

Общеофтальмологические вопросы коронавирусной инфекции

АБДУЛЛАЕВА Э.Х., врач-офтальмолог, аспирант.

ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А.

Автор не получала финансирование при проведении исследования и написании статьи. Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Абдуллаева Э.Х. Общеофтальмологические вопросы коронавирусной инфекции.

Национальный журнал глаукома. 2021; 20(3):102-108.

Резюме

Пандемия COVID-19 вошла в историю как чрезвычайная ситуация международного масштаба, повлекшая за собой смерть миллионов людей. Коронавирусная инфекция ставит перед медицинской наукой и, в частности, офтальмологией большое количество вопросов, по большей части не имеющих очевидных решений. Из-за недостаточной изученности проблемы коронавирусной инфекции в офтальмологии отсутствует полное понимание глазной симптоматики, методов профилактики, лечения и организации помощи таким пациентам в условиях пандемии. На основании исследований,

выполненных с целью изучения данного вопроса, предполагается возможным непосредственное воздействие вируса на ткани поверхности глаза (конъюнктиву, роговицу). Также не исключается вероятность передачи инфекции через глазную поверхность. Эти данные указывают на необходимость расширять разрабатываемые меры профилактики распространения коронавирусной инфекции, в том числе через поверхность глаза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: офтальмология, коронавирус, коронавирусная инфекция.

ENGLISH

General ophthalmological aspects of the COVID-19 infection

ABDULLAEVA E.H., Ophthalmologist, postgraduate student.

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

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Abdullaeva E.H. General ophthalmological aspects of the COVID-19 infection.

Natsional'nyi zhurnal glaukoma. 2021; 20(3):102-108.

Abstract

The COVID-19 pandemic has gone down in history as an international emergency that resulted in the death of millions of people. The coronavirus infection poses a large number of problems for medical science and, in particular, ophthalmology, which for the most part do not have obvious solutions. Due to insufficient knowledge about coronavirus infection in ophthalmology, there is a lack of understanding of eye symptoms, methods of prevention, treatment and organization of healthcare for such

patients during a pandemic. Based on the available studies researching these issues, it is assumed that the virus may directly affect the ocular surface tissues (conjunctiva, cornea). Also, the possibility of transmission of infection through the ocular surface has not been ruled out. The data indicate the need to expand the measures for prevention of the spread of coronavirus infection, including through the surface of the eye.

KEYWORDS: ophthalmology, COVID-19, coronavirus infection.

Для контактов:

Абдуллаева Элиза Хосровна, e-mail: eliza.abdullaeva0506@gmail.com

Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 года объявила пандемию из-за стремительно распространяющейся новой коронавирусной инфекции (англ. COVID-19). Вспышка этой инфекции поставила перед медицинской наукой, в том числе и офтальмологией, множество сложнейших вопросов. Вследствие недостаточной изученности проблемы новой коронавирусной инфекции в офтальмологии отсутствует полное понимание глазной симптоматики, методов профилактики, лечения и организации помощи таким пациентам в условиях пандемии.

Коронавирусы представляют собой оболочечные вирусы с положительной цепью РНК, которые принадлежат к семейству Coronaviridae и отряду Nidovirales. Люди во всем мире часто заражаются четырьмя коронавирусами человека (229E, NL63, OC43 и HKU1). Первые два классифицируются как антигенная группа 1, а последние два относятся к группе 2, что обычно приводит к поражению верхних дыхательных путей, проявляющемуся симптомами простуды. Однако коронавирусы, имеющие зоонозное происхождение, могут развиваться в штамм, который способен инфицировать людей, приводя к смертельному исходу. Примерами являются SARS-CoV, MERS-CoV и недавно выявленный 2019-nCoV [1–3].

