

SARS-COV-2 DIAGNOSTIKOS AŠAROSE GALIMYBĖS

Ieva Ruzgytė¹, Saulius Galgauskas^{1,2,3}

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas,

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Sveikatos mokslų institutas,

³Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos institutas

Raktažodžiai: SARS-CoV-2, ašaros, RT-PGR, SARS-CoV-2 diagnostika iš junginės tepinėlio, SARS-CoV-2 simptomai akyse, SARS-CoV-2 potencialūs perdavimo keliai.

Santrauka

Pastebėta, kad SARS-CoV-2 virusas prisijungia prie angiotenziną konvertuojančio baltymo 2 (ACE2) ląstelinių receptorių ir sąveikauja su transmembraninės proteazės serinu 2 (TMPRSS2). Šios dvi medžiagos ekspresuojamos žmogaus ragenoje, tinklainėje ir junginės epitelyje. Naujausių studijų duomenimis, dėl SARS-CoV-2 ligos padidėjęs prouždegiminių citokinų lygis ašarose gali rodyti viruso buvimą akies junginėje. Yra aprašytas užsikrėtimo atvejis, kai asmuo susirgo SARS-CoV-2, kai visas kūnas, išskyrus akis, buvo uždengtas, todėl manoma, kad virusas gali plisti per gleivines, t.y., ne tik per nosį ar burną, bet ir junginę. Virusas aptinkamas organizmo skysčiuose, todėl tikslinga ieškoti viruso ašarose. Tyrimo tikslas – išanalizuoti SARS-CoV-2 diagnostikos iš ašarų galimybes.

Literatūros šaltinių apžvalgos rezultatai skirstomi į tris dalis:

- 1) SARS-CoV-2 nustatymas ašarose, atsižvelgiant į ligos trukmę. Pastebima tendencija, kad virusas (arba didesnė jo koncentracija) gali būti randamas ašarose ankstyvojoje SARS-CoV-2 stadijoje (manoma, iki 7 dienų);
- 2) SARS-CoV-2 nustatymas akyse, atsižvelgiant į ligos sunkumą: tiriami hospitalizuoti dėl šios ligos pacientai. Apibendrinant visų tyrimų rezultatus, galima manyti, jog viruso aptikimas ašarose nepriklauso nuo SARS-CoV-2 sunkumo formos;
- 3) SARS-CoV-2 nustatymas akyse, atsižvelgiant į esamus arba nesamus akių simptomus, sergant SARS-CoV-2. Daliai tiriamųjų buvo nustatytas konjunktyvitas, svetimkūnio jausmas, chemozė, junginės hiperemija, ašarojimas, deginimas akyse, blefarito simptomai. Įvairių tyrimų

duomenimis, SARS-CoV-2 viruso nustatymas ašarose svyruoja nuo 0 iki 16 proc., nepasireiškiant akių simptomams ir nuo 0 iki 16,7 proc., jaučiant ligos simptomus akyse. Apibendrinant tyrimų rezultatus, SARS-CoV-2 nustatymas akyse galimas ir esant, ir nesant akių simptomų. Išvados. 1. Remiantis SARS-CoV-2 viruso sąveika su specifiniais baltymais, ekspresuojamais ragenoje, tinklainėje ir junginės epitelyje, padidėjusiu prouždegiminių citokinų lygiu ašarose, viruso buvimu organizmo skysčiuose, daroma išvada, kad tikslinga atlikti diagnostinius SARS-CoV-2 tyrimus iš ašarų.

2. SARS-CoV-2 egzistavimas junginės tepinėlyje parodo akių paviršių ir ašaras kaip galimus viruso perdavimo kelius. Diagnozuojant SARS-CoV-2 ligą, nosiaryklės tepinėlis efektyvesnis nei ašaros. Nors šio viruso plitimas į ašaras, manoma, yra retas, reikalingi tolesni tyrimai, vertinantys SARS-CoV-2 paplitimą akyse.

