

Питання клінічної офтальмології

УДК 617.713-002-022:578.825.11-06:616.98:578.1COVID-19

Особливості перебігу первинного та рецидивуючого герпетичного кератиту після перенесеної COVID-19 інфекції

Дрожжина Г. І., д-р мед. наук, професор; Серета К. В., канд. мед. наук; 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 перенесеного захворювання COVID-19.

Матеріал та методи. Проаналізовано 83 ока у 70 хворих з ГК, що розвинувся після перенесеної COVID-19 інфекції. Хворих було розподілено на дві групи: 1-ша група – з первинним ГК (30 очей, 26 хворих) та 2-га група – з рецидивом ГК (53 ока, 44 хворих). По важкості перебігу COVID-19 було виділено три ступені: легкий (без пневмонії), середній (з пневмонією без реанімації), важкий (з перебуванням у реанімації та ШВЛ). У венозній крові хворих визначали рівень загального вітаміну D, рівні антитіл IgG до спайкового білку (S-RBD) коронавірусу SARS-CoV-2; вірусу герпесу 1/2 типу (HSV 1/2), herpes zoster вірусу, цитомегаловірусу та вірусу Епіштейн-Барр.

Результати. При первинному ГК частіше було відмічено деревоподібний ГК (20,7% у порівнянні з 2% при рецидиві ГК) та виразково-некротичний кератит (41,2% у порівнянні з 15,6% при рецидиві ГК). Стромальний не некротизуючий ГК зустрічався частіше у хворих з рецидивом ГК (82,4%), ніж у хворих з первинним ГК (37,9%), та був найпоширенішою формою ГК після COVID-19 в обох групах. Виразково-некротичний ГК частіше спостерігався у хворих з первинним ГК (41,4%), ніж у хворих з рецидивом (15,6%), та частіше відмічений після важкого перебігу COVID-19. Рівень IgG до вірусів ВПГ1-2 був значно вищий у хворих з виразково-некротичним ГК, у порівнянні з хворими на деревоподібний (1,6 рази) та стромальний не некротизуючий (1,5 рази) кератити. Підвищений рівень IgG до herpes zoster виявлено у 93,2%, до вірусу Епіштейн-Барр – у 76,4%, до цитомегаловірусу – у 86,4% хворих.

Висновки. Інфекція SARS-CoV-2 може бути потенційним фактором реактивації HSV-1 і розвитку як первинного ГК, так і його рецидиву, які характеризуються більшою частотою білатерального ураження очей та стромальних форм ГК. Офтальмолог повинен знати про це очне ускладнення у випадках зараження COVID-19, яке може виникнути під час гострої фази або фази одужання; це здебільшого трапляється у важко інфікованих пацієнтів.

Ключові слова:

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

Вступ. COVID-19, яка викликана вірусом SARS-CoV-2, вразила сотні мільйонів жителів більш ніж з 200 різних країн і з'явилася надзвичайним викликом для здоров'я людства [1]. Збільшення захворюваності, обмеження пересування та неможливість отримати необхідну медичну допомогу призвели до зростання патології, яка потребує невідкладної допомоги, та загострення хронічної соматичної та очної патології.

Герпетичний кератит (ГК) є одним із найбільш поширених інфекційних захворювань рогівки [2]. Після інфікування вірус простого герпесу (ВПГ) залишається в організмі і перебуває в латентній фазі свого розвитку та знаходиться в нейронах сенсорних гангліїв, при офтальмогерпесі найчастіше – в тригемінальному

[3]. Реактивація ВПГ може відбуватися внаслідок різних тригерних факторів: переохолодження, емоційного, психічного або температурного стресу, ультрафіолетового опромінення, системних інфекцій, травми. Факторами реактивації ВПГ також можуть виступати інші вірусні захворювання, в тому числі COVID-19. Відомо, що COVID-19 може сприяти загостренню хронічних інфекційних захворювань, до яких належить і ГК. Якщо при первинному ГК найбільш частим ураженням рогівки є поверхневий ГК, то при рецидиві ГК у 20–50% випадків розвивається стромальний ГК та

ендотеліт. Стромальний ГК сьогодні – одна з найчастіших форм рецидивуючої очної інфекції, яка асоціюється з найбільшою втратою зору.

Очні прояви після COVID-19, про які повідомляється в медичній літературі, включають кон'юнктивіт, передній увеїт, склероувеїт, реактивацію неактивного переднього увеїту, вірит, панувеїт, крововиливи в сітківку, оклюзію артерій та вени сітківки, мультифокальний хоріоретиніт, центральна серозна хоріоретинопатія [4–10]. У літературі описані поодинокі випадки ГК, викликаного ВПГ чи herpes zoster, у пацієнтів після COVID-19 [11–13].

