

COVID-19 PATIENTS CLINICAL EXPERIENCE WITH OCULAR INVOLVEMENT

Slavena Stoykova

Faculty of Medicine, Department of Surgery, Obstetrics and Gynecology,
Sofia University St. Kliment Ohridski, Bulgaria, stoykova_sl@abv.bg

Abstract: In 2021, University Hospital Lozenetz Sofia is designated as a center for treatment of coronavirus infection patients with of national importance. Purpose: We tested conjunctival swabs of 50 people in addition to the standard nasopharyngeal swabs by the rt PCR method. They were all admitted for treatment in the department for conventional uncomplicated COVID-19 infection. The aim was to find possible relation between coronavirus infection climatical course and Sars-CoV-2 RNA presence in the anterior eye segment secretions. Materials and methods: A qualified ophthalmologist registered the subjective ocular complaints of the patients. Some objective findings in the anterior eye segment such as hyperemia, chemosis, epiphora and pathological secretion were also recorded. Sars-CoV-2 swab samples were taken by the same specialist from the inferior conjunctival fornix consequently as those from the nasopharynx. They were examined simultaneously in the hospital's laboratory of virology and immunology following approved protocol according to the specifics of the virus. Some features of their treatment applied and medical condition details were studied and analyzed, including oxygen saturation, body temperature, pulmonary involvement, duration of hospitalization, etc. Results and discussion: The presence of Sars-CoV-2 in ocular secretions was established in 12% of patients tested. Some relations were found between the positive PCR conjunctival test and the clinical condition. Conclusion: Further research needs to be done to establish whether there are specific interconnections between the ophthalmic finding, the prognosis and the course of the coronavirus disease.

Keywords: COVID-19; conjunctival swabs, rt PCR, Sars-CoV-2, clinical course

КЛИНИЧЕН ОПИТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С COVID-19 И ОФТАЛМОЛОГИЧНО АНГАЖИРАНЕ

Славена Стойкова

Медицински факултет, Катедра Хирургически болести, акушерство и гинекология,
Софийски Университет „Св.Климент Охридски“, България, stoykova_sl@abv.bg

Резюме: През 2021г УМБАЛ Лозенец София е обособена като център за лечение на пациенти с коронавирусна инфекция от национално значение. Цел: При 50 пациента от Отделение за неусложнен COVID-19 е изследвана освен назофарингеална, също и конюнктивна проба посредством rt PCR. Проучването цели да потърси връзка между наличието на Sars-CoV-2 в проба от преден очен секрет и хода на Коронавирусната болест. Материали и методи: Квалифициран офталмолог регистрира субективните очни оплаквания на болните. Класифицирани са по тежест и някои обективни промени в предния очен сегмент като хиперемия, хемоза, сълзене и патологична секреция. Пробите за доказване на Sars-Co-2 са взети от един и същи специалист от долен конюнктивен форникс едновременно с такива от назофаринкса. Те са изследвани на един етап във вирусологичната лаборатория на болницата по утвърден протокол съобразно спецификите на вируса. Проучени са и са анализирани някои особености от проведеното лечение на болните и някои данни, свързани с тяхното състояние, в т.ч. кислородна сатурация, телесна температура, белодробно засягане, продължителност на хоспитализацията и др. Направено е сравнение за конкретни показатели на болните с положителен и с отрицателен PCR резултат от очния секрет. Резултати и дискусия: Наличие на Sars-CoV-2 в очен секрет се доказва при 12% от пациентите. Установени са някои зависимости между положителният очен тест и клиничния ход на заболяването. Заключение: Необходими са допълнителни изследвания, за да се уточни има ли конкретна връзка между офталмологичната находка, прогнозата и протичането на Коронавирусната болест.