Įvadas

Pastebėta, jog SARS-CoV-2 virusas prisijungia prie angiotenziną konvertuojančio baltymo 2 (ACE2) ląstelinių receptorių ir sąveikauja su transmembraninės proteazės serinu 2 (TMPRSS2). Šios dvi medžiagos ekspresuojamos žmogaus ragenoje, junginės epitelyje ir tinklainėje. Tai pagrindžia akies sąsajas su COVID-19 infekcija ir suteikia prielaidą tirti šio viruso buvimą ašarose [1]. Naujausių studijų duomenimis, dėl SARS-CoV-2 ligos padidėjęs prouždegiminių citokinų lygis ašarose gali rodyti viruso buvimą akies junginėje [2]. Literatūroje aprašyti SARS-CoV-2 ligos atvejai, kurių pradinis simptomas buvo junginės hiperemija, o SARS-CoV-2 buvo aptiktas pacientų ašarose ir junginės tepinėliuose, todėl galima daryti prielaidą apie galimą viruso replikaciją ašarose ir potencialų jo pernešamumą šiuo keliu [3,4]. Norint tinkamai pasirinkti viruso tiriamąją medžiagą, būtina suprasti jo plitimo kelią. Akstiną tirti SARS-CoV-2 iš akių sukėlė ir tai, kad viruso perdavimo kelias – oro la-

šeliais (per aerozolius). Yra aprašytas užsikrėtimo atvejais, kai asmuo susirgo SARS-CoV-2, nors visas kūnas, išskyrus akis, buvo uždengtas, todėl manoma, kad virusas gali plisti per gleivines, t.y., ne tik per nosį ar burną, bet ir per junginę. Virusas aptinkamas organizmo skysčiuose, todėl tikslinga jį ieškoti ašarose [5]. Atliktos studijos įrodė, kad sveikatos sistemos darbuotojų didesnė rizika susirgti SARS-CoV-2 virusu, jei akių gleivinės turi tiesioginį ar netiesioginį sąlytį su skysčiais, o darbuotojai nedėvi akių apsaugos [6]. Virusas RNR buvo rasta tinklainės biopsijoje, todėl keliami hipotezė, kad SARS-CoV-2 gali patekti per akių paviršių, hematogeniniu keliu arba ašarų latakais, turinčiais sąsają su kvėpavimo sistema [7].

Dažniausias SARS-CoV-2 simptomas akyse – konjunktyvitas, kuris gali išsivystyti bet kurioje ligos stadijoje. Manoma, kad to priežastys – tiesioginis viruso poveikis, imuninio atsako nulemtas audinių pažeidimas, koaguliacijos kaskados aktyvavimas ir protrombinės būklės [8]. Aprašyta atvejų, kai konjunktyvitas buvo pirmasis simptomas, įspėjęs apie naujai atsiradusią COVID-19 pneumoniją (NCP) [6]. Akių simptomai dažniau būdingi pacientams, sergantiems sunkesne ligos forma [9]. SARS-CoV-2 manifestacija akyse įvyksta 2-32 proc. visų viruso atvejų [10]. Akies paviršiaus ligos pasireiškia iki 60 proc. ligonių, gydomų intensyviosios terapijos skyriuje, todėl SARS-CoV-2 virusas nebūtinai yra konjunktyvito priežastis [11].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti SARS-CoV-2 diagnostikos iš ašarų galimybes.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros šaltinių paieška buvo atlikta Google Scholar, PubMed duomenų bazėse, įtraukiant tyrimus, publikuotus anglų kalba 2020–2023 metais. Paieškai naudoti raktažodžiai ir jų deriniai anglų kalba: SARS-CoV-2 diagnostic from conjunctival swab, RT-PCR, SARS-CoV-2 symptoms in eyes, SARS-CoV-2 potential transmission routes (SARS-CoV-2 diagnostika iš junginės tepinėlio, RT-PGR, SARS-CoV-2 simptomai akyse, SARS-CoV-2 potencialūs perdavimo keliai). Atrinktas 21 darbo temą atitinkantis straipsnis. Šie straipsniai publikuoti tarptautiniuose mokslo leidiniuose. Atlikta literatūros apžvalga ir analizė. Literatūros šaltinių apžvalgos rezultatai sugrupuoti į 3 dalis: 1) SARS-CoV-2 nustatymas ašarose, atsižvelgiant į ligos trukmę; 2) SARS-CoV-2 nustatymas akyse, atsižvelgiant į ligos sunkumą: tiriami hospitalizuoti dėl šios ligos pacientai. Ligos būklė skirstoma į vidutinę, sunkią ir kritinę; 3) SARS-CoV-2 nustatymas akyse, atsižvelgiant į esamus arba nesamus akių simptomus (konjunktyvitas, svetimkūnio jausmas, chemozė, junginės hiperemija, ašarojimas, deginimo pojūtis akyse, blefaritas).

Tyrimo rezultatai

Apžvelgtuose tyrimuose SARS-CoV-2 diagnostikai buvo taikoma keletas metodų: Širmerio testas (Širmerio ašarų testas), kuriuo vertinama ašarų gamyba. Taikomas dažniausiai įtariant sausąjį keratokonjunktyvitą, akių sausumą ar ašarų hiperprodukciją [12]. Junginės tepinėlis - kita tiriamoji medžiaga.

