УДК 617.731-002:[616.98:578.834.1

DOI: 10.31549/2541-8289-2021-4-3-11

ПАПИЛЛОФЛЕБИТ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ SARS-COV-2

Никулич И.Ф.^{1, 2}, Фурсова А.Ж.^{1, 2}¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России²ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»

Папиллофлебит — это редкое состояние, характеризующееся венозным застоем и отеком диска зрительного нерва (ДЗН), которое возникает в результате воспаления вен сетчатки и капилляров ДЗН, что приводит к венозной недостаточности и окклюзии центральной вены сетчатки. Заболевание поражает здоровых молодых людей и обычно имеет доброкачественное течение, однако при появлении таких осложнений, как кистозный макулярный отек или ишемия, лечение следует начинать немедленно, чтобы избежать плохого прогноза.

Рассмотрен клинический случай 41-летнего пациента, который обратился за консультацией по поводу небольшого снижения остроты зрения, появления пелены перед левым глазом (ОС). При проведении обследования с использованием мультимодального подхода обнаружено снижение остроты зрения ОС до 0,7, при офтальмоскопии границы ДЗН нечеткие, выраженный отек с проминенцией в стекловидное тело, вены сетчатки расширены и извиты, множественные ватообразные экссудаты и интравитреальные кровоизлияния во всех четырех квадрантах, наличие кистозного макулярного отека по данным оптической когерентной томографии. Поставлен диагноз — папиллофлебит левого глаза. Проведено тщательное параклиническое и междисциплинарное обследование, по результатам которого выявлено, что пациент до обращения находился на стационарном лечении по поводу двусторонней пневмонии, ассоциированной с COVID-19, что вызвало воспаление и нарушение свертывания крови. На фоне проведенной терапии глюкокортикостероидами отмечено быстрое уменьшение отека ДЗН и кистозный макулярный отек, что возможно подтверждает гипотезу о воспалительном процессе.

Папиллофлебит как осложнение SARS-CoV-2 — одно из проявлений системной коагулопатии, в основе которой лежит воспаление, эндотелиит, гиперкоагуляция, венозный застой и ишемия. Поскольку литературные данные по глазным проявлениям COVID-19 у человека немногочисленны, представленный клинический случай подчеркивает необходимость дальнейшего изучения возможных осложнений и механизмов их развития. Необходимость полного клинического обследования органа зрения у пациентов с риском развития тромботических осложнений является гарантом своевременной ранней диагностики и начала патогенетической терапии.

Ключевые слова: папиллофлебит, окклюзия вен сетчатки, нарушение свертываемости, эндотелиит, ОВБ воспалительного генеза.

PAPILLOFLEBITIS AS A COMPLICATION OF SARS-COV-2

Nikulich I.F.^{1, 2}, Fursova A.Zh.^{1, 2}¹Novosibirsk State Medical University²State Novosibirsk Regional Clinical Hospital

Papillophlebitis is a rare condition characterized by venous congestion and edema of the optic disc, which occurs as a result of inflammation of the retinal veins and capillaries of the optic disc which leads to venous insufficiency and occlusion of the central retinal vein. The disease affects healthy young people and usually has a benign course, but if complications such as cystoid macular edema or ischemia appear, treatment should be started immediately to avoid a poor prognosis.

We considered a clinical case of a 41-year-old patient who consulted about a slight decrease in visual acuity, the appearance of a veil in front of the left eye (OS). Examination with a multimodal approach revealed a decrease in

Автор, ответственный за переписку

Фурсова Анжелла Жановна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52.
E-mail: anzhellafursova@yandex.ru

Corresponding author

Fursova Anzhella Zhanovna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: anzhellafursova@yandex.ru

© ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, 2021

OS visual acuity to 0,7, in ophthalmoscopy the optic disc borders are indistinct, pronounced edema with prominence into the vitreous, retinal veins dilated and twisted, multiple cotton-wool exudates and intraretinal hemorrhages in all four quadrants, the presence of cystoid macular edema according to optical coherence tomography. Papillophlebitis of the left eye was diagnosed. A thorough paraclinical and interdisciplinary examination was carried out which revealed that previously the patient was hospitalized for bilateral pneumonia associated with COVID-19, which caused inflammation and blood coagulation disorder. Thanks to therapy with glucocorticosteroids, a rapid decrease in the edema of the optic nerve disc and cystoid macular edema was noted, which possibly confirms the hypothesis of an inflammatory process.

