

DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2020-3-70-79>
УДК 578.834.1

Коронавирусная инфекция (COVID-19): офтальмологические проблемы. Обзор литературы

О.Н. Онуфрийчук¹, И.Р. Газизова², Б.Э. Малюгин^{3, 4}, А.В. Куроедов^{5, 6}

¹ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Пушкин, Санкт-Петербург;

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург;

³ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;

⁵ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, Москва;

⁶ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕФЕРАТ

Объявленная ВОЗ пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), несмотря на большое количество информации, остается недостаточно изученной. Продолжаются дискуссии о возможности передачи инфекции через глаз, о способах защиты медицинского персонала и пациентов, клинических проявлениях, методах диагностики, профилактики и лечения, организации офтальмологической

медицинской помощи в условиях эпидемиологических ограничений. Предлагаемый обзор литературы является попыткой представить новые данные по проблеме COVID-19 в офтальмологии.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, глазные проявления, защита глаз, оказание офтальмологической помощи. ■

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в отношении содержания настоящего обзора.

Офтальмохирургия. 2020;3: 70–79.

ABSTRACT

Coronavirus Infection (COVID-19): Ophthalmic Problems. Literature Review

O.N. Onufriichuk¹, I.R. Gazizova², B.E. Malyugin^{3, 4}, A.V. Kuroyedov^{5, 6}

¹G. Turner National Medical Research Centre for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Pushkin, Saint-Petersburg;

²Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg;

³S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow;

⁴A. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow;

⁵P. Mandryka Central Clinical Hospital, Moscow;

⁶N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Despite the large amount of information, the WHO-announced pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19) remains poorly understood. Discussions are continuing about the possibility of transmission of the infection through the eye, about methods of protecting medical personnel and patients, clinical manifestations, methods of diagnosis, prevention and treatment, and organization of ophthalmic medical care under epidemiological restrictions. The proposed literature

review is an attempt to provide new data on the problem of COVID-19 in ophthalmology.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, ocular manifestations, eye protection, ophthalmic care. ■

No author has a financial or proprietary interest in the contents of the present review.

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2020;3: 70–79.

Для корреспонденции:

Газизова Ильмира Рифовна, д-р мед. наук,
заведующая отделением

ORCID ID: 0000-0003-4611-9931

E-mail: ilmiraufa88@gmail.com



АКТУАЛЬНОСТЬ

Вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в мире поставила много вопросов перед медицинской наукой и практикой, в том числе перед офтальмологией. Особенности клинического течения болезни с большим количеством тяжелых случаев и недоступность плановой медицинской помощи в условиях пандемии привели к недостаточно полному охвату пациентов с COVID-19 и всего населения офтальмологической помощью и недостаточному объему помощи. Следствием является малая изученность проблемы COVID-19 в офтальмологии, отсутствие полного понимания глазного пути передачи SARS-CoV-2, глазных проявлений, эффективных методов защиты, профилактики, диагностики, лечения заболевания, организации офтальмологической помощи в условиях эпидемии.

Коронавирус SARS-CoV-2

Коронавирусы представляют собой одноцепочечные оболочечные РНК-вирусы. Часть из них считается человеческими (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 и HCoV-NKU1), они могут вызывать инфекции верхних дыхательных путей и простудные заболевания. Некоторые из коронавирусов имеют животное происхождение (SARS-CoV 2002, MERS-CoV 2012, 2019-nCoV/SARS-CoV-2), они также способны поражать человека и приводить к острой дыхательной недостаточности [1–3]. SARS-CoV-2 настолько стремительно захватил весь мир, что Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. объявила пандемию. Полногеномное секвенирование и биоинформационный анализ вируса обнаружили наличие у него типичных признаков, указывающих на принадлежность к семейству коронавирусов и филогенетической линии 2В бета-коронавирусов. Геномные последовательности SARS-CoV-2 и других бета-коронави-

русов на 96% совпадают с SARS-подобным штаммом коронавируса летучей мыши BatCoV-RaTG13.

В организм человека вирус SARS-CoV-2 попадает чаще всего воздушно-капельным или прямым путем при тесном контакте с зараженным человеком или объектом [4, 5]. На поверхности клеток эпителия дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта шиповидный S-белок оболочки вируса связывается с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2) с последующим развитием цитопатических реакций, лежащих в основе клинических проявлений COVID-19 или бессимптомного течения [3, 4, 6–8].

Клетки глазной поверхности, включая конъюнктиву, могут быть восприимчивыми к SARS-CoV-2 и служить входным порталом и резервуаром передачи вируса от человека к человеку. Во всех образцах, полученных из глаз посмертно, во время операций или рефракционной хирургии, иммуногистохимически выявлена экспрессия ACE2 (рецептор SARS-CoV-2) и TMPRSS2 (фермент, активирующий SARS-CoV-2) в конъюнктиве, лимбе и роговице, особенно в эпителии и substantia propria [9].

R.D. Jiang и соавт. (2020) предложили трансгенную (HFH4-hACE2) модель COVID-19 у мыши C3B6. У зараженных мышей развивалась типичная интерстициальная пневмония и патология, сходная с пациентами COVID-19. Количественная оценка вируса выявила основным очагом инфекции легкие, также вирусная РНК у некоторых мышей была обнаружена в глазу, сердце и мозге. Вирус, идентичный полногеномной последовательности SARS-CoV-2, удалось выделить из инфицированных тканей легких и головного мозга. По мнению авторов, мышь hACE2 может быть ценной моделью для тестирования потенциальных вакцин и терапевтических средств для профилактики тяжелой пневмонии [10].

Для диагностики SARS-CoV-2 применяют метод полимеразной

цепной реакции реального времени с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Первый подтвержденный случай пан-бета-коронавируса удалось получить в образце промывных вод бронхов пациента с COVID-19 [6]. Тестирование на ген RdRp (РНК-зависимой РНК-полимеразы/РНК-репликазы) и варибельного гена S белка 2019-nCoV проводят с помощью специального набора для RT-PCR [11]. Определение специфических иммуноглобулинов IgM и IgG в сыворотке крови позволяет дифференцировать активную фазу и уже перенесенную инфекцию.

Китайские ученые X. Wang и соавт. (2020) разработали и предложили альтернативный метод обнаружения вируса, вызывающего COVID-19, основанный на обнаружении нуклеиновой кислоты вируса и отличающийся портиративностью, простотой, чувствительностью и специфичностью. Метод CRISPR/Cas12a-NER является простым и надежным методом диагностики на месте, подходит для использования в больницах или других местах, положительный результат теста виден визуально по флюоресценции образца и требует всего 45 мин времени. Исследования подтвердили 100% согласие нового метода с методом ОТ-ПЦР (qPCR): коэффициент карра (κ) равен 1,0 (p<0,001) [12].

P. Moitra и соавт. (2020) сообщили о разработке экспресс-метода определения SARS-CoV-2 с получением результата уже через 10 мин, что может представлять интерес, в том числе для офтальмологов. Метод представляет собой колориметрический анализ на основе наночастиц золота (AuNPs), покрытых соответствующим образом разработанными тиол-модифицированными антисмысловыми олигонуклеотидами (ASOs), специфичными для N-гена (нуклеокапсидного фосфопротеина) SARS-CoV-2. При взаимодействии с РНК SARS-CoV-2 происходит изменение поверхностного плазмонного резонанса агломерата. Добавление РНКазы N в присутствии агломерата на основе AuNPs приво-

дит к расщеплению нити РНК гибрида РНК-ДНК, что визуально проявляется образованием видимого осадка. Предел обнаружения метода составляет 0,18 нг/мкл вирусной нагрузки SARS-CoV-2 [13].