Atlikta atvirkštinės transkriptazės polimerazės grandininė reakcija (RT-PCR) viruso RNR aptikti. Atvirkštinės transkripcijos metu viruso RNR paverčiama komplementaria DNR, tada amplifikuojami specifiniai DNR regionai. Po to atliekamas PGR (polimerazės grandininė reakcija) metodas [13]. Alternatyva: qRT-PCR – kiekybinė atvirkštinės transkriptazės polimerazės grandininė reakcija. qRT-PCR metodu vykdoma 2 genų – atviro skaitymo rėmeliu geno (angl. open reading frame 1ab, ORF1ab) ir nukleokapsidės baltymo (angl. nucleocapsid protein, N) paieška. Atradus vieną iš jų, mėginys pripažintas teigiamu, aptikus abu – stipriai teigiamu. Apžvelgti tyrimai šiame straipsnyje sugrupuoti į 3 grupes.

SARS-CoV-2 nustatymas ašarose, atsižvelgiant į ligos trukmę. A. Sonmez ir kt. tyrime viruso akyse ieškoma per pirmas 7 SARS-CoV-2 viruso dienas. Buvo 40 tiriamųjų. 2,5 proc. pacientų ankstyvuju SARS-CoV-2 periodu šio viruso RNR buvo aptikta iš junginės tepinėlio ir ašarų RT-PCR metodu. Nė vienas Širmerio testas pacientams, sergantiems SARS-CoV-2, nebuvo teigiamas [14].

H. Mahmoud ir kt. tyrime, imant 3 dienų intervalą nuo SARS-CoV-2 simptomų pasireiškimo pradžios, 28 pacientams, kuriems jau anksčiau iš nosiaryklės testų buvo nustatytas šis virusas, atlikta atvirkštinės transkriptazės polimerazės grandininė reakcija (RT-PCR) iš ašarų ir junginės tepinėlio. 28,57 proc. tiriamųjų patvirtinta SARS-CoV-19 diagnozė iš akių [15].

I. Seah ir kt. tyrimo metu 17 tiriamųjų tepinėliai buvo imami kiekvienam žmogui iš abiejų akių, tyrimas vyko 3 savaites. Iš viso buvo paimti 64 tepinėliai (12, 28 ir 24 nuo 1 iki 3 savaitės kas savaitę). Visų rezultatai buvo neigiami [16].

F. Colavita ir kt. aprašė atvejį, kai dėl SARS-CoV-2 viruso hospitalizuotai pacientei 3 hospitalizacijos dieną buvo paimtas junginės tepinėlis, kuriame aptikta viruso RNR. Tepinėlis teigiamas išliko iki 21 hospitalizacijos dienos, bet viruso koncentracija matuojant kiekvieną dieną vis mažėjo. Po to 5 dienas junginės tepinėlis išliko neigiamas, o nuo 27 dienos vėl tapo teigiamas [4].

H. Xie ir kt. tyrime dalyvavo 33 pacientai. 6 proc. visų pacientų patvirtintas virusas iš akių, abu mėginiai – stipriai teigiami. Tepinėlis iš akių paimtas per 7 dienas nuo pirmą kartą atlikto teigiamo SARS-CoV-2 testo, steriliu vatos šluostuku pabraukus apatinį akies junginės skliautą, prieš tai įlašinus 1 lašą anestetiko (1% amethocaine) [17].

R.Arora ir kt. tyrime prieš atliekant SARS-CoV-2 diagnostikos iš ašarų efektyvumo tyrimus, visiems tiriamiesiems buvo patvirtintas SARS-CoV-2 virusas iš nosiaryklės tepinėlio. Tyrimas atliktas 3 metodais: 1 – imamas junginės tepinėlis ir Širmerio testas, 2 – tik junginės tepinėlis, 3 – tik Širmerio testas. 4-9 dienų intervale 24 proc. tiriamųjų viename ar kitame tyrime buvo rasti viruso RNR, 14,7 proc. tiriamųjų teigiamas buvo 1 metodas, 14,7 proc. – antras metodas ir 9,3 proc. - 3 metodas. 6,4 proc. pacientų COVID-19 testas buvo teigiamas, atliekamas visais 3 metodais. Patikimiausi rezultatai SARS-CoV-2 viruso diagnostikai iš akių šiame tyrime buvo gauti iš akies junginės tepinėlio [18].

Apibendrinant visų šių tyrimų rezultatus, pastebima tendencija, kad virusas (arba didesnė jo koncentracija) gali būti randamas ašarose ankstyvojoje SARS-CoV-2 stadijoje (manoma, iki 7 dienų).