Papillophlebitis as a complication of SARS-CoV-2 is one of the manifestations of systemic coagulopathy, which is based on inflammation, endotheliitis, hypercoagulation, venous stasis and ischemia. Since the literature data on the ocular manifestations of COVID-19 in humans are scarce, the presented clinical case emphasizes the need for further study of possible complications and the mechanisms of their development. The need for a complete clinical examination of the organ of vision in patients at risk of thrombotic complications is a guarantor of timely early diagnosis and initiation of pathogenetic therapy.

Keywords: papillophlebitis, retinal vein occlusion, coagulation disorder, endotheliitis, RVO of inflammatory genesis.

ВВЕДЕНИЕ

С декабря 2019 г. коронавирусная инфекция (COVID-19) превратилась в глобальную пандемию, вызванную новым высокотрансмиссивным вирусом с оболочечной РНК, названным тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса 2 (SARS-CoV-2), относящегося к семейству *Coronaviridae* [1]. По состоянию на июнь 2021 г. во всем мире зарегистрировано более 177 млн случаев заболевания, в результате чего погибло более 2,5 млн чел. [1]. Наиболее распространенные симптомы COVID-19 включают лихорадку, одышку, сухой кашель, потерю запаха и вкуса. Прогрессирование заболевания может привести к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС), септическому шоку и полиорганной недостаточности [2]. Патогенез COVID-19 остается недостаточно изученным, хотя появляется все больше доказательств того, что воспалительный цитокиновый шторм и вирусное уклонение от клеточных иммунных реакций играют фундаментальную роль в тяжести и прогрессировании заболевания [3]. Коагулопатия и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови считаются важными осложнениями тяжелого течения COVID-19 и могут рассматриваться как наиболее распространенные причины смерти [4]. По мнению многих авторов, COVID-19 может быть предрасполагающим фактором к тромбоэмболическим явлениям как в артериальном, так и в венозном кровообращении из-за чрезмерного воспаления, эндотелиальной дисфункции, активации тромбоцитов и стаза [5].

Осложнения со стороны органов зрения после SARS-CoV-2 широко не распространены. Рядом авторов описаны признаки конъюнктивита в виде гиперемии конъюнктивы, хемоз, кератоконъюнктивит, эписклерит, о которых чаще все-

го сообщалось в средней фазе заболевания и у пациентов с пневмонией [5–7]. На сетчатке при офтальмоскопии отмечались небольшие ватные экссудаты и микрогеморрагии, а также гиперрефлективные поражения на уровне ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя на папилломакулярном уровне, диагностированные при оптической когерентной томографии (ОКТ) [8]. Более серьезные поражения в виде переднего увеита, ретинита и неврита зрительного нерва зарегистрированы только у животных [9].

Папиллофлебит (ПФ) — редкое заболевание, рассматриваемое как клинический вариант окклюзии центральной вены сетчатки (ОЦВС), которое обычно наблюдается у здоровых молодых людей. В отечественной литературе такое состояние описывается как «окклюзионный васкулит», в то время как в зарубежных работах используют другую терминологию — «доброкачественный ретинальный васкулит» [10], «васкулит диска зрительного нерва (ДЗН)» [11], «синдром расширенного слепого пятна», «предполагаемый флебит ДЗН», «ОЦВС в молодом возрасте» [12], «окклюзия вены сетчатки (ОВС) вследствие ретинального васкулита», «васкулитная ОВС» [9] и «ОВС воспалительной этиологии» [12].

Патогенетически ПФ обусловлен идиопатическим воспалением ретинальных сосудов, в частности капилляров (артериол сетчатки, ветвей задней короткой цилиарной артерии) ДЗН, приводящим к локальному нарушению целостности и функциональной активности эндотелия вен сетчатки, вторичной венозной гипертензии с формированием макулярного отека. Заболевание обычно характеризуется острым началом с резким безболезненным снижением зрения на одном глазу, возникновением метаморфопсий.

При объективном осмотре определяются клеточная и белковая инфильтрация стекловидного тела, отек и гиперемия ДЗН, расширенные и извитые вены с экссудацией вдоль сосудов в виде муфт (которые могут быть сегментарными или сплошными и морфологически представлены перивенозным лимфоцитарным или лимфоплазмоцитарным экссудатом) и разнокалиберными интратринальными геморрагиями. Возможно наличие ватообразных очагов. В некоторых случаях развивается макулярный отек с отслойкой нейроэпителия, при резорбции которого откладываются твердые экссудаты в виде полной или частичной «фигуры звезды».

