

COVID-19 В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

X. П. Тахчиди^{1,2}, Н. Х. Тахчиди², М. Х. Мовсесян¹ ✉¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия² Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Конец 2019 г. в китайском городе Ухань был отмечен вспышкой новой коронавирусной болезни (COVID-19), вызванной SARS-CoV-2. Постепенно инфекция распространилась по всему миру и уже в марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила COVID-19 пандемией. Новая болезнь высококонтагиозна, вызывает респираторный дистресс-синдром и представляет собой огромную угрозу для здоровья населения, особенно у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь и др. Выдвинуты предположения, что COVID-19 может передаваться через глаза контактно-бытовым путем. За последние полгода в литературе стали появляться работы, посвященные глазным проявлениям коронавирусной инфекции. На основании обзора научных статей базы данных PubMed, e-Library, Scopus проведен метаанализ влияния коронавирусной инфекции на глаза и ее офтальмологических проявлений.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, коронавирус, коронавирусный конъюнктивит

Вклад авторов: X. П. Тахчиди — концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Н. Х. Тахчиди — дизайн исследования, анализ списка литературы, редактирование текста; М. Х. Мовсесян — дизайн исследования, сбор и анализ литературы, написание текста статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Марина Хажаковна Мовсесян
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117437; movmarin@mail.ru

Статья получена: 13.09.2020 **Статья принята к печати:** 03.10.2020 **Опубликована онлайн:** 28.11.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.017

COVID-19 IN OPHTHALMIC PRACTICE

Takhchidi KhP^{1,2}, Takhchidi NKh², Movsesian MKh¹ ✉¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia² Department of ophthalmology of Federal Scientific-Clinical Center of Otorhinolaryngology of Federal Medico-Biological agency, Moscow, Russia

The end of 2019 in China was marked by the breakout of the new Coronavirus Disease (COVID-19) caused by the severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Gradually, the infection spread around the world and in March 2020, the World Health Organization (WHO) declared Covid-19 a pandemic. The new coronavirus disease 2019 is highly contagious, causing respiratory distress syndrome and poses a huge threat to public health, especially in patients with serious concomitant diseases such as diabetes mellitus, bronchial asthma, hypertension, etc. Many scientists have put forward the idea that COVID-19 can be transmitted through the eyes through contact and everyday life. Over the past six months, works on the ocular manifestations of coronavirus infection have begun to appear in the literature. We conducted a systematic review of scientific articles from the PubMed, e-Library, Scopus databases in order to conduct a meta-analysis of the effect of coronavirus infection on the eyes and its ophthalmological manifestations.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, coronavirus, coronavirus conjunctivitis

Author contribution: Takhchidi KhP — study concept and design, text editing; Takhchidi NKh — study design, analysis of the list of literature, text editing; Movsesian MKh — study design, literature collection and analysis, article authoring.

✉ **Correspondence should be addressed:** Marina Kh. Movsesian
Ostrovityanova, 1, Moscow, 117437; movmarin@mail.ru

Received: 13.09.2020 **Accepted:** 03.10.2020 **Published online:** 28.11.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.017

Коронавирусы — оболочечные РНК-вирусы семейства Coronaviridae, содержащие четыре основных структурных белка: шип-белок (S-белок, spike), нуклеокапсид, мембраны и белки оболочки. Капсид окружает липидная мембрана. Из липидной мембраны выступают белки. При изучении с помощью электронной микроскопии строение вируса напоминает корону, окружающую вирус — отсюда и их название. Нуклеокапсидный, мембранный и оболочечный белки в основном участвуют в формировании и структурировании вируса, в то время как остроконечный белок участвует и в связывании с клетками-хозяевами [1–3]. Данные вирусы вызывают у человека инфекции дыхательных путей, которые сопровождаются такими симптомами, как заложенность носа, ринорея, боль в горле, лихорадка, кашель, усталость, мышечные боли. Реже инфекцию сопровождают диарея, тахикардия, головные боли, озноб, анорексия. В большинстве случаев COVID-19 протекает в легкой форме, но на фоне сердечно-сосудистых заболеваний или иммунодепрессивных состояний течение может перейти в тяжелую форму, вызывая дыхательную недостаточность. Описаны варианты

и бессимптомного течения инфекции при положительных результатах лабораторных исследований на SARS-CoV-2. Такие пациенты тоже могут быть источником заражения [2–5].

