

Питання клінічної офтальмології

УДК 617.713-002-022:578.825.11-085.371]-07

Особливості перебігу первинного та рецидивуючого герпетичного кератиту після вакцинації від COVID-19

Середа К. В., канд. мед. наук; Дрожжина Г. І., д-р мед. наук, професор; Храменко Н. І., канд. мед. наук

ДУ «Інститут очних хвороб і
тканинної терапії ім.
В. П. Філатова НАМН
України»

Одеса (Україна)

Мета. Оцінити особливості перебігу первинного та рецидивуючого герпетичного кератиту (ГК) після вакцинації від COVID-19.

Матеріал та методи. Всього було проаналізовано 34 ока у 31 пацієнтів з ГК, що розвинувся після вакцинації від COVID-19. Пацієнтів було розділено на дві групи: група 1 – з первинним ГК після вакцинації від COVID-19 (9 пацієнтів, 9 очей,) та група 2 – з рецидивом ГК після вакцинації від COVID-19 (22 пацієнти, 25 очей). У венозній крові пацієнтів визначали рівень загального вітаміну D, рівні антитіл IgG до: спайкового білка (S-RBD) SARS CoV-2; вірусу простого герпесу 1/2 типу (HSV 1/2), вірусу Varicella Zoster (VZV), цитомегаловірусу та вірусу Епіштейна-Барр.

Результати. Середній термін виникнення первинного ГК після вакцинації становив Me (Q1-Q3) 15 (10-30) днів, а рецидиву ГК – Me (Q1-Q3) 7(4-10) днів. В обох групах після вакцинації від COVID-19 рівень вітаміну D у сироватці венозної крові пацієнтів був нижчим за норму у 84,2% випадків. При первинному ГК, що розвинувся після вакцинації від COVID-19, деревоподібний кератит відмічали на 3 очах (33,3 % випадків) та стромальний не некротизуючий ГК – на 6 очах (66,7 % випадків). У групі рецидивуючого ГК, що розвинувся після вакцинації від COVID-19, деревоподібний кератит відмічали на 2 очах (8 % випадків), стромальний не некротизуючий ГК – на 21 оці (84 % випадків) та виразково-некротичний ГК – на 2 очах (6 % випадків).

Висновки. В обох групах первинного та рецидивуючого ГК, що розвинувся після вакцинації від COVID-19, найчастіше зустрічався стромальний не некротизуючий кератит. У 84,2 % пацієнтів рівень вітаміну D у сироватці венозної крові був нижчим за норму. Рівень IgG до HSV 1/2 у пацієнтів після вакцинації від COVID-19 у 86,5 % випадків був вищим за норму. В обох групах рівень IgG до вірусу Епіштейна-Барра у сироватці венозної крові був вище норми у 96,4 % випадків, до VZV – у 92 % випадків, до цитомегаловірусу – у 88,8 % випадків.

Ключові слова:

COVID-19, герпетичний кератит,
рецидив герпетичного кератиту, вірус
герпесу, рогівка, вакцина

Вступ. Пандемія коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19), спричинена важким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (SARS-CoV-2), продовжує поширюватися світом. Вакцинація є ефективним способом послаблення поточної пандемії [1]. Результати масштабних клінічних випробувань підтвердили захисний ефект вакцин від інфікування та передачі COVID-19 [2, 3]. Глобальна пандемія вимагала розробки та затвердження вакцини в безпрецедентно стислі терміни. Велика кількість людей отримала вакцини від COVID-19, однак дані про їх безпеку залишаються обмеженими.

У світі доступні чотири типи вакцин проти COVID-19, зокрема рекомбінантні мРНК-вакцини (Pfizer / BioNTech BNT162b2 та Moderna mRNA1273); білкові субодичні вакцини (Novavax); аденовірусні векторні вакцини (Oxford–AstraZeneca ChAdOx1

nCoV-19 та Janssen Johnson&Johnson Ad26.COV2.S); та інактивовані вірусні вакцини (Sinovac, Sinopharm та Covaxin).

Wang et al., Haseeb et al., Lee et al. [4, 5, 6] описали очні ускладнення після вакцинації від COVID-19, що можуть виникати на повіці, орбіті, рогівці, сітківці, сіткової оболонці, нерві та судинах, а також порушення моторики ока.