R.S. Grajewski и соавт. (2020) при исследовании конъюнктивы 8 человек на наличие ACE2 методом обработки моноклональными антителами мыши против ACE2 человека и иммуногистохимии во всех образцах выявили иммунопозитивность в эпителии, которая отсутствовала в строме роговицы. Здоровых было 37,5% исследуемых, средний возраст их составлял 56 лет (от 8 нед. до 78 лет). Половина исследуемых принимала ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов АПФ-II по поводу артериальной гипертензии, но никаких различий экспрессии ACE2 ни в одном случае не было выявлено, возможно в связи с малой выборкой [14].

Глазной путь передачи

Выяснение возможности и механизма передачи SARS-CoV-2 через слизистую оболочку поверхности глаза имеет важное практическое значение не только для офтальмологии, но также для эпидемиологии и других наук. Имеющиеся сообщения о случаях заражения через глаз и заболевания COVID-19, с одной стороны, говорят о серьезности проблемы, с другой – они недостаточны для серьезных выводов с точки зрения доказательной медицины в связи с немногочисленностью и противоречивостью данных.

О возможности развития коронавирусного конъюнктивита у людей было известно еще в 2004 г.: у ребенка с бронхолитом и конъюнктивитом был выделен HCoV-NL63 [15]. В 2005 г. сообщалось о конъюнктивите у 3 (16,7%) из 18 детей с респираторной инфекцией, у которых мазки из носа дали положительный результат на HCoV-NL63 [16].

В проведенном в Сингапуре исследовании слезной жидкости 36 пациентов с подозрением на SARS в течение 12 дней методом ПЦР

(Loon S.C. и соавт., 2004) SARS подтвердился серологически у 8 (22,2%) пациентов, из них положительный результат ПЦР слезы оказался только у 3 (37,5%). Все образцы слезной жидкости были взяты на ранней стадии, а процедура забора слезной жидкости оказалась простой и легко воспроизводимой [17].

Пути проникновения SARS-CoV в слезную жидкость до конца не выяснены [3]. Возможны воздушно-капельный, восходящий (из верхних дыхательных путей через носослезный проток) и гематогенный (из слезной железы) пути.

Исследование мазков из носоглотки, кала, слезы и конъюнктивы (ПЦР на SARS-CoV) 20 пациентов с SARS (Chan W.M. и соавт., 2004), из них 17 с подтвержденным диагнозом, дало положительный результат только в мазках из носоглотки и кала у 5 (29,4%) из 17 пациентов. При этом во всех случаях результаты ОТ-ПЦР и исследования образцов слезы и конъюнктивы культуральным методом были отрицательными, что трудно объяснить. Возможно, причиной ложноотрицательного результата могла быть недостаточная чувствительность из-за небольшого количества образцов, не исключено, что вирус и его генетический материал выявляются в слезе только в течение короткого периода болезни или вирус в слезе отсутствует. По мнению авторов, проводить скрининг на наличие вируса в слезной жидкости или мазках из конъюнктивы нецелесообразно [18].

Новые факты во время эпидемии коронавирусной инфекции 2019 г. снова вызвали интерес к проблеме. Специалист по пневмонии Guangfa Wang после осмотра пациента с дыхательной недостаточностью в городе Ухань в январе 2020 г. заболел конъюнктивитом, позже у него был выявлен положительный результат теста на SARS-CoV-2, на основании чего сделан вывод о возможном альтернативном пути передачи вируса через глаз [19]. Тогда же и там же заболел COVID-19 и умер после осмотра пациента с глаукомой офталь-

молог Wenliang Li [20]. Первые работы о возможности проникновения SARS-CoV-2 через поверхность глаза были опубликованы в феврале (The Lancet) и марте (British Journal of Ophthalmology) 2020 г. [21, 22].

Исследований по COVID-19 по понятным причинам немного, но по мере развития пандемии их количество увеличивается. Проспективное интервенционное исследование (Xia J. и соавт., 2020) в Чжэцзяне (Китай) дважды собранной слезной жидкости, мазков с конъюнктивы и образцов слюны у каждого из 30 пациентов с COVID-19 с интервалом 2–3 дня дало положительный результат ОТ-ПЦР только в 2 (3,3%) образцах от пациента с конъюнктивитом, результаты всех остальных образцов были отрицательными. При этом 55 (91,7%) из 60 образцов слюны дали положительные результаты. По мнению авторов, несмотря на малую вероятность присутствия вируса в слезе и конъюнктиве, путь передачи через конъюнктиву нельзя исключить [23].

Поражения глаз при COVID-19

Известно, что тяжесть COVID-19 определяется выраженностью цитокинового шторма. Ученые изучили 48 цитокинов у 53 пациентов со средним и тяжелым течением COVID-19 и полученные результаты соотнесли с лабораторными тестами, клиническими характеристиками и вирусными нагрузками. Обнаружили заметное увеличение 14 типов цитокинов по сравнению со здоровыми лицами группы контроля. Стабильно высокие уровни 3 из них (CXCL10, CCL7 и антагонист рецептора IL-1) были связаны с повышенной вирусной нагрузкой, потерей функции легких, повреждением легких и летальным исходом. Эти данные дают ключевые сведения об иммунопатологии COVID-19 и представляют новые возможности для прогнозирования и терапии, в том числе пациентов с заболеваниями глаз [24].

Анализ на вирусную культуру и ОТ-ПЦР 64 образцов слезной жид-

кости, собранных одновременно с мазками из носоглотки у 17 пациентов с COVID-19 через 3 и 20 дней после появления начальных симптомов, не выявило SARS-CoV-2 [25]. Глазные симптомы в виде покраснения конъюнктивы и хемоза наблюдались только у одного обследуемого. С чем связан отрицательный результат – с отсутствием активного конъюнктивита во время сбора образцов, небольшим количеством образцов конъюнктивы и слезы или сбором образцов через 2–3 нед. после появления симптомов при ослаблении вирусной нагрузки, не выяснено [26]. Обследование 1099 пациентов с проявлениями COVID-19 в Китае выявило клинические признаки конъюнктивита только у 9 (0,8%) из них, в том числе у 5 (0,5%) с умеренным и 4 (0,3%) с тяжелым течением заболевания [27]. В другом исследовании 38 пациентов с COVID-19 положительные результаты ОТ-ПЦР-мазков из носоглотки на SARS-CoV-2 выявлены у 28 (73,7%) из них, но только у 2 (5,3%) были положительные ОТ-ПЦР-мазки из конъюнктивы. При этом у 12 (31,6%) пациентов имелись проявления конъюнктивита в виде гиперемии, хемоза и слезотечения. У 92% из них были положительные на SARS-CoV-2 мазки из носоглотки, половина находилась в тяжелой стадии заболевания [28]. По некоторым данным, SARS-CoV-2 проникает в клетки путем связывания его S-белка с ACE2 респираторного и легочного эпителия, а заражение через конъюнктиву и эпителий роговицы маловероятно, поскольку ACE2 в них не экспрессируется, хотя выявлена его экспрессия в пигментном эпителии сетчатки [29]. Вероятно, вирус попадает в слезу воздушно-капельным путем и затем через носослезный канал проникает в дыхательные пути.