Ключови думи: COVID-19, конюнктивни проби, rt PCR, Sars-CoV-2, клиничен ход

1. ВЪВЕДЕНИЕ

През декември 2019г в китайския град Ухан възниква огнище на животозастрашаваща инфекция, протичаща с изключително заразна пневмония. Впоследствие е наречена Коронавирусната болест 2019 или Covid19 като често има и други сериозни клинични проявления. Причинителят е нов щам корона вирус – 2019 –

nCoV. Сега е именуван Sars-CoV-2, тъй като може да доведе до Severe Acute Respiratory Syndrome SARS или тежък остър респираторен синдром ОРДС с потенциално фатален край. Корона вирусите са отдавна известни зоо и антропопатогени, причисляват се към едноверижните РНК вируси. До началото на 21 век човешките корона вируси са смятани за неособено опасни причиняващи леки инфекции на горните дихателни пътища и гастроентерити. През 2002 се появява Sars-CoV-2, а през 2012 -Mers-CoV, които предизвикват тежки синдроми на дихателна недостатъчност, с често летален изход. През февруари 2020 Световната Здравна Организация (СЗО) обявява глобална пандемия, Sars-CoV-2 се оказва много по-заразен от предишните щамове и за два месеца води до десетократно повече случаи – близо 80 хиляди заразени, повече от 2500 починали в Китай и още над 25 държави. В България здравните власти обявяват извънредна епидемична обстановка през март 2020. Постановяват се съответни мерки за ограничаване разпространението на заразата, касаещи населението и лечебните заведения, които се обновяват периодично. Най- разпространени в света са подвариантите на Omicron, с относително благоприятен ход на инфекцията. Смъртността се изчислява до 2,2% според СЗО, варира по географски критерий и се влияе от различни съпътстващи фактори- възраст, придружаващи заболявания и др.

Поради схващането, че SarsCov2 е респираторен вирус, предпазните мерки не рядко се negliжират при пациенти без такъв характер на оплакванията. Очният тропизъм на Sars-Cov-2 и локалните му прояви са основание за завишаване вниманието, а към момента точният офталмологичен механизъм на заразяване не е изяснен.

Една от най- честите офталмологични прояви на COVID-19 е ангажиране на конюнктивата. Според обзор и метаанализ на Zhong, Y. Et al., най- срещани очни находки са хиперемия 7,6%, секрет 4,8%, епифора 6,9%, усещане за чуждо тяло 6,9%. Положителни конюнктивни PCR проби има при 0,2-6,4%, а по- тежко болните са със повишен риск от очни усложнения, в т.ч. увеити, оптични неврити, ретинални хеморагии и тромбози и пр. От една страна не всички пациенти със симптоми на конюнктивит са инфекциозни носители, от друга не е известно колко от асимптомните пациенти развиват болестта впоследствие.

2. ЦЕЛ

Целта на настоящото изследване е да се анализира състоянието при пациенти с коронавирусна болест лекувани в стационарни условия, във връзка с очната находка и наличието на Sars-Cov-2 в конюнктивна проба. След обсъждане на получените резултати, да се потърсят връзки между положителните конюнктивни PCR проби и състоянието на засегнатите болни.

3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

На база поредица заповеди от Столична Регионална Здравна Инспекция, от есента на ноември 2021г. поради усложнената епидемиологична обстановка, УМБАЛ Лозенец ЕАД трансформира почти всички отделения с изключение на отделенията по акушерство и гинекология и неонатология в COVID -19 отделения. Оформени са две звена – за лечение на неусложнен и за усложнен COVID-19 с интензивен сектор с възможност за реанимационни грижи. За календарната 2021г. над хиляда и двеста пациента са потърсили медицинска помощ в УМБАЛ Лозенец за лечение на коронавирусно заболяване.

Табл.1 Хоспитализирани болни в УМБАЛ Лозенец ЕАД София по повод COVID-19 за 2021г

Звено	Легло дни	Преминали болни	Среден престой в дни
COVID -19 интензивен	2512	227	11,1
COVID -19 неусложнен	6894	991	7

В настоящото обсъждане са включени 50 хоспитализирани лица, пролежали в Университетска болница Лозенец София през месеците октомври и ноември 2021г. Те са с доказан Sars-Cov-2 в назофарингеална проба посредством rt PCR и са постъпили с умерено тежък Covid-19 в отделение за неинтензивно лечение. Впоследствие е взета и проба от долен конюнктивен форникс. Очната проба е взета с четка с къси власинки, а не със стрип филтърна хартия за Ширмер тест заради литературните данни за по- голяма достоверност. Изследвани са едновременно с назофарингеален секрет в Лабораторията по микробиология и вирусология на болницата по протокол от квалифициран специалист, изработен според стандартите и спецификите на вируса.

