

Семак Г.Р., Жерко И.Ю., Клецкий С.К.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Semak G., Zherka I., Kletsy S.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

SARS-CoV-2 и глазная поверхность

SARS-CoV-2 and Ocular Surface

Резюме

Эпидемия SARS-CoV-2 представляет глобальную угрозу для общественного здоровья. Известно, что SARS-CoV-2 способен вызывать у зараженных угрожающую жизни дыхательную недостаточность. Существуют данные о способности коронавирусов поражать орган зрения и проникать в организм через конъюнктиву.

Мы провели систематический обзор всех доступных публикаций, найденных по запросу (SARS-CoV-2 OR COVID19) AND Ophthalmology в базе данных PubMed. Были проанализированы 42 публикации, включавшие клинические исследования, описания клинических случаев, обзоры и статьи, описывающие организацию офтальмологической помощи в условиях эпидемии.

Опубликованные данные говорят о возможности развития конъюнктивита, ассоциированного с SARS-CoV-2. Несмотря на то, что данное проявление COVID-19 наблюдается относительно редко, конъюнктивит сам по себе – явление частое. Поэтому офтальмологи могут быть первыми врачами, контактирующими с пациентами с COVID-19. При этом необходимо помнить, что вирус может содержаться в слезе и конъюнктивальном отделяемом, заставляя принимать меры предосторожности.

Риск трансконъюнктивальной передачи SARS-CoV-2 увеличивается при длительном контакте с зараженными. В соответствии с рекомендациями американского общества офтальмологов, медицинским работникам в период эпидемии SARS-CoV-2 необходимо, кроме всего прочего, носить защитные очки. Офтальмологам рекомендуется применять защитные экраны для щелевой лампы.

Здоровая глазная поверхность – защита от SARS-CoV-2, поэтому профилактические меры должны включать инстилляцию слезозамещающих растворов и при необходимости проведение инъекционных курсов низкомолекулярного натрия гиалуроната.

Ключевые слова: коронавирус, SARS-CoV-2, COVID-19, офтальмология.

Abstract

The SARS-CoV-2 epidemic poses a global threat to public health. SARS-CoV-2 is known to cause life-threatening respiratory failure in infected individuals. There is evidence of the ability of coronaviruses to infect the organ of vision and enter the body through the conjunctiva. However, researchers have not yet agreed on whether SARS-CoV-2 uses this strategy.

We conducted a systematic review of all available publications found by query (SARS-CoV-2 OR COVID19) AND Ophthalmology in the PubMed database. 42 publications were analyzed, including clinical trials, clinical case descriptions, reviews, and articles describing the organization of ophthalmic care in an epidemic time.

Published data suggest the possibility of conjunctivitis associated with SARS-CoV-2. Although this manifestation of COVID-19 is relatively rare, conjunctivitis itself is a common occurrence. Therefore, ophthalmologists may be the first physicians in contact with patients with COVID-19. It should be remembered that the virus can be contained in the tear and conjunctival discharge and take precautions.

The risk of transconjunctival transmission of SARS-CoV-2 increases with prolonged exposure to virus. In accordance with the recommendations of the American Society of Ophthalmologists, medical personnel during the SARS-CoV-2 epidemic need to, among other things, wear safety glasses. Ophthalmologists are advised to use protective screens for a slit lamp.

Keywords: coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, ophthalmology.

■ ВВЕДЕНИЕ

Офтальмологам необходима полная информация, чтобы понять особенности SARS-CoV-2 и эпидемиологию его распространения. Коронавирусы – это большие, покрытые оболочкой вирусы с одноцепочечной РНК. Известно 7 типов коронавирусов, способных инфицировать людей: 229E (альфа-коронавирус), NL63 (альфа-коронавирус), OC43 (бета-коронавирус), HKU1 (бета-коронавирус), MERS-CoV (бета-коронавирус), SARS-CoV (бета-коронавирус) и самый последний SARS-CoV-2. 229E, NL63, OC43 и HKU1 вызывают главным образом самоограничивающиеся инфекции верхних дыхательных путей, которые сопровождаются насморком, болью в горле, лихорадкой и кашлем. Инфицирование SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 способно привести к угрожающей жизни дыхательной недостаточности [1].

