

ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНОСТИ НА ФОРМИРОВАНИЕ ОФТАЛЬМОПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19-АССОЦИИРОВАННУЮ ПНЕВМОНИЮ

Пономарева М.Н.², Калюжная Е.Н.¹, Петров И.М.², Гапон Л.И.¹, Петелина Т.И.¹

¹Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, e-mail: cardio-tmn@tnimc.ru

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России», Тюмень, e-mail: tgmu@tyumsmu.ru

Особенностью представленной работы является диагностика офтальмологических проявлений у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию на фоне коморбидности, в зависимости от тяжести поражения легких по данным компьютерной томографии, в постковидный период. Завершенность воспалительного процесса подтверждают лабораторные данные: отсутствие превышения показателей медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), формирование гуморального иммунитета с выработкой иммуноглобулинов IgG к SARS-CoV-2. Исследование показало достоверное повышение уровня антител к вирусу, зависящее от тяжести заболевания (у 50% пациентов, имеющих в анамнезе КТ3 картину поражения легких, сформировался более выраженный иммунный ответ, уровень IgG более 15 ОЕ/мл, в то время как у пациентов с КТ1 только в 18,8% наблюдений). В ходе наблюдения установлено, что к факторам, утяжеляющим течение новой коронавирусной инфекции, относятся более пожилой возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия, метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение. Кроме того, отмечено, что женщины более старшего возраста с наличием вышеперечисленной коморбидности подвержены развитию пневмонии с поражением легких более 50% (КТ3). Офтальмологические проявления в исследуемых группах характеризуются расстройствами микроциркуляции бульбарной конъюнктивы, свойственными коморбидным заболеваниям: изменением формы сосудов, внутрисосудистыми нарушениями, паравазальными артефактами. При анализе офтальмопатологии в виде заболеваний хрусталика, дегенеративных изменений заднего отрезка глаза (возрастная макулодистрофия, ВМД), нарушения гидродинамики (глаукома) в исследуемых группах не определяется их зависимости от степени поражения легких при COVID-19-ассоциированной пневмонии в анамнезе.

Ключевые слова: коморбидность, офтальмопатология, постковидный период, коронавирусная инфекция, микроциркуляция.

INFLUENCE OF COMORBIDITY ON THE FORMATION OF OPHTHALMOPATOLOGY IN PATIENTS WITH COVID-19 ASSOCIATED PNEUMONIA

Ponomareva M.N.², Kalyuzhnaya E.N.¹, Petrov I.M.², Gapon L.I.¹, Petelina L.I.¹

¹Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, e-mail: cardio-tmn@tnimc.ru

²Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tyumen, e-mail: tgmu@tyumsmu.ru

A feature of the presented work is the diagnosis of ophthalmological manifestations in patients who underwent COVID-19 associated pneumonia against the background of comorbidity, depending on the severity of lung damage according to computed tomography in the post-COVID period. The completion of the inflammatory process is confirmed by laboratory data: the absence of an excess of inflammatory mediators (IL 1, IL 6, IL 8), the formation of humoral immunity with the production of IgG immunoglobulins to SARS-CoV-2. The study showed a significant increase in the level of antibodies to the virus, depending on the severity of the disease (in 50% of patients with a history of CT3 a picture of lung damage, a more pronounced immune response was formed, the level of Ig G was more than 15 IU / ml, while in patients with CT1 only in 18.8% of observations). During the observation, it was found that the factors that aggravate the course of a new coronavirus infection include older age, arterial hypertension, dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus, and obesity. In addition, it was noted that older women with the above comorbidity are prone to developing pneumonia with more than 50% lung involvement (CT3). Ophthalmological manifestations in the studied groups are characterized by impaired microcirculation of the bulbar conjunctiva, which is characterized by changes associated with comorbid diseases - changes in the shape of vessels and intravascular manifestations, paravasal changes. In the analysis of ophthalmopathology in the form of lens diseases, degenerative changes in the posterior segment of the eye (AMD), hydrodynamic disorders (glaucoma) in the study groups, no dependence on the degree of lung damage in the history of COVID-19 associated pneumonia was determined.

Keywords: comorbidity, ophthalmopathology, post-COVID period, coronavirus infection, microcirculation.