По мнению D.M. Dockery и соавт. (2020), данные о поражении глаз при COVID-19 занижены, так как врачи скорой помощи и стационаров, как правило, не обращают внимание и не фиксируют глазные симптомы, которые на фоне обще-

го состояния пациента кажутся незначительными [30]. При обследовании 67 пациентов с COVID-19 и с подозрением на COVID-19 в городе Ухань положительный тест на вирус мазков с конъюнктивы обнаружен в 4,5%, при этом никаких проявлений со стороны глаз не было. У 1 (1,5%) пациента первым проявлением заболевания был конъюнктивит, при этом мазок из конъюнктивы оказался отрицательным [31]. Другое моноцентровое поперечное исследование в Шанхае показало аналогичные результаты. Из 72 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 у 2 (2,8%) были явления конъюнктивита и у 2 (2,8%) – положительные ОТ-ПЦР-мазки с конъюнктивы без клинических проявлений [32].

В Шэньчжэне (Китай) описан случай двустороннего покраснения глаз с ощущением инородного тела и слезотечением без затуманивания зрения у пациента на 13-й день после появления системных симптомов COVID-19. Биомикроскопически наблюдались двусторонняя умеренная конъюнктивальная инъекция, водянистое отделяемое, фолликулы нижней складки, пальпировались нежные предушные лимфатические узлы как при остром вирусном конъюнктивите. Результаты ОТ-ПЦР на SARS-CoV-2 мазков с конъюнктивы на 13, 14 и 17-й день были положительными, но в более низкой концентрации, чем респираторные образцы. Пациента лечили глазными каплями рибавирина, глазные симптомы разрешились к 19-му дню болезни [33].

Аналогичный случай описан в Риме (Италия): у пациентки с подтвержденным COVID-19 наблюдались двусторонний конъюнктивит, кашель, боли в горле и насморк. Мазки с конъюнктивы на SARS-CoV-2 ОТ-ПЦР были положительные. Мазки брали с 3-го дня госпитализации и почти ежедневно повторяли до 27-го дня. Конъюнктивит разрешился на 20-й день, но вирусная РНК обнаруживалась до 21-го дня, кроме того, мазок с конъюнктивы был по-

ложительным и на 27-й день, хотя SARS-CoV-2 несколько дней в мазках из носоглотки перестал обнаруживаться, который был через несколько дней после того, как не был обнаружен носоглоточным мазком. Авторы пришли к выводу, что слеза может быть потенциальным источником инфекции на ранних стадиях заболевания и конъюнктивита может поддерживать вирусную репликацию в течение длительного периода времени [34].

Y. Hu и соавт. (2020) обнаружили РНК SARS-CoV-2 в слезе пациента с обструкцией общего слезного протока. Использовали методы рутинного обследования, ПЦР и секвенирование «нового поколения» (NGS) мазков из носоглотки и конъюнктивы. Мазки из носоглотки оказались положительными в течение 22 дней, а мазки из конъюнктивы продолжали оставаться положительными еще 2 нед. после того, как мазки из носоглотки стали отрицательными, т.е. на протяжении 36 дней. Низкий уровень лимфоцитов и высокий уровень IL-6 сохранялись почти 4 нед., а затем почти нормализовались. Метод NGS подтвердил наличие нуклеиновых кислот вирусов SARS-CoV-2, HSV1 и HHV6B. Выявлено, что генетический локус ABCB1 (3435T>C) rs1045642 принадлежит к типу CC. В результате сделан вывод о том, что эффективность терапии лопинавиром/ритонавиром, вероятнее всего, будет значительно снижена. Проточная цитометрия в субпопуляциях лимфоцитов показала, что на клетки PD-1+ CD95+ приходится 94,8% подмножества CD3+ CD8+ Т и 94,8% подмножества CD3+ TCRγδ+ Т. Авторы предлагают продолжить исследования с большим количеством образцов от пациентов с COVID-19, особенно с ослабленным иммунитетом, глазными симптомами и глазными заболеваниями в анамнезе [35].

Хотя считается, что при COVID-19 развивается типичный фолликулярный конъюнктивит, L. Chen и соавт. (2020) при обследовании 534 пациентов с COVID-19 выявили конъюнктивальную гиперемию в 4,7%, у 12%

из них это был самый ранний клинический признак. Гиперемия сохранялась в течение приблизительно 5 дней и с интервалом 2–10 дней ассоциировалась с симптомами «сухого глаза» (21%), затуманиванием зрения (13%) и ощущением инородного тела (12%). У большинства пациентов глазные жалобы сочетались с лихорадкой и респираторными симптомами, включая сухой кашель и одышку. Авторы не дают утвердительного ответа на вопрос, возможно ли заражение через слезу от пациента с подтвержденным COVID-19 без признаков конъюнктивита [36].

Меры профилактики

Проникновение коронавируса в организм через конъюнктиву маловероятно, но полностью исключить этот путь нельзя. Поскольку офтальмологи и другие медицинские работники во время обследования находятся в непосредственной близости от пациентов, возможно попадание выдыхаемого воздуха с каплями слюны на лицо и в глаза, поэтому использование защитных очков целесообразно и необходимо [23]. Инфекция может передаваться при аппланационной тонометрии Гольдмана, установке контактных линз, использовании оправы для очков. Поэтому медицинские работники должны обязательно использовать средства индивидуальной защиты (СИЗ) (маска, халат, перчатки, защитные очки/маска для лица) при обследовании и лечении пациентов с SARS [17].

Социальная изоляция и индивидуальная защита чрезвычайно важны для предотвращения распространения инфекции. Содержащие вирус аэрозольные частицы, попадающие в окружающую среду при чихании, кашле и выдохе, могут попасть в рот, на слизистую оболочку носа и конъюнктиву. По рекомендации ВОЗ, все работники здравоохранения, находящиеся в контакте с пациентом, подозрительным на COVID-19, должны защищать свои глаза, рот и нос защитными очками, масками, фильтрующими масками (N95, FFP2, FFP3) и экраном для защиты лица [4].

Министерство здравоохранения РФ издало и постоянно обновляет «Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции», уже издана 7-я версия [37].

По данным G.D. Seitzman и T. Doan (2020), на сферу здравоохранения приходится 11% заражений коронавирусом, главным образом воздушно-капельным путем [26]. При осмотре с помощью щелевой лампы и других способах офтальмологической визуализации вследствие более тесного контакта лицом к лицу риск заражения значительно возрастает, поскольку концентрация вирусов особенно высока в полости носа. Поскольку SARS-CoV-2 может выживать в воздухе не менее 3 ч [38], не рекомендуется разговаривать во время осмотра с использованием щелевой лампы и максимально сокращать время исследования.

В руководствах Американской академии офтальмологии, обзоре Т.Н.Т. Lai и соавт. (2020) приведен опыт инфекционного контроля в офтальмологии во время пандемии COVID-19 [20, 39]. Рекомендовано обследовать пациентов только в чрезвычайных обстоятельствах с обязательным контролем на SARS-CoV-2 до офтальмологического обследования (лихорадка или симптомы инфекции дыхательных путей, недавние поездки, контакты с людьми по роду занятий, например, медицинский работник, контакт с больным COVID-19, наличие характерных симптомов в семье). Рекомендовано откладывать прием подозреваемых на COVID-19 на не менее 14 дней, рассматривать всех пациентов с конъюнктивитом как заразных носителей инфекции.

