

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-7-14>



Офтальмологические аспекты коронавирусной инфекции

В.В. Нероев^{1, 2}, Т.Н. Киселева¹, Е.К. Елисеева¹✉

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Новая коронавирусная инфекция — COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, наряду с поражением дыхательной системы, может приводить к заболеваниям органа зрения. Помимо респираторного пути передачи этой инфекции, существует риск передачи вируса через слизистую оболочку глаза. В статье обобщены сведения о разновидностях коронавирусов, поражающих человека, и структуре SARS-CoV-2. Представлены данные литературы о возможностях молекулярной диагностики коронавирусной инфекции, определении вида коронавируса, типа клинического материала и времени обнаружения вируса, а также о взаимосвязи SARS-CoV-2 с конъюнктивитом. С помощью молекулярных тестов слезы или мазка с конъюнктивы проводится объективное исследование для диагностики коронавирусной инфекции независимо от симптомов поражения глаза. Наибольшей информативностью обладает метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с обратной транскрипцией вирусной РНК в раннем периоде заболевания (в течение 9 дней). Наличие SARS-CoV-2 в слезной жидкости и мазках с конъюнктивы указывает на необходимость соблюдения мер по предупреждению проникновения вируса через глазную поверхность и использования защитных очков в качестве профилактики заражения. С учетом возможности появления побочных эффектов со стороны органа зрения больным COVID-19 с нарушением зрения после проведения этиотропной и патогенетической терапии рекомендовано обследование у офтальмолога.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; коронавирус; конъюнктивит; слеза; мазок с конъюнктивы; метод полимеразной цепной реакции; побочный эффект терапии

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Киселева Т.Н., Елисеева Е.К. Офтальмологические аспекты коронавирусной инфекции. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (1): 7-14. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-7-14>

Ophthalmological aspects in coronavirus infections

Vladimir V. Neroev^{1, 2}, Tatiana N. Kiseleva¹, Elena K. Eliseeva¹✉

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia
eliseevaek@ya.ru

The novel coronavirus infection (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 virus, may lead to ocular diseases besides affecting the respiratory system. Coronavirus infection may be transmitted not only through the respiratory system but also through the conjunctiva. The review article summarizes the data on the origin and variants of coronaviruses that infect humans, as well as on SARS-CoV-2 structures. Literature data on prospects of molecular diagnostics of the disease, coronavirus type detection methods, clinical sample types and duration of the disease before it is diagnosed are discussed. The data on the relationship between the coronavirus infection and conjunctivitis are given. Molecular tests of the tear and conjunctival swabs were used to diagnose the coronavirus infection independently of whether symptoms of ocular disorders were present. The real-time reverse-transcription of RNA polymerase chain reaction (PCR) was the most informative method for diagnosis of SARS-CoV-2 in the early stage of COVID-19 (until the 9th day). The presence of SARS-CoV-2 in the tear fluid and conjunctival swabs

indicates the need for safety measures to prevent virus transmission through the ocular surface, including protective goggles to be worn by healthcare workers. Since side effects in the eye may appear, COVID-19 patients with visual impairment who received etiotropic or pathogenetic treatment are advised to consult an ophthalmologist.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; coronavirus; conjunctivitis; tear; conjunctival swab; polymerase chain reaction; side effect of therapy

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., Kiseleva T.N., Eliseeva E.K. Ophthalmological aspects of coronavirus infections. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (1): 7-14 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-7-14>

Заболевание новой коронавирусной инфекцией впервые зарегистрировано в декабре 2019 г. в китайском г. Ухане. 30 января 2020 г. генеральный директор Всемирной организации здравоохранения Тедрос Аданом Гебрейесус признал вспышку коронавирусной инфекции в Китае чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение [1]. По информации университета Хопкинса, 1 октября 2020 г. с момента начала пандемии в мире зарегистрировано 34 млн случаев заболевания, из них более 1 млн человек скончались.

Первым врачом, сообщившим в конце декабря 2019 г. о вспышке тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), вызванного коронавирусной инфекцией, был офтальмолог Lin Wenliang из г. Уханя. Вскоре после этого он оказался инфицированным SARS-CoV-2, заразившись при обследовании пациента с глаукомой, и впоследствии скончался от пневмонии, успев проинформировать коллег о грядущей опасности распространения нового вируса. Через несколько месяцев целый ряд исследований подтвердил предсимптомный и асимптомный пути передачи SARS-CoV-2. Robert Redfield, директор Центра по контролю и профилактике заболеваний в США (Center for Disease Control and Prevention) отметил, что у 25 % лиц, зараженных коронавирусной инфекцией и имеющих положительный тест на COVID-19, отсутствуют симптомы заболевания. Следовательно, вероятность заразиться SARS-CoV-2 во время офтальмологического приема очень высока, что требует от специалистов знаний симптомов коронавирусной инфекции для предупреждения передачи вируса от одного лица к другому. В литературе представлены случаи манифестации коронавирусной инфекции внелегочными проявлениями, включая конъюнктивит, и это указывает на возможность передачи вируса аэрозольным путем при контакте с конъюнктивальной поверхностью [2].

Возбудитель SARS-CoV-2. В настоящее время известно, что возбудитель болезни COVID-19 относится к бетакоронавирусам (вид BCoV) и носит название SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2) или коронавирус, вызывающий ТОРС [3]. Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактными путями, а входными воротами возбудителя преимущественно являются эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника.