Впервые диагноз COVID-19 был установлен в г. Ухань в декабре 2019 г. На сегодняшний день во всем мире практически каждая семья столкнулась с SARS-CoV-2, возбудителем инфекции, в разной степени. Несмотря на устойчивое снижение уровня заболеваемости, COVID-19 остается с нами и требует дальнейшего мультидисциплинарного подхода к изучению. Течение COVID-19 может варьировать от гриппоподобных симптомов до тяжелых осложнений (19% пациентов), требующих госпитализации, в том числе и в отделение интенсивной терапии [1; 2]. Согласно современным представлениям, эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в патогенезе коронавирусной инфекции (COVID-19) и ее инвалидизирующих осложнений. Повреждение эндотелия происходит непосредственно вирусом, а также возникающей гиперэргической иммунной реакцией с развитием системного эндотелиита и клеточного апоптоза [3]. Характерным является гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и эмболиями, а также повреждение органов иммунной системы [4]. При аутопсии умерших от COVID-19 основные патологические изменения выявляют в легких, однако нередко отмечают одновременное с легкими поражение других органов, которое по своей тяжести может превалировать над легочной патологией [5]. Учитывая наличие данных о поражении глаз при инфицировании COVID-19, необходимым является контроль офтальмологического статуса на разных стадиях заболевания, а также изучение влияния коморбидности на характер офтальмопатологии у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию [6]. Существует предположение, что остаточная активация иммунной системы после острой фазы может быть связана со стойкой эндотелиальной дисфункцией во время выздоровления. Европейское общество кардиологов подчеркивает необходимость клинической оценки функции эндотелия у пациентов с перенесённым COVID-19 для выявления отдаленных сердечно-сосудистых осложнений [7]. К факторам риска неблагоприятного течения инфекции относят пожилой возраст (60 лет и более), коморбидные состояния (сахарный диабет в 20% случаев, артериальную гипертензию в 15%, другие сердечно-сосудистые заболевания в 15%, фармакологическую иммуносупрессию, избыточную массу тела). Вероятность летального исхода повышается при прогрессирующей лимфопении, повышенных уровнях трансаминаз, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ИЛ-6, D-димера, ферритина [8]. Глазные проявления COVID-19 представлены неспецифическим поражением практически всех структур глазного яблока [9]. Наиболее часто в современной научной литературе описывается фолликулярный конъюнктивит как начальный или последующий симптом у пациентов с COVID-19 (приблизительно 3-10%, по разным источникам) [10; 11]. Для инфекционного заболевания характерны определенные

периоды болезни, в том числе период реконвалесценции (ранней реконвалесценции – с 22-го дня болезни до 2 месяцев, поздней реконвалесценции до 2 лет) [12]. В любом периоде заболевания могут возникнуть осложнения основного процесса и признаки обострения или декомпенсации сопутствующей (коморбидной) патологии, что требует повышенного контроля, коррекции плана обследования и лечения [13].

Цель исследования. Изучение состояния иммунного ответа, коморбидности и офтальмопатологии у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, в периоде реконвалесценции в зависимости от степени поражения легких.

Материал и методы исследования. Проведено рандомизированное исследование 90 пациентов (180 глаз) через три месяца после выписки из стационара с документированным диагнозом COVID-19-ассоциированной пневмонии. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании, которое проведено через институциональный этический комитет. Медиана возраста обследуемых пациентов составляет 48 лет (от 19 до 78 лет). Пациенты разделены на три группы (по 30 человек) в зависимости от тяжести перенесенного заболевания (степень поражения легких по данным КТ на момент госпитализации в острый период). Всем пациентам проводили общеклиническое обследование (общий и биохимический анализ крови, ЭКГ, эхокардиография, КТ легких), осмотр кардиолога, врача функциональной диагностики, офтальмолога. Офтальмологическое обследование включало стандартные методы: визометрию с определением максимально корригируемой остроты зрения, авторефрактометрию, тонометрию, периметрию, биомикроскопию, осмотр глазного дна в условиях мириаза с помощью асферичной высокодиоптрийной линзы 90Д. С целью выявления нарушений регионарного кровообращения проводилась фотофиксация сосудов бульбарной конъюнктивы при помощи щелевой лампы Slit Lamp SL-45 с использованием CMOS (5Мр) видеокамеры.