Проте дослідження з аналізом численних випадків проведено не було та особливості перебігу герпетичного кератиту як наслідку COVID-19 інфекції досі не вивчені.

Мета. Оцінити особливості перебігу первинного та рецидивуючого герпетичного кератиту після перенесеного захворювання COVID-19.

Матеріал та методи

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

Всього проаналізовано 83 ока у 70 хворих з ГК, що розвинувся після перенесеної COVID-19 інфекції. Хворих було розподілено на дві групи: 1-ша група – хворі з первинним ГК після перенесеного COVID-19 (30 очей, 26 хворих) та 2-га група – хворі з рецидивом ГК після перенесеного COVID-19 (53 ока, 44 хворих). Середній вік в обох групах склав 55 років (SD 14,8). Всього в двох групах було 37 чоловіків (52,8%) та 33 жінки (47,2%). У першій групі було 22 хворих (22 випадки) з монолатеральним ураженням очей та 4 хворих (8 випадків) з білатеральним. У другій групі було 35 хворих (35 випадків) з монолатеральним ураженням очей та 9 хворих (18 випадків) з білатеральним. Загалом в двох групах було 57 випадків (68,7%) монолатерального та 26 випадків (31,3%) білатерального ураження очей.

Критерії включення у дослідження: хворі з ГК, у яких в анамнезі був перенесений COVID-19, підтверджений висновками з терапевтичного стаціонару, анамнестичними даними, позитивними тестами (полімеразною ланцюговою реакцією, експрес-тест). Критеріями виключення були наявність цукрового діабету, аутоімунних захворювань та імуносупресивні стани.

Інформована згода була отримана від усіх індивідуальних учасників, включених у дослідження. Дослідження було розглянуто та схвалено Комітетом з питань етики ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» (№ 5 від 09.07.2024).

У трьох хворих, у яких в анамнезі була кератопластика з приводу дистрофії рогівки (1 випадок), кератоконуса (1 випадок) та рецидивуючого герпетичного кератиту (1 випадок), внаслідок перенесеної COVID-19 інфекції розвинувся герпетичний кератит, який про-

явився у вигляді хвороби трансплантата. Ці хворі не увійшли до загальної статистичної бази та будуть описані окремо.

По важкості перебігу COVID-19 було виділено три ступені: легкий (без пневмонії), середній (з пневмонією), важкий (з важкою пневмонією та перебуванням у відділенні інтенсивної терапії) [14].

За клінічною формою ураження рогівки визначали епітеліальний деревоподібний ГК, стромальний не некротизуючий ГК та виразково-некротичний ГК. Групи хворих було сформовано згідно до класифікації Liesegang T. J. (1999) [15].

Для підтвердження факту перенесення COVID-19 інфекції визначали рівні антитіл IgG до спайкового білку (S-RBD) коронавірусу SARS-CoV-2 (COVID-19) у венозній крові. Референтні значення становили: 40–50 AU/ml – погранична «сіра» зона, > 50AU/ml – позитивний.

Визначення рівнів антитіл IgG до вірусу герпесу 1/2 типу (HSV1/2) та до цитомегаловірусу (CMV) проводили за допомогою автоматичного імуноферментного аналізатора Lazurite Dynex Technologies Ltd, (США). Визначення рівнів антитіл IgG до нуклеарного антигена вірусу Епштейн-Барр (NA) та до вірусу оперізуючого лишая (varicella zoster) проводили за допомогою автоматичного хемілюмінесцентного аналізатора IMMULITE- 2000 Siemens Healthcare Diagnostics Inc, (США). Для всіх вищеперелічених досліджень референтні значення > або = 1,1 вважали позитивними. Визначення рівня загального вітаміну D (25-OH)(D2+D3) у венозній крові проводили за допомогою автоматичного хемілюмінесцентного аналізатора MindrayCL 6000i. Референтні значення для вітаміну D становили: 10–30 нг/мл – недостатність, 30–100 нг/мл – норма. Референтні значення для рівнів розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) у венозній крові становили: 3,38–4,5 мг%.