Коронавирусы — это большая группа вирусов, поражающих различные виды животных, но в первую очередь летучих мышей и птиц. Некоторые из них (human coronaviruses — HCoV) вызывают заболевания у человека. Всего на текущий момент известно 7 видов коронавируса, которые способны инфицировать человека: *Human coronavirus 229E*, *Human coronavirus NL63* (α-коронавирусы), *Betacoronavirus 1 — OC43*, *Human coronavirus HKU1*, *Middle East respiratory syndrome-related coronavirus* MERS-CoV (линия C), *Severe Acute*

Respiratory Syndrome-related coronavirus SARS-CoV (линия B) и SARS-CoV-2 (линия B) — COVID-19 (β-коронавирусы) [4]. Особенностью коронавирусов, циркулирующих в природе, является их способность преодолевать межвидовые различия и становиться весьма патогенными для человека, вызывая тяжелые инфекции дыхательной и других систем, как это было в случаях с вирусами SARS-CoV (SARS-CoV-1) и MERS-CoV [5]. В 2003 г. после первой вспышки атипичной пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-1, Y. Guan и соавт. [6] при обследовании диких животных, продаваемых на рынках Китая, и работников, контактирующих с ними, обнаружили коронавирус, РНК которого незначительно отличалась от РНК SARS-CoV-1. По результатам этого исследования авторы предположили возможность развития эпидемии новой коронавирусной инфекции, близкой к SARS-CoV-1, у людей. Вирус SARS-CoV-2 так же, как и SARS-CoV-1, проникает в клетки человека через рецептор для ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) [7]. У человека ACE2 экспрессируется большинством органов и тканей, и наиболее уязвимыми к вирусу SARS-CoV-2 являются легкие и нижние отделы дыхательных путей, сердце, почки, кишечник, а также гладкомышечные клетки сосудистой стенки (преимущественно микроциркуляторное русло).

Геном коронавируса самый крупный среди РНК-вирусов, насчитывает от 26 до 32 тыс. нуклеотидов. В составе РНК SARS-CoV-2 находится информация о неструктурных белках, участвующих в процессе воспроизведения вируса (66 %), остальную часть составляют гены, кодирующие структурные белки. К ним относятся спайк (S), мембранные (M), оболочечные (E) протеины и единственный внутренний протеин неуклеокапсид (N), способствующий вирусной репликации [4, 8]. Для проникновения внутрь клетки SARS-CoV-2, как и другие коронавирусы, использует S-белок или белок-«шип», благодаря которому вирус проникает внутрь клетки. S-белок состоит из двух субъединиц, одна из которых (S1) связывается с рецепторами клеточной мембраны (ACE2), вторая субъединица (S2) отвечает за пенетрацию клетки-хозяина, происходящую путем слияния двух оболочек.

С помощью методов высокопроизводительного секвенирования и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с обратной транскрипцией вирусной РНК установлено наибольшее сходство SARS-CoV-2 с двумя SARS-подобными вирусами летучих мышей bat-SL-CoVZC45 и bat-SL-CoVZC21, выделенных в 2018 г. в провинции Чжоушань (Восточный Китай). При сравнении результатов полного секвенирования геномов коронавирусов обнаружена идентичность вирусов SARS-CoV-2 и bBCoV (96,2 %), что является лабораторным подтверждением передачи инфекции от летучих мышей. Однако при сравнении геномов SARS-CoV и коронавируса ближневосточного респираторного синдрома MERS-CoV сходство оказалось менее выраженным (79 и 50 % соответственно). Поэтому

имеющиеся данные подтверждают, что летучие мыши являются природным резервуаром SARS-CoV-2. По мнению W. Ji и соавт. [9], змеи также могут служить источником SARS-CoV-2, но эта гипотеза вызвала широкий круг вопросов. Ряд авторов отмечают необходимость дальнейших исследований для выявления животных, являющихся промежуточным звеном в цепочке зоонозной передачи вируса от летучих мышей к человеку [10].

Молекулярная диагностика коронавирусной инфекции. Анализ клинического материала у пациентов с новой вирусной инфекцией имеет существенное значение для подтверждения диагноза. Согласно традиционной гипотезе Коха, выделение вируса является золотым стандартом в лабораторной диагностике. X. Chen и соавт. [10], обобщив данные литературы, представили результаты различных исследований, основанных на определении вида коронавирусной инфекции, метода обнаружения, типа материала и времени обнаружения вируса (сутки от начала заболевания), а также показали возможность взаимосвязи коронавируса с конъюнктивитом (табл. 1).

В настоящее время основным лабораторным тестом при COVID-19 является метод обратной транскрипции РНК с последующей амплификацией синтезированных фрагментов ДНК методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. Другие методы, включающие иммуноферментный анализ (метод ELISA) и секвенирование ДНК, также признаны информативными в диагностике коронавирусной инфекции [11].

Исследование мазков с конъюнктивы методом ОТ-ПЦР нашло наиболее широкое применение для подтверждения офтальмосимптоматики у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов. Однако положительные результаты молекулярной диагностики коронавируса в слезе могут иметь низкую информативность. Обнаружено, что частота выявле-

ния вируса в трахеальном аспирате значительно выше, чем в назофарингеальном мазке и образцах слюны. Это означает, что концентрация вируса и фракции вирусных геномов в различных частях организма человека не одинаковы. Так, концентрация вируса в слезной жидкости значительно ниже, чем в мазках со слизистой оболочки верхних дыхательных путей. L. Chen и соавт. [17] установили, что уровень вирусной РНК в образцах с конъюнктивы значительно ниже, чем в материале из респираторного тракта. При определении РНК коронавируса методом ПЦР в мазках со слизистой ротоглотки тест оказался положительным приблизительно в 30 % случаев, а при исследовании слезы процент был наиболее низким. Трудности в диагностике SARS-CoV-2 в офтальмологической практике, вероятно, связаны с низким содержанием вируса в образцах с глазной поверхности и наименьшим объемом взятого материала.