В целом коронавирусы сначала реплицируются в эпителиальных клетках респираторного и кишечного тракта, что приводит к цитопатической реакции. Пока не проводились тщательные исследования для выяснения молекулярных основ патогенности COVID-19, однако предварительные данные, полученные путем полногеномного секвенирования вирусной РНК, полученной из образцов носоглотки и мокроты с истощенными клетками-хозяевами, и последующий биоинформационный анализ показали, что новый вирус филогенетически ассоциируется с коронавирусами, связанными с SARS, впервые выделенными у китайских подковообразных летучих мышей во время эпидемии в период с 2015 по 2017 годы. В отличие от SARS-CoV или MERS-CoV, первичные эпителиальные клетки дыхательных путей человека обеспечивают лучшие условия для роста на COVID-19, чем стандартные клетки культуры ткани [4].

COVID-19 передается воздушно-капельным или контактным путем при тесном незащищенном контакте. На основании имеющихся данных воздушно-капельный путь считается основным фактором передачи инфекции. У некоторых пациентов был обнаружен жизнеспособный вирус в фекалиях. Однако фекально-оральный путь, по всей видимости, не является драйвером передачи COVID-19. Его роль и значение для COVID-19 еще предстоит определить [5]. Ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), экспрессируемый альвеолярными пневмоцитами II типа и в меньшей степени другими

эпителиальными клетками и различными типами лейкоцитов, служит ключевым рецептором на клеточной поверхности для SARS-CoV-2, который связывает вирусный S-белок, а TMPRSS2, как известно, является важной протеазой, связанной с клеточной поверхностью, которая обеспечивает проникновение вируса после связывания вирусного спайкового белка с ACE2 [6, 7].

Воспаление — это первая скоординированная линия защиты организма от повреждения тканей, вызванная травмой или инфекцией, включающая активацию как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа [8]. Однако активные иммунные ответы после инфекции были описаны как «цитокиновый шторм», связанный с чрезмерным уровнем провоспалительных цитокинов и широко распространенным повреждением тканей, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [9].

В исследовании Y. Yang et al. изучено 48 цитокинов в образцах плазмы 53 больных COVID-19, среди которых 34 были тяжелыми случаями, а остальные — средней тяжести. Результаты показали, что 14 цитокинов были значительно повышены при поступлении в случаях COVID-19. Более того, IP-10, MCP-3 и IL-1ra были значительно выше в тяжелых случаях и тесно связаны с оценками PaO₂/FaO₂ и Мюррея. Кроме того, три цитокина были независимыми предикторами прогрессирования COVID-19, а комбинация IP-10, MCP-3 и IL-1ra показала наибольший показатель AUC (площадь под ROC-кривой) при расчете кривой ошибок (ROC-кривая — график, позволяющий оценить качество бинарной классификации). Серийное обнаружение IP-10, MCP-3 и IL-1ra в 14 тяжелых случаях показало, что постоянные высокие уровни этих цитокинов были связаны с ухудшением состояния и летальным исходом. Также сообщается о биомаркерах, которые тесно связаны с тяжестью заболевания и исходом COVID-19. Эти результаты дополняют понимание иммунопатологических механизмов инфекции SARS-CoV-2, обеспечивая новые терапевтические цели и стратегии [10].

У пациентов с COVID-19 повышены уровни воспалительных цитокинов и хемокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, IL-17, CCL-2, TNF-α, G-CSF, IP-10, MCP-1 и MIP. Концентрация этих маркеров колеблется в зависимости от состояния человека; похоже, что повышенный уровень цитокинов, особенно IL-6, напрямую связан с ухудшением состояния пациента [11]. Поскольку более высокие уровни цитокинов быстро приводят к ухудшению состояния пациента и смерти, они могут считаться прогностическими маркерами в клинике [12]. «Цитокиновый шторм» типичен для синдрома активации макрофагов (SAM) или вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (англ. sHLH). Следовательно, можно было ожидать повреждения тканей,