Методи статистичної обробки результатів досліджень. Статистичний аналіз проводився в електронних таблицях з використанням програми STATISTICA 8,0 (StatSoft. Inc). Номінальні дані описувалися із значенням абсолютних значень та відсоткових часток. Кількісні показники оцінювалися відповідно до нормального розподілу за тестом Shapiro-Wilk's та Колмогорова-Смирнова. При нормальному розподілі проводився розрахунок середніх арифметичних величин (M) та стандартних відхилень (SD), розраховувався t-критерій Стьюдента. Сукупності кількісних показників, розподіл яких відрізнявся від нормального, описувалися за допомогою значень медіани (Median) та нижнього та верхнього квартилів (Q1–3). Для їх порівняння використовувався U-критерій Манна-Уїтні. Як кількісна оцінка ефекту при порівнянні відносних показників використовувався показник відношення шансів (ВШ). З метою проектування отриманих значень ЗШ на генеральну сукупність нами розраховувалися межі 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). Порівняння

номінальних даних проводилося за допомогою критерію χ^2 Пірсона. У разі аналізу чотирипільних таблиць при явищі хоча б в одному осередку значення менше 10 розраховувався критерій χ^2 з поправкою Йейтса, що дозволяє зменшити ймовірність помилки.

Результати

При первинному ГК, що розвинувся після COVID-19, монолатеральне ураження було у 22 осіб (22 ока, 73,4%), а білатеральне ураження – у 4 осіб (8 очей, 26,6%).

При рецидивуючому ГК монолатеральне ураження було у 35 осіб (35 очей, 66%), білатеральне ураження – у 9 осіб (18 очей, 34%).

При первинному ГК деревоподібний кератит відмічали на 6 очах (20,7% випадків), стромальний не некротизуючий ГК на 11 очах (37,9% випадків) та виразково-некротичний ГК на 12 очах (41,4% випадків). В групі хворих з рецидивом ГК деревоподібний кератит був відмічений на одному оці (2,0%), стромальний кератит на 42 очах (82,4% випадків) та виразка рогівки на 8 очах (15,6% випадків) (табл. 1).

Таким чином, деревоподібний ГК зустрічався частіше при первинному ГК, ніж у випадку його рецидиву ($\chi^2=6,5$ ($p=0,02$)). За даними відношення шансів, ймовірність розвитку деревоподібного кератиту при первинному ГК частіша порівняно з рецидивуючим ГК: (OR) = 19,0 при ДІ 95% (2,3–157,0).

Як видно з таблиці 1, при порівнянні зустрічальності стромального не некротизуючого ГК в обох групах його випадки відмічені значно частіше у хворих з рецидивом ГК, ніж у хворих з первинним ГК ($\chi^2=14,3$ ($p=0,0001$)).

Виразково-некротичний кератит значно частіше спостерігався у хворих з первинним ГК порівняно з хворими з рецидивом ГК ($\chi^2=5,2$ ($p=0,02$)). Шанси розвитку виразки рогівки при первинному ГК значно вищі – в 3,9 рази, за даними відношення шансів, ніж при рецидиві ГК: (OR) = 3,93 при ДІ 95% (1,5–10,5).

Час від моменту перенесеної COVID-19 інфекції до виникнення кератиту у групі хворих з первинним ГК склав від 0 до 90 днів, у середньому по Median (Q–Q) 9(0–15), а в групі хворих з рецидивом ГК від 0 до 720 днів, у середньому по Median (Q–Q) 10 (0–22).

У групі хворих з первинним ГК легкий ступінь COVID-19 інфекції спостерігався у 13 випадках (44,8%), середній ступінь – у 8 випадках (27,6%) та важкий – у 8 випадках (27,6%). У другій групі хворих з рецидивом ГК легкий ступінь COVID-19 інфекції був відмічений у 34 випадках (66,7%), середній ступінь – у 9 випадках (17,7%) та важкий – у 8 випадках (15,6%).

При важкому ступені перебігу COVID-19 виразково-некротичний ГК зустрічався достовірно частіше у порівнянні з легким перебігом цього захворювання ($\chi^2=6,3$ ($P=0,01$)) (табл.2).

Шанси розвитку виразки рогівки після перенесеного COVID-19 важкого ступеня збільшуються у 5,7 раза по відношенню до більш легких ступенів його перебігу: відношення шансів (OR) = 5,7 при ДІ 95% (1,6–20,3).

Концентрація IgG до S-білку у крові хворих з первинним ГК становила від 259 до 17061 AU/ml (Median 1972, Q–Q 940–6925) та у хворих з рецидивом ГК відповідно від 37 до 80000 AU/ml (Median 2319, Q–Q 769–3931) (табл.3).