Биохимический анализ крови включал изучение липидного спектра, уровня толерантности к глюкозе, содержания интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8. Текущий иммунный статус к SARS-CoV-2 оценивали по наличию иммуноглобулинов IgG (количественно, ОЕ/мл). В первую группу (объем поражения легких КТ-1, <25%) вошли 17 (56,7%) мужчин, средний возраст 35 (19-71) лет, и 13 (43,3%) женщин, средний возраст 45 (24-66) лет; во вторую группу (КТ-2, 25-50%) – 18 (60,0%) мужчин, средний возраст 54 (29-75) года, и 12 (40,0%) женщин, средний возраст 50 (20-68) лет; в третью группу (КТ-3, 50-75%) – 9 (30,0%) мужчин, средний возраст 47 (36-62) лет, и 21 (70,0%) женщина, средний возраст 51 (27-78) год.

Критерии включения: больные, находившиеся на стационарном лечении с документированным диагнозом «COVID-19-ассоциированная пневмония», через три месяца

после выписки, в возрасте старше 18 лет, давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: травма органа зрения, хроническое воспаление сосудистой оболочки, сетчатки и зрительного нерва в анамнезе, не ассоциированные с COVID-19, наследственная патология органа зрения (сетчатки и зрительного нерва).

Статистическую обработку результатов при оценке данных лабораторного обследования осуществляли на основании пакета программ IBM SPSS STATISTICS 23.0. Уровни определяемых показателей описывали на основании медианы и интерквартильного размаха (Ме [25%; 75%]). Статистическую значимость различий показателей между группами оценивали непараметрическими методами. Статистически значимыми считались различия при $P < 0,05$. Для выявления связей между исследуемыми показателями применяли корреляционный анализ по методу Спирмена (r).

Результаты исследования и их обсуждение. В исследуемых группах при анализе зависимости между тяжестью заболевания (COVID-19-ассоциированная пневмония) и полом в первой и второй группах не выявлено значительной статистически значимой связи, однако в третьей группе наблюдается преобладание женского пола ($r = +0,267$, $P = 0,011$). В первой и второй группах определяется зависимость тяжести заболевания от возраста ($r = -0,341$, $P = 0,001$ и $r = +0,253$, $P = 0,016$ соответственно), в первой группе средний возраст составил 40 лет, тогда как во второй группе 53 года, в третьей группе не выявлено статистически значимой зависимости от возраста.

Сопутствующая патология диагностирована в виде дислипидемии, артериальной гипертензии, метаболического синдрома, сахарного диабета, которые встречались во всех группах с разной частотой (рис. 1).



Рис. 1. Структура коморбидности в исследуемых группах

Наличие артериальной гипертензии и дислипидемии является неблагоприятным (утяжеляющим) фактором степени поражения легких ($r = -0,267$, $P = 0,011$ и $r = -0,220$, $P = 0,037$, соответственно). Достоверной зависимости между наличием метаболического синдрома, сахарного диабета и тяжестью поражения легких не отмечено. Однако выявлена зависимость тяжести заболевания от индекса массы тела (ИМТ), в первой и третьей группах ($r = -0,303$, $P = 0,004$ и $r = +0,313$, $P = 0,003$, соответственно), в первой группе средний ИМТ составил 26,35 (20,05-43,85), тогда как в третьей группе на уровне 30,45 (22,86-42,31). При оценке уровней медиаторов воспаления (интерлейкины 1, 6, 8) не наблюдается превышение референсных значений (ИЛ-1 0-4,9 пг/мл; ИЛ-6 0-7 пг/мл; ИЛ-8 <62 пг/мл) во всех трех группах. В первой группе среднее значение интерлейкинов 1, 6, 8 составляет 1,73 (1,14-4,02), 1,8 (0,4-3,8) и 13,6 (3,9-24,6), соответственно; во второй группе – в пределах 1,83 (0,84-3,71), 2,07 (0,3-3,9) и 14,98 (2-63,2), соответственно. В третьей группе значения также находятся в пределах нормы 1,86 (0,78-4,29), 2,37 (0,8-13,6) и 14,02(2,5-23,8), соответственно. При оценке формирования текущего гуморального иммунного ответа отмечаются более высокие показатели уровня иммуноглобулина G (IgG) у пациентов с тяжелым поражением легких в анамнезе. Это подтверждается статистически (зависимость в первой и третьей группах $r = -0,291$, $P = 0,006$ и $r = +0,301$, $P = 0,004$, соответственно) (рис. 2).