Серед найпоширеніших очних побічних реакцій після вакцинації від COVID-19 – неврит зорового нерва та увеїт. За ними слідує офтальмічний оперізує герпес та ішемічна нейропатія зорового нерва [4, 7, 8, 9], а також реакція відторгнення трансплантата рогівки [10, 11, 12].

Одним із ускладнень, про які повідомляли після вакцинації від COVID-19, є рецидив кератиту у пацієнтів із попередньо діагностованим кератитом, викликаним ВПГ [12, 13].

Офтальмологічний герпес зазвичай викликається вірусом простого герпесу типу 1 (ВПГ-1), рідше – типу 2 (ВПГ-2). Очні прояви ВПГ включають блефарит, кон'юнктивіт, ураження рогівки та увеїт. Ураження рогівки – одна з причин втрати зору і може проявлятися у вигляді епітеліального або стромального герпетичного кератиту.

Рецидиви герпетичного кератиту після вакцинації були зафіксовані після вакцинації Zostavax, тривалентної вакцини від грипу, гепатиту А та вакцини від сказу. Після широкого розповсюдження вакцин від COVID-19 на початку 2021 року Управління з контролю за продуктами й ліками США (FDA) та Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнали низький ризик деяких форм реактивного імунологічного запалення, зокрема міозиту, перикардиту та синдрому Гієна-Барре [14].

Серед важливих факторів ризику розвитку рецидиву ГК – стромальний кератит в анамнезі. Вік, стать, етнічна приналежність та попередній анамнез неочних захворювань спричинених ВПГ не були пов'язані з підвищеним ризиком рецидиву [15]. Іншим вірусом у цьому сімействі є Varicella Zoster, який викликає офтальмічний герпес із проявами шкірного висипу, кон'юнктивіту, кератиту та увеїту [16].

Таким чином, у літературі описані клінічні випадки реактивації ГК як після застосування рекомбінантних, так і векторних вакцин, проте всі вони стосуються поодиноких або невеликих серій випадків. Зв'язок із загальним станом пацієнта залишається недостатньо дослідженим.

Мета: оцінити особливості перебігу первинного та рецидивуючого герпетичного кератиту після вакцинації від COVID-19.

Матеріал та методи

У дослідженні брали участь пацієнти, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні мікрохірургічного лікування патології рогівки ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України».

Загалом було проаналізовано 34 ока у 31 пацієнта з ГК, що розвинувся після вакцинації від COVID-19. Пацієнта було розподілено на дві групи: 1 група – пацієнти з первинним ГК після вакцинації від COVID-19 (9 пацієнтів, 9 очей,) та 2 група – пацієнти з рецидивом ГК після вакцинації від COVID-19 (22 пацієнти, 25 очей). Середній вік в обох групах становив 53 роки (SD = 16,3). Серед учасників дослідження було 15 чоловіків (48,4%) та 16 жінок (51,6%).

Критерій включення: пацієнти з ГК, які отримали вакцинацію від COVID-19. Критеріями виключення: наявність цукрового діабету, аутоімунних захворювань та імуносупресивні стани.

Інформовану згоду отримали від усіх учасників, включених у дослідження. Стаття була розглянута та схвалена Комітетом з питань етики ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» (05.11.2024/№2).

У одного пацієнта з первинним ГК після вакцинації в анамнезі була кератопластика, проведена 12 місяців тому у зв'язку з ендотеліально-епітеліальною дистрофією рогівки, із подальшою реакцією відторгнення трансплантату у вигляді стромального кератиту.

За медичною документацією розподіл вакцин серед учасників був наступним: CoronaVac – 9 пацієнтів, Pfizer – 11 пацієнтів, AstraZeneca – 8 пацієнтів, Sinovac – 2 пацієнти, Moderna – 1 пацієнт.

Клінічні форми ураження рогівки класифікували за Liesegang T. J. [17]: епітеліальний деревоподібний ГК, стромальний не некротизуючий ГК та виразково-некротичний ГК.

