

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-99-104>



COVID-19 и проблемы офтальмологии

В.В. Нероев, Г.И. Кричевская[✉], Н.В. Балацкая

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Коронавирусы (CoV) — группа РНК-вирусов, патогенных для животных и человека. До конца XX века CoV человека были известны как возбудители сезонных острых респираторных вирусных инфекций. В начале XXI века возникли 3 пандемии тяжелых респираторных заболеваний с преимущественным поражением нижних отделов дыхательных путей, вызванные новыми CoV: SARS-CoV-возбудителем тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) в 2002–2003 гг.; MERS-CoV-возбудителем Ближневосточного респираторного синдрома (MERS) в 2012 г. и SARS-CoV-2-возбудителем коронавирусной болезни-19 (COVID-19), пандемия которой началась в Китае в конце 2019 г. и продолжается в мире до сих пор. В обзоре представлены современные данные о SARS-CoV-2, способах заражения, путях распространения, длительности выявления в организме, роли бессимптомных вирусоносителей в эпидемическом процессе. Описаны преимущества и недостатки основных методов лабораторной диагностики COVID-19: полимеразной цепной реакции для выявления РНК вируса и серологических тестов для выявления IgG-, IgM-специфических антител. Обобщены данные о конъюнктивитах — основном известном в настоящее время глазном симптоме COVID-19. Обсуждается роль слезы и отделяемого из глаза как возможного источника инфекции, а также роль глаза как входных ворот вируса с последующим развитием респираторной инфекции. Подчеркивается высокий профессиональный риск заражения офтальмологов из-за тесного контакта с пациентом во время осмотра. Представлена предложенная в ряде стран современная комплексная система защиты офтальмологов от заражения при обследовании пациентов.

Ключевые слова: SARS-CoV-2-инфекция; COVID-19; ОТ-ПЦР; IgG-, IgM-антитела к SARS-CoV-2; конъюнктивит при COVID-19; система профилактики заражения офтальмологов

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Нероев В.В., Кричевская Г.И., Балацкая Н.В. COVID-19 и проблемы офтальмологии. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 99–104. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-99-104>

COVID-19 and problems of ophthalmology

Vladimir V. Neroev, Galina I. Krichevskaya[✉], Natalia V. Balatskaya

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
gkri@yandex.ru

Coronaviruses (CoV) are a large group of RNA viruses that are pathogenic to animals and humans. Until the end of the 20th century, human CoV were known as pathogens of seasonal mild respiratory diseases. In the last 20 years new CoVs caused three outbreaks of severe acute respiratory diseases with a predominant lesion of the lower respiratory tract: SARS-CoV — the causative agent of the severe acute respiratory syndrome (SARS) in 2002–2003; MERS-CoV that induced Middle East respiratory syndrome (MERS) in 2012 and SARS-CoV-2 — the causative agent of the coronavirus disease-19 (COVID-19), a pandemic of which began in China in late 2019 and is ongoing. The review presents current data on SARS-CoV-2, ways of contagion, transmission routes, detection time in the body, the role of asymptomatic virus carriers in the epidemic process. Advantages and disadvantages of the main laboratory methods of COVID-19 diagnosis are described: polymerase chain reaction (detection of viral RNA) and serological tests (detecting IgG- and IgM-specific antibodies). The data on conjunctivitis, the main currently known ocular symptom of COVID-19, are summarized. The role of the tear and eye discharge as a possible source of infection is discussed, as well as the role of the eye as the entrance gate of the virus with the subsequent development of respiratory infection. The high professional risk of ophthalmologists being infected through close contact with the patient during the examination is outlined. A system of complex protection of ophthalmologists against contagion during examination of patients, proposed in some countries, is presented.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; RT-PCR; IgG-, IgM-antibodies to SARS-CoV-2; conjunctivitis in COVID-19; ophthalmological contagion prevention system

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Neroev V.V., Krichevskaya G.I., Balatskaya N.V. COVID-19 and problems of ophthalmology. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (4): 99–104 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-99-104>

Коронавирусы (*Coronaviridae*, *CoV*) — большое семейство РНК-вирусов, патогенных для животных и человека. Первый CoV выделили от цыплят в 1931 г. [1], CoV человека — в 1965 г. от пациента с острым ринитом. Название «коронавирусы» они получили в 1968 г., когда были обнаружены булавовидные выступы на их наружной оболочке, придающие им вид короны [1]. Современная классификация выделяет 4 рода CoV: альфа-(α), бета-(β), гамма-(γ), дельта-(δ). Из семи патогенных для человека коронавирусов два относятся к α-, пять — к β-CoV [1].