Основными путями передачи являются воздушно-капельный и контактный. Заражение клеток происходит через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), с которым связывается S-белок вируса. ACE2-рецепторы расположены в эндотелии сосудов, в гладких мышцах артерий, тонком кишечнике, эпителии респираторного тракта, альвеолярных моноцитах и макрофагах. Контактный путь осуществляется через рецептор MERS-CoV (дальневосточная COVID-19-инфекция) — DPP4 (дипептидилпептидаза). DPP4-рецепторы находятся в эпителии респираторного тракта, почках, тонком кишечнике, печени, предстательной железе, активированных лейкоцитах [1–4].

Несмотря на то что COVID-19 в первую очередь связан с вирусной пневмонией, офтальмологические симптомы были отмечены и у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [1, 2, 6, 7]. К сожалению, данных о влиянии COVID-19 на глаза не так много. После распространения

инфекции в литературе появились лишь единичные обзоры и клинические наблюдения, посвященные роли коронавируса в офтальмологии [4, 6–12].

Некоторые исследователи считают, что передача SARS-CoV-2 помимо контактного и воздушно-капельного путей может происходить через слизистые оболочки, в том числе и конъюнктиву [2].

Так, широко известен случай заражения члена Национальной группы экспертов по SARS-CoV-2, несмотря на то что он был одет в защитный костюм и маску, но не защитил глаза очками. За несколько дней до развития пневмонии он жаловался на покраснение глаз. Можно предположить, что заражение могло произойти через незащищенные глаза.

Другой клинический случай, описывает 65-летнего мужчину, страдающего диабетом, у которого первоначально было отмечено поражение глаз и только через два дня после первых жалоб он сообщил о внезапном появлении лихорадки. Мазок из носоглотки и ПЦР-анализ оказались положительными на SARS-CoV-2. Авторы пришли к выводу, что все случаи кератоконъюнктивита, ассоциированные с симптомами со стороны верхних дыхательных путей, следует рассматривать как возможные случаи COVID-19. Обнаружение РНК вируса в конъюнктивальном материале навело многих исследователей на мысль, что заболевание может передаваться через глаза [3, 13].

Гипотезы попадания вируса на глазную поверхность

Прямое попадание вируса на конъюнктиву

Большинство авторов придерживаются мнения, что вирус поражает глаза в результате прямого попадания инфицированных капель на конъюнктиву. Большой интерес представляют исследования по определению вируса SARS-CoV-2 в конъюнктивальном секрете пациентов с новой коронавирусной пневмонией методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ПЦР-ОТ) [9]. Описан случай обнаружения РНК SARS-CoV-2 в двухдневном конъюнктивальном мазке у пациента с кератоконъюнктивитом в Италии. У другого пациента SARS-CoV-2 был выращен из мазка с глаз, взятого через три дня после появления симптомов инфекции. Описаны и обратные случаи, когда у пациента с конъюнктивальной инфекцией и хемозом во время пребывания в больнице не было обнаружено вирусной РНК в слезной жидкости, однако диагноз SARS-CoV-2 был поставлен на основании респираторных симптомов и мазка с носоглотки [10, 12].

Сообщается о случаях выявления вируса и в слезной жидкости. Однако не во всех исследованиях подтверждено наличие вируса методом ПЦР в слезе и соскобах конъюнктивы у пациентов с подтвержденным SARS-CoV, что можно объяснить недостаточной чувствительностью теста, пропуском позитивного временного окна или невосприимчивостью тканей глаза к SARS-CoV [10, 11].