повреждения легких и острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС) [13]. Кроме того, исследование показало, что в периферической крови пациента с тяжелой формой COVID-19 было поразительно высокое количество клеток Th17, которые секретируют IL-17 и связаны с аутоиммунными и воспалительными заболеваниями. При иммунном ответе слизистых оболочек известно, что IL-22, IL-17 и TNF- α индуцируют антимикробные пептиды. Кроме того, IL-22 активирует муцины, фибриноген и антиапоптогические белки. Следовательно, IL-22 может способствовать формированию опасного для жизни отека, а легкие могут обогащаться муцинами и фибрином, что приводит к прогрессированию ОРДС, наблюдаемому у пациентов с COVID-19 [14]. Однако уменьшение NK-клеток, подавление противовирусной защиты, активация агрессивных иммунных ответов, повреждающих ткани за счет увеличения секреции IL-6, и вторичный CS приводят к общей картине гипервоспалительного иммунодефицита, все они соответствуют первичному HLH [15].

Глазная поверхность потенциально может служить входными воротами для инфекции при попадании капель из дыхательных путей или при контакте рук и глаз. Точно так же поверхность глаза может быть резервуаром для вируса, который может привести к передаче его другим лицам. Помимо проблем, связанных с передачей инфекции, повышенная восприимчивость поверхности глаза к инфекции влияет на офтальмологические проявления COVID-19. В образцах конъюнктивы, лимбы и роговицы пациентов с COVID-19 иммуногистохимический анализ выявил экспрессию ACE2 с особенно заметным окрашиванием на поверхностной конъюнктиве и эпителиальной поверхности роговицы. Хирургические образцы конъюнктивы также показали экспрессию ACE2 в эпителии, особенно в поверхностном эпителии, а также в собственном веществе. Все образцы конъюнктивы также экспрессировали TMPRSS2. Анализ лизатов белков эпителия роговицы человека, полученных во время рефракционной хирургии, подтвердил экспрессию ACE2 и TMPRSS2 [16].

Xia et al. сообщили о серии проспективных интервенционных случаев с участием 30 пациентов с подтвержденной новой коронавирусной пневмонией. Слезы и секреты конъюнктивы собирали для анализа полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Авторы продемонстрировали, что SARS-CoV-2 обнаруживался в слезах и секретах конъюнктивы пациентов с коронавирусной пневмонией и конъюнктивитом. Однако вирус не был обнаружен в слезах или секретах конъюнктивы пациентов без конъюнктивита. Эти результаты могут указывать на то, что слезы и выделения из конъюнктивы не являются распространенным путем передачи коронавируса, учитывая, что

у большинства пациентов с COVID-19 конъюнктивит не выявляется. Тем не менее полностью исключить этот путь передачи у таких пациентов не удалось [17].

При более тяжелом течении заболевания COVID-19 пациенты с глазными симптомами с большей вероятностью будут иметь более высокое количество лейкоцитов и нейтрофилов, а также более высокие уровни прокальцитонина, С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы, чем пациенты без глазных симптомов. Это подтверждает исследование P. Wu, где из 38 включенных пациентов с клинически подтвержденным COVID-19 25 (65,8%) были мужчинами, а средний возраст составлял 65,8 года. Среди них 28 (73,7%) пациентов имели положительные тесты на COVID-19 по данным ОТ-ПЦР (мазки из носоглотки), и из них 2 (5,2%) пациента дали положительные результаты на SARS-CoV-2 как в конъюнктиве, так и в носоглотке. В общей сложности 12 (31,6%) из 38 пациентов имели глазные проявления, характерные для конъюнктивита, включая гиперемию конъюнктивы, хемоз, эпифору. Согласно однофакторному анализу, пациенты с глазными симптомами с большей вероятностью имели более высокое количество лейкоцитов и нейтрофилов, а также более высокие уровни прокальцитонина, С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы, чем пациенты без глазных симптомов. Кроме того, 11 (91,7%) из 12 пациентов с глазными симптомами имели положительные результаты на SARS-CoV-2 при ОТ-ПЦР из мазков из носоглотки. Из них у 2 (16,7%) были положительные результаты на SARS-CoV-2 при ОТ-ПЦР как с конъюнктивальными, так и носоглоточными мазками [18].