Таблиця 1. Частота зустрічальності клінічних форм герпетичного кератиту у пацієнтів, які перенесли COVID 19

Група	Деревоподібний кератит	Стромальний не некротизуючий кератит	Виразково-некротичний кератит
	n (%)	n (%)	n (%)
Первинний ГК після COVID-19	6 (20,7%)	11 (37,9%)	12 (41,4%)
	29 (100%)		
РецидивуючийГК після COVID-19	1 (2,0%)	42 (82,4%)	8 (15,6%)
	51 (100%)		

Примітка. n (%) – кількість очей

Таблиця 2. Частота зустрічальності виразки рогівки у пацієнтів з різним ступенем важкості COVID- 19

Ознака	Легкий ступінь COVID-19 (47 очей)	Середній ступінь COVID-19 (16 очей)	Важкий ступінь COVID-19 (16 очей)
	1	2	3
Наявність виразки	7 (14,9%)	4 (25%)	8 (50%)
Відсутність виразки	40 (85,1%)	12 (75%)	8 (50%)

Примітка. 1, 2, 3 – нумерація ступенів важкості COVID-19 для розрахунку P.

Як видно з таблиці 3, рівень IgG до S-білку у крові хворих з ГК після перенесеного COVID-19 був достовірно вищий у випадках стромального кератиту ($P_{2-3}=0,01$).

Рівень IgG до S-білку перевищував референтні значення норми на 88,9% всіх обстежених хворих.

Рівень РФМК у венозній крові у хворих після COVID-19 в двох групах склав $4,22\pm 0,7$ мг%. Достовірних відмінностей в двох групах по цьому показнику не було: при первинному ГК – $4,2\pm 0,5$ мг% та при рецидиві ГК – $4,2\pm 0,8$ мг%.

Концентрація вітаміну D у хворих в обох групах з деревоподібним кератитом склала в середньому $28,9\pm 9,2$ нг/мл, зі стромальним кератитом – $22,7\pm 8,0$ нг/мл та з виразкою рогівки – $24,5\pm 13,0$ нг/мл (табл. 4).

Як видно з таблиці 4, незважаючи на те, що групи відрізнялись по кількості спостережень, нами було відмічено збільшення концентрації вітаміну D у венозній крові у хворих з деревоподібним кератитом порівняно з групою хворих на стромальний не некротизуючий ГК на 27,3% ($p=0,05$). Слід зазначити, що рівень вітаміну D у венозній крові був у межах норми лише у 12,5% всіх обстежених хворих.

Розподіл показників рівня IgG до вірусів ВПГ1-2 зазначено у таблиці 5, з якої видно, що рівень IgG до вірусів ВПГ1-2 був значно вищий у хворих з виразково-некротичним ГК ($51,3\pm 20,3$ нг/мл) у порівнянні з хворими з деревоподібним кератитом ($32,8\pm 21,1$ нг/мл) ($p=0,04$) та у порівнянні із хворими зі стромальним не некротизуючим кератитом ($33,2\pm 16,7$ нг/мл) ($p=0,009$).

Рівень IgG у венозній крові до вірусу Епштейн-Барр у хворих з деревоподібним кератитом в обох групах склав $9,4\pm 7,3$ нг/мл, у хворих зі стромальним не некротизуючим кератитом – $12,0\pm 6,0$ нг/мл та у хворих з виразково-некротичним ГК – $10,9\pm 6,0$ нг/мл.

Таблиця 3. Рівень IgG до S- білку (AU/ml) у венозній крові у хворих з різними формами герпетичного кератиту після COVID- 19

Група	Рівень IgG до S- білку (AU/ml)		
	Дерево-подібний кератит	Стромальний не некротизуючий кератит	Виразково-некротичний кератит
	Median Q ₁ -Q ₃	Median Q ₁ -Q ₃	Median Q ₁ -Q ₃
	1	2	3
Первинний ГК	940 0–1347 n = 3	1972 1546 – 10594 n = 11	940 0–5169 n = 7
Рецидив ГК	– n = 1	2720 1295 – 4355 n = 28	484 302 – 643 n = 4
$P_{2-3} = 0,01$			

Примітка. ГК – герпетичний кератит; n – кількість очей; Median – Медіана; Q₁-Q₃ – нижній і верхній квартиль; 1, 2, 3 – нумерація ступенів важкості COVID-19 для розрахунку P.

Таблиця 4. Рівень вітаміну D (нг/мл) у венозній крові у хворих з різними формами герпетичного кератиту після COVID- 19

Нозологічна форма	Рівень вітаміну D (нг/мл)		
	Дерево-подібний кератит	Стромальний не некротизуючий кератит	Виразково-некротичний кератит
	M±SD	M±SD	M±SD
	1	2	3
Первинний та рецидивуючий ГК	28,9±9,2 n=5	22,7±8,0 n=53	24,5±13,0 n=11
$P_{1-2} = 0,05$			

Примітка. M – середнє арифметичне, SD – стандартне відхилення; 1, 2, 3 – нумерація ступенів важкості COVID-19 для розрахунку P.