Попадание вируса через носослезный проток

Вирус может поражать глаза в результате миграции через носослезный проток во время инфекции верхних дыхательных путей. Данная гипотеза была основана на клиническом случае заболевания у одной из медсестер отделения неотложной помощи, работающей с пациентами, зараженными SARS-CoV-2. В первый день болезни у нее отмечалось чрезмерное слезотечение и покраснение

обоих глаз, вследствие чего она была госпитализирована в отделение офтальмологии. О других системных симптомах не сообщалось, за исключением умеренной температуры 38,2 °С. Бактериальный, геморрагический и аллергический конъюнктивиты были исключены. Медсестра работала в защитном костюме, очках и медицинском респираторе, однако она отметила, что очки прилегали неплотно из-за чего постоянно сдвигались и прикасались краями к векам. Результаты КТ грудной клетки показали множественные изменения в легких по типу матового стекла. Мазки с конъюнктивы и ротоглотки, протестированные на SARS-CoV-2, были положительными. На основании эпидемиологических характеристик, клинических проявлений, изображений грудной клетки пациентке был поставлен диагноз: острый вирусный конъюнктивит, инфицирование SARS-CoV-2 и пневмония. Однако есть и обратные случаи. В Китае при исследовании биологического материала с конъюнктивы и слезной жидкости, собранных в течение трех недель после заражения у пациентов без глазных проявлений болезни или симптомов, вирусная РНК не была обнаружена (даже у пациентов с симптомами инфекции верхних дыхательных путей). Авторы пришли к выводу, что гипотеза слезного протока как вирусного канала может быть сомнительной и необходимы дальнейшие исследования [13].

Гипотеза проникновения вируса в результате экссудации из сосудов

В литературе представлен еще один вариант проникновения вируса в глаз и его поражения, а именно в результате экссудации из сосудов. Исследователи обнаружили, что вирус SARS-CoV-2 поражает эндотелиальный слой кровеносных сосудов. Это в свою очередь приводит к нарушению микроциркуляции крови в органах и нарушению их функций.

При исследовании гистологического материала сосудов оказалось, что у больных COVID-19 стенки кровеносных сосудов имели признаки воспаления. Было сделано предположение, что SARS-CoV-2 — это системное воспаление кровеносных сосудов, которое может поражать сердце, мозг, легкие, почки и глаза, вызывая серьезные микрососудистые изменения с нарушением функции органов. Рецептор ACE2, с которым связывается вирус через S-белок, активно экспрессируется в перicyтах капилляров. Результаты исследований показали, что при пониженном количестве перicyтов эндотелиальные клетки микрососудов начинают активнее производить и высвобождать гликопротеин плазмы крови, обеспечивающий прикрепление тромбоцитов к поврежденному участку сосуда, чем можно объяснить повышенное тромбообразование. Авторы подчеркивают, что их гипотеза предварительная и требует дальнейшего подтверждения [6–10].

Клинические проявления при инфицировании глаз

Клинические проявления поражения глаз многообразны. Вирус может поражать как передние, так и задние отделы глаза. Согласно литературным данным, чаще всего пациенты предъявляют такие жалобы, как покраснение глаз, зуд, нечеткое зрение и слезотечение. Как было отмечено выше, передача инфекции может происходить через ACE2, поэтому интересно отметить, что экспрессия гена ACE2 была обнаружена также в эпителиальных клетках роговицы и конъюнктивы. Изолированный

поверхностный белок S240 коронавирусов может связываться с эпителиальными и фибробластными клетками конъюнктивы и эпителиальными клетками роговицы, причем связывание опосредовано через ACE2 на клеточной поверхности. На дендритных клетках роговицы человека можно найти еще один рецептор (CD209), участвующий в передаче инфекции [3].

Чаще офтальмологические изменения переднего отрезка протекают в виде конъюнктивита. В литературе представлено немало клинических случаев коронавирусного конъюнктивита. Так, описан коронавирусный конъюнктивит у 65-летней женщины, вернувшейся в Италию из г. Ухань в Китае. Она была госпитализирована через день после обнаружения симптомов COVID-19, среди которых был двухсторонний конъюнктивит, сохранявшийся на протяжении 16 дней после появления симптомов. Анализ глазных соскобов с конъюнктивы был положительным на вирусную РНК вплоть до 21 дня после госпитализации.

Согласно исследованию на кошках, помимо конъюнктивита инфекция переднего отрезка может протекать в виде пиогранулематозного переднего увеита, хориоидита с отслойкой сетчатки, неврита и васкулита сетчатки [4, 14, 15].