SARS-CoV-2 nustatymas akyse, atsižvelgiant į ligos sunkumą. Tiriama hospitalizuoti dėl šios ligos pacientai. Ligos būklė skirstoma į vidutinę, sunkią ir kritinę. Vidutinės būklės pacientus reikia hospitalizuoti (klinikiniai pneumonijos požymiai: karščiavimas, tachipnėja, dispnėja, saturacija >93%, KD<30 k/min). Kritinei būklei būdingas ryškus kvėpavimo nepakankamumas, organų nepakankamumas (disfunkcija) ar šokas, saturacija <93 proc., KD>30. Sunki būklė atitinka tarpinius vidutinės ir kritinės būklės kriterijus, saturacija <93 proc., KD>30.

R.Arora ir kt. tyrime ieškota SARS-CoV-2 viruso RNR pacientams, kurie serga vidutine ir sunkia viruso forma. Prieš atliekant SARS-CoV-2 diagnostikos iš ašarų efektyvumo tyrimus, visiems tiriamiesiems buvo patvirtintas SARS-CoV-2 virusas iš nosiaryklės tepinėlio. Tyrimas atliktas 3 metodais: 1 – imamas junginės tepinėlis ir Širmerio testas, 2 – tik junginės tepinėlis, 3 – tik Širmerio testas. 4-9 dienų intervale 24 proc. pacientų viename ar kitame tyrime buvo rasti viruso RNR, 14,7 proc. tiriamųjų teigiamas buvo 1 metodas, 14,7 proc. – 2 metodas ir 9,3 proc. - 3 metodas. 6,4 proc. pacientų COVID-19 testas buvo teigiamas visais 3 metodais. Tinkamiausias SARS-CoV-2 viruso diagnostikai iš ašarų šiame tyrime buvo akies junginės tepinėlis. Virusas ašarose aptiktas dažniau, sergant sunkia nei vidutine ligos forma (atitinkamai 20% ir 7,9%) [18].

P. Wu ir kt. ištyrė 38 pacientus, sergančius SARS-CoV-2 liga, diagnozuota pagal klinikinius požymius. 28 pacientams SARS-CoV-2 virusas patvirtintas ištyrus nosiaryklės tepinėlį, 5,2 proc. visų tiriamųjų akies junginės tepinėlio testas buvo teigiamas. Testas teigiamas tik tų tiriamųjų, kurių būklė buvo kritinė [9].

J. Xie ir kt. tyrime mėginta diagnozuoti COVID-19 infekciją iš ašarų ir junginės sekreto, kai pacientui pasireiškia viruso sąlygota pneumonija (NCP). Testas buvo atliktas 21

pacientui, sirgusiam vidutinio sunkumo ligos forma ir 9 pacientams, sirgusiems sunkia ligos forma. Tyrimas truko 2-3 dienas. Naudotas RT-PCR metodas. 3,3 proc. pacientų testas iš ašarų ir junginės sekreto buvo teigiamas, ligos forma buvo vidutinio sunkumo [5].

A. Meduri ir kt. tyrime ištirti 29 pacientai. 7 pacientai sirgo sunkia viruso forma, 22 – vidutinio sunkumo liga. Jiems visiems atlikta oftalmologinė apžiūra, pildant specializuoto pacientų sausų akių įvertinimo (SPEED) klausimyną, atliekant priekinio akies segmento ir akies paviršiaus apžiūrą plyšine lempa. Buvo atliekamas Širmerio testas akies paviršiuje, tiriama qRT-PCR. Ašarų analizė nepadėjo diagnozuoti COVID-19 viruso [11].

Apibendrinant visų šių tyrimų rezultatus, galima manyti, jog viruso aptikimas ašarose nepriklauso nuo COVID-19 sunkumo formos.

SARS-CoV-2 nustatymas akyse, atsižvelgiant į esamus arba nesamus akių simptomus. Daliai tiriamųjų buvo nustatyti šie akių simptomai: konjunktyvitas, svetimkūnio jausmas, chemozė, junginės hiperemija, ašarojimas, deginimo pojūtis akyse, blefarito simptomai. Įvairių tyrimų duomenimis, SARS-CoV-2 viruso nustatymas ašarose svyruoja nuo 0 iki 16 proc. nepasireiškiant akių simptomams ir nuo 0 iki 16,7 proc., jaučiant ligos simptomus akyse.

