – 10(12). <https://doi.org/10.7759/cureus.3685>.
89. Matthews P.C., Lazarus R., Prothro A., Milford C., Bowler C.J.W. Acute necrotizing sinusitis caused by *Staphylococcus lugdunensis*. // *J Clin Microbiol*. – 2011. – 49(7). – P. 2740-2742.
90. Méndez-Guerrero A., Laespada-García M.I. et al. Acute hypokinetic-rigid syndrome following SARS-CoV-2 infection. // *Neurology*. – 2020. – 95. – P.2109-2118.
91. Mekonnen Z.K., Ashraf D.C., Jankowski T., Grob S.R., Vagefi M.R., Kersten R.C. et al. Acute invasive rhino-orbital mucormycosis in a patient with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. // *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. – 2020. doi: 10.1097/IOP.0000000000001889.
92. Mehta S., Pandey A. Rhino-orbital mucormycosis associated with COVID-19. // *Cureus*. – 2020. – 12. – P. 107-126.
93. Nair A.G., Gandhi R.A., Natarajan S. Effect of COVID-19 related lockdown on ophthalmic practice and patient care in India: Results of a survey. // *Indian J Ophthalmol*. – 2020. – 68(5). – P. 725–730. doi:10.4103/ijo. IJO_797_20
94. Ortiz-Seller A., Martínez Costa L., Hernández-Pons A. Ophthalmic and neuro-ophthalmic manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Ocul Immunol Inflamm*. – 2020. – 28. – P. 1285-1289.
95. Patel S., Nintaware A.Z., Pawar R.T. et al. COVID-19 with rhino-orbito-cerebral mucormycosis: A sudden surge. // *Global Journal for Research Analysis*. – 2021. – 10. – P. 130-133.
96. Politi L.S., Salsano E., Grimaldi M. Magnetic resonance imaging alteration of the brain in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anosmia. // *JAMA Neurol*. – 2020. – 77. – P. 1028-1029.
97. Pereira L.A., Soares L.C.M., Nascimento P.A. al Retinal findings in hospitalised patients with severe COVID-19 // *British Journal of Ophthalmology* Published Online First. – 2020. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317576.
98. Providência J., Fonseca C., Henriques F., Proença R. Serpiginous choroiditis presenting after SARS-CoV-2 infection: A new immunological trigger. // *Eur J Ophthalmol*. – 2020. 1120672120977817. doi: 10.1177/1120672120977817.

99. Prakash H., Chakrabarti A. Epidemiology of Mucormycosis in India. // *Microorganisms*. – 2021. – 4;9(3). – P.523. doi: 10.3390/microorganisms9030523. PMID: 33806386; PMCID:PMC8000977.
100. Plewa M.C., Tadi P., Gupta M., *Cavernous Sinus Thrombosis* // StatPearls Publishing, StatPearls. Treasure Island (FL). – 2019.
101. Rai A.T., Hogg J.P. Cerebrovascular geometry in the anterior circulation: an analysis of diameter, length and the vessel taper // *J. Neurointerv. Surg* – 2013. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2012-010314>.
102. Ruiy W., Hsu S.Y., Tsai H.L., Chen C.T., Tseng C.P., Chen W.T. COVID-19 mimicking dengue fever with the initial manifestation of retro-orbital pain–A rare case. // *J Formos Med Assoc.* – 2020. – 119. – P. 1715-1716.
103. Sabharwal K.K., Chouhan A.L. CT evaluation of proptosis // *Ind. J. Radiol.Imag.* – 2006. - 16(4). – P. 683–688. <https://doi.org/10.4103/0971-3026.32299>.
104. Sarkar S., Gokhale T., Choudhury S.S. et al. COVID-19 and orbital mucormycosis. // *Indian J Ophthalmol.* – 2021. – 69. – P. 1002-1004.
105. Salducci M., La Torre G. COVID-19 emergency in the cruise's ship: A case report of conjunctivitis. // *Clin Ter.* – 2020. – 171. – P. 189-191.
106. Sawalha K., Adeodokun S., Kamoga G.R. COVID-19-induced acute bilateral optic neuritis? // *J Investig Med High Impact Case Rep.* – 2020. – 8. doi: 10.1177/2324709620976018.
107. Scalinci S.Z., Battagliola E.T. Conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-19. // *IDCases.* – 2020. – 20. – e00774.
108. Skiada A., Pavleas I., Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology and Diagnosis of Mucormycosis: An Update. // *J Fungi (Basel).* – 2020. – 2;6(4). – P. 265. doi:10.3390/jof6040265. PMID: 33147877; PMCID: PMC7711598.
109. Sheth J.U., Narayanan R., Goyal J., Goyal V. Retinal vein occlusion in COVID-19: A novel entity. // *Indian J Ophthalmol.* – 2020. – 68. – P. 2291–2293.
110. Shetty R., Lalgudi V.G., Khamar P. Potential ocular and systemic COVID-19 prophylaxis approaches for healthcare professionals. // *Indian J Ophthalmol.* – 2020. – 68(7). – P. 1349-1356. doi:10.4103/ijo.IJO_1589_20