Что касается офтальмологии, с 2004 г. было опубликовано несколько сообщений том, что коронавирусы могут поражать глазную поверхность. В частности, обеспокоенность медицинских работников вызывает обнаружение РНК SARS-CoV в слезе. До сих пор не ясно, как вирус проникает в слезную жидкость. Теории включают прямую инокуляцию дыхательных частиц в конъюнктивальную полость, миграцию из верхних дыхательных путей, гематогенное поражение слезной железы.

Во время текущей эпидемии SARS-CoV-2 также публикуются сообщения о поражении вирусом глазной поверхности. Известно, что у животных коронавирусы могут вызывать конъюнктивит, передний и задние увеиты, ретиноваскулит [1].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ офтальмологических проявлений COVID-19.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск публикаций проводился в базе данных PubMed.gov по запросу (SARS-CoV-2 OR COVID19) AND Ophthalmology. Всего было найдено 42 результата по запросу. В дальнейшем исключались публикации, не относившиеся к области офтальмологии, не имевшие доступного полного англоязычного текста, описания клинических случаев и административных мер по оказанию офтальмологической помощи во время

эпидемии SARS-CoV-2. Также исключались опубликованные письма авторов редакторам журналов и ответы на них (рис. 1).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Больше всего статей, оценивающих офтальмологические проявления SARS-CoV-2, было опубликовано в Китае. Их результаты суммированы в таблице.