H. Mahmoud ir kt. tyrime iš 28 tiriamųjų 35,7 proc. pacientų turėjo konjunktyvitą. Mėginant diagnozuoti SARS-CoV-2 iš ašarų ir junginės tepinėlio, 28,6 proc. tiriamųjų tyrimo rezultatas buvo teigiamas, iš jų: 37,5 proc. turėjo konjunktyvito simptomų, 62,5 proc. jų neturėjo [15].

J. Xie ir kt. tyrime 3,3 proc. pacientų (iš viso tiriamųjų - 30), testas iš ašarų ir junginės sekreto buvo teigiamas, buvo ir konjunktyvito simptomų. Tyrimas truko 2-3 dienas. Naudotas RT-PCR metodas. Tyrimo išvada buvo tokia, kad tik pacientams, turintiems konjunktyvitą, SARS-CoV-2 testas gali būti teigiamas tiriant iš ašarų ar junginės sekreto. Dar vienas tyrimo rezultatas - SARS-CoV-2 iš akių gali būti diagnozuojamas pacientams, turintiems ir COVID-19 sukeltą pneumoniją, ir konjunktyvitą (pacientams vien tik su viruso sukelta pneumonija viruso testas iš ašarų yra neigiamas) [5]. P. Wu ir kt. tyrime ištirti 38 pacientai, sergantys COVID-19 liga, diagnozuota pagal klinikinius požymius, iš kurių 73,7 proc. pacientų virusas patvirtintas iš nosiaryklės tepinėlio. Iš visos imties 31,6 proc. tiriamųjų pasireiškė akių simptomai (epifora, chemozė, junginės paburkimas, junginės hiperemija, ašarojimas). Tiems pacientams, kurie šalia virusinio susirgimo turėjo akių simptomus, kraujo tyrimai buvo labiau nukrypę nuo normos (jiems aptikti didesni limfocitų, neutrofilų, prokalcitonino, CRB ir laktato dehidrogenazės rodmenys). 5,2 proc. tiriamųjų SARS-CoV-2 testas iš akies junginės tepinėlio buvo teigiamas, abiem pacientams pasireiškė akių

simptomai (teigiamas junginės tepinėlio testas nustatytas 16,7 proc. akių simptomus turinčių pacientų) [9]. N. Guemes – Villahoz ir kt. ištyrė 36 pacientus, kuriems iš nosiaryklės tyrimo patvirtinta SARS-CoV-2 infekcija: 18 iš šių pacientų turėjo konjunktyvito simptomus, kiti 18 – neturėjo. Teigiamas COVID-19 testas buvo aptiktas 5,5 proc. tiriamųjų, kurių 50 proc. sirgo konjunktyvitu, 50 proc. – ne. Tyrimo išvadose teigiama, jog SARS-CoV-2 aptikimas ašarose nepriklauso nuo to, ar pacientas greta virusinės ligos sirgo konjunktyvitu [19]. H. Kaya ir kt. tyrime 16 proc. pacientų (iš 32) SARS-CoV-2 virusas buvo aptiktas akių junginėje. Nė vienas iš jų neturėjo konjunktyvito simptomų, neįturi jokių kitų specifinių simptomų akyse dėl SARS-CoV-2 infekcijos. 40 proc. tiriamųjų, kurių SARS-CoV-2 tyrimas iš akių buvo teigiamas, jis buvo neigiamas tiriant iš nosiaryklės. 60 proc. tiriamųjų, kurių SARS-CoV-2 tyrimas iš akių buvo teigiamas, jis buvo teigiamas ir tiriant iš nosiaryklės. Tyrimo išvadose teigiama, jog COVID-19 RT-PGR testas gali būti teigiamas tiriant iš ašarų tiems pacientams, kurie neserga konjunktyvitu ir kuriems SARS-CoV-2 neišprovokuoja jokių simptomų akyse [20].

A. Meduri ir kt. tyrime Messina universitete, Italijoje ašarų analizė nepadėjo diagnozuoti SARS-CoV-2 viruso. Į tyrimą buvo įtraukti 29 hospitalizuoti pacientai. Jiems atlikta oftalmologinė apžiūra (pildant specializuotą pacientų sausių akių įvertinimo (SPEED) klausimyną, atliekant priekinio akies segmento ir akies paviršiaus apžiūrą plyšine lempa). Atliktas qRT-PCR tyrimas. Iš viso ištirta 17 pacientų su akių simptomais, 34,5 proc. tiriamųjų jie atsirado sergant SARS-CoV-2: 4 akyse jautė deginimą, 3 svetimkūnį, 3 ašarojimą, 7 buvo junginės hiperemija ir (ar) chemozė, 11 pasireiškė blefarito požymiais (akies voko krašto hiperemija ir (ar) teleangiektazija, sulipusios blakstienos ir Meibomo liaukų disfunkcija). Atrasta koreliacija tarp junginės hiperemijos ir ligos sunkumo bei blefarito simptomų ir ligos trukmės. Šiame tyrime keliama hipotezė, kad konjunktyvitas gali būti ne dėl SARS-CoV-2, o kaip nespecifinis, sisteminis kitų ligų (pvz., kardiopulmoninis nepakankamumas) pasireiškimas [11].