Для підтвердження формування імунної відповіді після вакцинації визначали рівень антитіл IgG до спайкового білка (S-RBD) SARS CoV-2 (COVID-19) у венозній крові. Референтні значення становили: 40–50 AU/ml – погранична («сіра») зона, > 50AU/ml – позитивний результат.

Рівні антитіл IgG до вірусу герпесу 1/2 типу (HSV 1/2) та цитомегаловірусу (CMV) визначали за допомогою автоматичного імуноферментного аналізатора Lazurite (Dynex Technologies Ltd, США). Рівні антитіл IgG до нуклеарного антигену вірусу Епштейна-Барр (NA) та вірусу Varicella zoster (VZV) визначали за допомогою автоматичного хемілюмінесцентного аналізатора IMMULITE 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США). Для цих досліджень референтні значення $\geq 1,1$ вважали позитивними. Рівень загального вітаміну D (25-OH) (D2+D3) у венозній крові визначали за допомогою автоматичного хемілюмінесцентного аналізатора Mindray CL 6000i. Референтні значення становили: 10–30 нг/мл – недостатність, 30–100 нг/мл – норма. Референтні значення рівня розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) у венозній крові становили 3,38–4,5 мг%.

Методи статистичної обробки результатів. Статистичний аналіз проводили в електронних таблицях із використанням програми IBM SPSS Statistics (версія 26). Номінальні дані описували абсолютними значеннями та відсотковими частками. Кількісні показники оцінювали відповідно до нормального розподілу за тестом Шапіро-Вілка та Колмогорова-Смирнова. Для нормального розподілу проводили розрахунок середнього арифметичного (M) та стандартного відхилення (SD), розраховували t-критерій Стьюдента. Для опису показників, розподіл яких відрізнявся від нормального, використовували значення медіани (Me) та верхнього і нижнього квантилів (Q1–Q3). Для їх порівняння використовували U-критерій Манна-Уїтні. Порівняння номінальних даних проводили за критерієм χ^2 Пірсона. З метою зменшення ймовірності помилки, під час

аналізу чотирипільних таблиць за наявності хоча б в одному осередку значення <10 , критерій χ^2 розраховували з поправкою Йейтса.

Результати

У групі хворих із первинним ГК, що розвинувся після вакцинації від COVID-19, у всіх 9 пацієнтів (9 очей) спостерігалось монолатеральне ураження очей. У групі пацієнтів з рецидивом ГК, що розвинувся після вакцинації від COVID-19 було 19 пацієнтів (19 випадків) із монолатеральним ураженням очей та 3 пацієнти (6 випадків) із білатеральним ураженням.

Середні строки виникнення первинного ГК після вакцинації становили $Me (Q1-Q3) = 15 (10-30)$ днів, а рецидиву ГК – $Me (Q1-Q3) = 7(4-10)$ днів.

У групі пацієнтів із первинним ГК у 5-ти випадках (55,6%) кератит розвинувся після першої вакцинації від COVID-19 та в 4 випадках (44,4%) – після другої. У групі хворих з рецидивом ГК у 10 випадках (40%) рецидив розвинувся після першої вакцинації від COVID-19, у 11 випадках (44%) – після другої, а в 4 випадках (16%) пацієнти зазначали наявність симптомів запалення очей (почервоніння, дискомфорт, сльозотечу) до вакцинації, але все одно її провели. Це значно погіршило стан ока й потребувало звернення до лікаря. Вважаємо доцільним включити цих пацієнтів у дослідження, оскільки саме вакцинація стала тригером для розвитку вираженої клінічної картини герпетичного кератиту (табл.1).

Статистично достовірних відмінностей за частотою виникнення первинного чи рецидивуючого ГК,

залежно від кількості вакцинацій від COVID-19, не виявлено.

При первинному ГК, що розвинувся після вакцинації від COVID-19, деревоподібний кератит відмічали на 3 очах (33,3% випадків), а стромальний не некротизуючий ГК – на 6 очах (66,7% випадків) (табл. 2).

У групі рецидивуючого ГК, що розвинувся після вакцинації від COVID-19, деревоподібний кератит спостерігався на 2 очах (8% випадків), стромальний не некротизуючий ГК – на 21 оці (84% випадків), а виразково-некротичний – на 2 очах (8% випадків) (табл. 2).