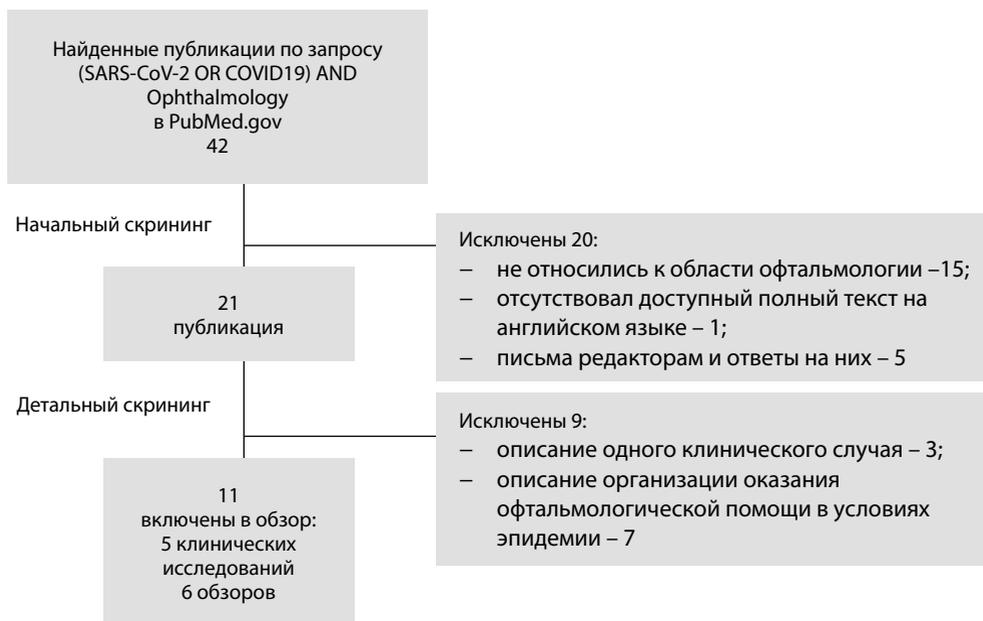


Рис. 1. Алгоритм отбора статей для систематического обзора

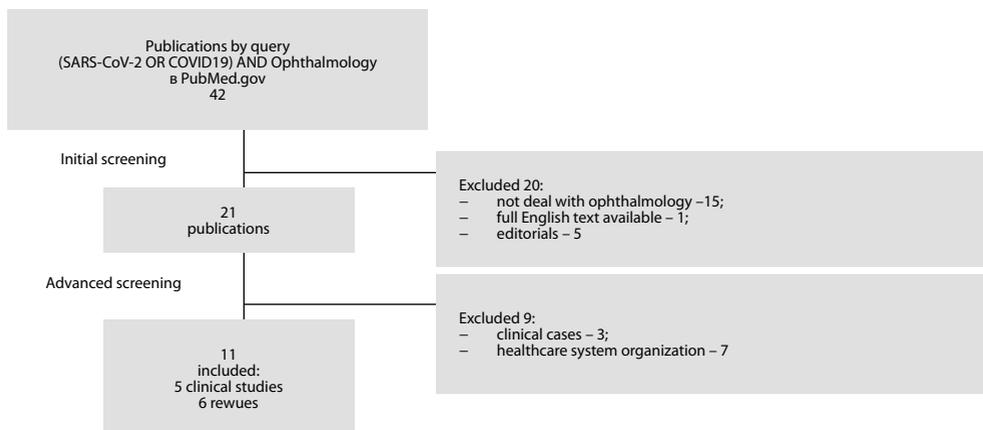


Fig. 1. Algorithm for selecting articles for a systematic review

Частота офтальмологических проявлений SARS-CoV-2 в опубликованных работах

The frequency of SARS-CoV-2 ophthalmic manifestations in published works

Дата публикации, страна Publication date, country	Авторы Authors	Наличие проявлений конъюнктивита Manifestations of conjunctivitis presence	Другие офтальмологические проявления Other ophthalmic manifestations	Положительная ПЦР Positive PCR	Ссылка Reference
03/2020 Китай China	Liwen Chen, Chaohua Deng et al.	25/534	Болезнь сухого глаза: Dry eye disease 175/534 Снижение зрения: Decreased vision: 68/543	Не проводилась Not carried out	[2]
02/2020 Китай China	Yunyun Zhou, Yuyang Zeng et al.	1/67	–	3/67	[3]
02/2020 Китай China	Xian Zhang, Xuhui Chen et al.	2/72	–	1/72	[4]
03/2020 Китай China	Ping Wu; Fang Duan	12/38	–	2/38	[5]
02/2020, Китай China	Jianhua Xia, Jianping Tong	1/30	–	1/30	[6]

Согласно опубликованным данным, в 7 случаях конъюнктивит предшествовал развитию пневмонии [3]. У пациентов с офтальмологическими проявлениями определялись более высокие уровни нейтрофилов, прокальцитонина, С-реактивного белка [5]. Почти во всех случаях пациенты получали противовирусное лечение до забора материала для полимеразной цепной реакции [7].

Во всех трех опубликованных клинических случаях методом полимеразной цепной реакции РНК вируса определялась в отделяемом конъюнктивы [8].

Ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) широко экспрессируется в организме, в том числе в легких, сосудах, сердце, кишечнике, почках, центральной нервной системе, жировой ткани [9]. Ренин-ангиотензиновая система, к которой относится АПФ2, помимо ее хорошо известной эндокринной роли в регуляции артериального давления, осуществляет аутокринную регуляцию процессов в определенных органах и тканях. В частности, участвует в продукции внутриглазной жидкости [10].

Слизистая глаз постоянно подвергается воздействию капельных частиц, содержащих вирус, при тесном контакте с зараженным SARS-CoV-2, а также вирусных частиц при контакте с загрязненными руками. Конъюнктивальная полость и дыхательные пути соединяются носослезным каналом. И конъюнктивы, и слизистая носоглотки экспрессируют АПФ2. Все это говорит о том, что теоретически конъюнктивы может быть мишенью инфекции, а также служить входными воротами для вируса.

Согласно проведенным исследованиям, вирусная РНК редко определялась в мазках из конъюнктивальной полости. Это, однако, может быть связано с недостаточной чувствительностью ПЦР, низкой концентрацией вируса в отделяемом конъюнктивы, с забором проб после начала противовирусного лечения [11].

Чтобы определить, может ли SARS-CoV-2, попав на конъюнктиву, вызвать системное заболевание, Deng и др. провели исследование, в котором вводили 50% инфицирующую дозу вируса в конъюнктивальный мешок макак-резус. Через день вирус обнаруживался в дыхательных путях животных. Это доказывает возможность передачи инфекции через конъюнктиву. Однако поступление вируса должно быть постоянным, так как вирусная РНК не обнаруживалась в конъюнктивальной полости уже на второй день [12]. В соответствии с этими данными, риск развития коронавирусного конъюнктивита и трансконъюнктивальной передачи вируса увеличивается у медицинских работников и людей, длительно ухаживающих за инфицированными SARS-CoV-2.