В исследовании W. Chan и соавт. в 2004 г. результаты ПЦР-анализа слезной жидкости и соскоба с конъюнктивы у 20 пациентов с SARS-CoV не подтвердили наличие вируса в указанных образцах [18]. По мнению авторов, нельзя достоверно исключить присутствие вируса в исследуемых образцах с глазной поверхности с учетом возможности ложноположительного теста, поэтому мазок или соскоб с конъюнктивы не является подходящим для подтверждения диагноза коронавирусной инфекции. В другой публикации анализируются данные ПЦР слезы у 36 человек с подозрением на коронавирусную инфекцию, из них у 8 пациентов достоверно обнаружен SARS-CoV с помощью серологического исследования крови и лишь у 3 (37,5 %) больных регистрировался положительный тест на коронавирус в слезной жидкости [12]. Авторы подчеркивают наибольшую информативность ПЦР-анализа слезы в раннем периоде заболевания (в течение 9 дней) и возможность использования этого метода в офтальмологической практике [12].

Таблица 1. Методики определения коронавирусной инфекции
Table 1. Methods for determining coronavirus infection

Вид коронавируса Type of coronavirus	Лабораторный метод исследования Laboratory diagnostic test	Материал для исследования Research material	Время обнаружения Detection time	Конъюнктивит Conjunctivitis
SARS-CoV	ELISA	Слез (мазок с конъюнктивы) [11] Сыворотка крови A tear (smear from the conjunctiva) [11] Blood serum	7–10-е сутки 7–10 days	Отсутствие симптомов, результаты ОТ-ПЦР и ELISA слезы — положительные The absence of symptoms, positive results of tear RT-PCR and ELISA tests
	ПЦР PCR	Слез (мазок с конъюнктивы) [12] A tear (smear from the conjunctiva) [12]	12-е сутки 12 days	
	ОТ-ПЦР RT-PCR	Сыворотка крови [13], отделяемое слизистой дыхательных путей, моча, кал Blood serum, respiratory tract mucosal discharge, urine, fecal	На второй неделе In the second week	
SARS-CoV-2	ОТ-ПЦР RT-PCR	Бронхоальвеолярный лаваж, слюна [14], мазок с конъюнктивы [15] Bronchoalveolar lavage, saliva [14], smear from the conjunctiva [15]	5–7-е сутки 5–7 days	Наличие симптомов, результаты ОТ-ПЦР мазка с конъюнктивы — положительные у небольшого числа пациентов The presence of symptoms, the results of RT-PCR smear from the conjunctiva are positive in a small number of patients
	ОТ-ПЦР RT-PCR	Отделяемое слизистой верхних дыхательных путей (мазок из носоглотки и ротоглотки) [16] Discharge of the upper respiratory tract mucosa (smear from the nasopharynx and oropharynx) [16] Сыворотка крови Blood serum	4-е сутки 4 days 11-е сутки 11 days	
		ELISA	Сыворотка крови [11] Blood serum [11]	
	Секвенирование генома Genome sequencing	Сыворотка крови Blood serum		

Для повышения чувствительности методов молекулярной диагностики разрабатывается ряд лабораторных технологий. Метод моноклональных антител, заключающийся в использовании специфических антител для распознавания вируса в слезе и крови, считается информативным для идентификации SARS-CoV-2-связанных антигенов [11, 14]. Имеются сведения о диагностической ценности технологии реакции петлевой изотермической амплификации ДНК [19]. В связи с этим благодаря молекулярным тестам слезной жидкости или мазка с конъюнктивы появится возможность объективного и точного исследования для диагностики коронавирусной инфекции независимо от симптомов поражения глаза.

Клинические симптомы поражения глаз при коронавирусной инфекции. Анализируя зарубежные и отечественные публикации, посвященные поражению глаз при коронавирусной инфекции, можно выделить две группы офтальмологических проявлений при COVID-19. Первая группа включает непосредственно симптомы поражения глаз вирусом SARS-CoV-2, вторая группа — глазные проявления, возникшие в результате лечения пневмонии и ТОРС.

Экспериментальные исследования позволили установить, что SARS-CoV-2 может являться причиной инфекционных поражений глаз у животных, таких как конъюнктивит, передний увеит, ретинит и неврит зрительного нерва [20]. Коронавирусы у мышей способны поражать глиальные клетки, астроциты, олигодендроциты и микроглию сетчатки [4].

Нейротропные штаммы мышинных коронавирусов используют для моделирования вирусиндуцированной дегенерации сетчатки и невритов зрительного нерва в эксперименте *in vivo* [21–23]. Однако имеется небольшое число сообщений о поражении глаз у людей, инфицированных SARS-CoV-2, несмотря на обнаружение вируса в слезе заболевших с помощью метода ПЦР (табл. 2) [10].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что частота возникновения конъюнктивитов у пациентов с COVID-19 варьирует от 0,8 до 4,8 % [24–26]. Манифестирующие офтальмологические проявления SARS-CoV-2 в виде конъюнктивитов включают гиперемию конъюнктивы, повышенную чувствительность к свету, слезотечение, чувство инородного тела в глазу и хемоз. Р. Wu и соавт. [27] наблюдали эти симптомы наиболее часто у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Причем выделение вируса в слезной жидкости отмечалось в ранней фазе заболевания, как и у пациентов с SARS [12]. Несмотря на то, что положительный результат теста на SARS-CoV-2 в слезе чаще обнаруживается у пациентов с вирусными конъюнктивитами, в ряде исследований представлены случаи выявления РНК коронавируса у пациентов без признаков воспалительного поражения глаз [15, 25].