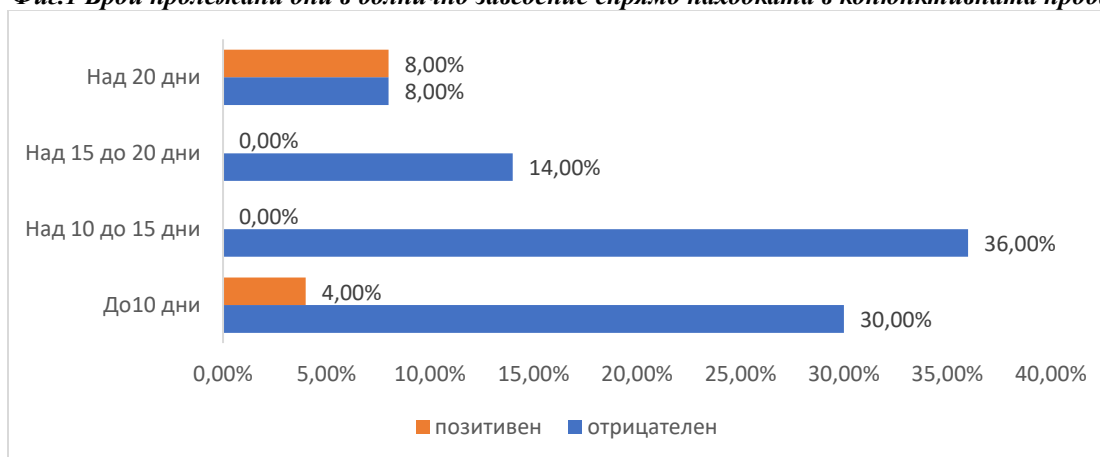
Изследването на набраните материали чрез real time PCR е извършено, спазвайки определена методология. Екстрахирането на нуклеиновите киселини от назофарингеалните и конюнктивни проби става посредством

QIAamp® Viral RNA Mini Kit (QIAGEN GmbH, Germany) и автоматизирана система QIA Symphony SP (QIAGEN GmbH, Germany). Пробите се обработват с апарат QIAgility (QIAGEN GmbH, Germany). Детекцията на 3те гена от SARS-CoV-2– RdRP, E и N става с вътрешна контрола (RNaseP gene) посредством IVD LiliF™ COVID-19 Multi Real-Time RT-PCR Kit (iNtRON Biotechnology, Korea). Това прави възможна едновременната оценка на материала на пробата и метода на изолиране. Работи се на апарат Rotor Gene Q 5plex machine (QIAGEN GmbH, Germany) според инструкциите на производителя и на кита. Приложен е следният амплифициращ протокол: обратна транскрипция и Taq активация (50°C за 30 мин и 95°C за 10 мин), следвана то 40 цикъла на PCR амплификация в две стъпки и детекция на сигнала на 94°C за 15 сек и на 58°C за 60 сек. Като положителен резултат се отчита наличието на амплификация преди 35 праг на цикъла. Използвани са математически и статистически методи за обработка на получените данни. Това дава възможност за реална оценка и съпоставка на резултатите с други източници.

4. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

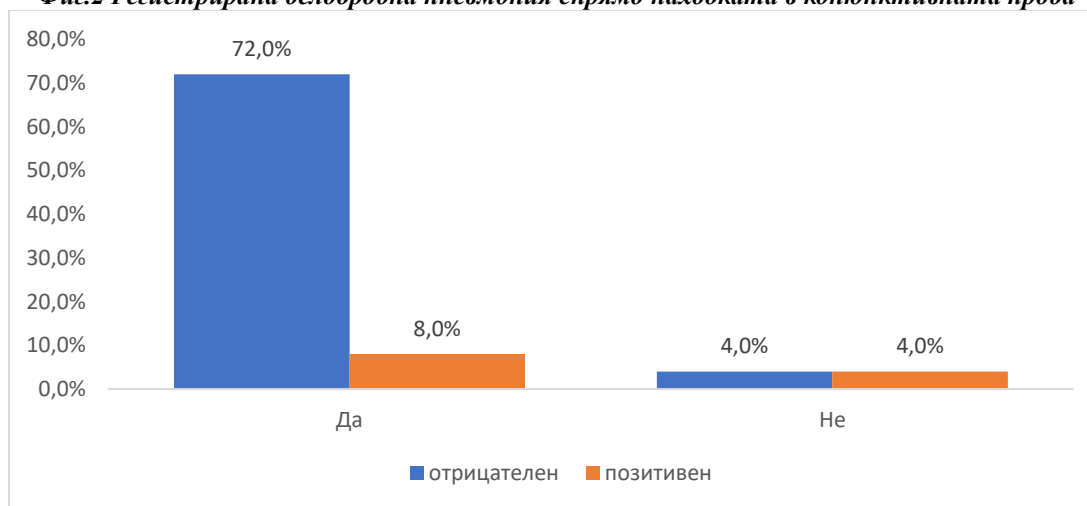
При шестима от петдесет изследвани се позитивира и очната проба за Sars-CoV-2, което възлиза на 12 % от тестваните лица. При почти всички изследвани – 98% има субективни и обективни оплаквания, най- честа е хиперемията на конюнктивите– отново при почти всички изследвани 98%.

Фиг.1 Брой пролежани дни в болнично заведение спрямо находката в конюнктивната проба



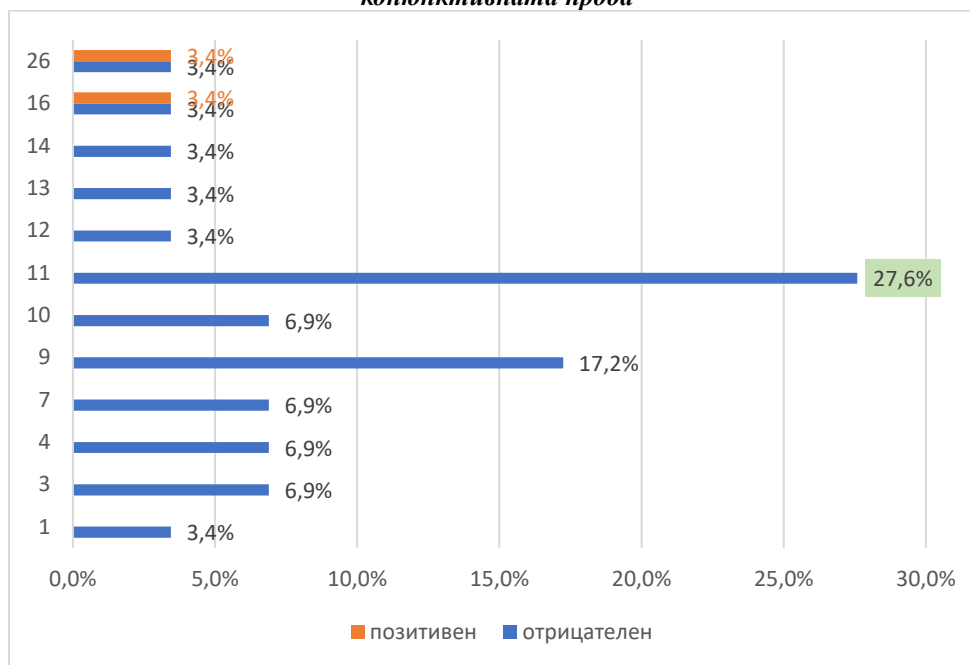
При съпоставяне резултатите от PCR теста от конюнктивата и броя дни в стационар, се вижда, че пациентите с регистриран позитивен резултат са концентрирани в групите до 10 дни и над 20 дни пролежани в болнично заведение. В групите над 10 до 15 дни и над 15 до 20 дни има наличие единствено на пациенти с отрицателен резултат, като те са съответно 36% и 14% от общия брой изследвани пациенти.