Низкая частота развития конъюнктивитов, вызванных SARS-CoV-2, может объясняться меньшей интенсивностью экспрессии АПФ2 в эпителии конъюнктивы, чем в легких. Может также играть роль активность лактоферрина и секреторного иммуноглобулина в слезе. Глазная поверхность представляет собой комплекс структур, морфологически и функционально обеспечивающих защиту от инфекционных агентов. Местный иммунитет обеспечивается не только секреторными факторами слезы, но и клетками роговичного эпителия, кератоцитами, которые в ответ на повреждение способны сами продуцировать цитокины. Цитокиновый каскад наряду с антигенами, презентируемыми на резидентных дендритных клетках, индуцирует иммунный ответ [13].

У пациентов, страдающих хроническими дистрофическими заболеваниями роговицы, в гистологическом исследовании определялись истончение и апоптоз роговичного эпителия, истончение, неоваскуляризация стромы (рис. 2), что нарушает гомеостаз микросреды. Патогенез конъюнктивита, ассоциированного с SARS-CoV-2, не изучен. Однако теоретически, структурно и функционально неполноценная глазная поверхность может повышать риск развития вирусного конъюнктивита и трансконъюнктивальной передачи инфекции. Оптимальный режим инстилляций слезозаменителей позволяет улучшить состояние глазной поверхности, усилить ее защитные резервы. Слезозаменители в данной ситуации должны обеспечить длительную защиту поверхности при минимальной кратности закапывания. Из всего многообразия выделяются препараты с трансформационным эффектом, к которым относятся изделия медицинского назначения линейки систем. Трансформационный эффект означает изменение вязкости капель после инстилляцией в конъюнктивальную полость, что обусловлено присутствием природного полисахарида гидроксипропилгуара. Отличительным свойством гидроксипропилгуара является его способность формировать устойчивую структурированную матрицу (перекрестные связи между гидроксипропилгуаром и боратами), располагающуюся на поврежденном эпителии глазной поверхности и длительно удерживающуюся на ней, обеспечивая защиту, смачиваемость и регенерацию эпителиальных клеток. При этом вязкость гидроксипропилгуара повышается при возрастании

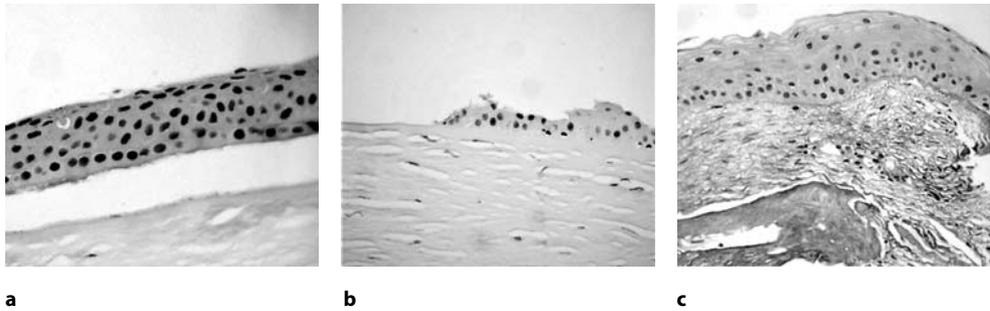


Рис. 2. Изменения в тканях роговицы на фоне хронических дистрофических заболеваний: а – апоптоз эпителиальных клеток (окраска гематоксилин-эозином), б – истончение эпителия (окраска гематоксилин-эозином), с – формирование паннуса дегенерации (окраска по Массону)

Fig. 2. Changes in the corneal tissues due to chronic dystrophic diseases: a – apoptosis of epithelial cells (hematoxylin-eosin stain), b – thinning of the epithelium (hematoxylin-eosin stain), c – formation of a degeneration pannus (Masson stain)

pH слезы (коррелирует с выраженностью ксероза), что в еще большей степени пролонгирует его увлажняющий и защитный эффект. Особым защитным эффектом обладают препараты, сочетающие в себе гидроксипропилгуар и натриевую соль гиалуроновой кислоты [14].