По многочисленным данным, сосудистые изменения и тромботические явления, включая ишемическое повреждение головного мозга, являются одними из основных осложнений COVID-19. Исходя из вышесказанного, имеет место предположение, что в патологический процесс может быть вовлечена и сетчатка [12–15].

Влияние SARS-CoV-2 на сетчатку глаза

Данных о влиянии на сетчатку SARS-CoV-2 немного. Рецепторы проникновения вируса ACE2 были обнаружены в сетчатке у грызунов и свиней. В глазной ткани последних активность ACE2 была обнаружена в цилиарном теле, стекловидном теле и в сетчатке. В сетчатке грызунов ACE2 экспрессировался во внутреннем ядерном слое, в основном в клетках Мюллера [10]. У людей рецепторы ACE2 были обнаружены также в водянистой влаге [14–16]. Ученые сходятся во мнении, что SARS-CoV-2 может поражать и сетчатку [4].

В литературе представлены исследования, направленные на поиск РНК вируса в сетчатке глаза человека. Например, немецкие ученые определили РНК вируса в биопсийном материале сетчатки у троих из 14 пациентов, умерших от подтвержденной COVID-19-инфекции. Причем до получения биопсии было индуцировано отслоение сетчатки, чтобы избежать взятия смешанной с хориоидальными структурами материала, так как кровь служит еще одним возможным источником распространения вируса [4].

Исследователи из Испании привели результаты обследования изменений сетчатки у пациентов с COVID-19. У 22% пациентов были обнаружены микроангиопатические проявления, а именно скопления ватообразных очагов [16, 17].

Вопрос, является ли микроангиопатия сетчатки при COVID-19 прямым вирусным эффектом или проявлением других системных сосудистых заболеваний, остается все же открытым [17, 18]. Механизм повреждения требует дальнейшего изучения. Примечательно, что ACE2 является основным ферментом вазопротекторной ренин-ангиотензиновой системы, и диабетическая ретинопатия связана с нарушением баланса между ренином и ангиотензин-альдостероновой системой сетчатки [16]. Снижение уровня ACE2 может играть

важную роль в индукции развития ишемии сетчатки и даже служить маркером эндотелиальной дисфункции. Выделяют как минимум два основных возможных способа микрососудистого повреждения сетчатки у пациентов с COVID-19: первый — это состояние гиперкоагуляции, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, или ДВС-синдром [18]; второй процесс похож на васкулит, из-за прямого вирусного воздействия на эндотелиальные клетки и диффузное эндотелиальное воспаление. Однако несмотря на назначение гепарина пациентам, у 22%, как было упомянуто, выявлены микроангиопатические изменения. Авторы предположили, что офтальмоскопическая оценка может помочь выявить пациентов с признаками артериальной микроангиопатии, у которых антиагрегация может играть важную терапевтическую роль [17–18].

Аналогичные изменения сетчатки, а именно васкулит, выявлены у детей. Авторы одной из работ при осмотре глазного дна наблюдали изменения сосудов, расположенных на экваторе левого глаза, а также периваскулярные инфильтраты и расширенные ретинальные экссудаты [19].

Некоторые исследователи с помощью оптической когерентной томографии оценивали изменения, происходящие в сетчатке, у пациентов с COVID-19 или перенесших его [20]. Пациентов обследовали через 11–33 дня после появления симптомов COVID-19. Использовали два разных устройства ОКТ: DRI-OCT TritonSweptSource (Торсон; Япония) и XR Avanti SD-OCT (Optovue; Калифорния, США). Острота зрения и зрачковые рефлексы были в норме у всех, признаков внутриглазного воспаления не обнаружили. У части пациентов при проведении офтальмоскопии глазного дна были также отмечены сосудистые изменения, такие как ватообразные пятна (инфаркты слоя нервных волокон сетчатки) и микрогеморрагии, что могло свидетельствовать о наличии эндотелиальных изменений. Результаты ОКТ-ангиографии оказались в пределах нормы. У трех пациентов по данным ОСТ были выявлены гиперрефлексивные поражения на уровне ганглиозных клеток сетчатки и внутренних плексиформных слоев. Эти результаты ОСТ схожи с результатами обследования нормальных сосудов сетчатки с точки зрения морфологии, отражательной способности, местоположения и отходящей тени, на основании чего ученые пришли к выводу, что зачастую результаты ОСТ могут быть неправильно интерпретированы, а изменения, обнаруживаемые при офтальмоскопии глазного дна могут свидетельствовать о других системных заболеваниях. Они заявили о необходимости дальнейших исследований для подтверждения данных результатов [20].