Таким чином, у групах первинного та рецидивуючого ГК, що розвинувся після вакцинації від COVID-19, найчастіше зустрічався стромальний не некротизуючий кератит (66,7% при первинному ГК та 84% при рецидиві). Виразково-некротичного кератиту не виявлено у пацієнтів із первинним ГК, а деревоподібний кератит відзначено у 33,3% пацієнтів. У групі пацієнтів із рецидивуючим ГК, що розвинувся після вакцинації від COVID-19 розвиток деревоподібного кератиту відзначено у 8% випадків та виразково-некротичного – у 8%.

У всіх досліджуваних групах рівень вітаміну D у венозній крові був нижчим за норму у 84,2% випадків, а його середній рівень становив $24,4 \pm 8,5$ нг/мл.

Рівень IgG до ВПГ1/2 у венозній крові пацієнтів після вакцинації від COVID-19 перевищував норму у 86,5% випадків. Середній рівень IgG до ВПГ1/2 у венозній крові пацієнтів обох груп становив $36,5 \pm 16,0$ нг/мл.

У пацієнтів обох груп із ГК, що розвинувся після вакцинації від COVID-19, рівень IgG у венозній крові до вірусу Епштейна-Барра перевищував норму у 96,4% випадків, до вірусу Varicella zoster – у 92% випадків, до цитомегаловірусу – у 88,8% випадків.

Рівень IgG до спайкового S-білка перевищував референтні значення норми у 100% обстежених пацієнтів в обох групах.

При рецидивуючому ГК, що розвинувся після вакцинації від COVID-19, концентрація РФМК у венозній крові була на 14,2% вищою порівняно з первинним ГК ($p=0,038$), але залишалася в межах референтних значень (табл. 3).

Таблиця 1. Кількість випадків первинного або рецидивуючого герпетичного кератиту, що розвинувся після вакцинації від COVID-19

ГК	Після 1-ї вакцинації	Після 2-ї вакцинації	Вакцинація на тлі рецидиву ГК
Первинний ГК (n=9)	5	4	-
Рецидивуючий ГК (n=25)	10	11	4

Примітка: n – кількість очей; ГК – герпетичний кератит.

Таблиця 2. Зустрічальність клінічних форм герпетичного кератиту, що розвинувся після вакцинації від COVID-19

Група	Деревоподібний кератит	Стромальний не некротизуючий кератит	Виразково-некротичний кератит
	n (%)	n (%)	n (%)
Первинний ГК після вакцинації	3 (33,3%)	6 (66,7%)	-
	Всього 9 очей (100%)		
Рецидивуючий ГК після вакцинації	2 (8%)	21 (84%)	2 (8%)
	Всього 25 очей (100%)		

Примітка: n – кількість очей.

Таблиця 3. Рівень розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК, мг%) у венозній крові пацієнтів з герпетичним кератитом (ГК), що розвинувся після вакцинації від COVID-19

Група	РФМК	Рівень значущості відмінностей
	M±SD	
Первинний ГК після вакцинації	3,5±0,4	P=0,038
Рецидивуючий ГК після вакцинації	4,0±0,5	

Примітка: M – середнє арифметичне; SD – стандартне відхилення; p – рівень значущості відмінностей між показниками.

Обговорення

Кератит є рідкісною побічною реакцією, пов'язаною із вакцинацією. Grillo et al. раніше зафіксували 24 випадки кератиту після отримання живої атенуйованої вакцини від вірусу вітряної віспи (VZV) [18]. Також вакцинація від грипу та інших вірусів може спричинити реактивацію очної герпесвірусної інфекції. Наприклад, Rothova et al. повідомили про випадок гострого некрозу сітківки (ARN), пов'язаного з VZV, після вакцинації від грипу H1N1 [19].