В 2003 г. было отмечено, что у больных атипичной пневмонией не диагностировались глазные проявления вирусной инфекции. При этом по данным клинических исследований установлено, что слезная жидкость и отделяемое

Таблица 2. Клинические данные о поражении глаз при COVID-19 [10]
Table 2. Clinical data on eye damage in COVID-19 [10]

Источник Reference	Число случаев с COVID-19 (подтвержденные/ предполагаемые) Number of COVID-19 cases (confirmed/suspected)	Число пациентов с конъюнктивитом Number of patients with conjunctivitis	Результат теста на SARS- CoV-2 в слезе и/или мазке с конъюнктивы The result of the test for SARS-CoV-2 in tears and/or conjunctival smear	Время обнаружения SARS-CoV-2 (сутки от начала заболевания) Time of SARS-CoV-2 detection (day from the beginning of the disease)
Y. Zhou и соавт. [15]	67 (64/3)	1	2 случая, вероятно (+), у пациентов с конъюнктивитом (-) 2 cases likely (+), in patients with conjunctivitis (-)	Нет данных No data available
X. Zhang и соавт. [26]	102 (72/30)	2	1 случай (+) 1 case (+)	3-и сутки при CoV (+) 3 days with CoV (+)
J. Xia и соавт. [25]	30 (30/0)	1	1 случай (+) 1 case (+)	2-5-е сутки (два теста у одного пациента) 2-5 days (two tests in one patient)
P. Wu и соавт. [27]	38 (38/0)	12	2 случая (+) 2 cases (+)	Нет данных No data available
L. Chen и соавт. [17]	1 (1/0)	1	1 случай (+) 1 case (+)	13, 14 и 17-е сутки при CoV (+) и 19-е сутки при CoV (-) 13, 14 and 17 days at CoV (+) and 19 days at CoV(-)
M. Cheema и соавт. [28]	1 (1/0)	1	1 случай слабopоложительный 1 the case is weakly positive	Забор материала — 5-е сутки, тест — 7-е сутки Material collection — 5 days, test — 7 days
H. Xie и соавт. [29]	33 (33/0)	0	2 случая (+) 2 cases (+)	1 случай — 4-е сутки, 1 случай — 5-е сутки 1 case — 4 days, 1 case — 5 days
J. Li и соавт. [30]	2 (2/0)	2	2 случая (+) 2 cases (+)	1 случай (+) — 1-е сутки, 1 случай — 4-е сутки 1 case (+) — 1 day, 1 case — 4 days

Примечание. (+) — положительный результат теста на SARS-CoV-2, (-) — отрицательный результат теста на SARS-CoV-2.

Note. (+) — positive test result for SARS-CoV-2, (-) — negative test result for SARS-CoV-2.

из конъюнктивальной полости могут быть контагиозными и вследствие проведения рутинных, зачастую контактных методов исследования офтальмологи становятся уязвимыми перед коронавирусной инфекцией [12, 31]. W. Chan и соавт. [18] указывают, что в 2003–2004 гг. при повторных вспышках атипичной пневмонии планировалось проведение превентивных мер для офтальмологов. После локальной вспышки коронавируса в 2013 г. также отсутствовала информация о наличии офтальмосимптоматики у заболевших, в то время как результаты экспериментальных исследований у животных показали наличие воспалительных поражений глаз [32, 33].

В 2019 г. при обследовании 1099 пациентов с коронавирусной инфекцией в Китае изменения конъюнктивы были выявлены лишь у 9 пациентов (0,8 % случаев) [24]. P. Wu и соавт. [27] обнаружили глазные проявления, включая отек и гиперемию конъюнктивы, слезотечение у 12 (31,6 %) из 38 пациентов с COVID-19. Дальнейшее исследование показало, что у этих пациентов чаще определяются более высокие показатели лейкоцитов и нейтрофилов, прокальцитонина и С-реактивного белка в сыворотке крови [27]. Имеется сообщение о конъюнктивите как о первичном симптоме SARS-CoV-2 [30]. J. Xia и соавт. [25], I. Seah Yu Jun и соавт. [34] при исследовании слезной жидкости и мазка с конъюнктивы методом ПЦР у пациентов с диагнозом COVID-19 не обнаружили наличия коронавируса. По мнению авторов, вероятно, это связано с эффектом проводимой противовирусной терапии [25, 34]. Однако отсутствие вируса не исключает риска передачи инфекции через слизистые оболочки глаза, поскольку существуют аэрозольный и контактный пути передачи [35].

В трех исследованиях, проведенных в Китае, оценивали наличие РНК коронавируса SARS-CoV в мазках с конъюнктивы и слезной жидкости у лиц с подтвержденной коронавирусной инфекцией. В одном исследовании, проведенном в историческом центре страны — г. Ханчжоу, авторы проанализировали образцы слезы у 30 больных, и лишь у одного пациента, страдающего конъюнктивитом, тест оказался положительным [25]. Другие исследователи, из г. Уханя, выявили конъюнктивит у 2 (2,78 %) из 72 больных с коронавирусной инфекцией, и только у одного из них был обнаружен SARS-CoV в отделяемом с конъюнктивы [26]. В третьем исследовании было включено 67 пациентов с COVID-19 без офтальмологических симптомов, из них у одного пациента ПЦР-тест мазка с конъюнктивы оказался положительным, у двух пациентов тест показал сомнительный результат. Лишь у одного пациента с COVID-19 заболевание манифестировало конъюнктивитом, однако в отделяемом секрете с глазной поверхности SARS-CoV-2 не обнаружили. Авторы предполагают, что вероятность инфицирования вирусом SARS-CoV-2 через конъюнктиву чрезмерно низкая. Следует принимать во внимание небольшое число обследованных пациентов с коронавирусной инфекцией, поэтому необходимо дальнейшее изучение патологического воздействия SARS-CoV-2 на глаза [15].

В настоящее время результаты исследований показывают, что SARS-CoV-2 является причиной осложнений со стороны органа зрения. Офтальмологические симптомы могут появляться до начала респираторных проявлений. Лабораторные тесты на выявление РНК SARS-CoV-2 считаются наиболее информативными в ранний период заболевания. Несмотря на то, что в литературе отсутствуют сведения о сравнительной оценке исходов COVID-19 у пациентов, заразившихся путем передачи коронавирусной инфекции через глаза и респираторный тракт, имеющиеся клинические данные показали полное исчезновение симптомов

конъюнктивита после локальной противовирусной терапии. X. Chen и соавт. [10] считают, что пациенты, инфицированные через слизистую оболочку глаза, могут выздоравливать быстрее и исход заболевания у них более благоприятный, чем у пациентов, заболевших вследствие попадания вируса SARS-CoV-2 в дыхательные пути. Кроме того, у пациентов с воспалительной патологией заднего отрезка глаза неясной этиологии рекомендуют проводить скрининг на вирусную инфекцию.