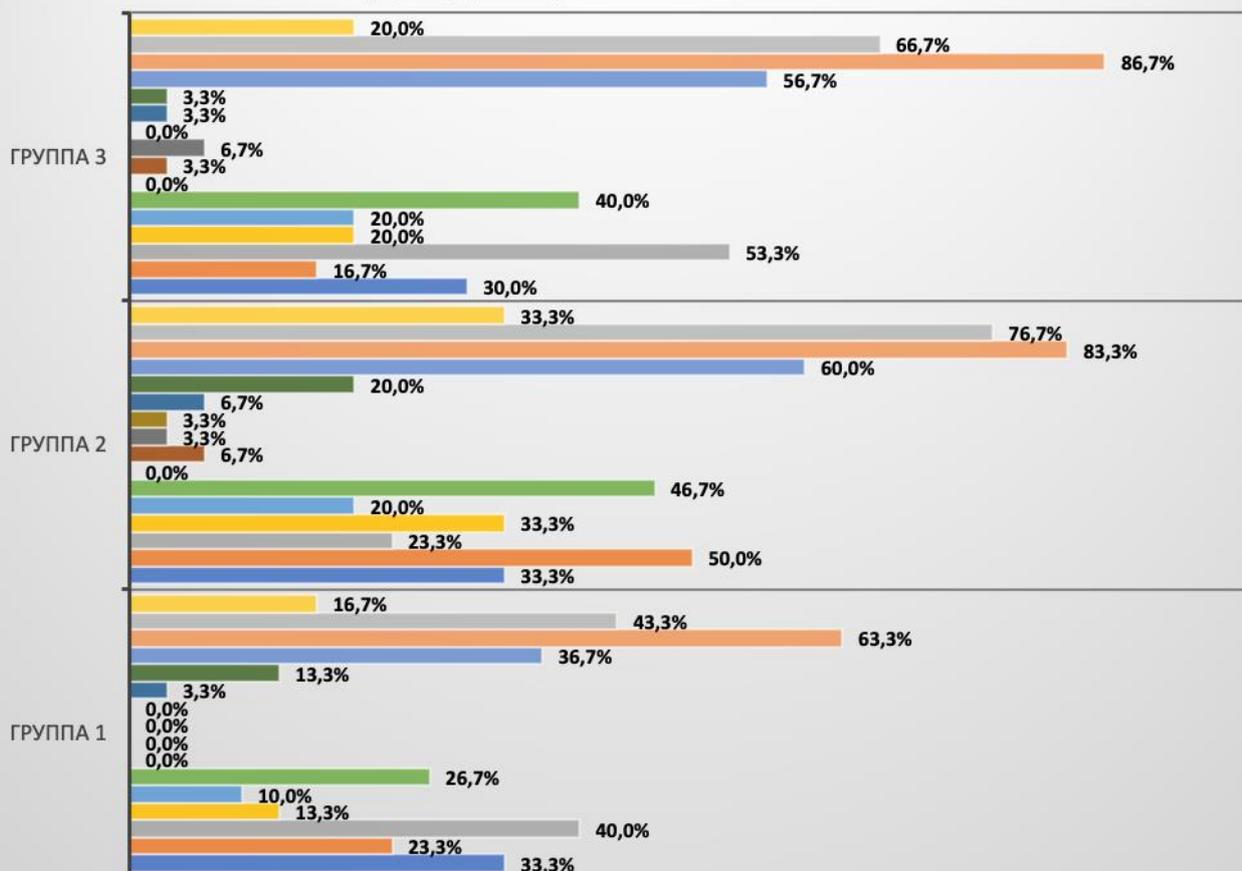
Рис. 2. Количество пациентов, в %, с уровнем иммуноглобулинов G (IgG) к SARS-CoV-2 более 15 ОЕ/мл (относительная единица на миллилитр)

Детальный анализ офтальмологических проявлений представлен в таблице 1.