Российским глаукомным обществом и Обществом офтальмологов России была создана специальная памятка по оказанию офтальмологической помощи в условиях пандемии COVID-19, а также проведены специальные лекции [40].

Таким образом, проведение офтальмологического обследования в

непосредственной близости с пациентом или требующее физического контакта с ним представляет высокий риск передачи SARS-CoV-2. Поэтому все обследования, такие как офтальмоскопия, биомикроскопия, оптическая коррекция, не должны выполняться без СИЗ врача. Все приборы и инструменты, контактирующие с поверхностью глаза, должны постоянно дезинфицироваться. Все поверхности внутри и снаружи кабинета, в том числе ручки двери, кнопки звонка или лифта, к которым могли прикасаться пациенты, также требуют регулярной дезинфекции. Необходимо уменьшить количество пациентов на приеме, за исключением экстренных случаев, которые нельзя отложить. Чрезвычайно важно обучение пациентов предотвращению передачи инфекции через глазную поверхность: не тереть глаза, избегать любого контакта немытых рук с глазами. Следует строго соблюдать правила гигиены, особенно при пользовании контактными линзами, желательно временно отказаться от линз и перейти на очки.

В настоящее время в доступной литературе практически нет данных о специфическом лечении конъюнктивитов, вызванных новой коронавирусной инфекцией. Можно предположить, что для комплексной неспецифической инстилляционной терапии вирусных конъюнктивитов можно использовать препараты с иммуномодулирующей и противовирусной активностью [41, 42]. Очевидно, что предпочтительным является использование индивидуально подписанного флакона глазных капель или применение препаратов в специальной упаковке (монодозы).

О. Shmueli и соавт. (2020) предложили стратегию безопасности выполнения интравитреальных инъекций (ИВИ) в период пандемии COVID-19, включающую перенос инъекций на более поздний срок, усиленный инфекционный контроль в клинике и безопасное выполнение инъекций. ИВИ можно отложить у пациентов с подтвержденным или подозрительным COVID-19,

находящихся на изоляции или прибывших из опасного региона, при диабетическом макулярном отеке или окклюзией ретинальной венозной ветви с минимальным макулярным отеком по ОКТ. Инфекционный контроль предполагает дистанцирование во времени и пространстве, санитарно-эпидемиологический режим, СИЗ, дезинфекцию, оказание помощи пациентам с конъюнктивитом или гриппоподобными симптомами в отдельном помещении с полным соблюдением мер защиты. Безопасность инъекций обеспечивается минимизацией всех рисков, разговоров, времени, предпочтительным выполнением инъекций в оба глаза по показаниям [43].

G. Corradetti и соавт. (2020) опубликовали свой опыт организации оказания помощи при неоваскулярной ВМД в глазном центре Doheny-UCLA (США) в условиях пандемии. Всех пациентов предварительно опрашивают по телефону для стратификации низкого, умеренного или высокого риска инфицирования COVID-19. В случае низкого или умеренного риска COVID-19 пациенты, нуждающиеся в оценке сетчатки глаза, могут быть госпитализированы в клинику с соблюдением всех мер предосторожности. COVID-положительные пациенты, пациенты с симптомами заболевания или из группы с высоким риском могут быть приняты, если врач считает это срочным, но только в отдельном помещении клиники с соблюдением максимальных мер предосторожности. Например, пациенты с подозрением на отслойку сетчатки или со значительной потерей зрения [44].

При решении вопроса использования амниотической мембраны от инфицированного SARS-CoV-2 донора T.L.M. Yeung и соавт. (2020) рекомендуют ориентироваться на отсутствие эпидемиологического анамнеза и клинических проявлений, отрицательный результат исследования образцов мокроты из глубоких отделов горла на ОТ-ПЦП SARS-CoV-2 с использованием анализа гена E за 3 дня до факультативного кесаре-

ва сечения. Но, поскольку возможность вертикальной передачи вируса и его выживаемости в криоконсервированных амниотических мембранах недостаточно изучена, Глобальный альянс Ассоциации глазных банков рекомендует воздерживаться от использования тканей от подтвержденных или подозреваемых по COVID-19 доноров [45].

D. Veritti и соавт. (2020) рассматривают меры профилактики и инфекционного контроля в офтальмологии во время вспышки COVID-19 на основе опыта Италии. Предлагается 3 стратегии: 1) предотвращение нозокомиальных путей передачи инфекции; 2) обеспечение надлежащего ухода за пациентами с прогрессирующими глазными заболеваниями; 3) преобразование больницы регулярного ухода за пациентами с осложнениями COVID-19. Большинство предлагаемых мер поддержаны Американской академией офтальмологии (AAO), Королевским офтальмологическим колледжем (RCOphth), Итальянским офтальмологическим обществом и Итальянской ассоциацией офтальмологов [46].

По мнению S.W. McPherson и соавт. (2020), прием препаратов цинка может являться одной из мер профилактики COVID-19. Известно, что в основе механизма вирусной инфекции SARS-CoV-2 лежит взаимодействие между S-белком вируса и пептидазным доменом ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). Гипотеза о возможном ингибирующем эффекте цинка на ACE2 основана на том, что ACE2 представляет собой интегральный мембранный белок I типа, характеризующийся цинксвязывающим доменом HEXXH + E. Поскольку в организме цинк является металлопептидазой, то он, вероятно, может ингибировать взаимодействие между белком SARS-CoV-2 S и ACE2. По некоторым данным, цинк может ингибировать взаимодействие между белком SARS-CoV-2 S и ACE2. Эффект дозозависимый и проявляется с концентрации от 10 мкМ. Имеются свидетельства

эффективности цинковых леденцов при риновирусной инфекции и, возможно, гриппе, особенно в дозе, превышающей 75 мг цинка в день, за счет улучшения функции иммунных клеток [47–49].

Учитывая неясную частоту поражения конъюнктивы и подтвержденное наличие SARS-CoV-2 на поверхности глаза, защита глаз медицинских работников (защитные очки/маска) и другие соответствующие СИЗ являются обязательными, независимо от использования контактных линз или корректирующих очков. Широкой публике рекомендовано вместо контактных линз пользоваться очками, поскольку они могут быть дополнительным физическим барьером для аэрозольных частиц, которые потенциально могут попасть в глаза. Имеются обоснованные предположения, что на поверхности контактных линз из полиметилакрилата и/или силикона и их производных, а также контейнеров для хранения линз возможно сохранение вируса в течение нескольких часов и даже дней. Также защитные меры медицинских работников, обслуживающих пациентов с конъюнктивитом и подозрением на COVID-19, должны включать защиту рта, носа и глаз с помощью хирургических масок (или масок N95) и защитных очков либо защитных экранов для лица. Необходимо использование прикрепленных к щелевой лампе и другим приборам дыхательных щитков и дезинфекция после осмотра каждого пациента, поскольку SARS-CoV-2 на поверхности некоторых материалов может сохраняться несколько дней [50]. Подобные меры предложены D. Tognetto и соавт. (2020) по опыту больницы скорой помощи для больных COVID-19 на северо-востоке Италии [51].