Фиг.2 Регистрирана белодробна пневмония спрямо находката в конюнктивната проба



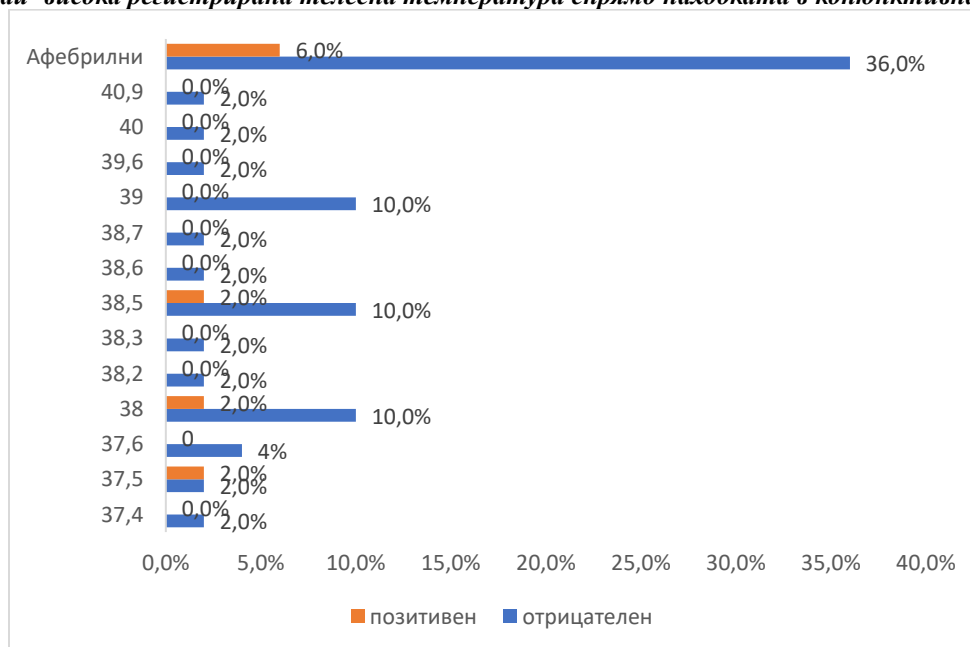
Най-висок е процентът 72% на пациентите, които имат отрицателен PCR тест от очен секрет и имат пневмония. Пациентите, при които PCR тестът от очен секрет е позитивен и имат пневмония са 8%. Тези, които нямат пневмония и са с отрицателен PCR тест са равни на тези, които нямат пневмония и са с положителен резултат от PCR тест от очен секрет, а именно всяка от тези групи има по 4%.

Фиг.3 Брой пролежани дни с нужда от допълнително подаван кислород спрямо находката в конюнктивната проба



Пациентите с позитивен резултат от теста са регистрирани при 16 и 26 дни необходимост от подаване на допълнителен кислород с 3,4% от пациентите и в двете групи. Пациентите с отрицателен резултат от теста са най-много от изследваните при 11 дни допълнително подаване на кислород.

Фиг.4 Най- висока регистрирана телесна температура спрямо находката в конюнктивната проба



На фигурата е представено разпределението на най-високата телесна температура и резултатите от PCR теста от очен секрет. Афебрилни с отрицателен резултат от теста са 36% от изследваните пациенти, а 6% са афебрилните с позитивен резултат. Пациентите с позитивен резултат от теста са регистрирани при 37,5 градуса, 38 градуса и 38,5 градуса най-висока телесна температура и представляват 2% от пациентите и в трите групи.