На базе офтальмологического отделения ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» в период с сентября 2020 по февраль 2021 г. диагностировано 5 случаев ПФ у пациентов на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

В экстренный приемный покой обратился 41-летний мужчина с основной жалобой на появление пелены и незначительное снижение зрения левого глаза (OS). Пациенту выполнено стандартное офтальмологическое обследование: визометрия с определением максимально скорректированной остроты зрения по стандартной таблице определения остроты зрения, авторефрактометрия (TRK-1P, Торсон, Япония), биомикроскопия, офтальмотонометрия по Маклакову, статическая периметрия (HFA 745 i, Carl Zeiss, Германия), офтальмоскопия (высокодиптрийная бесконтактная линза Volk SuperQuad 160 Volk, Германия), фотофиксация на ретинальной

Рис. 1. Фундускопия:

а — отечный проницающий ДЗН с нечеткими контурами;
б — резкоизвитые напряженные вены; в — суженные артерии;
г — мелкие ватообразные экссудаты на ДЗН и по ходу сосудов;
д — мелкие множественные интратринальные геморрагии

камере (TRC-NW300, Topcon, Япония), ОКТ (Cirrus OCT 5000/500, Carl Zeiss, Германия). Острота зрения (ОЗ) обоих глаз — 1,0/0,7. Обследование переднего отрезка и внутриглазное давление в пределах нормы. Субъективные жалобы на боль при движениях глаз отсутствовали.

При офтальмоскопии левого глаза границы ДЗН нечеткие, выраженный отек с проминенцией в стекловидное тело, вены сетчатки расширены и извиты, множественные ватообразные экссудаты и интратринальные кровоизлияния во всех четырех квадрантах (рис. 1). Признаков ишемии или периферического васкулита не обнаружено (рис. 2).

Рис. 2. Оптическая когерентная томография в режиме ангио (ОКТ-А)

Рис. 3. Оптическая когерентная томография центральной области сетчатки:
а — увеличение центральной толщины сетчатки за счет мелкокистозного отека внутренних слоев;
б — локальная эксудативная отслойка нейрорепителая

При ОКТ диагностирован кистозный макулярный отек, отек перипапиллярных нервных волокон (рис. 3, 4). В поле зрения наблюдалось диффузное снижение чувствительности, связанное с небольшой центральной скотомой и умеренным увеличением слепого пятна (рис. 5).

Клинический диагноз — папиллофлебит левого глаза.

Из анамнеза известно, что за 3 нед до обращения пациент находился на стационарном лечении с подтвержденным диагнозом «Двусторонняя пневмония, ассоциированная с новой коронавирусной инфекцией».

Рис. 4. Оптическая когерентная томография ДЗН и слоя ППНВ

Рис. 5. Периметрия — центральная скотома с умеренным расширением слепого пятна

В параклинических исследованиях, включающих общий и развернутый биохимический анализы крови, липидный профиль, общий анализ мочи, TORCH-инфекции, патологий не обнаружено.

При исследовании гемостаза протромбиновое время (PT) и активированное частичное тромбопластиновое время (APTT) в пределах референсных значений. Обращают на себя внимание: D-димер (518 мкг/л, нормальное значение < 460 мкг/л), фибриноген (462 мг/дл, нормальное значение 200–400 мг/дл). Значение С-реактивного белка (СРБ) при постановке диагноза составляло 1,9 мг/дл (нормальное значение < 0,500 мг/дл). Рентген грудной клетки и

магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга патологических изменений не выявили.

Пациенту проведена терапия метилпреднизолоном 1000 мг в/в со снижением дозы до 250 мг. Через 7 дней от начала лечения отмечалась положительная динамика с восстановлением ОЗ левого глаза до 1,0, улучшением офтальмоскопической картины и восстановлением макулярного профиля по данным ОСТ (рис. 6).