У пациентов с хроническими, часто рецидивирующими заболеваниями роговицы применение инстилляций может оказаться малоэффективным. Структурные изменения глазной поверхности именно этих пациентов представляют риск для проникновения SARS-CoV-2. В этом случае может быть показан курс терапии, включающий и инстилляционное, и инъекционное введение низкомолекулярного натрия гиалуроната. Натрия гиалуронат с молекулярным весом 500–700 кДа способен не только создавать должную гидратацию, восстанавливать водный и липидный слои слезной пленки, защищая глазную поверхность, но и активировать процессы регенерации роговичного эпителия, кератоцитов, синтез эндогенной гиалуроновой кислоты, что обеспечивает восстановление гомеостаза микросреды глазной поверхности. В клиническом исследовании было показано, что применение инъекционного натрия гиалуроната также способствует уменьшению уровня апоптоза в роговичном эпителии (рис. 3) [15].

Зона лимба содержит лимбальные стволовые клетки, за счет которых происходит регенерация роговичного эпителия в случае повреждения и которые находятся в специальном микроокружении (нише), обеспечивающем их правильную активность. Существуют, однако, данные о том, что стволовые клетки распределены по всей поверхности глаза, а не только в лимбальной зоне, хоть и определяются там в наибольшем количестве. Показано, что клетки лимба активно участвуют в процессах репарации, обеспечение гомеостаза же осуществляется за счет стволовых клеток глазной поверхности [16]. Паттерны расположения гиалуроновой кислоты разной молекулярной массы различаются в зоне лимба и остальной поверхности роговицы. Миграция лимбальных стволовых клеток из их ниши в микроокружение с другим паттерном

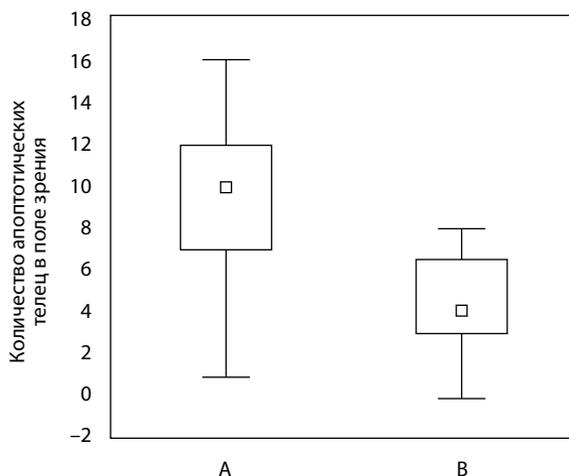


Рис. 3. Количество апоптотических телец в поле зрения в эпителии дисков роговиц без применения низкомолекулярного натрия гиалуроната (А) и при включении низкомолекулярного натрия гиалуроната в комплексное лечение (В)

Fig. 3. The number of apoptotic bodies in the field of view in the epithelium of the corneal discs without the use of low molecular weight sodium hyaluronate (A) and with the inclusion of low molecular weight sodium hyaluronate in complex treatment (B)

фрагментов гиалуроновой кислоты или в зону, обедненную гиалуроновой кислотой, ведет к их дифференцировке в эпителиальные клетки [17]. В то же время микроокружение, содержащее большое количество гиалуроновой кислоты, поддерживает фенотип лимбальных стволовых клеток, способствуя процессам регенерации роговичного эпителия в случае воздействия неблагоприятных факторов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опубликованные данные говорят о возможности развития конъюнктивита, ассоциированного с SARS-CoV-2. Несмотря на то, что данное проявление COVID-19 наблюдается относительно редко, конъюнктивит сам по себе – явление частое. Поэтому офтальмологи могут быть первыми врачами, контактирующими с пациентами с COVID-19. При этом необходимо помнить, что вирус может содержаться в слезе и конъюнктивальном отделяемом, заставляя принимать меры предосторожности.

Риск трансконъюнктивальной передачи SARS-CoV-2 увеличивается при длительном контакте с зараженными. В соответствии с рекомендациями американского общества офтальмологов, медицинским работникам в период эпидемии SARS-CoV-2 необходимо, кроме всего прочего, носить защитные очки. Офтальмологам рекомендуется применять защитные экраны для щелевой лампы.