До 2002 г. CoV рассматривали как одну из причин сезонных острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), в структуре которых они составляли от 5 до 30 %, а также энтероколитов у детей. В начале XXI века возникли 3 пандемии острых респираторных заболеваний, протекающих с пневмониями и тяжелыми осложнениями. Эти вспышки были вызваны новыми зооантропонозными β-CoV [2–4].

В 2002–2003 гг. в Китае произошла первая вспышка тяжелого острого респираторного синдрома (Severe acute respiratory syndrome, SARS), распространившаяся на многие страны. Возбудителем оказался β-CoV, названный *SARS-CoV* [*Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*] [2, 4]. В 2012 г. в Саудовской Аравии зарегистрировали вторую вспышку респираторного заболевания с высоким уровнем смертности — Ближневосточного респираторного синдрома (MERS), вызванного еще одним новым β-CoV — *MERS-CoV* [4]. Третья вспышка началась в Китае в конце 2019 г., быстро охватила многие страны мира, включая Россию. Возбудитель, ранее неизвестный β-CoV, получил официальное название «возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома — 2» (Severe acute respiratory syndrome Coronavirus — 2, *SARS-CoV-2*), а заболевание — «коронавирусная болезнь — 19» (Coronavirus disease — 2019, COVID-19). Число заболевших в разных странах мира быстро росло, и 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19 [2, 5]. Для всех 3 вспышек характерным было поражение нижних дыхательных путей [2].

SARS-CoV-2 — одноцепочечный РНК-β-коронавирус с наружной липидной оболочкой. Геном *SARS-CoV-2* на 96,2 % идентичен геному CoV летучей мыши, которую считают его природным хозяином [2]. Полагают, что патогенность для человека *SARS-CoV-2* приобрел в результате мутаций и последующего инфицирования промежуточного хозяина, возможно панголина [6]. Геном *SARS-CoV* по меньшей мере на 70 % сходен с геномом SARS-CoV, вызвавшим в 2002–2003 гг. первую пандемию атипичной пневмонии [1, 2, 6].

Источник вируса — человек, инфицированный SARS-CoV-2, как клинически больной, так и бессимптомный вирусоноситель [2, 6–8]. Вирус обнаруживается в мазках из носа, горла, слюне, мокроте, бронхиальном лаваже, фекалиях [2, 8, 9].

Основной фактор риска — тесный контакт с инфицированным человеком.

Пути передачи SARS-CoV-2 — воздушно-капельный (ведущий) при разговоре, кашле, чихании, смехе, а также

контактный, так как вирус длительно сохраняется на поверхности контаминированных предметов (фомитов). Передача инфекции в виде аэрозоля возможна при ресуспендировании вируса с инфицированных поверхностей в небольших, плохо вентилируемых помещениях [6]. Наличие вируса в фекалиях указывает на возможность фекально-орального заражения [2, 9].

SARS-CoV-2 внедряется в клетку человека при взаимодействии шиповидного белка (spike (S)-protein), экспрессируемого на наружной поверхности липидной мембраны вириона, с рецептором ангиотензин-превращающего фермента — 2 (АПФ-2) на поверхности клеток человека [2, 3, 6, 10]. АПФ-2 обнаружен на клетках легких, сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, жировой ткани и некоторых других, что способствует полиорганному поражению, наблюдаемому при COVID-19.

Индекс репродукции (R_0) характеризует заразность инфекционного заболевания и определяется как количество людей, которое будет заражено типичным заболевшим. $R_0 > 1$ означает, что на начальном этапе число заболевших будет расти экспоненциально. R_0 для COVID-19 колеблется от 1,4 до 6,5, в среднем 2,2–3,28, для SARS — от 2 до 5, для *MERS* — от 0,3 до 0,8 [11, 12].

По данным ВОЗ, смертность от COVID-19 ниже, чем от *SARS* (10 %) и *MERS* (34,5 %), и, по данным на 01.03.20, в Китае и за его пределами составила 3,4 %. Показатели смертности в процессе развития пандемии меняются и в разных странах имеют выраженные отличия.

Инкубационный период COVID-19 длится от 1 до 14 (редко до 24) дней, в среднем 3–9 дней [5, 6, 12]. Человек становится заразным примерно за 2,5 дня до окончания инкубационного периода [7, 8, 9, 12]. Полагают, что до 44 % инфицированных заразились от людей с бессимптомной инфекцией [12]. Однако тщательно собранный анамнез позволяет выявить стертые симптомы у части «бессимптомных» вирусоносителей [13, 14].

Клиника COVID-19 представлена во Временных методических рекомендациях Минздрава и большом количестве публикаций, ее подробное описание не входит в задачи данного обзора. Среди клинических симптомов преобладают: повышение температуры (82–90 %); кашель (61,7–80 %); слабость, утомляемость (40 %); одышка (30 %); ощущение заложенности в грудной клетке (> 20 %); миалгия (11 %). Некоторые отмечают боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса, разнообразную сыпь, конъюнктивит. Среди первых симптомов могут быть спутанность сознания (9 %), головные боли (8 %), кровохарканье (2–3 %), диарея (3 %), тошнота, рвота, сердцебиение [2, 5, 6, 12, 14].