111. Scotti G., Yu C.Y. MR imaging of cavernous sinus involvement by pituitary adenomas // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 1988. - 151(4). – P. 799–806. <https://doi.org/10.2214/ajr.151.4.799>.
112. Sun X., Zhang X., Chen X. The infection evidence of SARS-CoV-2 in ocular surface: a single-center cross-sectional study. // *MedRxiv.* – 2020. doi:10.1101/2020.02.26.20027938
113. Shmueli O., Chowers I., Levy J. Current safety preferences for intravitreal injection during COVID-19 pandemic. // *Eye (Lond).* – 2020. – 34(7). – P. 1165-1167. doi:10.1038/s41433-020-0925-x
114. Shires C.B., Klug T., Dryden S., Ford J. Unusual cause of acute sinusitis and orbital abscess in COVID-19 positive patient: Case report. // *Int J Surg Case Rep.* – 2021. – 79. – P. 164-168.
115. Seow V.K., Chong C.F., Wang T.L., Lin C.M., Lin I.Y. Cavernous sinus thrombophlebitis masquerading as ischaemic stroke: a catastrophic pitfall in any emergency department. // *Emerg Med J.* – 2007. – 24(6). – P. 440.
116. Seah I.Y.J., Anderson D.E. Assessing Viral Shedding and Infectivity of Tears in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. // *Ophthalmology.* – 2020. – 127(7). – P. 977-979. doi:10.1016/j.optha.2020.03.026
117. Stam J., de Bruijn S.F., DeVeber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2011. – (8).
118. Schuknecht B., Simmen D., Yuksel C., Valavanis A. Occlusion of tributary venous sinus and septic cavernous sinus thrombosis: results of CT and MRI. // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 1998. - 19(4). – P. 617-626.
119. Tal S., Spectre G., Kornowski R., Perl L. Venous thromboembolism complicated with COVID-19: what do we know so far? // *Acta Haematol.* – 2020.
120. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. // *J Thromb Haemost.* – 2020. – 18. – P. 1023-1026.
121. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I., Kastritis E., Sergentanis T.N., Politou M. et al. Hematological findings and complications of COVID-19. // *Am J Hematol.* – 2020.

122. Tognetto D., Pastore M.R., De Giacinto C. Managing ophthalmic practices in a referral emergency COVID-19 hospital in north-east Italy. // *Acta Ophthalmol.* - 2020. doi:10.1111/aos.14488
123. Teo K.Y.C., Chan R.V.P., Cheung C.M.G. Keeping our eyecare providers and patients safe during the COVID-19 pandemic. // *Eye (Lond).* – 2020. – 34(7). – P. 1161-1162. doi:10.1038/s41433-020-0960-7
124. Tisdale A.K., Chwalisz B.K. Neuro-ophthalmic manifestations of coronavirus disease 19. // *Curr Opin Ophthalmol.* – 2020. – 31. – P. 489-494.
125. Turbin R.E., Wawrzusin P.J., Sakla N.M., Traba C.M., Wong K.G., Mirani N. et al. Orbital cellulitis, sinusitis and intracranial abnormalities in two adolescents with COVID-19. // *Orbit.* – 2020. – 39. – P. 305-310.
126. Veritti D., Sarao V., Bandello F., Lanzetta P. Infection control measures in ophthalmology during the COVID-19 outbreak: A narrative review from an early experience in Italy. // *Eur J Ophthalmol.* – 2020. doi:10.1177/1120672120927865
127. Van der Poel N.A., de Witt K.D. Impact of superior ophthalmic vein thrombosis: a case series and literature review // *Orbit.* – 2018. – 38(3). – P. 226-232. <https://doi.org/10.1080/01676830.2018.1497068>.
128. Vaughan C., Bartolo A., Vallabh N., Leong S.C. A meta-analysis of survival factors in rhinoorbital-cerebral mucormycosis-has anything changed in the past 20 years? // *Clin Otolaryngol.* – 2018. – 43(6). – 1454-1464. doi: 10.1111/coa.13175. Epub 2018 Aug 8. PMID: 29947167.
129. Virgo J., Mohamed M. Paracentral acute middle maculopathy and acute macular neuroretinopathy following SARS-CoV-2 infection. // *Eye.* – 2020. – 34. – P. 2352-2353.
130. Zamani G., Azimi S.A., Aminizadeh A. et al. Acute macular neuroretinopathy in a patient with acute myeloid leukemia and deceased by COVID-19: A case report. // *J Ophthal Inflamm Infect.* – 2020. – 10. – P. 1-5.
131. Zago Filho L.A., Lima L.H., Melo G.B. Vitritis and outer retinal abnormalities in a patient with COVID-19. // *Ocul Immunol Inflamm.* – 2020. – 28. – P. 1298-300.
132. Zapata M.Á., García S.B., Sánchez A., Falcó A. et al. Retinal microvascular abnormalities in patients after COVID-19 depending on disease severity. // *Br J Ophthalmol.* 2020. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317953.