Таблица 1

Структура офтальмопатологии в исследуемых группах

Структура офтальмопатологий



	Группа 1	Группа 2	Группа 3
зоны запустевания ЭБК	16,7%	33,3%	20,0%
коллатеральные сосуды ЭБК	43,3%	76,7%	66,7%
микротромбоз ЭБК	63,3%	83,3%	86,7%
микрогеморрагии ЭБК	36,7%	60,0%	56,7%
астигматизм	13,3%	20,0%	3,3%
конъюнктивит	3,3%	6,7%	3,3%
блефарит	0,0%	3,3%	0,0%
ВМД	0,0%	3,3%	6,7%
глаукома	0,0%	6,7%	3,3%
ретинопатия	0,0%	0,0%	0,0%
ангиосклероз	26,7%	46,7%	40,0%
факосклероз	10,0%	20,0%	20,0%
катаракта	13,3%	33,3%	20,0%
эметропия	40,0%	23,3%	53,3%
миопия	23,3%	50,0%	16,7%
гиперметропия	33,3%	33,3%	30,0%

Примечание: ЭБК – эпibuльбарная конъюнктивa, ВМД – возрастная макулодистрофия.

При исследовании офтальмологического статуса выявлено достоверное преобладание миопии ($r = +0,309$, $P = 0,003$) и уменьшение частоты встречаемости эметропии ($r = -0,226$, $P = 0,032$) у пациентов второй группы. Фоновое изменение сосудов сетчатки не зависит от степени поражения легких, однако выявлена прямая корреляционная зависимость от наличия

артериальной гипертензии ($r = +0,562$, $P = 0,000$) и дислипидемии ($r = +0,654$, $P = 0,000$). Патология хрусталика (факосклероз, катаракта) не зависит от тяжести поражения легких, в то же время наблюдается статистически значимая прямая корреляционная связь с дислипидемией ($r = +0,368$, $P = 0,000$ и $r = +0,297$, $P = 0,004$, соответственно). Частота встречаемости дегенеративных изменений заднего полюса глазного яблока (возрастная макулодистрофия – ВМД) и нарушений гидродинамики (глаукома) не отличается от частоты встречаемости в обычной популяции [14]. Поражения век и конъюнктивы чаще встречаются у пациентов второй группы (10%) по сравнению с первой и третьей группами. Нарушения микроциркуляции бульбарной конъюнктивы выявлены в виде паравазальных (микрогеморрагии), внутрисосудистых изменений (микротромбозы), а также изменений формы сосудов (зоны запустевания и наличие коллатеральных сосудов) (рис. 3).