Таблиця 5. Рівень IgG (нг/мл) у венозній крові до вірусів простого герпесу (ВПГ) 1 – 2 у хворих з різними формами ГК після COVID- 19

Група	Рівень IgG до вірусів ВПГ1-2 (нг/мл)			P
	Деревоподібний кератит	Стромальний не некротизуючий кератит	Виразково-некротичний кератит	
	M±SD n=6	M±SD n=53	M±SD n=14	
	1	2	3	
ВПГ 1-2	32,8±21,1	33,2±16,7	51,3±20,3	$P_{1-3}=0,04$ $P_{2-3}=0,009$

Примітка. M – середнє арифметичне; SD – стандартне відхилення; 1, 2, 3 – нумерація ступенів важкості COVID-19 для розрахунку P.

Рівень IgG у венозній крові до вірусу herpes zoster у хворих з деревоподібним кератитом в обох групах склав $9,4 \pm 4,6$ нг/мл, у хворих зі стромальним не некротизуючим кератитом – $8,6 \pm 3,1$ нг/мл та у хворих з виразково-некротичним ГК – $7,6 \pm 4,2$ нг/мл.

Рівень IgG у венозній крові до цитомегаловірусу у хворих з деревоподібним кератитом в обох групах склав $15,9 \pm 11,5$ нг/мл, у хворих зі стромальним не некротизуючим кератитом – $13,1 \pm 8,2$ нг/мл та у хворих з виразково-некротичним ГК – $15,1 \pm 7,7$ нг/мл. Серед усіх обстежених хворих рівень IgG до цитомегаловірусу був вище норми у 86,4% випадків.

Достовірних відмінностей по рівням IgG до вірусу Епштейн-Барр, herpes zoster та цитомегаловірусу в обох групах не виявлено. Серед усіх обстежених хворих рівень IgG до herpes zoster був вище норми у 93,2% випадків та рівень IgG до вірусу Епштейн-Барр був вище норми у 76,4% випадків.

Обговорення

Вірус простого герпесу (ВПГ-1) належить до альфа-підродини вірусу герпесу людини, який є нейротропним вірусом і перебуває в латентному стані в нервовому ганглії після первинного зараження організму. Очна інфекція є другою найбільш поширеною локалізацією ВПГ-1 після ураження ротової порожнини. Найчастішим офтальмологічним проявом ураження ВПГ є кератит, але він також може викликати кон'юнктивіт, увеїт або гострий некроз сітківки. Вважають, що провокуючими факторами реактивації ВПГ-1 є психологічний стрес, травма, пропасниця, ослаблення імунної системи та присутність медіаторів запалення, таких як цитокіни [16].

За даними нечисленних робіт, є припущення, що COVID-19 являється тригером розвитку ГК [17].

Діагностика ВПГ зазвичай включає ідентифікацію вірусу або його білків, ВПГ-специфічних антитіл або генетичних матеріалів ВПГ у крові [18].

Було зареєстровано кілька випадків реактивації латентних вірусних інфекцій, у тому числі герпесу, серед пацієнтів з COVID-19 [19]. У дослідженні Seeßle та ін. [20] високий рівень реактивації HSV-1 (83,3%, 15 із 18 пацієнтів) був виявлений у пацієнтів з COVID-19, які перебувають на інвазивній вентиляції легень, у середньому після дев'яти днів вентиляції. Двосторонній кон'юнктивіт, офтальмологічна ВПГ-інфекція, була зареєстрована у 69-річного чоловіка європейської раси з перебігом COVID-19 середнього ступеня важкості [21]. У серії випадків, описаних Majtanova N. та ін. [22], було виявлено п'ять випадків (два з них двосторонніх) кератиту серед COVID-19-позитивних пацієнтів під час пандемії SARS-CoV-2 у Словаччині, де у цей період захворюваність кератитом HSV також була виявлена у 2–2,5 рази вище, крім того, з'явилася підозра на COVID-19 як потенційний збудник цих п'яти випадків.

Всі представлені у літературі випадки ГК після перенесеного COVID-19 мають поодинокий характер,

дослідження з аналізом багатьох спостережень проведено не було.