Международное общество УЗИ в акушерстве и гинекологии (ISUOG) также разработало меры профилактики заражения COVID-19 при проведении УЗИ, одобренные профессиональными организациями многих стран (Австралии, Великобритании, Италии). Защитные очки или

маска для лица в обязательном порядке рекомендуются при обследовании пациентов без симптомов или COVID-19-позитивных, а также подозрительных/вероятных/подтвержденных COVID-19 или там, где есть широко распространенная передача инфекции [52].

Огромной проблемой в условиях пандемии становится работа глазных банков. S. Chaurasia и соавт. (2020) на основе опыта Индии рекомендуют крайне ответственно относиться к забору, обработке, хранению и использованию тканей глаза, поскольку риск передачи вируса при заборе и работе с материалом не исключен, возможность заражения через трансплантируемую ткань пока также не исключена [53]. По мнению T. Vayouod и соавт. (2020), принимая во внимание отсутствие в настоящее время надежных тестов для выявления SARS-CoV-2 в посмертных тканях, для исключения любой возможности передачи вируса при трансплантации следует воздержаться от трансплантации донорских тканей, полученных в период пандемии COVID-19, даже с неподтвержденным диагнозом [54].

S. Waikar и A. Oli (2020) сообщили о блокирующем действии консерванта бензалкония хлорида (БАХ) на вирус SARS-CoV-2 и другие вирусы. Причем его очень высокая эффективность против большого количества вирусов проявляется уже при концентрации всего 0,02%. По мнению авторов, использование в профилактических целях глазных капель, содержащих БАХ, может способствовать снижению вирусной нагрузки на поверхности глаза. Для усиления эффекта можно использовать глазные капли, приготовленные разведением 1 мл 5% Бетадина в 4 мл лубриканта, содержащего БАХ. Известно повышение вируцидной активности эпителиальных клеток за счет увеличения концентрации внутриклеточного гипохлорита натрия. Поэтому промывание глаз физиологическим раствором или закапывание 5% раствора хлорида натрия может уменьшить ко-

лонизацию вируса и его концентрацию в слезе. Известно о применении глазных капель 0,03% хлорокина для лечения синдрома «сухого глаза» и известно об эффективности хлорокина при COVID-19. Исходя из этого можно предположить, что применение хлорокина в виде глазных капель при COVID-19 также может быть эффективным [55].

Имеются сообщения (Shetty R. и соавт., 2020) о возможности модуляции факторов, способствующих проникновению SARS-CoV-2 через поверхность глаза путем инстилляции 3% глазных капель трегалозы 3% 4–6 раз в день. Трегалоза представляет собой дисахарид растительного происхождения, входит в состав некоторых глазных капель, используемых при синдроме «сухого глаза», обеспечивает безопасность и поддержание слезной пленки до 4 ч. Кроме того, известна способность трегалозы модулировать аутофагию и оказывать противовирусное действие путем уменьшения экспрессии поверхностных белков клетки хозяина, отвечающих за прикрепление вируса к клетке, снижения активности катепсина и индукции интерферонов типа 1, облегчающих лизосомальную дегградацию внутриклеточных вирусов [56].

A. Jeong и M. Sagong (2020) разработали алгоритм офтальмологической помощи в условиях COVID-19 при необходимости терапии и хирургии заболеваний сетчатки и роговицы, глаукомы, окулопластики, нейроофтальмологического косоглазия в зависимости от низкого, среднего и высокого риска инфицирования. При глаукоме в группе низкого риска рекомендуется прием по поводу рутинного измерения внутриглазного давления (ВГД), рутинного исследования полей зрения, офтальмогипертензии, стабильной глаукомы без прогрессирования в течение 2 лет, плановые хирургические вмешательства могут быть отложены на основе оценки риска. В группе среднего риска – случаи, необходимые для замены лекарства для достижения адекватного уров-

ня ВГД и рутинного послеоперационного наблюдения. В группе высокого риска – острая закрытоугольная глаукома, ВГД > 30 мм рт.ст. при увеитах или неоваскулярной глаукоме, высокий риск потери зрения в течение нескольких дней, хирургия глаукомы при невозможности медикаментозной нормализации ВГД [57].

P. Cogazza и соавт. (2020) предложили алгоритм действий клиники для пациентов с ретиальной патологией в условиях пандемии. За период ограничения 23.03–03.05.2020 по сравнению с аналогичным периодом 2019 г. в 4,6 раза (до 17 в день) уменьшилось количество очных консультаций, в 1,9 раза – количество ИВИ (89,41%), в 5 раз – количество лазерных вмешательств на сетчатке (2,35%). Если до пандемии консультации по телефону не практиковались, то за указанный период 2020 г. их количество составило 1830 (в среднем 43,6 консультации в день). Алгоритм основан на сортировке всех пациентов на 3 группы: высокого риска (влажная форма возрастной макулодистрофии, вторичная макулярная хориоидальная неоваскуляризация, любое макулярное расстройство, активная пролиферативная диабетическая ретинопатия), низкого риска (лечение можно отложить, например ИВИ или лазерные процедуры: ретиальная венозная окклюзия, диабетический макулярный отек, центральная серозная хориоретинопатия) и группу пациентов, не требующих срочной помощи (дистрофия сетчатки, невус хориоидеи, скрининг пациентов, получающих гидроксихлорохин). Каждый пациент по телефону отвечал на ряд вопросов относительно COVID-19, скрининга сеткой Амслера, настроя на ИВИ. Никаких осложнений при таком подходе не возникло [58].

G.S.E. Tan и соавт. (2020) исследовали экономичность и безопасность использования СИЗ во время эпидемии SARS-CoV-2. За время исследования (01.02–02.03.2020) в отделение поступили 802 пациентов (9,6% с подтвержденным диагнозом и 90,4%

с подозрением на COVID-19), которые 8,1% пациенто-дней провели в отделении интенсивной терапии. Показана одинаково высокая безопасность одноразового комплекта СИЗ в виде респиратора N95, защитных очков, халата с длинным рукавом и хирургических перчаток и комплекта СИЗ в виде одноразового халата и перчаток с многоразовым использованием респиратора и защитных очков при коэффициенте использования респиратора 1710 и очков 250 на 100 пациенто-дней (соотношение количество респираторов/очки 6,84:1). Четкий алгоритм посещения палат с пациентами, вентиляция (12-кратный воздухообмен в течение часа), минимизация времени контакта с пациентом (выполнение однотипных манипуляций: забор крови, физикальное обследование), использование систем дистанционного мониторинга ViSi Mobile (ViSi®) позволило значительно сэкономить на СИЗ без ухудшения безопасности (ни один медицинский работник не заразился) [59].

S.S.L. Cheung и соавт. (2020) представили опыт работы офтальмологической больницы в Гонконге во время пандемии. Главные принципы безопасности: сведение к минимуму перекрестной инфекции в больнице; 2) защита и поддержка персонала больницы; 3) обеспечение экологического контроля. Такой многосторонний подход к инфекционному контролю дает возможность успешно минимизировать риск инфицирования, позволяя при этом оказывать все основные офтальмологические услуги [60].