H. Xie ir kt. tyrime dalyvavo 33 pacientai su patvirtinta SARS-CoV-2 diagnoze iš nosiaryklės, kartu su SARS-CoV-2 pacientais, neturinčiais simptomų akyse. 6 proc. nuo visų pacientų patvirtintas virusas iš akių, abu mėginiai stipriai teigiami. Tepinėlis iš akių paimtas steriliu vatos šluostuku paliečiant apatinį junginės skliautą kiekvienoje pacientų akyje, prieš tai įlašinus 1 lašą anestetiko (1% amethocaine). Tyrėjų nuomone, COVID-19 gali plisti ir per akis, nesant jų simptomų [17].

K. Kumar ir kt. tyrime 2,23 proc. (iš 45) tiriamųjų buvo patvirtintas COVID-19 virusas iš junginės tepinėlio. Buvo taikytas RT-PCR tyrimo metodas. Nė vieno paciento akyse nebuvo jokių simptomų [21].

Apibendrinant tyrimų rezultatus – COVID-19 nustatymas akyse galimas ir esant, ir nesant akių simptomų.

Diskusija

Apžvelgus atliktus klinikinius tyrimus tapo aišku, kad visų tyrimų rezultatai labai varijuoja, todėl sunku padaryti vieną bendrą išvadą, įžvelgti tendenciją. Beveik kiekviename tyrime yra daug SARS-CoV-2 atvejų, kurių nepavyko patvirtinti tyrimais iš akių junginės. Neigiami testo iš akių rezultatai galėjo būti dėl mažo jautrumo testų, jeigu mėginys paimtas praėjus nemažai laiko (manoma, daugiau nei 1 sav.) nuo viruso pasireiškimo pradžios ir dėl to, kad nuo akies paviršiaus buvo paimtas nepakankamas viruso užkrėstų ląstelių kiekis. Keliama hipotezė, kad virusas gali būti sekretuojamas ašarose tik ankstyvojoje SARS-CoV-2 stadijoje [17]. Techniniai tyrimų trukdžiai – mažo dydžio tepinėliai ir skirtingo sunkumo bei trukmės virusas to paties tyrimo pacientams, ne visiems tame pačiame tyrime atliktas SPEED testas prieš susergant SARS-CoV-2 (negalimas tikslus palyginimas) [11].

Atlikto tyrimo pranašumas yra tas, kad buvo galima išsiaiškinti bendrą situaciją, ieškant SARS-CoV-2 viruso ašarose, nesiremiant vienu tyrimu. Tyrimo limitai – tyrimų šia tema yra daug, todėl ne visi tyrimai buvo įtraukti į šią literatūros apžvalgą, nuolat atsiranda naujų, todėl ateityje situacija gali būti labiau vienareikšmė šiuo klausimu nei yra dabar. Kol kas nėra aiškios vienos išvados, ar SARS-CoV-2 viruso paieška ašarose tikrai galėtų būti taikoma klinikinėje praktikoje. Nors dauguma šaltinių teigia, kad viruso ieškojimas ašarose gali būti tikslingas tik pavieniais atvejais, tyrimai šia tema turėtų būti tęsiami, kad būtų galima išsiaiškinti, ar ašaros kokiomis nors sąlygomis galėtų būti tinkamas pasirinkimas diagnozuojant SARS-CoV-2.

Išvados

1. Diagnozuojant COVID-19 ligą, nosiaryklės tepinėlis yra efektyvesnis nei ašarų.
2. Jei SARS-CoV-2 viruso diagnostikos ašarose metodas bus patvirtintas kaip tinkamas, tikėtina, kad ateityje jo pritaikomumas didėtų dėl paprastumo tyrėjui ir komfortiškumo tiriamajam.
3. Nors yra atvejų, kai nosiaryklės tepinėliu patvirtintai (arba ne) COVID-19 ligai, ją galima diagnozuoti ir iš ašarų, tačiau ašarų ar junginės tepinėlio tyrimai šiuo metu nėra pakankamai efektyvūs viruso diagnostikai.
4. Galima manyti, kad virusas kontaktuoja ne tik su ACEII, dėl to organizmas išskiria kitokius mediatorius, kuriuos tiriant pavyktų tiksliau diagnozuoti SARS-CoV-2 infekciją iš junginės tepinėlio ar ašarų.
5. Remiantis SARS-CoV-2 viruso sąveika su specifiniais

baltymais, ekspresuojamais ragenoje, tinklainėje ir junginės epitelyje, padidėjusiu prouždegiminių citokinų lygiu ašarose, viruso buvimu organizmo skysčiuose, daroma išvada, kad yra tikslinga atlikti diagnostinius SARS-CoV-2 tyrimus iš ašarų.