Через месяц после выписки пациент вновь обратился с жалобами на снижение остроты зрения. По данным ОСТ отмечено повторное нарастание кистозного макулярного отека, расширение границ ДЗН (рис. 7). Интравитреально вве-

Рис. 6. Повторное обследование через 7 дней от начала лечения:
а, б — ОСТ, восстановление макулярного профиля, резорбция интравитреальной жидкости, уменьшение отека ППНВ; в — фундускопия

ден имплантат дексаметазона с замедленным высвобождением (0,7 мг, Ozurdex, Allergan, Dublin, Ирландия). Через 2 нед диагностирована резорбция отека макулярной области и ДЗН и постепенное восстановление зрения до 1,0 (рис. 8). При контрольном осмотре через 3 и 6 мес сохранялась высокая острота зрения, нормальная картина глазного дна и ОКТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай является подтверждением возможного вовлечения сетчатки и зрительного нерва в общий реактивный процесс в ответ на воспалительный цитокиновый шторм и развитие клеточных иммунных реакций. SARS-CoV-2 вызывает активацию коагуляции и неконтролируемую системную воспали-

Рис. 7. Оптическая когерентная томография, кистозный макулярный отек

Рис. 8. Через 2 нед после интравитреального введения импланта «Озурдекс»:
а — восстановление макулярного профиля; б — улучшение офтальмоскопической картины

тельную реакцию, возможно связанную с особенностями его тропности к клеткам-хозяевам через рецептор ангиотензинпревращающего фермента (ACE) 2 (R) — металлопептидазу. Эти рецепторы присутствуют во всех основных органах, однако их плотность особенно высока в легких, сердце, венах и артериях. Высокая экспрессия рецепторов ACE2 в эндотелиальных клетках поднимает вопрос об их уязвимости к связыванию с SARS-CoV-2 и способности патогена вызывать системную эндотелиальную дисфункцию. Эндотелиальные изменения и эндотелиит являются важными детерминантами микрососудистой дисфункции, поскольку они смещают сосудистый баланс в сторону сужения сосудов, ишемии, отека тканей и прокоагулянтного состояния. Параллельно с нарушением коагуляции у пациентов с COVID-19 доказана усиленная продукция провоспалительных цитокинов (CRP, ферритин, IL-2, IL6, IL-7, IL-10, IP-10, TNF- α и др.), хотя причина этого цитокинового шторма еще окончательно не выяснена. Экспрессия цитокинов, вызванная SARS-CoV-2, провоцирует и потенцирует начало мощной системной воспалительной реакции, что приводит к активации каскада коагуляции, который вызывает состояние гиперкоагуляции. Остается дискуссионным вопрос о возможности запуска каскада коагуляции вирусом напрямую или это является результатом местного или системного воспаления. Тесная патогенетическая и корреляционная связь между тромбозом и воспалением, по данным большинства исследователей, может служить основой и следствием развития системных осложнений [5].

Развитие венозных и артериальных тромбо- тических нарушений регистрируется более чем

у 30 % пациентов с COVID-19, наиболее распространены венозные тромбоэмболические нарушения (27 %) [13]. При этом в зависимости от тяжести течения COVID-19 и вирусной нагрузки возрастает риск коагулопатии, развитие тромботических осложнений возможно даже на поздних стадиях заболевания или при раннем выздоровлении. Самая частая картина коагулопатии, наблюдаемая у госпитализированных пациентов с COVID-19, характеризуется повышением уровней фибриногена и D-димера, что коррелирует с параллельным ростом маркеров воспаления.

Несмотря на тот факт, что ПФ считается разновидностью окклюзии центральной вены сетчатки, встречающейся у молодых и здоровых пациентов, его клиника коренным образом отличается от истинной окклюзии центральной вены сетчатки. При типичной ОЦВС венозный тромбоз возникает из-за сдавления атеросклеротической бляшкой центральной артерии сетчатки над центральной веной. В развитии же ПФ принято выделять два механизма, лежащих в основе его патогенеза. Первый заключается в сужении просвета вены, обусловленном прямым воздействием вирусных агентов и иммунных комплексов. При этом растворимые комплексы «антиген — антитела» могут захватываться эластической мембраной артерий или базальной мембраной вен с активацией каскада комплемента и мобилизацией Т-лимфоцитов и прямым цитотоксическим действием. Второй механизм заключается в опосредованном повреждении эндотелия, в основе которого лежит вызванная вирусной инфекцией экспрессия белков теплового шока и аутоантител. Описанные выше механизмы могут дополнительно отягощаться компрессией вен

отечной тканью ДЗН, что может сопровождаться нарушением венозного оттока с формированием турбулентного тока крови, появлением сил бокового сдвига и нарушением целостности эндотелиального слоя [11].