Экспериментальная ретинопатия CoV (ECOR), вызванная нейротропными штаммами коронавируса

Особое значение в области офтальмологии имеют нейротропные штаммы коронавируса. Изучают два основных штамма: штамм JHM (JHNV) и штамм A59 (MNV-A59). Первоначально они были выделены у парализованной мыши и, как оказалось, вызывают обширную демиелинизацию и энцефаломиелит. Вирус способен инфицировать глиальные клетки, астроциты, олигодендроциты и микроглию. На сегодняшний день модель дегенерации сетчатки, вызванная этими штаммами, известна как экспериментальная ретинопатия CoV (ECOR). Присутствие вируса в сетчатке и пигментном эпителии сетчатки у мышей приводит к инфильтрации иммунных

клеток и высвобождению провоспалительных медиаторов. После первой недели заражения достигается вирусный клиренс. Однако впоследствии образуются аутоантитела к сетчатке и клеткам пигментного эпителия, что приводит к прогрессирующей потере фоторецепторов и ганглиозных клеток, а также к истончению нейроретины. Согласно этим выводам, присутствует аутоиммунный компонент поражения сетчатки [14].

Влияние препаратов для лечения коронавирусной инфекции на глаза и зрение

Предложено множество вариантов лечения SARS-CoV-2. Помимо противовирусных препаратов, широко используют такие препараты, как хлорохин (CQ) и гидроксихлорохин (HCQ). Считается, что они уменьшают репликацию вируса при коронавирусных инфекциях [21, 22]. Поскольку терапевтические дозы данных препаратов достаточно высоки по сравнению с максимальной суточной безопасной дозой, то их применение сопряжено с многочисленными токсическими эффектами, в том числе и для сетчатки. Согласно рекомендациям Американской академии офтальмологии, наиболее значимыми факторами риска токсичности для сетчатки данных препаратов являются высокая доза и длительная продолжительность использования [1, 2, 21, 22].

Ученые из Королевского колледжа офтальмологов в Великобритании попробовали определить безопасную дозу и продолжительность назначения CQ и HCQ, чтобы избежать токсического влияния на сетчатку. Как относительно безопасную они рекомендуют суточную дозу HCQ менее 5 мг/кг/сут. в течение менее 5 лет. Безопасную дозу CQ определить не удалось, но сделан вывод, что получавшие CQ на протяжении более года имели риск неблагоприятного воздействия на сетчатку [23].

Было отмечено, что у пациентов с коронавирусной болезнью, получавших высокие дозы гидроксихлорохина, аномалии макулы не имеют визуальных симптомов [23–25].

Механизм токсического воздействия гидроксихлорохина на сетчатку неясен. Показано, что хлорохин и гидроксихлорохин сильно ингибируют активность поглощения органического анион-транспортующего полипептида 1A2 (OATP1A2), экспрессируемого клетками пигментного эпителия сетчатки человека, который участвует в полной рециркуляции транс-ретинола. Авторы пишут о возможном влиянии гидроксихлорохина на зрительный цикл [24].

Сообщается, что оба препарата вызывают повреждение фоторецепторного слоя и внешнего ядерного слоя сетчатки. Хлорохин может также вызывать повреждение внутреннего ядерного слоя сетчатки. Поглощение света и метаболизм колбочек тоже могут играть роль в повреждениях. Эти механизмы приводят к такой характерной макулопатии как «бычий глаз» после хронического воздействия обоих агентов даже в безопасной дозе [21, 22]. Важно отметить, что оба препарата известны своей аффинностью связывания с меланином в пигментном эпителии сетчатки. Этот факт может быть задействован в механизме проявления токсических эффектов [21].