Уход за глазами у пациентов с COVID-19

Французская академия офтальмологии (CNPO-AFO) и Французское общество офтальмологии (SFO) опубликовали рекомендации по уходу за глазами пациентов с COVID-19 в стационаре. Перед переворачиванием на живот закапать в оба глаза антисептик, например пиклоксидин; гель, например гиалуронат на-

трия или карбомер 974P; заклеить веки вертикальной полоской гипоаллергенного пластыря. Следует избегать компрессии глазных яблок, например использовать подголовник в виде круга, для профилактики острой ишемической оптиконейропатии. При повороте на спину необходимо снять лейкопластырь, обильно промыть глаза физиологическим раствором из одноразового флакона и очистить веки нетканой салфеткой, закапать антисептик, гель, при несмыкании век склеить их гипоаллергенным пластырем [61].

Телеофтальмология

«В разгар хаоса есть также возможность», – говорил Сунь-Цзы (544–496 до н.э.). И такой возможностью для офтальмологии стала телемедицина в варианте телеофтальмологии. А.Н.С. Koh и соавт. (2020) проанализировали уроки ее применения во время пандемии и сделали прогноз развития на будущее [62].

Офтальмологи из-за специфики специальности находятся в более близком контакте с пациентами, чем врачи других специальностей, и находятся в группе особо повышенного риска. Поскольку пока до конца не ясно, какие из средств защиты наиболее эффективны, всех пациентов необходимо рассматривать как потенциально инфицированных. Нет определенности и в том, необходимо ли всех пациентов перед офтальмологическими операциями тестировать на COVID-19 и в какие сроки (в тот же день или за 48–72 ч до операции) это наиболее целесообразно. Нет консенсуса о необходимости использования маски N95 во время факэмульсификации и витректоми. Очевидно, что в новых условиях придется полностью перестроить систему оказания офтальмологической помощи с учетом максимальной безопасности для пациентов и персонала, более четко определить приоритеты. Масштаб последствий от приостановки оказания плановой офтальмологической помощи в условиях пандемии еще только предстоит оценить. Частичным решени-

ем проблемы могут стать новые технологии, такие как телеконсультации и домашний мониторинг [63].

Режим ограничений, вводимых в связи распространением SARS-CoV-2, оказывает значительное влияние на систему оказания медицинской помощи, в том числе офтальмологической. В Индии провели анкетирование 1260 офтальмологов, из них 61,5% были заняты частной практикой, 14,8% работали в офтальмологических институтах. Не принимали пациентов из-за ограничений 72,5% респондентов. У остальных 82,7% составляли экстренные пациенты. Доля офтальмологов, принимающих пациентов в режиме ограничений в офтальмологических институтах, государственных и муниципальных больницах (49,8%), значительно превышала принимающих в частной практике (22,5%) ($p < 0,0001$). Помимо оказания помощи при травмах, отслойках сетчатки и эндофтальмитах (81,8%), выполняли ИВИ (9,1%) и операции по удалению катаракты (5,9%). Перешли на телефонные, электронные и видеоконсультации, а также консультации в социальных сетях 77,5%. Считают, что офтальмологи при осмотре пациентов потенциально подвергаются более высокому риску заражения COVID-19 по сравнению с другими специальностями, 59,1%. Не были уверены в сроках возобновления практики 57,8%, в том числе 62,8% сомневались в скрининговой стратегии или осторожном подходе и ждали указаний руководства [64].

H. Saedon и соавт. (2020) предложили использование видеоконференций с проведением дистанционного тестирования остроты зрения для пациентов, получающих лечение ИВИ в условиях пандемии COVID-19. Первый опыт использования данного подхода показал хорошую эффективность и точность полученных данных при меньшем количестве очных визитов к офтальмологу для контроля между инъекциями [65].

В условиях пандемии происходит смена парадигм, в том числе значи-

тельно возрастает роль дистанционных технологий. Одним из путей решения многих медицинских задач может стать телемедицина. Если до пандемии 74% населения не знали о телемедицине, то за время социальных ограничений спрос на телемедицинские консультации вырос в 2,6–7,0 раза. Это могут быть консультации по телефону, видеозвонки или использование специализированных приложений. Традиционно в основе любой медицинской консультации лежит вербальное общение, что легко можно сделать и на расстоянии. Уильям Ослер в конце XIX века говорил: «Просто слушайте своего пациента, он говорит вам диагноз». С помощью мобильных приложений можно проверить остроту зрения или выполнить тест Амслера. Можно научить пациентов пальпаторному исследованию ВГД или использовать для этой цели тонометр ICare или контактные линзы Sensimed Triggerfish. Разработаны приложения и устройства для тестирования центрального поля зрения (Peristat, ForSee, mVT). Выполнение многих психологических, неврологических тестов, осмотр придатков глаз, зрачков, положения глаз и их подвижности, переднего отдела, радужки, световых рефлексов роговицы также возможно дистанционно. По мнению многих специалистов, телеофтальмология станет одним из наиболее приоритетных направлений развития нашей специальности в ближайшем будущем [66].

Медицинский совет Индии одним из первых еще 25.03.2020 выпустил руководство по основным принципам телемедицины в офтальмологии. Телеофтальмология имеет свои, как положительные, так и отрицательные, стороны. Невозможно без специального оборудования провести исследование на щелевой лампе, измерить ВГД, определить рефракцию или осмотреть глазное дно. Однако с помощью обычного смартфона можно получить немало информации о больном. Большую помощь в обобщении информации может оказать искусственный интеллект,

например по информированию пациентов о возможных аналогах лекарственных препаратов или консультированию о режиме лечения и ухода за глазами. Новой стратегией в современных условиях с большим потенциалом в обучении, преподавании и здравоохранении, в том числе в офтальмологии, может стать так называемая геймификация – технология адаптации игровых методов к неигровым процессам и событиям для большей вовлеченности сотрудников/участников в процесс. Будущее телеофтальмологии заключается в том, что после COVID-19 мир не будет прежним, и развитие дистанционных лечебных и диагностических технологий будет продолжаться, особенно с разработкой и широким внедрением новых специализированных приложений и доступных диагностических устройств-дополнений, развитием и совершенствованием логистики, расширением платформ [67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новый коронавирус SARS-CoV-2 может проникать в организм человека и вызывать COVID-19 через поверхность глаз. Местным проявлением инфекции может быть конъюнктивит. При этом анализы слезы или эпителия конъюнктивы и/или роговицы на SARS-CoV-2 могут быть отрицательными. Для профилактики попадания вируса на слизистые оболочки, любого пациента необходимо рассматривать как потенциально опасного и обязательно пользоваться СИЗ, в том числе глаз, постоянно проводить все рекомендуемые дезинфекционные мероприятия.