Для того чтобы подтвердить способность COVID-19 инфицировать ткань глаза и изучить его механизмы передачи через ткань глаза, необходимо провести дополнительные исследования. COVID-19 может быть обнаружен в слезах и секретах конъюнктивы у пациентов с новой коронавирусной пневмонией и конъюнктивитом. В клиническом случае M. Salducci был описан тяжелый вирусный конъюнктивит у пациента 72 лет с диагнозом COVID-19, характеризовавшийся гиперемией, раздражением, отеком век, с прозрачными серозными выделениями, хемозом конъюнктивы, псевдомембранами и воспалительными клетками на конъюнктиве. Клиническая картина сопровождалась увеличением околушных и подчелюстных лимфатических узлов [19].

Гуанфа Ван был заражен COVID-19 во время проверки в Ухане. Он носил маску, но не носил ничего для защиты глаз. За несколько дней до начала пневмонии Ван пожаловался на покраснение глаз. Воздействие на глаза COVID-19 могло позволить вирусу проникнуть в организм. Инфицированные биологические жидкости могут легко попадать на эпителий конъюнктивы человека. Респираторные вирусы способны вызывать у инфицированных пациентов

глазные осложнения, которые затем приводят к респираторной инфекции. Обнаженные слизистые оболочки и незащищенная глазная поверхность — это повышенный риск передачи SARS-CoV. Таким образом, предполагается, что воздействие коронавируса на незащищенные глаза может вызвать острую респираторную инфекцию, и дыхательные пути, вероятно, не единственный путь передачи 2019-nCoV, поэтому все офтальмологи, исследующие даже сомнительные случаи, должны носить защитные очки [20].

Большую озабоченность медицинских работников вызывает опубликованная информация о серии случаев, в которых подчеркивается присутствие РНК SARS-CoV в слезах. В 2004 году образцы слез, собранные у 36 пациентов с подозрением на SARS-CoV, были отправлены на ОТ-ПЦР для SARS-CoV. РНК SARS-CoV была идентифицирована у трех из этих пациентов. Из этих трех у одного пациента РНК была идентифицирована во всех трех образцах стула, респираторного мазка и слезы. У одного пациента была идентифицирована РНК в образцах стула и слез, но респираторный мазок не был отправлен. У последнего пациента РНК была идентифицирована только в образцах слез. Результаты этого исследования показали, что SARS-CoV может присутствовать в слезах, что диктует необходимость принятия соответствующих мер предосторожности для предотвращения передачи инфекции через ткани и выделения глаза [19]. Однако до сегодняшнего дня все еще неясно, как SARS-CoV может оказаться в слезе. Предлагаемые теории включают конъюнктиву, являющуюся прямым местом заражения SARS-CoV из инфицированных капель, миграцию инфекции верхних дыхательных путей через носослезный канал или даже гематогенную инфекцию слезной железы. Кроме того, результаты разных исследований были противоречивыми. Другое исследование, в котором оценивали как слезы, так и соскоб конъюнктивы у 17 пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV, не дало положительных результатов ОТ-ПЦР. Авторы связали полученные данные с тремя возможными вариантами. Во-первых, ОТ-ПЦР была недостаточно чувствительной, чтобы улавливать небольшие количества РНК SARS-CoV. Во-вторых, сбор образцов был одноразовым процессом, который мог пропустить «окно», если распространение вируса в ткани глаза длилось только в течение короткого периода времени [21, 22]. Наконец, существует вероятность того, что SARS-CoV не существует в ткани глаза. Однако по мере того, как эпидемия SARS-CoV утихла, эти важные вопросы остались без ответа [23].