Вторая группа глазных проявлений включает осложнения со стороны органа зрения, возникшие в результате лечения COVID-19.

Согласно последним клиническим рекомендациям Минздрава РФ по лечению коронавирусной инфекции (COVID-19), схема этиотропной терапии включает гидроксихлорохин, азитромицин (в сочетании с гидроксихлорохином), фавипиравир, препараты интерферон-альфа, а также ремдесивир, умифеновир [36].

Гидроксихлорохин — препарат, получивший широкое применение для лечения малярии, некоторых протозойных инфекций и системных заболеваний соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка). Результаты 10 клинических исследований в период текущей пандемии показали высокую эффективность гидроксихлорохина в отношении вируса SARS [37, 38]. В настоящее время для лечения COVID-19 используют следующую схему дозирования гидроксихлорохина: 400 мг в 1-е сутки (200 мг 2 раза в сутки), далее 200 мг в сутки (100 мг 2 раза в сутки) в течение 6–8 дней.

Хинолиновые препараты (производные 4-аминохинолина) привлекли внимание офтальмологов еще в 1957 г., когда A. Cambiaggy [39] впервые описал случай ретинопатии как одного из признаков токсичности хлорохина у пациентки с системной красной волчанкой. Признаки токсичности зависят от разовой и кумулятивной доз, длительности применения препарата, лекарственного взаимодействия, возраста и общего состояния пациента, а также перенесенных заболеваний органа зрения [40]. По данным M. Marmog и соавт. [41], риск развития ретинопатии в течение 10 лет при использовании дозы гидроксихлорохина менее 5 мг/кг в день — минимальный.

Одним из самых ранних проявлений токсичности хлорохина и его производных является кератопатия, которая возникает в результате отложения солей препарата в эпителии роговицы, аналогичные отложения могут наблюдаться на поверхности хрусталика [42]. Как правило, изменения роговицы редко приводят к снижению зрения и полностью исчезают при отмене препарата. Однако у некоторых пациентов сохраняется фотофобия и эффект гало («радужное сияние») при взгляде на источник света.

В литературе имеются сообщения о поражении макулярной области на фоне приема производных 4-аминохинолина, которое проявляется нарушением пигментации в виде колец в зоне фовеа, с сохранением фовеолы, так называемой макулопатии по типу «бычий глаз» — кольцо депигментации, окруженное, в свою очередь, кольцом гипер- и депигментации. При тяжелых формах макулопатии возникает выраженная атрофия пигментного эпителия сетчатки с просвечиванием крупных хориоидальных сосудов. На более поздних стадиях этого заболевания наблюдается отложение пигмента на периферии сетчатки и сужение ретинальных сосудов. При таких формах гидроксихлорохиновой ретинопатии острота зрения, как правило, не превышает 0,1 [40]. Результаты некоторых исследований указывают на истончение сосудистой оболочки глаза в качестве предиктора токсической

ретинопатии [43, 44]. Ретинотоксичность гидроксихлорохина связывают с накоплением в ганглиозных и биполярных клетках, а также в глиальных клетках сетчатки — клетках Мюллера критического уровня липидных комплексов, что приводит к повреждению ДНК клетки с последующим некрозом [40, 45, 46].

В период терапии гидроксихлорохином у пациентов отмечены признаки нарушения аккомодации и конвергенции, которые являлись причиной диплопии и снижения зрительных функций [47].

Подчеркивается важная роль офтальмологического скрининга с использованием современных диагностических методов, таких как компьютерная периметрия, оптическая когерентная томография (ОКТ) и ОКТ-ангиография, мультифокальная электроретинография (мфЭРГ), аутофлюоресценция глазного дна у пациентов с риском развития токсической макулопатии на фоне употребления гидроксихлорохина [41, 48].

Препарат Барicitиниб (противоревматическое средство), селективный и обратимый ингибитор янускиназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2) нашел применение при средне-тяжелых пневмониях и был включен в исследование лекарственной терапии COVID-19. В инструкции к препарату отсутствует описание побочных эффектов со стороны органа зрения, однако отмечается возможность обострения вирусных заболеваний, например простого герпеса. В исследовании S. Hecquet и соавт. [49] имеются данные о появлении офтальмосимптоматики у пациентов, получавших ингибитор JAK. Средняя продолжительность приема препарата составляла 13,2 мес. У 4 из 41 обследованного пациента авторы обнаружили склерит, у 3 пациентов — увеит и у 2 больных — краевой язвенный кератит.

В качестве патогенетической терапии COVID-19 используется препарат Тоцилизумаб (Сарилумаб), представляющий собой ингибитор интерлейкина-6. Среди побочных эффектов препарата выделяют конъюнктивит и возможность активации системных аутоиммунных (в частности, ревматических) процессов, туберкулеза, простого герпеса [50].

Следует отметить, что при COVID-19 в качестве жаропонижающих средств используют ненаркотические анальгетики, например парацетамол, и рекомендуют избегать нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Имеются сообщения о том, что передозировка НПВС вызывает симптомы поражения органа зрения в виде хроматопсии, гиперемии конъюнктивы, спазма ретинальных артерий, ишемии сетчатки и зрительного нерва [51].

В настоящий момент для лечения коронавирусной инфекции широко применяют антибактериальные средства, некоторые из них обладают свойствами офтальмотоксичности. Например, в 80-е годы прошлого столетия у работников предприятий, производящих антибиотики, возникали аллергические реакции, спазм артериол и изменение вен конъюнктивы, замедление кровотока и внутрисосудистая агрегация тромбоцитов в конъюнктивальных сосудах. При офтальмоскопии глазного дна отмечались явления васкулиты, признаки оптического неврита [52–54]. Возможно, эти проявления были связаны с устаревшими санитарно-гигиеническими условиями труда на предприятиях, поскольку в последние годы отсутствуют сведения о токсичности антибиотиков на производстве.