Учитывая длительный период полувыведения данных препаратов, системный клиренс откладывается на несколько месяцев после прекращения приема. Предполагается, что в течение этого периода токсичное влияние продолжается и может быть связано с тяжестью токсичной макулопатии на момент прекращения приема. В одном из исследований оценили остроту зрения, данные SD-OCT

и электроретинограммы (ЭРГ) у пациентов, получавших HCQ. Через 6 месяцев после прекращения приема лекарства отмечено улучшение остроты зрения и ответы на ЭРГ, но отсутствовала положительная динамика по данным OCT. Дальнейшее исследование в течение 4 лет после отмены препарата у 11 пациентов с ретинопатией, вызванной HCQ, показало, что при прекращении приема до повреждения пигментного эпителия прогрессирование заболевания по данным SD-OCT ограничивается первым годом и не затрагивает парафовеальную область [25]. Исследователи считают, что сохранение внешней пограничной мембраны является благоприятным прогностическим признаком гидроксихлорохиновой ретинопатии [25–26].

Согласно проведенному анализу рекомендаций, врачи сходятся во мнении, что при назначении данных препаратов должны быть приняты во внимание и проговорены с пациентом все возможные токсические эффекты. Пациентов, у которых схема терапии от COVID-19 включала CQ или HCQ, должны наблюдать офтальмологи при возникновении каких-либо жалоб со стороны органа зрения [22]. Американская академия офтальмологии, Королевский колледж офтальмологов Великобритании и многие другие организации рекомендуют проводить скрининг на ретинопатию, вызванную приемом HCQ / CQ, после 5 лет лекарственной терапии ежегодно. Пациентам с факторами риска показан скрининг до истечения 5 лет. Диагностика должна включать проведение компьютерной периметрии, OCT и ангиографии. Продолжительность скрининга в большинстве рекомендаций не указана, но, вероятно, необходимо наблюдение на протяжении нескольких лет, так как новые статистические данные показывают, что токсический эффект проявляется у 20–50% лиц с более чем 20-летним курсом лечения [21, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронавирусы способны поражать глаза, вызывая широкий спектр проявлений от патологий переднего сегмента, таких как конъюнктивит и передний увеит, до угрожающих зрению состояний, таких как ретинит и неврит зрительного нерва. Важно при этом, что периодические мутации вируса могут кардинально менять проявления вируса. Согласно проведенному анализу литературы, данные о передаче SARS-CoV-2 через глазную ткань и о поражении глаза, немногочисленны, соответственно есть необходимость в проведении дополнительных исследований.

Несмотря на то что частота инфицирования SARS-CoV-2 через поверхность глаза чрезвычайно низка в общей популяции, важно помнить, что такая передача является потенциальным способом инфицирования медицинского персонала и не только. Соответственно, для минимизации передачи вируса при контакте от человека к человеку во время пандемии COVID-19 необходимо соблюдать меры предосторожности как специалистам-офтальмологам, так и пациентам.

Дальнейшее изучение механизмов действия вируса, а также понимание его связи со зрительными симптомами поможет улучшить меры контроля за инфекцией, а также дать представление о целесообразности использования ткани глаза или даже слезную жидкость в качестве средств диагностики. Немаловажно также выявить новые способы терапии с минимализацией использования токсичных препаратов, чтобы избежать связанных с ними токсических эффектов на глаза.