ЛИТЕРАТУРА

- Habibzadeh P, Stoneman EK. The Novel Coronavirus: A Bird's Eye View. *Int J Occup Environ Med.* 2020;11(2):65–71. doi:10.15171/ijocem.2020.1921
- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, Liu W, Bi Y, Gao GF. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24(6):490–502. doi:10.1016/j.tim.2016.03.003
- Seah I, Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and

- Animals. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(3):391–395. doi:10.1080/09273948.2020.1738501
- World Health Organization. Origin of SARS-CoV-2, 26 March 2020. World Health Organization, 2020. Available from: https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/handle/10665/332197/WHO-2019-nCoV-FAQ-Virus_origin-2020.1-eng.pdf [Accessed 26 June 2020].
- She J, Jiang J, Ye L, Hu L, Bai C, Song Y. 2019 novel coronavirus of pneumonia in Wuhan, China: emerging attack and management strategies. *Clin Transl Med.* 2020;9(1):19. doi:10.1186/s40169-020-00271-z
- Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 16–24 February 2020. World Health Organization; 2020. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> [Accessed 26 June 2020].
- Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):221–236. doi:10.1080/22221751.2020.1719902
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565–574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- Zhou L, Xu Z, Castiglione GM, Soiberman US, Eberhart CG, Duh EJ. ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Ocul Surf.* 2020;18(4):537–544. doi:10.1016/j.jtos.2020.06.007
- Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shan C, Zhou YW, Shen XR, Li Q, Zhang L, Zhu Y, Si HR, Wang Q, Min J, Wang X, Zhang W, Li B, Zhang HJ, Baric RS, Zhou P, Yang XL, Shi ZL. Pathogenesis of SARS-CoV-2 in Transgenic Mice Expressing Human Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Cell.* 2020;S0092-8674(20):30622-X. doi:10.1016/j.cell.2020.05.027
- Всемирная организация здравоохранения. Лабораторное тестирование при подозрении на заражение человека новым коронавирусом 2019 г. (2019-nCoV). Временные рекомендации 17 января 2020 г. Всемирная организация здравоохранения. 2020. Доступно по: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330676/9789240001053-rus.pdf> [Ссылка активна на 26.06.2020]. [Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya. Laboratornoe testirovanie pri podozrenii na zarazhenie cheloveka novym koronavirusom 2019. (2019-nCoV). Vremennyye rekomendatsii 17.01.2020. Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya. 2020. 8. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330676/9789240001053-rus.pdf> [Accessed 26 June 2020]. (In Russ.)]
- Wang X, Zhong M, Liu Y, Ma P, Dang L, Meng Q, Wan W, Ma X, Liu J, Yang G, Yang Z, Huang X, Liu M. Rapid and Sensitive Detection of COVID-19 Using CRISPR/Cas12a-based Detection with Naked Eye Readout. *CRISPR/Cas12a-NER. Sci Bull (Beijing).* 2020. doi:10.1016/j.scib.2020.04.041
- Maitra P, Alafeef M, Dighe K, Frieman MB, Pan D. Selective Naked-Eye Detection of SARS-CoV-2 Mediated by N Gene Targeted Antisense Oligonucleotide Capped Plasmonic Nanoparticles. *ACS Nano.* 2020;14(6):7617–7627. doi:10.1021/acsnano.0c03822
- Grajewski RS, Rokohl A, Becker M, Dewald F, Lehmann C, Fätkenheuer G, Cursiefen C, Klein F, Heindl LM. 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
- van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, Wertheim-van Dillen PM, Kaandorp J, Spaargaren J, Berkhout B. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med.* 2004;10(4):368–373. doi:10.1038/nm1024
- Vabret A, Mourez T, Dina J, van der Hoek L, Gouarin S, Petitjean J, Brouard J, Freymuth F. Human coronavirus NL63, France. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(8):1225–1229. doi:10.3201/eid1108.050110
- Loon SC, Teoh SC, Oon LL, Se-Thoe SY, Ling AE, Leo YS, Leong HN. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(7):861–863. doi:10.1136/bjo.2003.035931
- Chan WM, Yuen KS, Fan DS, Lam DS, Chan PK, Sung JJ. Tears and conjunctival scrapings for coronavirus in patients with SARS. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(7):968–969. doi:10.1136/bjo.2003.039461