В то же время остается актуальной проблема изучения токсичности антибиотиков в офтальмологии. Так, при длительном приеме левомицетина могут возникать центральные скотомы в результате токсического поражения зрительного нерва [55]. При проведении оценки токсичности антибиоти-

ков группы аминогликозидов и пенициллинов в эксперименте *in vitro* A. Lindsey и соавт. [55] пришли к заключению, что даже небольшая доза этих препаратов обладает нейротоксическими свойствами и снижает регенерацию клеток сетчатки.

До сих пор продолжается поиск эффективных препаратов для лечения больных COVID-19 с минимальным количеством осложнений, включая в том числе нарушения зрительных функций. Пациентам, получающим терапию в амбулаторных условиях или в стационаре, после реконвалесценции рекомендовано обследование у офтальмолога. Если в схему лечения пациента с коронавирусной инфекцией включены препараты с офтальмотоксическими свойствами и зарегистрирован низкий уровень сатурации и гипоксия с гиперкапнией, необходимо предложить больному самостоятельно оценивать свои зрительные функции. Большое значение приобретает сбор анамнестических данных, особенно о течении основного заболевания, видах и сроках терапии, а также детальная регистрация и оценка жалоб, связанных с поражением органа зрения. Во время биомикроскопии необходимо детальный осмотр переднего отрезка глаза, включая окрашивание поверхности роговицы метиленовым синим и осмотр в бескрасном свете для определения локализации помутнений роговицы или хрусталика. Для диагностики патологии сетчатки и зрительного нерва проводят комплексное обследование, включающее тест Амслера, функциональные исследования зрительного анализатора, ОКТ, определение цветовой и контрастной чувствительности, а также компьютерную периметрию. С целью исключения нарушений гемодинамики глаза и микрососудистых поражений дополнительно назначают цветное дуплексное сканирование орбитальных сосудов и ОКТ-ангиографию сетчатки.

При выявлении осложнений со стороны органа зрения на фоне лечения COVID-19 после объективного офтальмологического обследования доза препаратов подбирается индивидуально. В случае выявления помутнений роговицы и/или хрусталика при приеме гидроксихлорохина, следует решить вопрос об отмене препарата и назначении репаративной терапии (корнеопротекторов), препаратов искусственной слезы, в случае поражения хрусталика — мидриатиков, метаболических средств и антиоксидантов [56]. При патологических изменениях сетчатки и/или зрительного нерва возможно применение антиоксидантов, нейрометаболических средств, препаратов, улучшающих регенерацию тканей сетчатки [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция — COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, наряду с поражением дыхательной системы может приводить к заболеваниям органа зрения. Помимо респираторного пути передачи коронавирусной инфекции существует передача вируса через слизистую оболочку глаза. Кроме того, обнаружение SARS-CoV-2 в слезной жидкости и мазках с конъюнктивы методом ПЦР указывает на необходимость соблюдения мер по предупреждению проникновения вируса через глазную поверхность и использования защитных очков в качестве профилактики коронавирусной инфекции. С учетом возможности появления побочных эффектов со стороны органа зрения больным COVID-19 с нарушением зрения после проведения этиотропной и патогенетической терапии рекомендовано обследование у офтальмолога.

Литература/References

1. Прилуцкий А. С. Коронавирусная болезнь 2019. Часть 1: характеристика коронавируса, эпидемиологические особенности. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2020; 24 (1): 77–86. [Prilutskii A.S. Coronavirus disease 2019.