6. SARS-CoV-2 egzistavimas junginės tepinėlyje parodo akių paviršių ir ašaras kaip galimus viruso perdavimo kelius. Nosiaryklės tepinėlis yra efektyvesnis diagnozuojant SARS-CoV-2 ligą nei ašaros.

7. Nors šio viruso plitimas į ašaras, manoma, yra retas, reikalingi tolesni tyrimai, vertinant SARS-CoV-2 paplitimą akyse.

Literatūra

- Zhong Y, Wang K, Zhu Y, Lyu D, Yu Y, Li S, Yao K. Ocular manifestations in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2021;44:102191. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.102191>
- Inflammatory markers in tears help detect COVID-19. 2022. <https://specialty.mims.com/topic/inflammatory-markers-in-tears-help-detect-covid-19>
- Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S, Ting A, Hodges J, McFarlane A, Kanji JN, Zelyas N, Damji KF, Solarte C. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can J Ophthalmol* 2020;55(4):e125-e129. <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2020.03.003>
- Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L, Marsella P, Nicastrì E, Bevilacqua N, Giancola ML, Corpolongo A, Ippolito G, Capobianchi MR, Castilletti C. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Ann Intern Med* 2020;173(3):242-243. <https://doi.org/10.7326/M20-1176>
- 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. <https://doi.org/10.1002/jmv.25725>
- Zhou Y, Zeng Y, Tong Y, Chen C. Ophthalmologic evidence against the interpersonal transmission of 2019 novel coronavirus through conjunctiva. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021956>
- Ho D, Low R, Tong L, Gupta V, Veeraghavan A, Agrawal R. COVID-19 and the Ocular Surface: A Review of Transmission and Manifestations. *Ocul Immunol Inflamm* 2020;28(5):726-734. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1772313>
- Sen M, Honavar SG, Sharma N, Sachdev MS. COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol* 2021;69(3):488-509. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_297_21
- Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, Wu K. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol* 2020;138(5):575-578. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>
- Ulhaq ZS, Soraya GV. The prevalence of ophthalmic manifestations in COVID-19 and the diagnostic value of ocular tissue/fluid. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258(6):1351-1352. <https://doi.org/10.1007/s00417-020-04695-8>
- Meduri A, Oliverio GW, Mancuso G, Giuffrida A, Guarneri C, Venanzi Rullo E, Nunnari G, Aragona P. Ocular surface manifestation of COVID-19 and tear film analysis. *Sci Rep* 2020;10(1):20178. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77194-9>
- Brott NR, Ronquillo Y. Schirmer Test. *StatPearls* [Internet] 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559159/>
- Udugama B, Kadhiresan P, Kozłowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, Chen H, Mubareka S, Gubbay JB, Chan WCW. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano* 2020;14(4):3822-3835. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c02624>
- Sonmez A, Aydın Kurna S, Aslan FG, Kaplan FB, Açıkalin B, Eker P. SARS-COV-2 viral load in tears of patients with COVID-19 in the early symptomatic stages: comparison of two different tear sampling methods. *Int Ophthalmol* 2022;42(8):2425-2438. <https://doi.org/10.1007/s10792-022-02243-3>
- Mahmoud H, Ammar H, El Rashidy A, Ali AH, Hefny HM, Mounir A. Assessment of Coronavirus in the Conjunctival Tears and Secretions in Patients with SARS-CoV-2 Infection in Sohag Province, Egypt. *Clin Ophthalmol* 2020;14:2701-2708. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S270006>
- Seah IYJ, Anderson DE, Kang AEZ, Wang L, Rao P, Young BE, Lye DC, Agrawal R. Assessing Viral Shedding and Infectivity of Tears in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. *Ophthalmology* 2020;127(7):977-979. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.03.026>
- Xie HT, Jiang SY, Xu KK, Liu X, Xu B, Wang L, Zhang MC. SARS-CoV-2 in the ocular surface of COVID-19 patients. *Eye Vis (Lond)*. 2020;7:23. <https://doi.org/10.1186/s40662-020-00189-0>
- Arora R, Goel R, Kumar S, Chhabra M, Saxena S, Manchanda V, Pumma P. Evaluation of SARS-CoV-2 in Tears of Patients with Moderate to Severe COVID-19. *Ophthalmology* 2021;128(4):494-503. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.08.029>
- Güemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, Arribi-Vilela A, Arriola-Villalobos P, Rico-Luna CM, Cuiña-Sardiña R, Delgado-Iribarren A, García-Feijóo J. Detecting SARS-CoV-2 RNA in conjunctival secretions: Is it a valuable diagnostic method of COVID-19? *J Med Virol* 2021;93(1):383-388. <https://doi.org/10.1002/jmv.26219>