133. Zhou S., Jones-Lopez E.C., Soneji D.J., Azevedo C.J., Patel V.R. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated optic neuritis and myelitis in COVID-19. // *J Neuroophthalmol.* – 2020.
134. Zhou Y., Zeng Y., Tong Y., Chen C. Ophthalmologic evidence against the interpersonal transmission of 2019 novel coronavirus through conjunctiva. // *MedRxiv.* – 2020. doi:10.1101/2020.02.11.20021956
135. Yan A. Chinese expert who came down with Wuhan coronavirus after saying it was controllable thinks he was infected through his eyes. // *China: South China Morning Post.* 2020. Available from: <https://www.scmp.com/news/china/article/3047394/chineseexpert-who-came-down-wuhan-coronavirus-aftersaying-it-was> [Accessed 26 June 2020].
136. Xia J., Tong J., Liu M. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. // *J Med Virol.* – 2020. - 92(6). – P. 589-594. doi:10.1002/jmv.25725
137. Waikar S., Oli A. COVID-19: Ophthalmic prophylactic and therapeutic measures. // *Indian J Ophthalmol.* – 2020. – 68(6). – P. 1223-1224. doi:10.4103/ijo.IJO_883_20
138. Wang Y.H., Chen P.Y. A review of eight cases of cavernous sinus thrombosis secondary to sphenoid sinusitis, including a 12-year-old girl at the present department // *Infect. Dis. (Lond).* – 2017. – 49(9). – P. 641-646. <https://doi.org/10.1080/23744235.2017.1331465>.
139. Walinjar J.A., Makhija S.C., Sharma H.R., Morekar S.R. Central retinal vein occlusion with COVID-19 infection as the presumptive etiology. // *Indian J Ophthalmol.* – 2020. – 68. – P. 2572-2574.
140. Wei R., Cai J. Imaging diagnosis of enlarged superior ophthalmic vein // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* – 2002. – 38(7). – P. 402-404.
141. White P.L., Dhillon R., Cordey A. et al. A national strategy to diagnose COVID-19 associated invasive fungal disease in the ICU. // *Clin Infect Dis.* – 2020.
142. Weerasinghe D., Lueck C.J. Septic cavernous sinus thrombosis: case report and review of the literature. // *Neuroophthalmology.* – 2016. – 40(6). – P. 263-276.

143. Werthman-Ehrenreich A. Mucormycosis with orbital compartment syndrome in a patient with COVID-19. // Am J Emerg Med. – 2020. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.032.

144. Wu P., Duan F., Luo C. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. // JAMA Ophthalmol. – 2020. – 138(5). – P. 575-578. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1291

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПФ	–	ангиотензин-превращающий фермент;
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения;
ДЗН	–	диск зрительного нерва;
ИФА	–	иммуноферментный анализ;
КТ	–	компьютерная томография;
МРТ	–	магнитно-резонансная томография;
ОКТ	–	оптическая когерентная томография;
ОНП	–	околоносовые пазухи;
ПЦР	–	полимеразно-цепная реакция;
СРБ	–	С-реактивный белок;
ТКС	–	тромбоз кавернозного синуса;
ЧЛО	–	челюстно-лицевая область;
ЧЛХ	–	челюстно-лицевой хирург;
FESS	–	functional endoscopic sinonasal surgery.