Точні механізми реактивації герпесвірусної інфекції після вакцинації від COVID-19, залишаються невідомими. Нейротропний ВПГ та VZV створюють пожиттєву латентну інфекцію, а їх реактивацію пояснюють недостатністю клітинного імунітету [20]. Індукована вакциною імуномодуляція (наприклад, імуносупресивний ефект, зниження алореактивності) раніше була задокументована в літературі [21, 22]. Таким чином, можливе тимчасове зниження клітинного імунітету протягом раннього поствакцинального періоду. Інші ймовірні механізми включають молекулярну мімікрію, за якої спостерігається перехресне реагування антитіл з гомологічними антигенами хазяїна, що викликає автоімунну реакцію [13]. Також можливим механізмом реактивації інфекції є викликане вакциною аутозапалення з можливим зниженням нейтрофіну, що забезпечує реплікацію ВПГ. Крім того, порушення гуморальної відповіді внаслідок вакцинації може призвести до втрати імунологічного контролю над ВПГ [23].

Після широкого застосування вакцин від COVID-19 з'явилися повідомлення про побічні реакції з боку різних органів та систем, зокрема, ока [24]. Наприклад Song M.Y. et al. [25] описали випадок дисковидного ГК у 30-річної пацієнтки, що розвинувся через 7 днів після вакцинації Pfizer-BioNTech SARS-CoV-2 mRNA вакциною. Також Richardson-May et al. [13] описали випадок реактивації герпетичного кератиту у 82-річного пацієнта внаслідок застосування вірусної векторної вакцини Oxford/AstraZeneca COVID-19, який хворів на ГК 40 років тому.

З'явилися повідомлення з різних центрів Саудівської Аравії про потенційну реактивацію ГК та ендотеліту після вакцинації від COVID-19 [26]. Papasavvas I. et al. [27] зафіксували 3 випадки herpes zoster ophthalmicus після вакцинації RNK проти-SARS-CoV-2 (Moderna та Pfizer BioN Tech відповідно) у 2 пацієнтів через 2 тижні після першої дози вакцини та у 1 пацієнта, який переніс COVID-19, через два тижні після бустерної дози Pfizer BioN Tech.

Разом з тим, ефективність вакцини від COVID-19 у запобіганні захворюванню, яке спричинило близько 2,6 мільйонів смертей у всьому світі протягом першого року становить понад 90%. Цей медичний прогрес забезпечує першорядний захист як окремої людини, так і суспільства в цілому [28]. Для пацієнтів із ВПГ та VZV з ураженням очей в анамнезі клініцисти можуть радити спостереження за змінами в очах, які виникли під час вакцинації. Пацієнтам також радять самостійно контролювати зір та очні симптоми протягом кількох тижнів після вакцинації та негайно повідомляти про будь-які зміни.

Отримані нами результати підтверджують, що вакцинація від COVID-19 різними вакцинами (Pfizer, CoronaVac, Sinovac, Astra Zeneca, Moderna) може стати тригером активації вірусу герпесу, що, своєю чергою, може призвести до розвитку як первинного, так і рецидивуючого ГК.

Відомо, що у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 часто спостерігається коагулопатія, схожа на синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВС-синдром) [29].

Роль продуктів деградації фібрину, таких як розчинні мономерні фібринові комплекси (РФМК), у перебігу ГК на тлі перенесеного COVID-19 залишається невідомою. За даними нашого дослідження при рецидиві ГК, що розвинувся після вакцинації від COVID-19, концентрація РФМК у венозній крові була на 14,2% вищою (p=0,038) порівняно з первинним ГК, але залишалася у межах референтних значень.

Одним з факторів, пов'язаних із тяжкістю перебігу, кількістю ускладнень та гіршими наслідками респіраторних інфекцій, є дефіцит вітаміну D. Відомо, що вітамін D має імуномодуляційний вплив на вроджену та адаптивну імунну відповідь. Він сприяє виробленню антимікробних білків, може діяти як проти-запальний засіб, знижує швидкість реплікації вірусів та знижує синтез прозапальних цитокінів. Низький рівень вітаміну D пов'язаний із тяжкістю перебігу та підвищеною смертністю від COVID-19 [30, 31].

Слід зазначити, що у 84,2% пацієнтів після вакцинації від COVID-19 рівень вітаміну D у венозній крові був нижчим за норму. Аналогічних даних у літературі не виявлено.