Более значимые сведения о возможности инфицирования глазной поверхности новой коронавирусной инфекцией были получены в метаанализе L. Loffredo et al., где было проанализировано 1 167 пациентов с COVID-19. Результаты этого исследования

могут иметь важное клиническое значение. Во-первых, врачи должны признать конъюнктивит возможным признаком COVID-19, связанного с тяжелой формой заболевания. Во-вторых, учитывая, что ткани поверхности глаза могут быть путем заражения COVID-19, была подчеркнута необходимость использования средств защиты для медицинского персонала и для всех людей, которые вступают в контакт с пациентом с подозрением или диагностированным COVID-19. Чтобы подтвердить важность защиты глаз, исследование пациентов, инфицированных SARS-CoV-1, показало, что контакт с незащищенной поверхностью глаза был связан с передачей заболевания медицинским работникам [24].

К сожалению, для более полной и надежной оценки возможности передачи инфекции через глазную поверхность необходимы дополнительные исследования с большим количеством пациентов. Также недостатком данного исследования является то, что мазок с конъюнктивы для проверки местного вовлечения COVID-19 не был зарегистрирован во всех исследованиях; однако предыдущее исследование показало, что мазок с конъюнктивы дает положительные результаты на COVID-19 только примерно у 5% пациентов [25]. В-третьих, популяция, включенная в этот метаанализ, состояла только из этнических китайцев, клинические особенности которых могут отличаться от пациентов других этнических групп. Для подтверждения результатов этого метаанализа потребуются дальнейшие исследования на других популяциях [26].

Y. Hu et al. был описан клинический случай 70-летнего пациента с подтвержденным диагнозом COVID-19. Данный случай был отличным от других с поражением глаз, так как была выявлена обструкция общего слезного протока на левом глазу, положительный результат мазка на коронавирусную инфекцию также был положительный только слева. Обследование на COVID-19 проводилось неоднократно, положительный результат в образце глаза сохранялся еще 2 недели после того, как мазок из носоглотки стал отрицательным.

Низкий уровень лимфоцитов и высокий уровень IL-6 длился почти 4 недели, а затем эти показатели были почти нормальными.

Были оценены системные иммунные состояния, включая анализ крови, сопутствующую вирусную инфекцию и подгруппы лимфоцитов.

Эти результаты свидетельствуют о том, что бессимптомные случаи могут играть роль в передаче инфекции. Точно так же возможно отсутствие у пациента конъюнктивита при положительном анализе.

В отчете о секвенировании «нового поколения» (англ. NGS) также были обнаружены нуклеиновые кислоты вируса простого герпеса 1 типа (HSV-1) и вируса герпеса человека 6В подтипа (HHV-6В). HSV-1 и HHV-6В также ответственны за хронические

инфекции, чаще всего бессимптомные, у подавляющего большинства взрослого населения в целом. В офтальмологии HSV-1 и HHV-6 могут оставаться латентными в переднем сегменте и водянистой влаге. В случае подавления иммунитета два этих вируса могут вызывать глазные заболевания и быть обнаруженными в тканях глаза. Поэтому предполагается, что скрытая инфекция HSV-1 и HHV-6B может быть активирована при иммунодефиците во время активной стадии заболевания COVID-19 [27].

К настоящему времени мало выявленных случаев заболевания COVID-19, сопровождающихся симптомами конъюнктивита с положительными результатами мазков с конъюнктивы или анализами слезы на SARS-CoV-2. Такое обстоятельство может быть связано с недостаточным количеством слезного материала для обнаружения вируса в образцах и объясняет низкую статистику по заболеваемости новой коронавирусной инфекцией с положительными мазками. Однако факта о недостаточности доказательств мало, чтобы исключить возможность передачи инфекции через ткани глаза. У пациентов с подозрением на COVID-19 также могли быть глазные симптомы, о которых не сообщается.