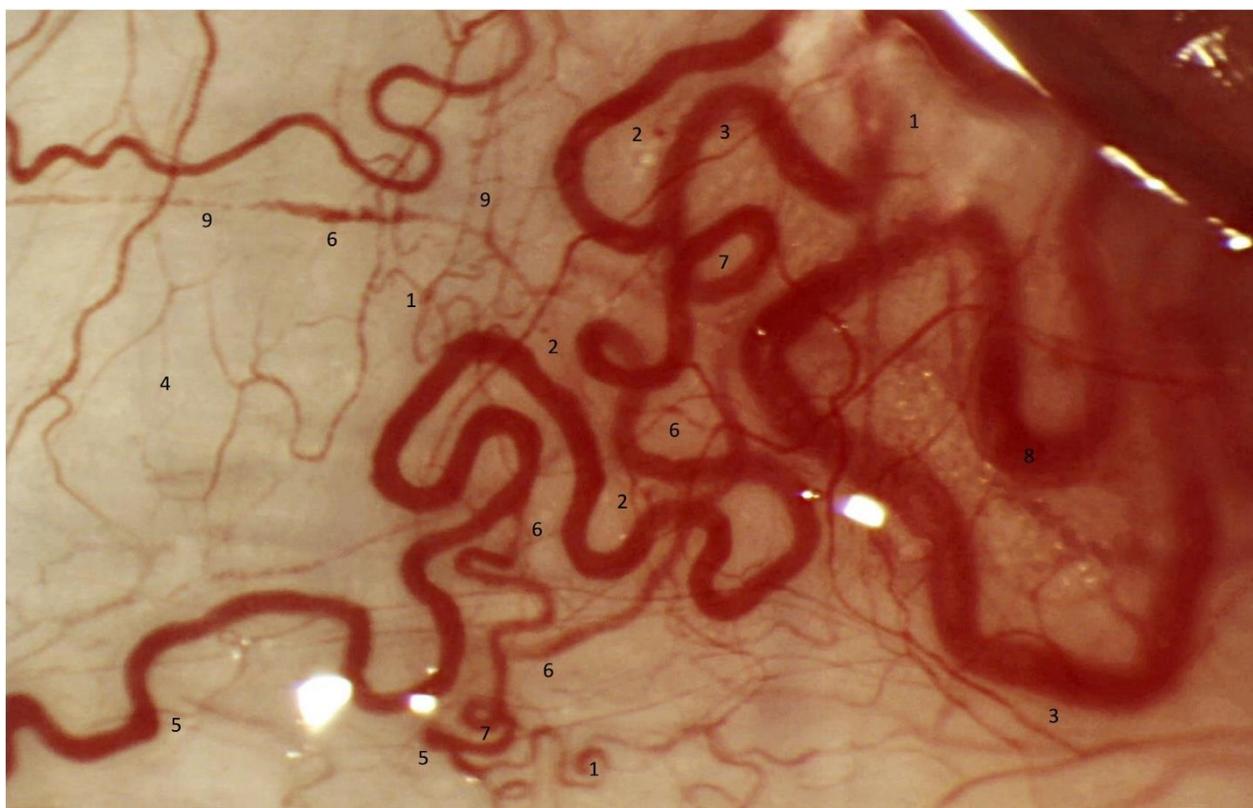


Рис. 3. Биомикроскопия конъюнктивы пациента С., 64 года: 1 – периваскулярный отек, 2 – единичная геморрагия, 3 – уменьшение артериовенозного соотношения более $\frac{1}{4}$, 4 – зоны запустевания, 5 – аневризмы в венах и капиллярах, 6 – микротромбоз, 7 – патологическая извитость вен, неравномерный калибр, 8 – коллатеральные сосуды конъюнктивы, 9 – сладж-феномен

Анализ зависимости нарушений микроциркуляции от клинических данных пациентов представлен в таблице 2.

Корреляционные связи между нарушениями микроциркуляции конъюнктивы и клиническими данными пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию

Исследуемый показатель	Изменения				Формы сосудов			
	паравазальные		внутрисосудистые		зоны запустевания		коллатеральные сосуды	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Возраст	-	-	+0,570	0,000	-	-	+0,416	0,000
ИМТ	+0,239	0,023	+0,418	0,000	-	-	+0,307	0,003
Артериальная гипертензия	+0,311	0,003	+0,452	0,000	-	-	+0,448	0,000
Дислипидемия	+0,266	0,011	+0,505	0,000	+0,212	0,045	+0,356	0,001
Метаболический синдром	+0,245	0,02	+0,258	0,014	-	-	+0,317	0,002

Обращает внимание наличие положительных корреляционных связей возраста пациентов, индекса массы тела (ИМТ), артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии и метаболического синдрома с нарушениями микроциркуляции конъюнктивы, что может свидетельствовать о влиянии сопутствующих заболеваний на степень выраженности офтальмопатологии. В исследуемых группах прямой корреляционной связи между степенью поражения легких при COVID-19-ассоциированной пневмонии и изменениями микроциркуляции бульбарной конъюнктивы не выявлено.

Заключение. Наше исследование показало отсутствие превышения значений медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) в периферической крови у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, через три месяца после выписки из стационара. Формирование выраженного иммунного ответа зависит в том числе от тяжести (по данным КТ) перенесенного заболевания.

Утяжеляющими факторами течения заболевания в большей степени являются пожилой возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия и ожирение. Метаболический синдром и сахарный диабет встречаются с одинаковой частотой. Женщины более старшего возраста с сопутствующей коморбидностью подвержены более тяжелой форме поражения легких.

Офтальмологические проявления в исследуемых группах характеризуются нарушением микроциркуляции бульбарной конъюнктивы, особенностью которой являются сосудистые, внутрисосудистые и внесосудистые изменения, связанные с коморбидными заболеваниями [15]. В ходе исследования выявлено преобладание нарушений микроциркуляции бульбарной конъюнктивы у пациентов второй и третьей группы по