У большинства больных с COVID-2019 преобладают легкие гриппоподобные симптомы, у некоторых, особенно лиц старшего возраста и с коморбидной патологией, возникают тяжелые интерстициальные пневмонии, острый респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность, полиорганная недостаточность, цитокиновый шторм. Характер течения COVID-2019 зависит от вирулентности

вируса и состояния иммунной системы человека [2, 10, 15]. После внедрения вируса клетки продуцируют большой набор иммунных медиаторов. Важную роль в регуляции этого процесса играет врожденный иммунитет, при его нарушении вместо элиминации вируса может развиваться иммунопатологическое состояние. Неструктурные белки SARS-CoV-19 способствуют активации воспаления, подавлению IFN I типа и уклонению вируса от распознавания системой врожденного иммунитета. Секретируемые цитокины выполняют защитную функцию или усиливают неконтролируемое воспаление с последующим развитием тяжелых патологических реакций, вплоть до гибели инфицированного организма [10, 15].

Основной метод этиологической диагностики — выявление РНК SARS-CoV-2 в материалах от больного: аспиратах, мазках из носоглотки, мокроте и др. Детекцию РНК проводят чаще всего методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени. ОТ-ПЦР считается золотым стандартом диагностики COVID-19 из-за высокой специфичности (близкой к 100 %). Недостаток ПЦР — относительно низкая чувствительность (64–70 %) [12, 16, 17].

Результаты ОТ-ПЦР зависят от качества диагностических наборов, правильности сбора и хранения образцов, длительности заболевания до взятия анализов, уровня вирусной нагрузки в исследуемом материале [8, 9, 16, 17]. При отрицательном ответе целесообразно сделать повторный ПЦР-анализ и КТ легких [16, 17]. На чувствительность ОТ-ПЦР влияет характер биоматериала. По данным J. Wu и соавт. [18], РНК выявлена в 48,7 % образцов мокроты, 38,1 % мазков из носоглотки, 10,0 % анальных мазков, 9,8 % проб кала, 3,0 % проб крови. Авторы предлагают выписывать пациентов после двух повторных отрицательных результатов анализов нескольких разных биоматериалов, не ограничиваясь мазками из носоглотки. Это снизит число ложноотрицательных ответов, полученных при исследовании только одного образца. В России в настоящее время (июнь 2020 г.) одним из критериев выписки являются два отрицательных результата лабораторных исследований биоматериала на наличие РНК SARS-CoV-2, взятых с интервалом не менее суток [5].

Серодиагностика COVID-19 включает определение IgG-, IgM-антител к SARS-CoV-2 в крови в иммуноферментном анализе или иммунохемилюминесцентным методом [5, 9, 19, 20]. R. Wölfel и соавт. [9] исследовали антитела к S-протеину и вирус-нейтрализующие антитела. Сероконверсия наступала у половины больных к 7-му дню, а у всех — к 14-му дню после манифестации инфекции, но не сопровождалась быстрым снижением вирусной нагрузки, выявляемой в ОТ-ПЦР. Нейтрализующие антитела были обнаружены у всех обследованных, однако их титры не коррелировали с клиническим течением заболевания [9]. Q. Long и соавт. [19] изучили динамику гуморального ответа на SARS-CoV-2 у 285 больных с COVID-19. IgG- и IgM-антитела к SARS-CoV-2 в крови появлялись одновременно или последовательно (иногда IgG раньше, чем IgM) между 3-м и 6-м днем после дебюта клинических симптомов, их титры увеличивались в течение 6 дней, у большинства стабилизировались (стадия «плато») к 12-му дню и определялись у всех к 19-му дню от начала заболевания. Выявление сероконверсии с повышением титра IgG-антител в парных сыворотках в 4 и более раз — хороший метод диагностики, но для этого первую пробу крови следует брать в начале заболевания, так как у ряда пациентов плато наступает уже к 7-му дню. Серология может помочь у ПЦР-отрицательных больных и при асимптоматической инфекции. Y. Jin и соавт. [20] отметили, что титр

IgG-антител всегда был выше, чем IgM-антител. Не выявлено значимых изменений в титре IgM-антител и после того, как результаты ОТ-ПЦР становились отрицательными.