Заключення. У пацієнтів із первинним та рецидивуючим ГК, що розвинувся після вакцинації від COVID-19, найчастіше спостерігався стромальний не некротизуючий кератит. У 84,2% пацієнтів обох груп

рівень вітаміну D у венозній крові був нижчим за норму. Рівень IgG до ВПГ1/2 у пацієнтів після вакцинації від COVID-19 у 86,5% випадків перевищував норму. У 96,4% випадків рівень IgG до вірусу Епштейна-Барр також перевищував норму, як і у 92% – до VZV, та у 88,8% – до цитомегаловірусу, відповідно. З огляду на отримані нами результати стосовно розвитку або рецидиву герпетичного кератиту після вакцинації від COVID-19 ми рекомендуємо всім хворим з ГК в анамнезі проходити превентивний курс противірусної терапії до та після вакцинації, а також утримуватися від вакцинації за наявності ознак запалення ока.

Література

- Harris RJ, Hall JA, Zaidi A, Andrews NJ, Dunbar JK, Dabrera G. Effect of Vaccination on Household Transmission of SARS-CoV-2 in England. *N. Engl. J. Med.* 2021, 385, 759–760.
- Skowronski DM, DeSerres G. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2021, 384, 1576–1577.
- Tanriover MD, Doganay HL, Akova M, Guner HR, Azap A, Akhan S. et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): Interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet* 2021, 398, 213–222.
- Wang MT, Niederer RL, McGhee CN, Danesh-Meyer HV. COVID-19 Vaccination and The Eye. *Am. J. Ophthalmol.* 2022;240:79–98.
- Haseeb AA, Solyman O, Abushanab MM, Obaia ASA, Elhusseiny AM. Ocular Complications Following Vaccination for COVID-19: A One-Year Retrospective. *Vaccines.* 2022;10:342.
- Lee Y-K, Huang Y-H. Ocular Manifestations after Receiving COVID-19 Vaccine: A Systematic Review. *Vaccines.* 2021;9:1404.
- El Sheikh RH, Haseeb A, Eleiwa TK, Elhusseiny AM. Acute Uveitis following COVID-19 Vaccination. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2021, 11, 1–3.
- Pichi F, Aljneibi S, Neri P, Hay S, Dackiw C, Ghazi NG. Association of Ocular Adverse Events with Inactivated COVID-19 Vaccination in Patients in Abu Dhabi. *JAMA Ophthalmol.* 2021, 139, 1131–1135.
- Jampol LM, Tauscher R, Schwarz HP. COVID-19, COVID-19 Vaccinations, and Subsequent Abnormalities in the Retina: Causation or Coincidence? *JAMA Ophthalmol.* 2021, 139, 1135–1136.
- Phylactou M, Li JO, Larkin DFP. Characteristics of endothelial corneal transplant rejection following immunisation with SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine. *Br. J. Ophthalmol.* 2021, 105, 893–896.
- Wasser LM, Roditi E, Zadok D, Berkowitz L, Weill Y. Keratoplasty Rejection After the BNT162b2 messenger RNA Vaccine. *Cornea* 2021, 40, 1070–1072.
- Li S, Jia X, Yu F, Wang Q, Zhang T, Yuan J. Herpetic Keratitis Preceded by COVID-19 Vaccination. *Vaccines.* 2021;9(12):1394.
- Richardson-May J, Rothwell A, Rashid M. Reactivation of herpes simplex keratitis following vaccination for COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2021;14: e245792.
- WHO. Safety Surveillance Manual second edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Covid-19 vaccines.
- Barker NH. Ocular herpes simplex. *BMJ Clin Evid.* 2008;2008:0707.
- Naumann G, Gass JD, Font RL. Histopathology of herpes zoster ophthalmicus. *Am J Ophthalmol.* 1968;65:533–541.
- Liesegang TJ. Classification of Herpes Simplex Virus Keratitis and Anterior Uveitis. *Cornea*, 1999, 18, 127–143.
- Grillo AP, Fraunfelder FW. Keratitis in association with herpes zoster and varicella vaccines. *Drugs Today* 2017, 53, 393–397.
- Rothova A, de Groot JD, Mudrikova T. Reactivation of acute retinal necrosis after flu H1N1 vaccination. *Br. J. Ophthalmol.* 2011, 95, 291.
- Rand KH, Rasmussen LE, Pollard RB, Arvin A, Merigan TC. Cellular immunity and herpes virus infection in cardiac-transplant patients. *N. Engl. J. Med.* 1977, 296, 1372–1377.
- Cheng JY, Margo CE. Ocular adverse events following vaccination: Overview and update. *Surv. Ophthalmol.* 2021, in press.
- Walter R, Hartmann K, Fleisch F, Reinhart WH, Kuhn M. Reactivation of herpes virus infections after vaccinations? *Lancet* 1999, 353, 810.
- Hassman LM, DiLoreto DA. Jr. Immunologic factors may play a role in herpes simplex virus 1 reactivation in the brain and retina after influenza vaccination. *ID Cases* 2016, 6, 47–51.
- McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: a registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85:46–55.
- Song MY, Koh KM, Hwang KY, et al. Relapsed disciform stromal herpetic keratitis following mRNA COVID-19 vaccination. *Korean J Ophthalmol.* 2021;36:80–2.
- Alkwikbi H, Alenazi M, Alanazi W, Alruwaili S. Herpetic Keratitis and Corneal Endothelitis Following COVID-19 Vaccination: A Case Series. *Cureus.* 2022 Jan 5;14(1):e20967.
- Papasavvas I, Ch. de Courten, Herbort CP. Varicella-zoster virus reactivation causing herpes zoster ophthalmicus (HZO) after SARS-CoV-2 vaccination – report of three cases. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection* 11(1). December 2021
- Fard AM, Desilets J, Patel S. Recurrence of Herpetic Keratitis after COVID-19 Vaccination: A Report of Two Cases. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2022 May 19;2022:7094893.
- Sridharan M, Navitskas DS, Kock ME, Houghton ED, Heikal MN, Chen D, et al. Evaluation of soluble fibrin monomer complex in patients in SARS-CoV-2 COVID-19 infection-associated coagulopathy. *Eur J Haematol.* 2022 Apr;108(4):319–326.
- Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019 Aug 1;40(4):1109–1151.
- Domazet Bugarin J, Dosenovic S, Ilic D, Delic N, Saric I, Ugrina I, et al. Vitamin D Supplementation and Clinical Outcomes in Severe COVID-19 Patients-Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2023 Feb 28;15(5):1234.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор листування: Серeda Катерина Віталіївна – evsereda08@gmail.com.