Профилактические меры должны включать и защиту глазной поверхности в виде инстилляций слезозамещающих растворов. Для пациентов с хроническими, часто рецидивирующими заболеваниями необходимо проведение курсов терапии, включающих инъекционное введение низкомолекулярного натрия гиалуроната. Пациентам,

использующим контактные линзы, рекомендуется временно перейти на очковую коррекцию с целью уменьшения частоты контакта рук с глазной поверхностью.

Вклад: идея, обзор литературы – Семак Г.Р.; обзор литературы, написание текста, редаKTура – Жерко И.Ю.; гистологическое, гистохимическое исследования – Клецкий С.К.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Seah I., Agrawal R. (2020) Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. *Ocul. Immunol. Inflamm.*, vol. 00, no 00, pp. 1–5, <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1738501>
2. Chen L. (2020) Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study. *MedRxiv*, № 81974136. <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20034678>
3. Yunyun Zhou, Yuyang Zeng, Yongqing Tong, ChangZheng Chen Ophthalmologic evidence against the interpersonal transmission of 2019 novel coronavirus through conjunctiva. *MedRxiv*, 2020.02.11.20021956; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021956>
4. Sun X. (2020) The infection evidence of SARS-CoV-2 in ocular surface: a single-center cross-sectional study. *MedRxiv*, № 8197033356. C. 2020.02.26.20027938 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20027938>
5. Wu P., Duan F., Luo C. (2020) Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* Published online March 31. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>
6. Xia J., Tong J., Liu M., Shen Y., Guo D. (2020) Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.*, 92, pp. 589–594. <https://doi.org/10.1002/jmv.25725>
7. Yu A.Y., Tu R., Shao X., Pan A., Zhou K., Huang J. (2020). A comprehensive Chinese experience against SARS-CoV-2 in ophthalmology. *Eye and vision (London, England)*, 7, 19. <https://doi.org/10.1186/s40662-020-00187-2>
8. Chen L., Liu M., Zhang Z. (2020) Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *British Journal of Ophthalmology*. Published Online First: 07 April. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020->
9. Gheblawi M. (2020) Angiotensin Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. *Circ. Res.* <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015>
10. Seah I., Agrawal R. (2020) Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. *Ocul. Immunol. Inflamm.*, T. 00. № 00. C. 1–5. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1738501>
11. Sun C., Wang Y., Liu G., Liu Z. (2020) Role of the Eye in Transmitting Human Coronavirus: What We Know and What We Do Not Know. *Preprints*, 2020030271. <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0271.v1>
12. Deng W., Bao L., Xiang Z. (2020) Rhesus macaques can be effectively infected with SARS-CoV-2 via ocular conjunctival route. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.990036>
13. Akpek E.K., Gottsch J.D. (2003) Immune defense at the ocular surface. *Eye*, vol. 17, no 8, pp. 949–956. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700617>
14. Meyer A.E., Baier R.E., Chen H., Chowhan M. (2006) Tissue on tissue testing of dry eye formulations for reduction of bioadhesion. *J. Adhesion.*, 82, pp. 607–627. <https://doi.org/10.1080/00218460600766673>
15. Semak G., Zherka I. (2019) Low molecular weight hyaluronic acid in the treatment of keratopathy with glaucoma [electronic resource]. *Peer-reviewed scientific and practical yearbook "Achievements of the medical science of Belarus"*. Available at: http://med.by/dmn/book.php?book=19-14_9 (accessed 09.03.2020) (in Russian)
16. Majo F., Rochat A., Nicolas M., Jaoudé G.A., Barrandon Y. (2008) Oligopotent stem cells are distributed throughout the mammalian ocular surface. *Nature*, 456, pp. 250–254.
17. Gesteira T.F., Sun M., Coulson Thomas Y.M. (2017) Hyaluronan rich microenvironment in the limbal stem cell niche regulates limbal stem cell differentiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 58, pp. 4407–4421. doi: 10.1167/iov.17-22326

Поступила/Received: 21.04.2020

Контакты/Contacts: semakgalina@mail.ru