Литература

1. Wang LS, Wang YR, Ye DW, Liu QQ. A review of the Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2019; 2020. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105948.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 283: 727–33.
3. Willcox MD, Walsh K, Nichols JJ, Morgan PB, Jones LW. The ocular surface, coronaviruses and COVID-19. *Clin Exp Optom*. 2020; 103 (4): 418–24. DOI:10.1111/cxo.13088.
4. Casagrande M, Fitzek A, Püschel K, Aleshcheva G, Schultheiss H-P, Berneking L, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Human Retinal Biopsies of Deceased COVID-19 Patients. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2020 Jul 29; 28 (5): 721–5.
5. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol*. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>.
6. Ахметшин Р. Ф., Ризванов А. А., Булгар С. Н. и др. Коронавирусная инфекция и офтальмология. *Казанский медицинский журнал*. 2020; 101 (3): 371–80. DOI: 10.17816/KMJ2020-371.
7. Zhang X, Chen X, Chen L, et al. The evidence of SARS-CoV-2 infection on ocular surface. *Ocul Surf*. 2020; 18 (3): 360–2. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.03.010.
8. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L. 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.
9. 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.
10. Tong T, Lai TS. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol*. 2005; 89 (3): 392.
11. Chan WM, Yuen KS, Fan DS, Lam DS, Chan PK, Sung JJ. Tears and conjunctival scrapings for coronavirus in patients with SARS. DOI: 10.1136/bjo.2003.039461. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15205249/>.
12. Willcox MD, Walsh K, Nichols JJ, Morgan PB, Jones LW. The ocular surface, coronaviruses and COVID-19. *Clin Exp Optom*. 2020; 103 (4): 418–24. DOI: 10.1111/cxo.13088.
13. Zhang X, Chen X, Chen L, et al. The evidence of SARS-CoV-2 infection on ocular surface. *Ocul Surf*. 2020; 18 (3): 360–2. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.03.010.
14. 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.
15. Doherty MJ. Ocular manifestations of feline infectious peritonitis. *J Am Vet Med Assoc*. 1971; 159: 417–24.
16. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020; 46: 586–90.
17. Landecho MF, Yuste JR, Gándara E, Sunsundegui P, Quiroga J, Alcaide AB, et al. COVID-19 retinal microangiopathy as an in vivo biomarker of systemic vascular disease? *Journal of Internal Medicine*. 2020. DOI: 10.1111/joim.13156.
18. Raony I, Saggiaro de Figueiredo C. Retinal outcomes of COVID-19: Possible role of CD147 and cytokine storm in infected patients with diabetes mellitus. 2020; 165: 108280. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108280>.
19. Quintana-Castanedo L, Feito-Rodríguez M, Fernández-Alcalde C, et al. Concurrent chilblains and retinal vasculitis in a child with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jul 2]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 10.1111/jdv.16801. DOI: 10.1111/jdv.16801.
20. Vavvas DG, Sarraf D, Sadda SR, et al. Concerns about the interpretation of OCT and fundus findings in COVID-19 patients in recent Lancet publication [published online ahead of print, 2020 Jul 9]. *Eye (Lond)*. 2020; 1–2. DOI: 10.1038/s41433-020-1084-9.
21. Ruamviboonsuk P, Lai TYY, Chang A, et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinal Toxicity Consideration in the Treatment of COVID-19. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2020; 9 (2): 85–87. DOI: 10.1097/APO.0000000000000289.
22. Marmor MF. COVID-19 and Chloroquine/Hydroxychloroquine: is there Ophthalmological Concern? *Am J Ophthalmol*. 2020; 213: A3–A4. DOI: 10.1016/j.ajo.2020.03.028.
23. Yusuf IH, Foot B, Galloway J, et al. The Royal College of Ophthalmologists recommendations on screening for hydroxychloroquine and chloroquine users in the United Kingdom: executive summary. *Eye (Lond)*. 2018; 32 (7): 1168–73. DOI: 10.1038/s41433-018-0136-x.
24. Xu C, Zhu L, Chan T, et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine Are Novel Inhibitors of Human Organic Anion Transporting Polypeptide 1A2. *J Pharm Sci*. 2016; 105 (2): 884–90. DOI: 10.1002/jps.24663.
25. Moschos MM, Nitoda E, Chatziralli IP, Gatziofufas Z, Koutsandrea C, Kitsos G. Assessment of hydroxychloroquine maculopathy after cessation of treatment: an optical coherence tomography and multifocal electroretinography study. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9: 2993–9. Published 2015 Jun 11. DOI: 10.2147/DDDT.S81303.
26. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132 (12): 1453–60. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3459.