Огляд LoboAM та співавторів у 2019 році [23] показав, що ГК найчастіше є одностороннім захворюванням, але у 2–19% випадків було зареєстровано двостороннє захворювання.

За даними огляду Chaloulis S.K. і співав. [24], більш високі показники двостороннього ураження були зареєстровані у дітей (до 26%) та пацієнтів з імуносупресією або іншими супутніми захворюваннями (так, при ревматоїдному артриті – до 40%). Двосторонній ГК був описаний у пацієнтів із вродженим імунodefіцитом, atopією, аутоімунними захворюваннями, очною розацеєю, тривалою імуносупресією, застосуванням кортикостероїдів та трансплантацією органів.

За нашими даними, білатеральне ураження після перенесеного COVID-19 указує на більшу площину запалення (страждають обидва ока) і зустрічалося з високою частотою: при первинному ГК – в 26,6% випадків, при рецидивуючому ГК – в 34% випадків.

Інфекція ВПГ (носійство ВПГ) може бути продемонстрована за наявності імуноглобуліну IgG у сироватці крові, а виявлення IgM і більш високі рівні IgG відображають часту реактивацію [25].

За нашими даними, найбільш висока концентрація IgG до ВПГ 1-2 типу у венозній крові була у групі виразково-некротичного кератиту – у 1,6 рази вище, ніж при епітеліальній формі ГК та у 1,5 рази вище, ніж при стромальному не некротизуючому ГК. Можна припускати про більш потужне ураження вірусом та його продуктами організму, і зокрема тканин ока, про активнішу імунну відповідь при виразково-некротичному ГК.

Ретроспективне дослідження госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 в Ухані (Китай) на початку 2020 року виявило реактивацію вірусу Епштейн-Барр [26].

Віремія вірусу Епштейн-Барр на момент встановлення діагнозу COVID-19 була одним з чотирьох прогностичних факторів розвитку тривалого COVID [27].

За нашими даними, достовірних відмінностей по рівням IgG до вірусу Епштейн-Барр, herpes zoster та цитомегаловірусу в обох групах виявлено не було. Серед усіх обстежених хворих рівень IgG до herpes zoster був вище норми у 93,2% випадків, рівень IgG до вірусу Епштейн-Барр був вище норми у 76,4% випадків та рівень IgG до цитомегаловірусу – у 86,4% випадків.

Відомо, що у госпіталізованих пацієнтів з інфекцією COVID-19 часто спостерігається коагулопатія, що нагадує дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВС-синдром) [28].

Роль продуктів деградації фібрину, таких як розчинні мономерні фібринові комплекси (РФМК), невідомо при перебігу ГК на тлі перенесеного COVID-19. За нашими даними, показники РФМК венозної крові у хворих на ГК після перенесеного COVID-19 відповідали верхній межі референтної норми і не відрізнялися між групами первинного та рецидивуючого ГК.

Одним з факторів, пов'язаних з гіршими наслідками, тяжкістю та великою кількістю ускладнень від респіраторних інфекцій, є дефіцит вітаміну D. Відомо, що вітамін D має імуномодулюючу дію на вроджену та адаптивну імунну відповідь. Він викликає вироблення антимікробних білків і може діяти як протизапальний засіб, знижує швидкість реплікації вірусу та знижує синтез прозапальних цитокінів. Сучасні дослідження показали зв'язок низьких рівнів вітаміну D із тяжкістю перебігу та наслідками смертності від COVID-19 [29, 30].

Слід зазначити, що рівень вітаміну D у венозній крові був у межах норми лише у 12,5% всіх обстежених хворих. За нашими даними, концентрація вітаміну D у венозній крові достовірно була вищою у пацієнтів з деревоподібним ГК (на 27,3%) порівняно зі стромальним не некротизуючим ГК. Аналогічних даних у літературі немає.

Однією з важливих речей, про яку слід пам'ятати, є те, що оскільки більшість пацієнтів інтенсивної терапії не зможуть повідомити про свої проблеми із зором, працівники відділень інтенсивної терапії повинні бути пильними у виявленні пацієнтів із розвитком офтальмологічних ознак для подальшого обстеження та негайно направляти їх до офтальмолога, так як цей кератит може призвести до значного зниження зору, якщо його не лікувати вчасно та належним чином.

Підсумовуючи, інфекція SARS-CoV-2 може бути потенційним фактором ризику розвитку герпетичного кератиту, і у випадках зараження COVID-19 офтальмолог повинен знати про це очне ускладнення, яке може виникнути під час гострої фази або фази одужання після хвороби, що здебільшого трапляється у важко інфікованих пацієнтів.