- Part 1: coronavirus characteristic, epidemiological features. Vestnik of hygiene and epidemiology. 2020; 24 (1): 77–86 (in Russian)].
2. *Kojevoda S., Canovic S., Pastar Z., et al.* Ophthalmic manifestations of novel coronaviruses: precautionary measures and diagnostic possibilities. Journal of global health. 2020; 10 (1): 1–4. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.010340>
 3. *Шамшева О.В.* Новый коронавирус COVID-19 (SARS-CoV-2). Детские инфекции. 2020; 19 (1): 5–6. [Shamsheva O.V. New koronavirus COVID-19 (SARS-CoV-2). Detskiye infektsii. 2020; (1): 5–6 (in Russian)].
 4. *Ахметшин Р.Ф., Ризванов А.А., Булгар С.Н. и др.* Коронавирусная инфекция и офтальмология. Казанский медицинский журнал. 2020; 101 (3): 371–80. [Akhmetshin R.F., Rizvanov A.A., Bulgar S.N., et al. Coronavirus infection and ophthalmology. Kazan medical journal. 2020; 101 (3): 371–80 (in Russian)]. <http://dx.doi.org/10.17816/kmj2020-371>
 5. *Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко Н.Ю. и др.* Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120 (6): 7–16. [Gusev E.I., Martynov M.Y., Boyko A.N., et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) and nervous system involvement: pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2020; 120 (6): 7 (in Russian)]. <http://dx.doi.org/10.17116/jnevro20201200617>
 6. *Guan Y., Zheng B.J., He Y.Q., et al.* Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. Science. 2003; 302 (5643): 276–8. <https://doi.org/10.1126/science.1087139>
 7. *Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020; 181 (2): 271–80.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
 8. *Cui L., Wang H., Ji Y., et al.* The nucleocapsid protein of coronaviruses acts as a viral suppressor of RNA silencing in mammalian cells. Journal of Virology. 2015; 89 (17): 9029–43. <https://doi.org/10.1128/JVI.01331-15>
 9. *Ji W., Wang W., Zhao X., et al.* Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human. J. Med. Virol. 2020; 92 (4): 433–40. doi: 10.1002/jmv.25682
 10. *Chen X., Yu H., Mei T., et al.* SARS-CoV-2 on the ocular surface: is it truly a novel transmission route? Br. J. Ophthalmol. 2020; 1–6. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316263>
 11. *Cui W., Geriletu, Gao W., Liu W.* Comparative study on specific antibody in tear and blood of SARS patients. Inner Mongolia Med. J. 2004; 36: 577–8.
 12. *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. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2004.054130>
 13. *Bermingham A., Heinen P., Iturriza-Gomara M., et al.* Laboratory diagnosis of SARS. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2004; 359: 1083–9. <https://doi.org/10.1098/rstb.2004.1493>
 14. *Corman V.M., Landt O., Kaiser M., et al.* Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill. 2020 Jan 23; 25 (3): 2000045. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
 15. *Zhou Y., Zeng Y., Tong Y., et al.* Ophthalmologic evidence against the interpersonal transmission of 2019 novel coronavirus through conjunctiva. MedRxiv. 2020; 2. <https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021956>
 16. *Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., et al.* First case of 2019 novel coronavirus in the United States. New Engl. J. Med. 2020; 382: 929–36. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001191>
 17. *Chen L., Liu M., Zhang Z., et al.* Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. Br. J. Ophthalmol. 2020; 104: 748–51. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316304>
 18. *Chan W.M., Yuen K.S., Fan D.S., et al.* Tears and conjunctival scrapings for coronavirus in patients with SARS. Br. J. Ophthalmol. 2004; 88: 968–9. <https://doi.org/10.1136/bjo.2003.035931>
 19. *Huang W.E., Lim B., Hsu C.C., et al.* RT-LAMP for rapid diagnosis of coronavirus SARS-CoV-2. Microb Biotechnol. 2020; 13: 950–6. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13586>
 20. *Chen Y., Liu Q., Guo D.* Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. J. Med. Virol. 2020; 92: 418–23. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
 21. *Robbins S.G., Detrick B., Hooks J.J.* Retinopathy following intravitreal injection of mice with MHV strain JHM. Adv. Exp. Med. Biol. 1990; 276: 519–24. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5823-7_22
 22. *Hooks J.J., Percopo C., Wang Y., Detrick B.* Retina and retinal pigment epithelial cell autoantibodies are produced during murine coronavirus retinopathy. J. Immunol. 1993; 151: 3381–9.
 23. *Shindler K.S., Kenyon L.C., Dutt M., et al.* Experimental optic neuritis induced by a demyelinating strain of mouse hepatitis virus. J. Virol. 2008; 82 (17): 8882–6. <https://doi.org/10.1128/JVI.00920-08>
 24. *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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
 25. *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. <https://doi.org/10.1002/jmv.25725>
 26. *Zhang X., Chen X., Chen L., et al.* The infection evidence of SARS-CoV-2 in ocular surface: a single center cross-sectional study. MedRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20027938>
 27. *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. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol>
 28. *Cheema M., Aghazadeh H., Nazari S., et al.* Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). Canadian journal of ophthalmology. 2020; 55 (4): 125–9. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.03.003>
 29. *Xie H.T., Jiang S.Y., Xu K.K., et al.* SARS-CoV-2 in the ocular surface of COVID-19 patients. Eye and Vision. 2020; 7: 1–3. <https://doi.org/10.1186/s40662-020-00189-0>
 30. *Li J.O., Lam D.S.C., Chen Y., Ting D.S.W.* Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. Br. J. Ophthalmol. 2020; 104 (3): 297–8. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-315994>
 31. *Tong T.R., Lam B.H., Ng T.K., et al.* Conjunctiva-upper respiratory tract irrigation for early diagnosis of severe acute respiratory syndrome. J. Clin. Microbiol. 2003; 41: 5352. <https://doi.org/10.1128/jcm.41.11.5352.2003>
 32. *Falzarano D., de Wit E., Feldmann F., et al.* Infection with MERS-CoV causes lethal pneumonia in the common marmoset. PLoS pathogens. 2014; 10 (9). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004431>
 33. *Ranjan R., Ranjan S.* Ocular pathology: role of emerging viruses in the Asia-Pacific region — a review. The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology. 2014; 3 (5): 299–307. <https://doi.org/10.1097/apo.0000000000000021>
 34. *Jun I.S.Y., Anderson D.E., Kang A.E.Z., et al.* Assessing viral shedding and infectivity of tears in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. Ophthalmology. 2020; 127 (7): 977–9. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.03.026>
 35. *Нероев В.В., Кричевская Г.И., Балацкая Н.В.* COVID-19 и проблемы офтальмологии. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 99–104. [Neroev V.V., Krichesvskaya 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>
 36. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 9 (26.10.2020). [Interim guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Ver. 9 (26.10.20) (in Russian)]. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/MP_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097
 37. *Marmor M.F.* COVID-19 and Chloroquine/Hydroxychloroquine: Is there ophthalmological concern? Am. Journ. of Ophthalmol. 2020; 213: A3–A4. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.03.028>
 38. *Devaux C.A., Rolain J.-M., Colson P., Raoult D.* New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? Int. J. Antimicrob. Agents 2020; 55 (5): 105938. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
 39. *Cambiaggi A.* Unusual ocular lesions in a case of systemic lupus erythematosus. AMA. Arch. Ophthalmol. 1957; 57: 451–3. <https://doi.org/10.1001/archophth.1957.00930050463019>
 40. *Казарян А.А., Пономарева Е.Н.* Глазные проявления токсического воздействия гидроксихлорохина. Часть I. Российский офтальмологический журнал. 2011; 4: 96–100. [Kazaryan A., Ponomareva E. Ocular manifestations of toxic effects of hydroxychloroquine. Part I. Russian ophthalmological journal. 2011; 4: 96–100 (in Russian)].
 41. *Marmor M., Kellner U., Lai T.Y., Melles R.B., Mieler W.F.* Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. Ophthalmology. 2016; 123 (6): 1386–94. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.058>
 42. *Ojeda A., Miers Granada G.R.* Ocular toxicity of hydroxychloroquine. Revista Paraguaya de Reumatolog a. 2019; 5 (2): 63–9. <https://doi.org/10.18004/rpr/2019.05.02.63-69>
 43. *Будзинская М.В., Дуржинская М.Х.* Дифференциальная диагностика поражения сетчатки при токсическом воздействии гидроксихлорохина. Вестник офтальмологии. 2020; 136 (4): 265–71. [Budzinskaya M.V., Durzhinskaya M.H. Differential diagnosis of hydroxychloroquine-induced retinal damage. Vestnik oftalmologii. 2020; 136 (4): 265–71 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136042265>
 44. *Ahn S.J., Ryu S.J., Joung J.Y., Lee B.R.* Choroidal thinning associated with hydroxychloroquine retinopathy. Am. Journ. of Ophthalmol. 2017; 183: 56–64. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.08.02233>