References

1. Wang LS, Wang YR, Ye DW, Liu QQ. A review of the Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2019; 2020. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105948.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 283: 727–33.
3. Willcox MD, Walsh K, Nichols JJ, Morgan PB, Jones LW. The ocular surface, coronaviruses and COVID-19. *Clin Exp Optom*. 2020; 103 (4): 418–24. DOI:10.1111/cxo.13088.
4. Casagrande M, Fitzek A, Püschel K, Aleshcheva G, Schultheiss H-P, Berneking L, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Human Retinal Biopsies of Deceased COVID-19 Patients. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2020 Jul 29; 28 (5): 721–5.
5. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol*. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>.
6. Ahmetshin RF, Rizvanov AA, Bulgar SN, i dr. Koronavirusnaja infekcija i oftalmologija. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2020; 101 (3): 371–80. DOI: 10.17816/KMJ2020-371.
7. Zhang X, Chen X, Chen L, et al. The evidence of SARS-CoV-2 infection on ocular surface. *Ocul Surf*. 2020; 18 (3): 360–2. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.03.010.
8. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L. 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.
9. 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.
10. Tong T, Lai TS. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol*. 2005; 89 (3): 392.
11. Chan WM, Yuen KS, Fan DS, Lam DS, Chan PK, Sung JJ. Tears and conjunctival scrapings for coronavirus in patients with SARS. DOI: 10.1136/bjo.2003.039461. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15205249/>.
12. Willcox MD, Walsh K, Nichols JJ, Morgan PB, Jones LW. The ocular surface, coronaviruses and COVID-19. *ClinExpOptom*. 2020; 103 (4): 418–24. DOI: 10.1111/cxo.13088.
13. Zhang X, Chen X, Chen L, et al. The evidence of SARS-CoV-2 infection on ocular surface. *Ocul Surf*. 2020; 18 (3): 360–2. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.03.010.

14. 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.
15. Doherty MJ. Ocular manifestations of feline infectious peritonitis. *J Am Vet Med Assoc.* 1971; 159: 417–24.
16. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 586–90.
17. Landecho MF, Yuste JR, Gándara E, Sunsundegui P, Quiroga J, Alcaide AB, et al. COVID-19 retinal microangiopathy as an in vivo biomarker of systemic vascular disease? *Journal of Internal Medicine.* 2020. DOI: 10.1111/joim.13156.
18. Raony I, Saggiolo de Figueiredo C. Retinal outcomes of COVID-19: Possible role of CD147 and cytokine storm in infected patients with diabetes mellitus. 2020; 165: 108280. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108280>.
19. Quintana-Castanedo L, Feito-Rodríguez M, Fernández-Alcalde C, et al. Concurrent chilblains and retinal vasculitis in a child with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jul 2]. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 10.1111/jdv.16801. DOI: 10.1111/jdv.16801.
20. Vavvas DG, Sarraf D, Sadda SR, et al. Concerns about the interpretation of OCT and fundus findings in COVID-19 patients in recent Lancet publication [published online ahead of print, 2020 Jul 9]. *Eye (Lond).* 2020; 1–2. DOI: 10.1038/s41433-020-1084-9.
21. Ruamviboonsuk P, Lai TYY, Chang A, et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinal Toxicity Consideration in the Treatment of COVID-19. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2020; 9 (2): 85–87. DOI: 10.1097/APO.0000000000000289.
22. Marmor MF. COVID-19 and Chloroquine/Hydroxychloroquine: is there Ophthalmological Concern? *Am J Ophthalmol.* 2020; 213: A3–A4. DOI: 10.1016/j.ajo.2020.03.028.
23. Yusuf IH, Foot B, Galloway J, et al. The Royal College of Ophthalmologists recommendations on screening for hydroxychloroquine and chloroquine users in the United Kingdom: executive summary. *Eye (Lond).* 2018; 32 (7): 1168–73. DOI: 10.1038/s41433-018-0136-x.
24. Xu C, Zhu L, Chan T, et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine Are Novel Inhibitors of Human Organic Anion Transporting Polypeptide 1A2. *J Pharm Sci.* 2016; 105 (2): 884–90. DOI: 10.1002/jps.24663.
25. Moschos MM, Nitoda E, Chatziralli IP, Gatziofias Z, Koutsandrea C, Kitsos G. Assessment of hydroxychloroquine maculopathy after cessation of treatment: an optical coherence tomography and multifocal electroretinography study. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 2993–9. Published 2015 Jun 11. DOI: 10.2147/DDDT.S81303.
26. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol.* 2014; 132 (12): 1453–60. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3459.