Заключення. Таким чином, встановлені відмінності у зустрічальності клінічних форм первинного та рецидивуючого ГК, що розвинувся після COVID-19: при первинному ГК частіше зустрічався деревоподібний кератит (20,7% у порівнянні з 2% при рецидиві ГК) та виразково-некротичний кератит (41,2% у порівнянні з 15,6% при рецидиві ГК). Шанси розвитку виразково-некротичної форми при первинному ГК в 3,9 разів вищі, ніж при рецидиві ГК. Стромальний не некротизуючий ГК зустрічався частіше у хворих з рецидивом ГК (82,4%), ніж у хворих з первинним ГК (37,9%), та був найпоширенішою формою ГК після COVID-19 в обох групах. Виразково-некротичний ГК частіше був відмічений після важкого перебігу COVID-19. Шанси його розвитку збільшуються у 5,7 раза по відношенню до більш легких ступенів перебігу COVID-19.

Рівень IgG до вірусів ВПГ1-2 був значно вищий у венозній крові хворих з виразково-некротичним ГК у порівнянні з хворими на деревоподібний (1,6 раза) та стромальний не некротизуючий (1,5 раза) кератити. Серед усіх обстежених хворих рівень IgG до herpes zoster був вище норми у 93,2% випадків, рівень IgG до вірусу Епштейн-Барр був вище норми у 76,4% випад-

ків та рівень IgG до цитомегаловірусу – у 86,4% випадків.

Рівень вітаміну D у венозній крові був у межах норми лише у 12,5% всіх обстежених хворих. Концентрація вітаміну D у венозній крові була вищою у пацієнтів з деревоподібним ГК на 27,3% порівняно зі стромальним не некротизуючим ГК.

Література

1. **Velavan ThP, Meyer ChG.** The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health.* 2020 Mar;25(3):278-280.
2. **Olsson J, Kok E, Adolfsson R. et al.** Herpes virus seroprevalence in the adult Swedish population. *ImmunAgeing.* 2017; 14:10.
3. **St. Leger AJ, Rowe AM, Jeon S. et al.** Herpes keratitis. *Progress in retinal & eye research.* 2013;13: 88-101.
4. **Sanjay S, Srinivasan P, Jayadev C, Mahendradas P, Gupta A, Kawali A, et al.** Post COVID-19 ophthalmic manifestations in an Asian Indian male. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29:656–61.
5. **Sanjay S, Rao VK, Mutalik D, Mahendradas P, Kawali A, Shetty R.** Post coronavirus disease 19: Hyper inflammatory syndrome associated bilateral anterior uveitis and multifocal serous retinopathy secondary to steroids. *Indian J Rheumatol.* 2021;16:451–5.
6. **Sanjay S, Singh YP, Roy D, Mahendradas P, Kawali A, Shetty R.** Recurrent bilateral idiopathic anterior uveitis with vitritis post coronavirus disease 2019 infection. *Indian J Rheumatol.* 2021;16:460–3.
7. **Sanjay S, Mutalik D, Gowda S, Mahendradas P, Kawali A, Shetty R.** Post Coronavirus disease (COVID-19) reactivation of a quiescent unilateral anterior uveitis. *SN Compr Clin Med.* 2021;3:1843–7.
8. **Sanjay S, Gowda PB, Rao B, Mutalik D, Mahendradas P, Kawali A, et al.** «Old wine in a new bottle» – post COVID-19 infection, central serous chorioretinopathy and the steroids. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2021;11:14.
9. **Mahendradas P, Hande P, Patil A, Kawali A, Sanjay S, Ahmed SA, et al.** Bilateral post fever retinitis with retinal vascular occlusions following severe acute respiratory syndrome corona virus (SARS-CoV2) infection. *Ocul Immunol Inflamm.* 2022;30:1715–20.
10. **Sanjay S, Kawali A, Agrawal S, Mahendradas P.** Unilateral acute anterior sclero-uveitis preceding Corona virus disease (COVID-19) Pan Am J Ophthalmol. 2022;4:26.
11. **Puri P, Parnami P, Athwal PSS, Kumari S, Kumar C, Suri Y.** COVID-19 Rekindling Herpes Zoster in an immunocompetent patient. *Cureus.* 2021;13:e18049.
12. **Pourazizi M, Dehghani S, Abtahi-Naeini B.** Herpes zoster oftálmico y COVID-19: ¿Complicación post-COVID-19 o coincidencia? [Herpes Zoster Ophthalmicus and COVID-19: A Post-COVID-19 Complication or a Coincidence? *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113:S16–S17. Spanish.
13. **Cano-Ortiz A, Leiva-Gea I, Ventosa AS, et al.** Stromal interstitial keratitis in a patient with COVID-19. *J Fr Ophthalmol.* 2022 Apr; 45(4): e175–e177.
14. World Health Organization. COVID-19 clinical management: living guidance, 25 January 2021. Access: <https://iris.who.int/handle/10665/338882>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
15. **Liesegang TJ.** Classification of Herpes Simplex Virus Keratitis and Anterior Uveitis. *Cornea,* 1999, 18, 127-143