Длительность выявления РНК SARS-CoV-2 и выделения инфекционного вируса из различных биоматериалов. Сроки выявления как РНК, так и инфекционного вируса в респираторном тракте очень важны для предотвращения распространения инфекции. Имеющиеся в настоящее время данные не однозначны. Большинство исследователей обнаруживали РНК вируса за несколько дней до клинической манифестации COVID-19 и некоторое время после исчезновения симптомов (в период реконвалесценции), различия касались в основном длительности и частоты выявления, а также уровня вирусной нагрузки в разных исследуемых биоматериалах (мазки из носа, носоглотки, мокрота, кал) [8, 9, 12, 18].

При тяжелом течении COVID-19 РНК SARS-CoV-2 выявляли до 25-го дня от появления первых симптомов, при легком и бессимптомном — от 8 до 15 дней (в среднем 10 дней) [12].

L. Zou и соавт. [8], обследовав 17 человек с COVID-19, показали, что более высокие вирусные нагрузки отмечались вскоре после клинического дебюта, были выше в мазках из носа, чем в мазках из горла и у большинства значительно снижались к 9-му дню, хотя в отдельных случаях вирус продолжал определяться до 12–15-го дня. Важно отметить, что вирусная нагрузка у пациентов с COVID-19 и бессимптомного контактного лица существенно не отличалась. Более того, у части пациентов со стертыми клиническими симптомами COVID-19 малые количества вирусной РНК обнаруживали в мазках из ротоглотки в течение 5 дней.

Наличие вирусной РНК в мокроте, мазках из носоглотки и других биоматериалах у пациентов в период реконвалесценции и особенно у бессимптомных носителей ставит вопрос об инфекционности (жизнеспособности) выявляемого вируса [9]. Обследование 9 пациентов с COVID-19 показало, что вирус успешно изолировали на культуре клеток из образцов, полученных из горла или легких, только если количество РНК в них было не меньше 10^6 копий/мл или копий/образец, в остальных случаях выделить вирус не удалось. Из кала вирус не выделили ни разу независимо от содержания в нем РНК. При этом авторы не исключают возможность репликации SARS-CoV-2 в желудочно-кишечном тракте [9].

Глазные проявления COVID-19. Конъюнктивит — основные входные ворота для многих респираторных вирусов, но данных о CoV-заболеваниях глаз у человека мало, хотя имелись сообщения о конъюнктивитах, увеитах, ретинитах и оптических невритах у кошек и мышей, вызванных зоонозными CoV [21]. Активное распространение CoV человека с респираторными секретами и очень тесный контакт окулиста с обследуемым пациентом привлекли внимание специалистов к конъюнктиве как к возможным входным воротам вируса еще в период пандемии SARS 2003–2004 гг. Тогда же стало известно о HCoV-NL63, новом альфа-коронавирусе, вызывающем у детей острое респираторное заболевание с конъюнктивитом. Анатомическое строение обеспечивает возможность патогенам, попавшим на слезистую глаза, через слезоносовый канал со слезой проникнуть в верхние, а затем и в нижние дыхательные пути, а при заглатывании — и в желудочно-кишечный тракт [22, 23].

Впервые слезную жидкость (СЖ) исследовали в ОТ-ПЦР на наличие РНК SARS-CoV в пандемию 2002–2003 гг. [24]. РНК SARS-CoV обнаружили у 3 (8,3 %) из 36 больных (8 с подтвержденным диагнозом и 26 с подозрением на SARS). ПЦР была положительной только у больных с подтвержденным SARS (3 (37,5 %) из 8) и только в первые

9 дней от начала заболевания и стойко отрицательной при более позднем взятии анализа (28 человек). Симптомов конъюнктивита ни у кого из обследованных не обнаружили.

В январе 2020 г. умер от COVID-19 33-летний китайский офтальмолог Li Wenliang, заразившийся от бессимптомного больного глаукомой. Он первым обратил внимание на большое число больных с респираторной инфекцией, напоминающей SARS. Вскоре заболел специалист по респираторным заболеваниям, входивший в группу экспертов, посетивших Китай. Процесс начался с одностороннего конъюнктивита, через 2–3 ч появились катаральные симптомы, поднялась температура, на следующий день развилась пневмония. Врач использовал все средства индивидуальной защиты от респираторного и перорального инфицирования: респиратор № 95, защитный костюм, перчатки, но не надевал очки, поэтому, по общему мнению, входными воротами для SARS-CoV-2 стала конъюнктура глаза.

Эти два случая поставили перед медиками ряд вопросов: 1) возможно ли инфицирование человека при попадании SARS-CoV-2 на слизистую глаза; 2) может ли слеза быть потенциальным источником SARS-CoV-2; 3) диагностическое значение исследования СЖ на CoV [23–25].

На клетках роговицы и конъюнктивы обнаружена экспрессия АПФ-2, следовательно SARS-CoV-2 может их инфицировать [23, 24]. По аналогии с другими респираторными вирусами полагают, что заражение CoV может произойти при воздушно-капельном или контактным заносе инфицированного материала на конъюнктиву [23, 26–28].