Обычно клиническое течение ПФ протекает без стойкой потери зрения, а спонтанное улучшение является частым явлением. Следует отметить, что многие авторы обращают внимание на относительную доброкачественность течения заболевания без всякой специфической терапии и хорошую восприимчивость к лечению глюкокортикостероидами [14]. Достаточно редко, в тяжелых случаях, болезнь может осложниться развитием полной ОВС, сопровождающейся нарушением капиллярной перфузии и значительным снижением зрения, в данном случае отмечается плохой прогноз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПФ как осложнение SARS-CoV-2 — одно из проявлений системной коагулопатии, в основе которой лежит воспаление, эндотелиит, гиперкоагуляция, венозный застой и ишемия. Поскольку литературные данные по глазным проявлениям COVID-19 у человека немногочисленны, представленный клинический случай подчеркивает необходимость дальнейшего изучения возможных осложнений и механизмов их развития. Необходимость полного клинического обследования органа зрения у пациентов с риском развития тромботических осложнений является гарантом своевременной ранней диагностики и начала патогенетической терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 14 June 2021. URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-14-june-2021>.
2. Harapan H., Itoh N., Yufika A. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a literature review // J. Infect. Public Health. 2020. Vol. 13 (5). P. 667–673. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.03.019.
3. Margallo L.N., Diaz M., Lim P.P. 2019 novel coronavirus pandemic: what do we know? // S.D. Med. 2020. Vol. 73 (6). P. 262–264. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32580258/>.
4. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D. et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: impli-

cations for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review // J. Am. Coll. Cardiol. 2020. Vol. 75 (23). P. 2950–2973. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.

5. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // Thromb. Res. 2020. Vol. 191. P. 145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
6. Майчук Д.Ю., Атлас С.Н., Лошкарева А.О. Глазные проявления коронавирусной инфекции COVID-19 (клиническое наблюдение) // Вестник офтальмологии. 2020. Т. 136, № 4. С. 118–123. DOI: 10.17116/oftalma2020136041118.
7. Илларионова А.Р., Потапова О.М., Косарева О.А., Кузнецова Ю.Р. Частота ретинальных изменений у пациентов, перенесших заболевание COVID-19: обсервационное исследование // Сеченовский вестник. 2020. Т. 11, № 2. С. 40–49. DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.40-49.
8. 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. Vol. 43 (3). P. 211–212. DOI: 10.1016/j.clae.2020.04.010.
9. Insausti-García A., Reche-Sainz J.A., Ruiz-Arranz C., Vázquez A.L., Ferro-Osuna M. Papillophlebitis in a COVID-19 patient: Inflammation and hypercoagulable state // Eur. J. Ophthalmol. 2020. DOI: 10.1177/1120672120947591.
10. Hart C.D., Sanders M.D., Miller S.J. Benign Retinal Vasculitis. Clinical and fluorescein angiographic study // Br. J. Ophthalmol. 1971. Vol. 55 (11). P. 721–733. DOI: 10.1136/bjo.55.11.721.
11. Hayreh S.S. Optic disc vasculitis // Br. J. Ophthalmol. 1972. Vol. 56 (9). P. 652–670. DOI: 10.1136/bjo.56.9.652.
12. Yoshizawa C., Saito W., Kase M., Ishida S. Clinical features of central retinal vein occlusion with inflammatory etiology // Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila). 2012. Vol. 1 (5). P. 270–276. DOI: 10.1097/APO.0b013e318266de04.
13. Becker R.C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy // J. Thromb. Thrombolysis. 2020. Vol. 50 (1). P. 54–67. DOI: 10.1007/s11239-020-02134-3.
14. Wu P., Duan F., Luo C. et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China // JAMA Ophthalmol. 2020. Vol. 138 (5). P. 575–578. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291.

Поступила 30.06.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Никулич Ида Фаритовна — ассистент кафедры офтальмологии педиатрического факультета ФГБОУ

ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-офтальмолог отделения офтальмологии ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».

Фурсова Анжелла Жановна — д-р мед. наук, заведующий кафедрой офтальмологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава Рос-

сии, заведующий офтальмологическим отделением ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».

Образец цитирования: Никулич И.Ф., Фурсова А.Ж. Папиллофлебит как осложнение SARS-CoV-2 // Сиб. мед. вестн. 2021. № 4. С. 3–11. DOI: 10.31549/2541-8289-2021-4-3-11.