Чтобы повысить точность сбора данных о вовлечении глаз у пациентов с симптомами COVID-19, рекомендуется включить вопросы, направленные на зрительный аппарат. Пациентов с подозрением на COVID-19 следует опрашивать о специфических симптомах (покраснении глаз, зуде и выделениях), когда врач скорой помощи проводит полное обследование всех систем и органов. Врачи скорой помощи также должны включать COVID-19 в свой дифференциальный диагноз для пациентов с конъюнктивитом или изолированными глазными признаками, учитывая различные вышеупомянутые отчеты о случаях, демонстрирующих конъюнктивит как один из первых симптомов заболевания. Кроме того, рекомендуется информировать пациентов о возможности передачи SARS-CoV-2 через ткани глаза. Это включает информирование пациентов о том, что неофициально была продемонстрирована серопозитивность COVID-19 с отдельными глазными симптомами и признаками. Независимо от того, есть ли глазные признаки, пациенты должны быть проинструктированы о необходимости избегать прикосновения к глазам, носу и рту, чтобы предотвратить распространение вируса. Следует посоветовать прекратить использование контактных линз, если диагностирован конъюнктивит [28]. В дополнение к упомянутым рекомендациям Американская академия офтальмологии (AAO) недавно опубликовала статью, в которой всем пользователям контактных линз предлагается перейти на ношение очков на время заболевания COVID-19. Исследователи утверждают, что сокращение использования

контактных линз уменьшит число прикосновений пациента к глазу и может создать физический барьер между окружающей воздушной средой и слизистой оболочкой глаза, что ограничит передачу SARS-CoV-2 через глаза [29].

В частности, при офтальмологическом обследовании следует соблюдать универсальные меры предосторожности, включая стандартные стратегии профилактики инфекций, а также новые подходы, связанные с COVID-19. По возможности следует использовать одноразовое оборудование, такое как наконечники тонометра, а офтальмологическое обследование следует проводить в ограниченном количестве комнат с ограниченным числом пациентов и медицинских работников. Оборудование, включая щелевые лампы, следует тщательно обрабатывать дезинфицирующими салфетками, как и все другие поверхности в палате пациента. Особую осторожность следует проявлять во время офтальмологического обследования в связи с близостью лиц врача и пациента. По этой причине ААО рекомендует использовать маски для офтальмологов или других врачей, оказывающих офтальмологическую помощь пациентам, инфицированным или потенциально инфицированным SARS-CoV-2. При нехватке средств индивидуальной защиты (СИЗ), если маска недоступна, обе стороны все равно должны носить хирургическую маску. Если осмотр пациента предполагает использование щелевой лампы, на всех подобного рода приборах должны быть установлены защитные экраны и пациент должен быть проинструктирован воздерживаться от разговоров во время обследования. Использование прямого офтальмоскопа также должно быть ограничено [30].

Коронавирусная инфекция, принявшая размеры пандемии, поставила перед медицинской наукой и, в частности, офтальмологией бесчисленное количество вопросов, по большей части не имеющих очевидных решений. Ограниченные знания общей патологии лишь усиливают проблемы, возникающие при поражении отдельных органов и систем. Примером тому может быть офтальмология, когда возможно как непосредственное воздействие вируса на ткани поверхности глаза (конъюнктивы, роговица), так и в результате эндогенное распространение. Одинаково важными оказываются вопросы эпидемиологии, профилактики распространения инфекции, своевременной диагностики, корректного лечения, предупреждения осложнений, в том числе связанных с влиянием коронавирусной инфекции на исходы хирургических вмешательств. Особенности коронавирусной инфекции заставляют по-новому рассматривать не только характер клинических проявлений, но и вопросы организации оказания медицинской помощи, включая выполнение лабораторных исследований.