сравнению с пациентами первой группы: наличие паравазальных геморрагий выше в 1,63 и 1,54 раза; микротромбозов – в 1,31 и 1,37 раза; наличие коллатеральных сосудов – в 1,77 и 1,54 раза; зон запустевания – в 1,99 и 1,20 раза, соответственно. Такую разницу можно объяснить, на наш взгляд, менее выраженной сопутствующей патологией у пациентов первой группы, а также выраженностью изменений (преобладанием дислипидемии и метаболического синдрома) в структуре коморбидности у пациентов второй группы. Особенностью офтальмологических проявлений в постковидном периоде является наличие фоновых изменений (в зависимости от коморбидности) конъюнктивы (паравазальные, внутрисосудистые нарушения, изменение формы сосудов), внутренних структур глаза (хрусталика), сетчатки (ретинопатия, ВМД), нарушение гидродинамики (глаукома). Аномалии рефракции (миопия, астигматизм) преобладают у пациентов второй группы, также в этой группе в единичных случаях встречается конъюнктивит. Следует отметить, что накопленный опыт за период пандемии COVID-19 свидетельствует о возможном поражении глаз в разные периоды заболевания. Из этого следует, что стратификация рисков офтальмопатий требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Thng Z.X., De Smet M.D., Lee C.S., Gupta V., Smith J.R., McCluskey P.J., Thorne J.E., Kempen J.H., Zierhut M., Nguyen Q.D., Pavesio C., Agrawal R. COVID-19 and immunosuppression: a review of current clinical experiences and implications for ophthalmology patients taking immunosuppressive drugs. *Br J Ophthalmol*. 2021. vol. 105. no. 3. P. 306-310.
2. Zaim S., Chong J.H., Sankaranarayanan V., Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Current Problems in Cardiology*. 2020. vol. 45. no. 8. P. 100618.
3. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021). [Электронный ресурс]. URL: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf (дата обращения: 07.06.2022).
4. Ambrosino P., Calcaterra I., Molino A., Moretta P., Lupoli R., Spedicato G.A., Papa A., Motta A., Maniscalco M., Di Minno M.N.D. Persistent Endothelial Dysfunction in Post-Acute COVID-19 Syndrome. A Case-Control Study. *Biomedicines*. 2021. vol. 9. no. 8. P. 957.
5. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. / Под общей ред. О. В. Зайратьянца. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. 140 с.

6. Калюжная Е.Н., Пономарева М.Н., Петров И.М., Наймушина А.Г., Гапон Л.И., Петелина Т.И., Ярославская Е.И. Офтальмологические изменения у пациентов, перенесших COVID-19 ассоциированную пневмонию // Медицинская наука и образование Урала. 2020. Том. 21. № 4 (102) С. 117-121.
7. Evans P.C., Rainger G.E., Mason J.C., Guzik T.J., Osto E., Stamataki Z., Neil D., Hoefler I.E., Fragiadaki M., Waltenberger J., Weber C., Bochaton-Piallat M.L., Bäck M. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res.* 2020. vol. 116. no. 14. P. 2177-2184.
8. Henderson L.A., Canna S.W., Schulert G.S., Volpi S., Lee P.Y., Kernan K.F., Caricchio R., Mahmud S., Hazen M.M., Halyabar O., Hoyt K.J., Han J., Grom A.A., Gattorno M., Ravelli A., De Benedetti F., Behrens E.M., Cron R.Q., Nigrovic P.A. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020. vol. 72. no. 7. P. 1059-1063.
9. Пономарева М.Н., Сахарова С.В., Маркова А.О., Турлыбекова Д.А., Калюжная Е.Н., Карпова Д.А., Петров И.М. Офтальмологические маски новой коронавирусной инфекции // Медицинская наука и образование Урала. 2021. Т. 22. № 2 (106). С. 106-110.
10. Wu P., Duan F., Luo C., Liu Q., Qu X., Liang L., Wu K. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020. vol. 138. no. 5. P. 575-578.
11. Dockery D.M., Rowe S.G., Murphy M.A., Krzystolik M.G. The Ocular Manifestations and Transmission of COVID-19: Recommendations for Prevention. *J. Emerg. Med.* 2020. vol. 59. no. 1. P. 137-140.
12. Малинникова Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020. Т. 9. № 2. С. 18–32.
13. Ssentongo P., Ssentongo A.E., Heilbrunn E.S., Ba D.M., Chinchilli V.M. Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE.* 2020. vol. 15. no. 8. P. e0238215.
14. Нероев В.В. Офтальмология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 496 с.
15. Пономарева М.Н., Кляшев С.М., Кляшева Ю.М., Кастро Моралес К.А. Диагностика и лечение офтальмопатий при дислипидемиях у лиц пожилого возраста. Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2020. 288 с.