20. Kaya H, Çalışkan A, Okul M, Sari T, Akbudak İH. Detection of SARS-CoV-2 in the tears and conjunctival secretions of Coronavirus disease 2019 patients. *J Infect Dev Ctries* 2020;14(9):977-981.
<https://doi.org/10.3855/jidc.13224>
21. Kumar KR, Prakash AA, Gangasagara SB, Rathod SBL, Ravi K, Rangaiah A, Shankar SM, Basawarajappa SG, Bhushan S, Neeraja TG, Khandenahalli S, Swetha M, Gupta P, Sampritha UC, Prasad GNS, Jayanthi CR. Presence of viral RNA of SARS-CoV-2 in conjunctival swab specimens of COVID-19 patients. *Indian J Ophthalmol* 2020; 68(6):1015–1017.
https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1287_20

POSSIBILITIES OF SARS-COV-2 DIAGNOSTICS IN TEARS

I. Ruzgytė, S. Galgauskas

Keywords: SARS-CoV-2, tears, RT-PCR, diagnosis of SARS-CoV-2 from conjunctival smear, SARS-CoV-2 symptoms in the eyes, potential transmission routes of SARS-CoV-2.

Summary

SARS-CoV-2 virus binds to cellular receptors of angiotensin-converting protein 2 (ACE2) and interact with transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2). ACE2 and TMPRSS2 are also found in the human cornea, retina and conjunctival epithelium. According to recent studies, an increase in the level of pro-inflammatory cytokines in tears due to SARS-CoV-2 disease may indicate the presence of the virus in the conjunctiva. In medical literature, there is a case report of SARS-CoV-2 in which a person was infected with SARS-CoV-2 when the whole body except for the eyes was covered. Therefore, it is believed that the virus can spread through the mucous membranes, i.e. not only through the nose or mouth but also through the conjunctiva. The fact that the virus is found in body fluids makes the suggestion to search for the virus in tears.

The results of this article are split into 3 parts: 1. Detection

of SARS-CoV-2 in tears, depending on the duration of the disease: it is observed that the virus (or its higher concentration) can be found in tears in the early stage of SARS-CoV-2 (presumably up to 7 days). 2. Detection of SARS-CoV-2 in the eyes, depending on the severity of the disease: only hospitalized SARS-CoV-2 patients are involved. Summarizing the results of all the studies, the detection of the virus in tears does not depend on the severity of SARS-CoV-2. 3. SARS-Cov-2 detection in tears due to the presence or absence of eye symptoms in SARS-CoV-2: the following ocular symptoms were detected in some of the patients: conjunctivitis, foreign body sensation, chemosis, hyperemia of the conjunctiva, lacrimation, burning, symptoms of blepharitis. According to various studies, the detection of the SARS-CoV-2 virus in tears ranges from 0-16.0% in the patients without ocular symptoms and from 0-16.7% in healthy eyes. Summing up the results of the research, the detection of SARS-CoV-2 in the eyes is possible either in the presence or absence of eye symptoms.

Conclusions: 1. Based on the interaction of the SARS-CoV-2 virus with specific proteins expressed in the cornea, retina and conjunctival epithelium, the increased level of pro-inflammatory cytokines in tears, the presence of the virus in body fluids, it is concluded that it is appropriate to conduct diagnostic tests for SARS-CoV-2 from tears. 2. The existence of SARS-CoV-2 in the conjunctival smear implicates the ocular surface and tears as the potential route of viral transmission. A nasopharyngeal swab is more effective in diagnosing SARS-CoV-2 disease than tears. Although spread of this virus to tears is thought to be rare, further studies are needed to evaluate the spread of SARS-CoV-2 in the eyes.

Correspondence to: ievuteruzgyte@gmail.com

Gauta 2024-02-22