Литература

1. Habibzadeh P., Stoneman E.K. The novel coronavirus: a bird's eye view. *Int J Occup Environ Med.* 2020; 11(2): 65–71. doi:10.15171/ijoem.2020.1921
2. Su S., Wong G., Shi W., Liu J., Lai A.C.K., Zhou J., Liu W., Bi Y., Gao G.F. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016; 24(6):490–502. doi:10.1016/j.tim.2016.03.003
3. Cui J., Li F., Shi Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17:181–192.
4. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9
5. 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/coronavirus/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> [Accessed 26 June 2020]
6. Lukassen S., Chua R.L., Trefzer T., Kahn N.C., Schneider M.A., Muley T. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *The EMBO J.* 2020; e105114.
7. Ou X., Liu Y., Lei X. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun.* 2020; 11(1):1620. doi:10.1038/s41467-020-15562-9
8. D'Elia R.V., Harrison K., Oyston P.C., Lukaszewski R.A., Clark G.C. Targeting the "cytokine storm" for therapeutic benefit. *Clin Vaccine Immunol.* 2013; 23(20):319–327. doi:10.1128/cvi.00636-12
9. Ben Salem C. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2017; 377(19):1904. doi:10.1056/NEJMc1711824
10. Yang Y. et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *Preprint at medRxiv.* <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20029975> (2020)
11. Wan S., Yi Q., Fan S., Lv J., Zhang X., Guo L., Lang C., Xiao Q., Xiao K., Yi Z., Qiang M., Xiang M., Zhang B., Chen Y., Gao C. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol.* 2020; 189:428–437. <https://doi.org/10.1111/bjh.16659>
12. Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H. et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *MedRxiv.* 2020.02.16.20023671
13. Tufan A., Avanoglu Güler A., Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turkish J Med Sci.* 2020; 50(SI-1):620–632.
14. Wu D., Yang X.O., TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib [published online ahead of print, 2020 Mar 11]. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; 53(3):368–370 doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005
15. Yazdanpanah Fereshteh, Hamblin Michael R., Rezaei Nima. The immune system and COVID-19: Friend or foe? *Life Sci.* 2020; 256: 117900. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117900
16. Zhou L., Xu Z., Castiglione G.M., Soiberman U.S., Eberhart C.G., Duh E.J. 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
17. 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
18. Raj V.S., Mou H., Smits S.L., Dekkers D.H., Müller M.A., Dijkman R., Muth D., Demmers J.A., Zaki A., Fouchier R.A., Thiel V., Drosten C., Rottier P.J., Osterhaus A.D., Bosch B.J., Haagmans B.L. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013; 495(7440):251–254. doi:10.1038/nature12005
19. Loon S.-C., Teoh S.C.B., Oon L.L.E. et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol.* 2004; 88(7): 861–863. doi:10.1136/bjo.2003.035931
20. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8

References

1. Habibzadeh P., Stoneman E.K. The novel coronavirus: a bird's eye view. *Int J Occup Environ Med.* 2020; 11(2): 65–71. doi:10.15171/ijoem.2020.1921
2. Su S., Wong G., Shi W., Liu J., Lai A.C.K., Zhou J., Liu W., Bi Y., Gao G.F. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016; 24(6):490–502. doi:10.1016/j.tim.2016.03.003
3. Cui J., Li F., Shi Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17:181–192.
4. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9
5. 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/coronavirus/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> [Accessed 26 June 2020]
6. Lukassen S., Chua R.L., Trefzer T., Kahn N.C., Schneider M.A., Muley T. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *The EMBO J.* 2020; e105114.
7. Ou X., Liu Y., Lei X. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun.* 2020; 11(1):1620. doi:10.1038/s41467-020-15562-9
8. D'Elia R.V., Harrison K., Oyston P.C., Lukaszewski R.A., Clark G.C. Targeting the "cytokine storm" for therapeutic benefit. *Clin Vaccine Immunol.* 2013; 23(20):319–327. doi:10.1128/cvi.00636-12
9. Ben Salem C. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2017; 377(19):1904. doi:10.1056/NEJMc1711824
10. Yang Y. et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *Preprint at medRxiv.* <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20029975> (2020)
11. Wan S., Yi Q., Fan S., Lv J., Zhang X., Guo L., Lang C., Xiao Q., Xiao K., Yi Z., Qiang M., Xiang M., Zhang B., Chen Y., Gao C. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol.* 2020; 189:428–437. <https://doi.org/10.1111/bjh.16659>
12. Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H. et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *MedRxiv.* 2020.02.16.20023671
13. Tufan A., Avanoglu Güler A., Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turkish J Med Sci.* 2020; 50(SI-1):620–632.
14. Wu D., Yang X.O., TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib [published online ahead of print, 2020 Mar 11]. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; 53(3):368–370 doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005
15. Yazdanpanah Fereshteh, Hamblin Michael R., Rezaei Nima. The immune system and COVID-19: Friend or foe? *Life Sci.* 2020; 256: 117900. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117900
16. Zhou L., Xu Z., Castiglione G.M., Soiberman U.S., Eberhart C.G., Duh E.J. 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
17. 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
18. Raj V.S., Mou H., Smits S.L., Dekkers D.H., Müller M.A., Dijkman R., Muth D., Demmers J.A., Zaki A., Fouchier R.A., Thiel V., Drosten C., Rottier P.J., Osterhaus A.D., Bosch B.J., Haagmans B.L. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013; 495(7440):251–254. doi:10.1038/nature12005
19. Loon S.-C., Teoh S.C.B., Oon L.L.E. et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol.* 2004; 88(7): 861–863. doi:10.1136/bjo.2003.035931
20. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8