В большинстве публикаций среди заболеваний глаз, выявляемых у больных с COVID-19, упоминается конъюнктивит [2, 21, 23, 25–31], лишь в одной статье описывается кератоконъюнктивит [32]. Пациенты жалуются на зуд, покраснение глаз, слезотечение, отделяемое, иногда ощущение инородного тела [33], редко наблюдается фолликулярная реакция конъюнктивы, острота зрения не меняется. В связи с повышенным риском заражения для офтальмологов обследование во всех случаях было ограничено наружным осмотром с помощью фонарика-ручки без тщательного исследования глубоких сред глаза.

J. Xia и соавт. [31] выявили конъюнктивит лишь у 1 (3,3 %) из 30 больных с COVID-19. У всех пациентов дважды с интервалом в 2–3 дня брали СЖ, мазок с нижнего свода глаза и мокроту для исследования в ОТ-ПЦР. Длительность заболевания к моменту взятия анализа составляла $7,33 \pm 3,82$ дня. РНК SARS-CoV-2 в материале из глаза была выявлена только у пациента с конъюнктивитом, у остальных 29 человек в слезах РНК вируса не обнаружили, хотя исследование мокроты у всех 30 пациентов дало положительные результаты. Несмотря на ограниченное число наблюдений, авторы считают, что выявление РНК SARS-CoV-2 в СЖ только у пациента с конъюнктивитом подтверждает возможность заражения при попадании вируса на конъюнктиву. Авторы рассматривают СЖ и отделяемое из глаза больных COVID-19 с признаками конъюнктивита как потенциальный источник инфекции, хотя выделить вирус из СЖ на культуре клеток им не удалось, возможно из-за малого объема СЖ и проводимой до взятия анализа противовирусной терапии.

Напротив, Y. Zhou и соавт. [33], исследовав в ОТ-ПЦР мазки с конъюнктивы и носоглотки от 63 пациентов с COVID-19, обнаружили РНК вируса в материалах из глаза у 3 пациентов без явлений конъюнктивита и не выявили у единственного больного с конъюнктивитом, развившимся в начале заболевания. В мазках из носоглотки РНК вируса обнаружена у всех 63 пациентов. Авторы полагают, что редкость выявления вируса в конъюнктиве, отсутствие корреляции

между клиническими симптомами и наличием РНК SARS-CoV-2 в СЖ заставляет сомневаться в роли конъюнктивы в распространении инфекции.

C. B. Sun и соавт. [28] не рассматривают глаз как основной портал проникновения SARS-CoV-2 в организм, однако подчеркивают опасность заражения именно офтальмологов при попадании в глаз капель респираторного секрета инфицированного (нередко бессимптомного) пациента с последующим смыванием их слезой в дыхательные пути и развитием COVID-19. H. Xie и соавт. [29], исследовав мазки с конъюнктивы 33 пациентов с COVID-19 без глазных симптомов, у двух выявили РНК SARS-CoV-2 в обоих глазах, что, по их мнению, подтверждает возможность контактного распространения вируса через конъюнктиву. В обоих случаях мазки брали в ранние сроки (4-й и 5-й день) заболевания. Результаты ОТ-ПЦР зависели от времени взятия материала из глаза, что согласуется с данными, полученными в первую эпидемию SARS: вирус в слезе обнаруживался только в начале болезни. По мнению авторов, наличие РНК вируса в наружном отрезке глаза не только при наличии конъюнктивита, но и в здоровых глазах, подчеркивает возможность заражения врача от больного с COVID-19 во время осмотра (воздушно-капельно, контактно) и при проведении бесконтактной тонометрии (образование локального аэрозоля).

P. Wu и соавт. [30] выявили гиперемии конъюнктивы, хемоз, слезотечение у 12 (31,6 %) из 38 пациентов, преимущественно с тяжелой формой COVID-19. В целом РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в назофарингеальных мазках у 28 (73,7 %) из 38 обследованных, у пациентов с конъюнктивитом в 1,6 раза чаще (11/12, 91,6 %), чем без него (16/26, 61,5 %). В СЖ РНК выявили всего у 2 из 38 пациентов (у обоих был конъюнктивит). У больных с конъюнктивитом отмечались более высокие показатели лейкоцитов и нейтрофилов, повышенные уровни прокальцитонина, С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы, чем у пациентов без глазных симптомов. Хотя частота обнаружения РНК вируса в слезах низкая, авторы рассматривают СЖ и выделения из глаза как возможный источник инфекции.