Фиг.5 Брой пролежани дни в Отделение по анестезиология и интензивно лечение



На фигурата е представено разпределението на пролежаните дни в Отделение по анестезиология и интензивно лечение и резултатите от PCR теста от очен секрет. Пациенти с позитивен резултат от PCR теста от очен секрет липсват, тъй като при тях не се е наложило превеждане в този сектор. При 50 % от изследваните, всички с отрицателен резултат от очната проба, преобладаващият брой пролежани дни в отделение по анестезиология и интензивно лечение в 15 дни. По 16,7% са тези пациенти, които са прекарвали там 7, 10 и 18 дни.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

От хоспитализираните пациенти по повод умерена по тежест COVID-19 инфекция, 12% дават положителна Sars-CoV-2 проба както назофарингеален, така и от конюнктивен секрет. Субективни оплаквания имат почти всички изследвани, а като обективни – най-честа е хиперемията – отново при почти всички изследвани 98%. Пациентите, при които не е регистрирана белодробна пневмония, са процентно равностойни според доказването или не на Sars-CoV-2 в конюнктивна проба.

Не са регистрирани пациенти с позитивен резултат PCR в очен секрет, които да са преведени в Отделение по анестезиология и интензивно лечение.

За болните с позитивен Sars-CoV-2 в конюнктивна проба, стационарното лечение продължава относително по-дълго, те имат по-нестабилна кислородна сатурация; не се регистрират съществени разлики по отношение на фебрилитета и максимално отчетените стойности на телесната температура.

ИЗВОДИ

Необходимо е допълнително изследване на връзките между наличието на Sars-CoV-2 в конюнктивна проба и особеностите на протичането на COVID-19, тъй като независимо от позитивирането в назофаринкса, Sars-CoV-2 не винаги се доказва и в конюнктивния сак на болния. Предвид лесния достъп на тази проба, такова проучване би дало потенциал в бъдеще да се прогнозира клиничния ход на заболяването на засегнатите пациенти, да се вземат превантивни мерки, да се избягва свръхдиагностиката и терапията при коронавирусната инфекция.

ЛИТЕРАТУРА

- Arora, R., Goel, R., Kumar, S., Chhabra, M., Saxena, S., Manchanda, V., & Pumma, P. (2021). Evaluation of SARS-CoV-2 in Tears of Patients with Moderate to Severe COVID-19. *Ophthalmology*, 128(4), 494–503. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.08.029>
- Bacherini, D., Biagini, I., Lenzetti, C., Virgili, G., Rizzo, S., & Giansanti, F. (2020). The COVID-19 Pandemic from an Ophthalmologist's Perspective. *Trends in molecular medicine*, 26(6), 529-531. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.03.008>

- Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Updated 2023 Aug 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
- Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of medical virology*, 92(4), 418–423. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
- Ho, D., Low, R., Tong, L., Gupta, V., Veeraghavan, A., & Agrawal, R. (2020). COVID-19 and the Ocular Surface: A Review of Transmission and Manifestations. *Ocular immunology and inflammation*, 28(5), 726–734. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1772313>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Lewnard, J. A., Hong, V. X., Patel, M. M., Kahn, R., Lipsitch, M., & Tartof, S. Y. (2022). Clinical outcomes associated with SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant and BA.1/BA.1.1 or BA.2 subvariant infection in Southern California. *Nature medicine*, 28(9), 1933–1943. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01887-z>
- Li J.O. et al. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): the importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br. J. Ophthalmol.* 2020; 104: 297-298
- Swerdlow, D. L., & Finelli, L. (2020). Preparation for Possible Sustained Transmission of 2019 Novel Coronavirus: Lessons From Previous Epidemics. *JAMA*, 323(12), 1129–1130. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1960>
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention (2020). *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*, 41(2), 145–151. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>
- World health organization. Coronavirus disease (2019). (COVID-19) Situation Report-35. Available online at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200224-sitrep-35-covid-19.pdf?sfvrsn=1ac4218d_2 (accessed April 18, 2020).
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., Hu, Y., Tao, Z. W., Tian, J. H., Pei, Y. Y., Yuan, M. L., Zhang, Y. L., Dai, F. H., Liu, Y., Wang, Q. M., Zheng, J. J., Xu, L., Holmes, E. C., & Zhang, Y. Z. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265–269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
- Xia J. et al. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J. Med. Virol.* 2020; (Published online February 26, 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25725>)
- Zhong, Y., Wang, K., Zhu, Y., Lyu, D., Yu, Y., Li, S., & Yao, K. (2021). Ocular manifestations in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Travel medicine and infectious disease*, 44, 102191. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.102191>