21. Tong T., Lai T.S. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89(3):392. doi:10.1136/bjo. 2004. 054130
22. Chan W.M., Yuen K.S., Fan D.S., Lam D.S., Chan P.K., Sung J.J. Tears and conjunctival scrapings for coronavirus in patients with SARS. *Br J Ophthalmol.* 2004; 88(7): 968–969. doi:10.1136/bjo.2003.039461
23. 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
24. Raboud J., Shigayeva A., McGeer A. et al. Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada. *PLoS One.* 2010; 5(5):e10717.
25. 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):575-578. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
26. Loffredo L., Pacella F., Pacella E., Tiscione G., Oliva A., Violi F. Conjunctivitis and COVID-19: a meta-analysis. *J Med Virol.* 2020; 92(9):1413-1414. doi: 10.1002/jmv.25938
27. 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; 98:859-863. <https://doi.org/10.1111/aos.14456>
28. 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.2020.04.060
29. Mukamal R., Tuli S.S. Coronavirus eye safety. American Academy of Ophthalmology (AAO). 2020. Available at <https://www.aao.org/eye-health/tips-prevention/coronavirus-covid19-eye-infectionpink-eye>. Accessed April 26, 2020
30. Chodosh J., Holland G.N., Yeh S. Important coronavirus updates for ophthalmologists. American Academy of Ophthalmology. 2020. Available at: <https://www.aao.org/headline/alertimportant-coronavirus-context>. Accessed May 5, 2020
21. Tong T., Lai T.S. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89(3):392. doi:10.1136/bjo. 2004. 054130
22. Chan W.M., Yuen K.S., Fan D.S., Lam D.S., Chan P.K., Sung J.J. Tears and conjunctival scrapings for coronavirus in patients with SARS. *Br J Ophthalmol.* 2004; 88(7): 968–969. doi:10.1136/bjo.2003.039461
23. 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
24. Raboud J., Shigayeva A., McGeer A. et al. Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada. *PLoS One.* 2010; 5(5):e10717.
25. 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):575-578. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
26. Loffredo L., Pacella F., Pacella E., Tiscione G., Oliva A., Violi F. Conjunctivitis and COVID-19: a meta-analysis. *J Med Virol.* 2020; 92(9):1413-1414. doi: 10.1002/jmv.25938
27. 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; 98:859-863. <https://doi.org/10.1111/aos.14456>
28. 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.2020.04.060
29. Mukamal R., Tuli S.S. Coronavirus eye safety. American Academy of Ophthalmology (AAO). 2020. Available at <https://www.aao.org/eye-health/tips-prevention/coronavirus-covid19-eye-infectionpink-eye>. Accessed April 26, 2020
30. Chodosh J., Holland G.N., Yeh S. Important coronavirus updates for ophthalmologists. American Academy of Ophthalmology. 2020. Available at: <https://www.aao.org/headline/alertimportant-coronavirus-context>. Accessed May 5, 2020

Поступила / Received / 10.06.2021