16. Li H, Zhang J, Kumar A, Zheng M, Atherton SS, Yu FS Herpes simplex virus 1 infection induces the expression of proinflammatory cytokines, interferons and TLR7 in human corneal epithelial cells. *Immunology*. 2006 Feb;117(2):167-76.
17. Yildiz BK, Ozkan D, Tellioglu A, Demirok A. Is COVID-19 Infection a Trigger for Herpetic Stromal Keratitis? *Beyoglu Eye J*. 2022 May 27;7(2):140-142.
18. Musa M, Enaholo E, Aluyi-Osa G, Atuanya GN, Spadea L, Salati C, Zeppieri M. Herpes simplex keratitis: A brief clinical overview. *World J Virol*. 2024 Mar 25;13(1):89934.
19. Le Balc'h P, Pinceaux K, Pronier C, Seguin P, Tadie J-M, Reizine F Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. *Crit Care* 2020 Aug 28;24(1):530.
20. Seeßle J, Hippchen T, Schnitzler P, Gsenger J, Giese T, Merle U High rate of HSV-1 reactivation in invasively ventilated COVID-19 patients: Immunological findings. *PLoS One*. 2021 Jul 1;16(7):e0254129.
21. Hernandez JM, Singam H, Babu A, Aslam S, Lakshmi S SARS-CoV-2 infection (COVID-19) and herpes simplex virus-1 conjunctivitis: Concurrent viral infections or a cause-effect result? *Cureus*. 2021 Jan; 13(1): e12592.
22. Majtanova N, Kriskova P, Keri P, Fellner Z, Majtan J, Kolar P Herpes simplex keratitis in patients with SARS-CoV-2 infection: A series of five cases. *Medicina* 2021; 57(5): 412.
23. Lobo AM, Agelidis AM, Shukla D. Pathogenesis of herpes simplex keratitis: The host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation. *Ocul Surf*. 2019 Jan;17(1):40-49.
24. Chaloulis SK, Mousteris G, Tsaousis KT. Incidence and Risk Factors of Bilateral Herpetic Keratitis: 2022 Update. *Trop Med Infect Dis*. 2022 Jun 7;7(6):92.
25. Hashido M, Kawana T. Herpes simplex virus-specific IgM, IgA and IgG subclass antibody responses in primary and nonprimary genital herpes patients. *Microbiol Immunol*. 1997;41(5):415-20.
26. Meng M, Zhang S, Dong X, Sun W, Deng Y, Li W, et al. COVID-19 associated EBV reactivation and effects of ganciclovir treatment. *Immun Inflamm Dis*. 2022 Apr;10(4):e597.
27. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022; 185 :881–895.e20.
28. Sridharan M, Navitskas SD, Kock EM, Houghton DE, Heikal NM, Chen D, Pruthi KR. 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.
29. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extracellular Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev*. 2019 Aug 1;40(4):1109-1151.
30. Domazet Bugarin J, Dosenovic S, Ilic D, Delic N, Saric I, Ugrina I. Vitamin D Supplementation and Clinical Outcomes in Severe COVID-19 Patients-Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2023 Feb 28;15(5):1234.
31. Das N, Das J, Pal D. Stromal and endothelial herpes simplex virus keratitis reactivation in the convalescent period of COVID-19 – A case report. *Indian J Ophthalmol*. 2022 Mar 22;70(4):1410–1412.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор листування: Серeda Катерина Віталіївна – evsreda08@gmail.com.

Внесок кожного автора в роботу. Дрожжина Г.І. – концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація результатів, підготовка рукопису, рецензування та редагування; Серeda К.В. – концептуалізація, збір даних та створення електронної бази, дизайн, формальний аналіз, написання; 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 розвивується 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 і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» (№ 5 від 09.07.2024).

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 герпеса; СМВ – цитомегаловірус; РФМК – розчинні фібрин-мономерні комплекси; ВПГ-1 – вірус простого герпесу; ШВЛ – штучна вентильнація легень.

Надійшла 08.09.2024