Таким образом, конъюнктивит — достаточно редкий симптом COVID-19, обнаружен у 0,9 [34], 3,3 [31], 6,6 [33], 8 % [35] и лишь в одной работе [30] у 32 % больных. Все отмечают доброкачественное течение конъюнктивитов. Обобщив данные 11 публикаций, F. Aiello и соавт. [36] показали, что в среднем конъюнктивиты возникают у 6,6 % больных COVID-19. Но нельзя исключить, что ведущий симптом — гиперемии конъюнктивы врачи общей практики могут пропустить.

В доступной нам литературе мы нашли единственное описание кератоконъюнктивита, развившегося в дебюте COVID-19. У 29-летней жительницы Канады через 3 дня после возвращения из отпуска на Филиппинах появился насморк, кашель и конъюнктивит правого глаза. Больная жаловалась на светобоязнь, отечность век, слизистые выделения из глаза; температура не повышалась. При осмотре острота зрения — 1,0, инъекция сосудов конъюнктивы, фолликулярная реакция — 3+, в нижнем наружном квадранте роговицы — небольшой древовидный инфильтрат, в верхнем наружном квадранте — 8 точечных паралимбальных инфильтратов, окрашивающихся флуоресцеином. Предварительный диагноз — «герпетический кератит», назначен валацикловир 500 мг × 3 р/сут *per os* и моксифлоксацин в инстилляциях в правый глаз. В последующие дни состояние ухудшалось, появилась боль в глазу, усилилась гиперемия, снизилась острота зрения, количество субэпителиальных инфильтратов, точечно окрашивающихся флуоресцеином, увеличивалось, на-

блюдалось их диффузное распространение по всей роговице. Анализы на бактериальную флору, хламидии, гонорею были отрицательные. На 8-й день после начала болезни в мазке из носоглотки обнаружили РНК SARS-CoV-2. Ретроспективное исследование в ОТ-ПЦР мазка с конъюнктивы, взятого на 6-й день заболевания, также показало слабоположительный результат. Этот случай интересен тем, что первым и главным проявлением COVID-19 был кератоконъюнктивит, а пациентка была направлена семейным врачом к офтальмологу в связи с «красным глазом» [32]. Такой конъюнктивит, или «красный глаз», необходимо дифференцировать с другими конъюнктивитами: аденовирусными, герпетическими, бактериальными, аллергическими, передними увеитами, инородными телами, синдромом сухого глаза [26].

Все признают наличие высокого риска заражения офтальмологов при обследовании больных, так как именно к офтальмологу может обратиться пациент с недиагностированным COVID-19 и признаками конъюнктивита. В странах, первыми столкнувшихся с COVID-19, разработана и предложена комплексная система индивидуальной защиты офтальмологов [26]. Эта система включает: 1) определение очередности и порядка приема пациентов; 2) меры по защите медперсонала от заражения; 3) наблюдение за состоянием здоровья медперсонала; 4) обучение пациентов поведению в условиях эпидемии. Рекомендуется при осмотре пациента использовать халаты, маски или респираторы, защитные экраны для лица, перчатки, оснащать щелевые лампы экранами, изолирующими врача от больного, объяснить пациентам необходимость как можно меньше говорить во время обследования, чтобы снизить риск распространения вируса.

Прием пациента с подозрением на COVID-19, нуждающегося в срочной офтальмологической помощи, следует проводить в изолированном помещении, в котором присутствует только врач и пациент. Врач должен быть одет в полный комплект защитной одежды: халат, респиратор № 95, защитный экран для лица, перчатки. Руки необходимо мыть перед и после осмотра не менее 20 с с мылом и водой. Все медицинское оборудование подлежит тщательной дезинфекции после каждого пациента.

Пациентам надо объяснить необходимость физического дистанцирования, тщательного мытья рук, изменения привычек (исключить прикосновение к глазам и лицу). В период вспышки не рекомендуется пользоваться контактными линзами, декоративной косметикой, следует носить обычные или солнечные очки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на редкость возникновения конъюнктивита у больных COVID-19, низкую выявляемость РНК вируса в материалах из глаза, большинство авторов считает, что конъюнктивит может быть источником SARS-CoV-2, о чем свидетельствует детекция РНК вируса в СЖ глаза не только при наличии конъюнктивита, но и без него. В отдельных случаях COVID-19 начинается с симптомов конъюнктивита, чаще изменения со стороны глаза развиваются на фоне общего заболевания. Отрицательные результаты ПЦР у больных с конъюнктивитом могут быть обусловлены малым объемом взятого материала, а также быстрым исчезновением вируса из СЖ, что было показано при экспериментальном заражении обезьян [37]. Хотя вирус в слезах выявляется редко, возможность передачи инфекции через глазные выделения контактным путем или через фомиты, контаминированные вирусосодержащей слезой, не исключается [2, 6, 28, 38]. Однако вопрос, может ли глаз быть мишенью или источником SARS-CoV-2, по-

прежнему остается открытым, т. к. все попытки изолировать инфекционный вирус из ПЦР-положительного образца СЖ или мазка с конъюнктивы пациентов с COVID-19 были неудачными. Использовать СЖ как материал для диагностики COVID-19 вряд ли целесообразно из-за низкой эффективности такого анализа [36], хотя в отдельных случаях именно в слезе, а не в мазках из носоглотки обнаруживали РНК SARS-CoV-2.