19. 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/chinese-expert-who-came-down-wuhan-coronavirus-after-saying-it-was> [Accessed 26 June 2020].
20. Lai THT, Tang EWH, Chau SKY, Fung KSC, Li KW. Stepping up infection control measures in ophthalmology during the novel coronavirus outbreak: an experience from Hong Kong. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(5): 1049–1055. doi:10.1007/s00417-020-04641-8
21. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet*. 2020;395(10224): e39. doi:10.1016/S0140-6736(20)30313-5
22. Li JO, Lam DSC, Chen Y, Ting DSW. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(3): 297–278. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-315994
23. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020;92(6): 589–594. doi:10.1002/jmv.25725
24. Vaninov N. In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(5): 277. doi:10.1038/s41577-020-0305-6
25. Seah IYJ, Anderson DE, Kang AEZ, Wang L, Rao P, Young BE, Lye DC, Agrawal R. Assessing Viral Shedding and Infectivity of Tears in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. *Ophthalmology*. 2020;127(7): 977–979. doi:10.1016/j.ophtha.2020.03.026
26. Seitzman GD, Doan T. No Time for Tears. *Ophthalmology*. 2020;127(7): 980–981. doi:10.1016/j.ophtha.2020.03.030
27. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye JC, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18): 1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
28. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, Wu K. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(5): 575–578. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
29. Choudhary R, Kapoor MS, Singh A, Bodakhe SH. Therapeutic targets of renin-angiotensin system in ocular disorders. *J Curr Ophthalmol*. 2016;29(1): 7–16. doi:10.1016/j.joco.2016.09.009
30. Dockery DM, Rowe SG, Murphy MA, Krzystolik MG. The Ocular Manifestations and Transmission of COVID-19: Recommendations for Prevention. *J Emerg Med*. 2020;S0736-4679(20): 30398-X. doi:10.1016/j.jemermed.2020.04.060
31. 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
32. Sun X, Zhang X, Chen X, Chen L, Deng C, Zou X, Liu W, Yu H. 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
33. Chen L, Liu M, Zhang Z, Qiao K, Huang T, Chen M, Xin N, Huang Z, Liu L, Zhang G, Wang J. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(6): 748–751. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-316304
34. Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordini L, Marsella P, Nicastri E, Bevilacqua N, Giancola ML, Corpolongo A, Ippolito G, Capobianchi MR, Castilletti C. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Ann Intern Med*. 2020;M20: 1176. doi:10.7326/M20-1176
35. Hu Y, Chen T, Liu M, Zhang L, Wang F, Zhao S, Liu H, Xia H, Wang Y, Li L. Positive detection of SARS-CoV-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
36. Chen L, Deng C, Chen X, Zhang X, Chen B, Yu H, Qin Y, Xiao K, Zhang H, Sun X. Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: a cross-sectional study. *MedRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.03.12.20034678
37. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). 2020: 165. Доступно по: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%99CR_COVID-19_v7.pdf [Ссылка активна на: 26.06.2020]. [Ministry of health of the Russian Federation. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7 (03.06.2020). 2020: 165. Available from: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%99CR_COVID-19_v7.pdf [Accessed 26 June 2020]. (In Russ.)]
38. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16): 1564–1567. doi:10.1056/NEJMc2004973
39. American Academy of Ophthalmology. Alert: Important coronavirus updates for ophthalmologists. Available from: <https://www.aaopt.org/headline/alert-important-coronavirus-context> [Accessed 26 June 2020].
40. Коронавирус. Памятка для офтальмологов. Доступно по: https://oor.ru/files/novosti/pamyatka_po_koronavirusu.pdf [Ссылка активна на: 26.06.2020]. [Koronavirus. Pamyatka dlya oftalmologov. Available from: https://oor.ru/files/novosti/pamyatka_po_koronavirusu.pdf [Accessed 26 June 2020]. (In Russ.)]
41. Мусаев-Галбинур П.И., Акберова С.И., Гусева Т.С., Паршина О.В., Тазулахова Э.Б., Мамедова В.М. Влияние Актипола на уровень интерферона в слезной жидкости (клинико-лабораторные исследования). *Вестник Офтальмологии*. 2001;117(6): 33–35. [Musaev Galbinur PI, Akberova SI, Guseva TS, Parshina OV, Tazulakhova EB, Mamedova VM. Vliyanie aktipola na uroven' interferona v slезnoy zhidkosti (kliniko-laboratornyye issledovaniya). *Vestnik Oftalmologii*. 2001;117(6): 33–35. (In Russ.)]
42. Акберова С.И., Тазулахова Э.Б., Мусаев-Галбинур П.И., Мамедова В.М. Влияние пара-аминобензойной кислоты (Актипол) на продукцию интерлейкина-6 у больных с герпетическими кератитами. *Вестник Офтальмологии*. 2006;122(5): 23–26. [Vliyanie para-aminobenzoynoi kisloty (Aktipol®) na produktivnyu interleikina-6 u bol'nykh s gerpeticheskimi keratitami. *Vestnik Oftalmologii*. 2006;122(5): 23–26. (In Russ.)]
43. Shmueli O, Chowers I, Levy J. Current safety preferences for intravitreal injection during COVID-19 pandemic. *Eye (Lond)*. 2020;34(7): 1165–1167. doi:10.1038/s41433-020-0925-x
44. Corradetti G, Corvi F, Nguyen TV, Sadra SR. Management of neovascular age-related macular degeneration during the COVID-19 pandemic. *Ophthalmol Retina*. 2020;S2468-6530(20): 30207-4. doi:10.1016/j.oret.2020.05.015
45. Yeung TLM, Liu S, Li BCY, Mok KM, Li KW. Amniotic membrane harvesting during COVID-19 pandemic. *Eye (Lond)*. 2020;1. doi:10.1038/s41433-020-0947-4
46. 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
47. McPherson SW, Keunen JE, Bird AC, Chew EY, van Kuijk FJ. Investigate Oral Zinc as a Prophylactic Treatment for Those at Risk for COVID-19. *Am J Ophthalmol*. 2020;S0002-9394(20): 30213-0. doi:10.1016/j.ajo.2020.04.028
48. Speth RC, Carrera EJ, Jean-Baptiste M, Joachim A, Linares A. The concentration-dependent effects of zinc on angiotensin-converting enzyme 2 activity. *FASEB J*. 2014;28(1 supplement).
49. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA, Alekseenko SI, Svistunov AA, Petrakis D, Spandinos DA, Aaseth J, Tsatsakis A, Tinkov AA. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2020;46: 17–26. doi:10.3892/ijmm.2020.4575
50. Lauande R, Paula JS. Coronavirus and the eye: what is relevant so far? *Arq Bras Oftalmol*. 2020;83(3): V–VI. doi:10.5935/0004-2749.202000507
51. Tognetto D, Pastore MR, De Giacinto C, Cecchini P, Agolini R, Giglio R, Vinciguerra AL. Managing ophthalmic practices in a referral emergency COVID-19 hospital in north-east Italy. *Acta Ophthalmol*. 2020. doi:10.1111/aos.14488
52. Abramowicz JS, Bassel JM, Brezinka C, Dall'Asta A, Deng J, Harrison G, Lee JCS, Lim A, Maršal K, Miloro P, Poon LC, Salvasesn KÅ, Sande R, Ter Haar G, Westerway SC, Xie MX, Lees C. ISUOG Safety Committee Position Statement on use of personal protective equipment and hazard mitigation in relation to SARS-CoV-2 for practitioners undertaking obstetric and gynecological ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(6): 886–891. doi:10.1002/uog.22035
53. Chaurasia S, Sharma N, Das S. COVID-19 and eye banking. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(6): 1215–1216. doi:10.4103/ijoo.1033_20
54. Bayoud T, Ifner T, Bartz-Schmidt KU, Rohrbach JM, Ueffing M, Schindler M, Thaler S. Erste Ergebnisse zu Untersuchungen der menschlichen Hornhaut auf SARS-CoV-2-RNA [First results of investigations of SARS-CoV-2 RNA in human corneal tissue]. *Ophthalmologie*. 2020;1-3. doi:10.1007/s00347-020-01151-0
55. Waikar S, Oli A. COVID-19: Ophthalmic prophylactic and therapeutic measures. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(6): 1223–1224. doi:10.4103/ijoo.883_20
56. Shetty R, Lalgudi VG, Khamar P, Gupta K, Sethu S, Nair A, Honavar SG, Ghosh A, D'Souza S. Potential ocular and systemic COVID-19 prophylaxis approaches for healthcare professionals. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(7): 1349–1356. doi:10.4103/ijoo.1589_20
57. 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.
58. Corazza P, D'Alterio FM, Younis S. Proposed algorithm during COVID-19 pandemic for patient management in medical retina clinic. *Int J Retina Vitreous*. 2020;6: 20. doi:10.1186/s40942-020-00226-z
59. Tan GSE, Linn KZ, Soon MML, Vasoo S, Chan M, Poh BF, Ng OT, Ang BS, Leo YS, Marimuthu K. Effect of extended use N95 respirators and eye protection on personal protective equipment (PPE) utilization during SARS-CoV-2 outbreak in Singapore. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1): 86. doi:10.1186/s13756-020-00753-2
60. Cheung SSL, Wong CYK, Chan JCK, Chan CKM, Lam NM, Yuen HKL, Wong VWY, Tsang CW, Tham CCY. Ophthalmology in the time of COVID-19: experience from Hong Kong Eye Hospital. *Int J Ophthalmol*. 2020;13(6): 851–859. doi:10.18240/ijoo.2020.06.01
61. Société Française d'Ophthalmologie. Protection oculaire en réanimation (SFO-CNPO) pendant la période d'épidémie au Covid-19. *J Fr Ophtalmol*. 2020;43(6): 531–532. [Eye protection in intensive care (French Ophthalmology Society-National Council of Professionals in Ophthalmology) during COVID-19 pandemic. *J Fr Ophtalmol*. 2020;43(6): 531–532. (In Fr.)] doi:10.1016/j.jfo.2020.04.010
62. Koh AHC, Koh LRS, Sheu SJ, Sakamoto T. 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
63. Teo KYC, Chan RVP, Cheung CMG. Keeping our eyecare providers and patients safe during the COVID-19 pandemic. *Eye (Lond)*. 2020;34(7): 1161–1162. doi:10.1038/s41433-020-0960-7
64. Nair AG, Gandhi RA, 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): 725–730. doi:10.4103/ijoo.107_797_20
65. Saedon H, Gould G, Begum M, Aslam TM. Video Conferencing in the Intravitreal Injection Clinic in Response to the COVID-19 Pandemic. *Ophthalmol Ther*. 2020;1-6. doi:10.1007/s40123-020-00262-w
66. Saleem SM, Pasquale LR, Sidoti PA, Tsai JC. Virtual Ophthalmology: Telemedicine in a COVID-19 Era. *Am J Ophthalmol*. 2020;S0002-9394(20): 30214-2. doi:10.1016/j.ajo.2020.04.029
67. Akkara JD, Kuriakose A. Commentary: Gamifying teleconsultation during COVID-19 lockdown. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(6): 1013–1014. doi:10.4103/ijoo.107_797_20