45. Duncker G., Schmiederer M., Bredehorn T. Chloroquine induced lipidosis in the rat retina: a functional and morphological study. *Ophthalmologica*. 1995; 209 (2): 79–83. <https://doi.org/10.1159/000310585>
46. Shroyer N.F., Lewis R.A., Lupski J.R. Analysis of the ABCR(ABCA4) gene in 4-aminoquinoline retinopathy: is retinal toxicity by chloroquine and hydroxychloroquine related to Stargardt disease? *Am. J. Ophthalmol.* 2001; 131 (6): 761–6. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(01\)00838-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(01)00838-8)
47. Муравьев В.У., Тургиева Э.П. Терапия антималярийными (аминохиноновыми) препаратами и безопасность органа зрения. Научно-практическая ревматология. 2002; 2: 14–7. [Mouraviev V.Yu., Turgieva E.P. Therapy by antimalaria (aminoquinoline) drugs and of ocular safety. *Rheumatology Science and Practice*. 2002; 40 (2): 3 (in Russian). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2002-70>]
48. Chen E., Brown D.M., Benz M.S., et al. Spectral domain optical coherence tomography as an effective screening test for hydroxychloroquine retinopathy (the “flying saucer” sign). *Clinical Ophthalmology*. 2010; 4: 1151–8. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S14257>
49. Hecquet S., Rabie, M. B., Lepelley M., et al. FRI0153 ophthalmological adverse events under JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: case analysis of the European pharmacovigilance database. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019; 78: 748. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.3811>
50. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Усачева Ю.В. и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2017; 55 (2): 201–10. [Nasonov E.L., Mazurov V.I., Usacheva Yu.V., et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immune inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2017; 55 (2): 201–10 (in Russian). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-201-210>]
51. Fernández-Ferreiro A., Santiago-Varela M., Gil-Martínez M., et al. Ocular safety comparison of non-steroidal anti-inflammatory eye drops used in pseudophakic cystoid macular edema prevention. *Intern. Journal of Pharmaceutics*. 2015; 495 (2): 680–91. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.09.058>
52. Морозов В.В., Яковлев А.А. Фармакотерапия глазных болезней. Москва: МЕДпресс-информ. 2009. [Morozov V.V., Yakovlev A.A. *Pharmacotherapy of eye diseases*. Moscow: Medpress-inform. 2009 (in Russian)].
53. Краснова Т.В., Каныков И.В. Ретинопатическое побочное действие лекарственных средств и меры профилактики. Вестник Оренбургского государственного университета. 2004; 38: 202–5. [Krasnova T.V., Kanyukov I.V. Retinopathic accessory drug-induced action and measures of prevention. *Bulletin of the Orenburg state University*. 2004; 38: 202–5 (in Russian)].
54. Максименя Г.Г. Офтальмотоксические эффекты лекарственных препаратов. Офтальмология. Восточная Европа. 2012 (1): 77–86. [Maksimena G.G. Ophthalmotoxic effects of medicinal preparations. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2012; (1): 77–86 (in Russian)].
55. Lindsey A.E., Townes-Anderson E. Antibiotics reduce retinal cell survival in vitro. *Neurotoxicity research*. 2018; 33 (4): 781–9. <https://doi.org/10.1007/s12640-017-9826-6>
56. Майчук Д.Ю., Атлас С.Н., Лошкарёва А.О. Глазные проявления коронавирусной инфекции COVID-19 (клиническое наблюдение). Вестник офтальмологии. 2020; 136 (4): 118–23. [Maychuk D.Yu., Atlas S.N., Loshkareva A.O. Ocular manifestations of coronavirus infection COVID-19 (clinical observation). *Vestnik oftal'mologii*. 2020; 136 (4): 118–23 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/oftalma202013604118>]

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — концепция и дизайн исследования, финальное редактирование; Т.Н. Киселева — обработка материала, научное редактирование текста; Е.К. Елисеева — сбор и обработка материала, написание текста статьи.

Authors' contribution: V.V. Neroev — concept and design of the study, final editing; T.N. Kiseleva — data analysis, article editing; E.K. Eliseeva — data collection and analysis, article writing.

Поступила: 01.11.2020

Переработана: 05.11.2020

Принята к печати: 09.11.2020

Originally received: 01.11.2020

Final revision: 05.11.2020

Accepted: 09.11.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногызская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Дегагетская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор¹, заведующий кафедрой глазных болезней²

Татьяна Николаевна Киселева — д-р мед. наук, профессор, начальник

отдела ультразвуковых исследований¹

Елена Константиновна Елисеева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований¹

Для контактов: Елена Константиновна Елисеева,

eliseevaek@ya.ru

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya st., Moscow, 105062, Russia

² Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya st., Moscow, 127473, Russia

Vladimir V. Neroev — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Med. Sci., professor, director¹, head of chair of ophthalmology²

Tatiana N. Kiseleva — Dr. of Med. Sci., professor, head of the ultrasound

department¹

Elena K. Eliseeva — Cand. of Med. Sci., researcher, ultrasound department¹

Contact information: Elena K. Eliseeva,

eliseevaek@ya.ru