Литература/References

1. Шелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., Акимкин В.Г., Малеев В.В. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). Инфекция и иммунитет. 2020; 10 (2): 221–46. doi: 10.15789/2220-7619-HOI-1412 [Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G., Akimkin V.G., Maleev V.V. History of investigation and current classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). Russian journal of infection and immunity. 2020; 10 (2): 221–46 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-HOI-1412>]
2. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S., et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status. Mil. Med. Res. 2020; 7 (1): 1. doi:10.1186/s40779-020-00240-0
3. Ge X.Y., Li J.L., Yang X.L., et al. Isolation and characterization of a Bat SARS-like Coronavirus that uses the ACE2 receptor. Version 2. Nature. 2013 Nov 28; 503 (7477): 535–8. doi: 10.1038/nature12711
4. Lee P.I., Hsueh P.R. Emerging threats from zoonotic coronaviruses—from SARS and MERS to 2019-nCoV. J. Microbiol. Immunol. Infect. 2020; 53 (3): 365–7. doi:10.1016/j.jmii.2020.02.001
5. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 7; 03.06.2020. [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). The provisional guidelines. Version 7; 03.06.2020 (In Russian)].
6. Tu H., Tu S., Gao S., Shao A., Sheng J. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. J. Infect. 2020; 81 (1): 1–9. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.011
7. Rothe C., Schunk M., Sothmann P., et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. N. Engl. J. Med. 2020; 382 (10): 970–1. doi: 10.1056/NEJMc2001468.30
8. Zou L., Ruan F., Huang M., et al. SARS-Cov 2 Viral load in upper respiratory specimens of infected patients. N. Engl. J. Med. 2020; 382 (12): 1177–9. doi: 10.1056/NEJMc2001737
9. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020; 581 (7809): 465–9. doi:10.1038/s41586-020-2196-x
10. Смирнов В.С., Тотолян Арег А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции. Инфекция и иммунитет. 2020; 10 (2): 259–68. <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-III-1440> [Smirnov V.S., Totolian Areg A. Innate immunity in coronavirus infection. Russian journal of infection and immunity; 2020; 10 (2): 259–68 (in Russian). <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-III-1440>]
11. Zhao S., Lin Q., Ran J., et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. Int. J. Infect. Dis. 2020; 92: 214–7. doi:10.1016/j.ijid.2020.01.050
12. Siordia J.A. Jr. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. J. Clin. Virol. 2020; 127: 104357. doi:10.1016/j.jcv.2020.104357
13. Tan J., Liu S., Zhuang L., et al. Transmission and clinical characteristics of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. Future Virol. 2020. doi:10.2217/fvl-2020-0087
14. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б. Лекция: коронавирусная инфекция COVID-19. Ч. I. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. [https://www.lspbgmu.ru/images/home/covid19/обучение врачей \[Beljakov N.A., Rassokhin V.V., Jastrebova E.B. Lecture: COVID-19 Coronavirus infection. Part I. Nature of the virus, pathogenesis, clinical manifestations. \[https://www.lspbgmu.ru/images/home/covid19/training of doctors \\(in Russian\\)\]\(https://www.lspbgmu.ru/images/home/covid19/training of doctors \(in Russian\)\)\].](https://www.lspbgmu.ru/images/home/covid19/обучение%20врачей%20Beljakov%20N.A.,%20Rassokhin%20V.V.,%20Jastrebova%20E.B.%20Lecture%20COVID-19%20Coronavirus%20infection.%20Part%20I.%20Nature%20of%20the%20virus,%20pathogenesis,%20clinical%20manifestations.%20https://www.lspbgmu.ru/images/home/covid19/training%20of%20doctors%20(in%20Russian).)
15. Пашенков М.В., Хаитов М.Р. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов. Иммунология. 2020; 41 (1): 5–18. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18 [Pashenkov M.V., Khaitov R.M. Immune response against epidemic coronaviruses. Immunologiya. 2020; 41 (1): 5–18 (in Russian). doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18]
16. Ai T., Yang Z., Hou H., et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases [published online ahead of print, 2020 Feb 26]. Radiology. 2020; 200642. doi:10.1148/radiol.20200642
17. Fang Y., Zhang H., Xie J., et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19:

- Comparison to RT-PCR [published online ahead of print]. *Radiology*. 2020; 200432. doi:10.1148/radiol.202000432
18. Wu J., Liu J., Li S., et al. Detection and analysis of nucleic acid in various biological samples of COVID-19 patients [published online ahead of print]. *Travel. Med. Infect. Dis.* 2020; 101673. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101673
 19. Long Q.X., Liu B.Z., Deng H.J., et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26 (6): 845–8. doi:10.1038/s41591-020-0897-1
 20. Jin Y., Wang M., Zuo Z., et al. Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 49–52. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.065
 21. 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): 391–5. doi:10.1080/09273948.2020.1738501
 22. Belser J.A., Rota P.A., Tumpey T.M. Ocular tropism of respiratory viruses. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2013; 77 (1): 144–56. doi:10.1128/MMBR.00058-12
 23. Coroneo M.T. The eye as the discrete but defensible portal of coronavirus infection [published online ahead of print]. *Ocul. Surf.* 2020; S1542-0124(20)30089-6. doi:10.1016/j.jtos.2020.05.011
 24. Zhou L., Xu Z., Castiglione G.M., et al. ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Ocul. Surf.* 2020; 18 (4): 537–44. doi:10.1016/j.jtos.2020.06.007
 25. Loon S.C., Teoh S.C., Oon L.L., et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88 (7): 861–3. doi:10.1136/bjo.2003.035931
 26. Hu K., Patel J., Patel B.C. Ophthalmic manifestations of Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
 27. Li J.O., Lam D.S.C., Chen Y., Ting D.S.W. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): the importance of recognizing possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br. J. Ophthalmol.* 2020; 104 (3): 297–8. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-315994
 28. Sun C.B., Wang Y.Y., Liu G.H., Liu Z. Role of the eye in transmitting human coronavirus: what we know and what we do not know. *Front. Public Health.* 2020; 8: 155. Published 2020 Apr 24. doi:10.3389/fpubh.2020.00155
 29. Xie H.T., Jiang S.Y., Xu K.K., et al. SARS-CoV-2 in the ocular surface of COVID-19 patients. *Eye Vis. (Lond.)* 2020; 7: 23. Published 2020 Apr 26. doi:10.1186/s40662-020-00189-0
 30. 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; 138 (5): 575–8. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
 31. 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): 589–94. doi:10.1002/jmv.25725
 32. Cheema M., Aghazadeh H., Nazarali S., et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can. J. Ophthalmol.* 2020; S0008-4182(20)30305-7. doi:10.1016/j.cjco.2020.03.003
 33. Zhou Y., Duan C., Zeng Y., et al. Ocular findings and proportion with conjunctival SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. *Ophthalmology.* 2020; 127 (7): 982–3. doi:10.1016/j.ophtha.2020.04.028
 34. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–20. doi:10.1056/NEJMoa2002032
 35. Liang L., Wu P. There may be virus in conjunctival secretion of patients with COVID-19. *Acta Ophthalmol.* 2020; 98 (3): 223. doi:10.1111/aos.14413
 36. Aiello F., Gallo Afflitto G., Mancino R., et al. Coronavirus disease 2019 (SARS-CoV-2) and colonization of ocular tissues and secretions: a systematic review. *Eye (Lond.)* 2020; 34 (7): 1206–11. doi:10.1038/s41433-020-0926-9
 37. Deng W., Bao L., Gao H., et al. Ocular conjunctival inoculation of SARS-CoV-2 can cause mild COVID-19 in Rhesus macaques. *Nature communications.* 2020; 11: 4400 <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18149-6>
 38. Dockery D.M., Rowe S.G., Murphy M.A., Krzystolik M.G. 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.2020.04.06

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — концепция и дизайн аналитического обзора; Г.И. Кричевская — сбор и анализ литературы, написание статьи; Н.В. Балацкая — финальная подготовка проекта статьи к публикации.

Authors' contribution: V.V. Neroev — conceptualisation and design of the review; G.I. Krichevskaya — data collection and analysis, writing the article; N.V. Balatskaya — final editing and preparation of the article for publication.

Поступила: 14.07.2020

Переработана: 10.08.2020

Принята к печати: 14.08.2020

Originally received: 14.07.2020

Final revision: 10.08.2020

Accepted: 14.08.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, профессор, д-р мед. наук, директор

Галина Исаковна Кричевская — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии

Наталья Владимировна Балацкая — канд. биол. наук, начальник отдела иммунологии и вирусологии

Для контактов: Галина Исаковна Кричевская, gkri@yandex.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Vladimir V. Neroev — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Med. Sci., professor, director

Galina I. Krichevskaya — Cand. of Med. Sci., leading researcher, department of immunology and virology

Natalia V. Balatskaya — Cand. of Biol. Sci., head of the department of immunology and virology

Contact information: Galina I. Krichevskaya, gkri@yandex.ru