Внесок кожного автора в роботу. Серeda К.В. – концептуалізація, збір даних та створення електронної бази, дизайн, формальний аналіз, написання; Дрожжина Г.І. – концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація результатів, підготовка рукопису, рецензування та редагування; Храменко Н. І. – статистична обробка, рецензування та редагування. Усі автори прочитали та схвалили остаточний варіант рукопису.

Заява про етичні норми. Дослідження проводили з участю людей. Дослідження схвалено місцевим комітетом з біоетики. Усі пацієнти дали інформативну згоду на участь у дослідженні. Було передбачено заходи щодо забезпечення дотримання прав людини, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та відповідних законів України.

Відмови від відповідальності: висловлені у поданій статті думки є власними поглядами авторів, а не офіційними позиціями установи.

Джерела підтримки: відсутні.

Фінансування: стаття є частиною науково-дослідної роботи за темою «Частота, особливості патогенезу та клінічного перебігу, лікування первинного та рецидивуючого герпетичного кератиту, що розвинувся після перенесеного захворювання COVID-19», реєстраційний № 0123U101535.

Конфлікт інтересів. Автори свідчать про відсутність конфліктів інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукописі.

Етичне схвалення дослідження за участю людей. Схвалено Комітетом з питань етики ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» (05.11.2024/№2).

Інформована згода. Від усіх індивідуальних учасників, включених у дослідження, була отримана інформована згода.

Заява про доступність даних. Всі дані, отримані або проаналізовані під час цього дослідження, включені в цю опубліковану статтю.

Список скорочень: ГК – герпетичний кератит, ВПГ – вірус простого герпесу, CMV – цитомегаловірус, РФМК – розчинні фібринмономерні комплекси, ВПГ – вірус простого герпесу, ШВЛ – штучна вентиляція легень, VZV – varicella zoster virus.

Надійшла 09.11.2024