

<https://doi.org/10.33791/2222-4408-2021-3-19-26>УДК 617.7-002-02:616.24-002.6
(воспаление глаз вследствие
вирусной пневмонии)

Симптоматическая метаболическая терапия офтальмопатий у пациентов, перенесших Covid-19-ассоциированную пневмонию

Пономарева Мария Н.¹, Петров Иван М.¹, Калужная Елена Н.^{2,*}, Гапон Людмила И.², Петелина Татьяна И.², Ярославская Елена И.²

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, 625023, Россия, Тюменская обл., Тюмень, ул. Одесская, д. 54

²Филиал Томского НИМЦ РАН «Тюменский кардиологический научный центр» Российской академии наук, 625026, Россия, Тюменская обл., Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111

Резюме

Актуальность. Возбудитель коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 остается активным и вызывает новые случаи заболевания, несмотря на принимаемые меры по всему миру. С целью своевременного выявления офтальмопатий у пациентов с дислипидемией, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, проспективное наблюдение в периоде реконвалесценции целесообразно, оправдано и актуально. Исследование микроциркуляции бульбарной конъюнктивы является простым, неинвазивным, безопасным, позволяющим оценить изменения во всей микроциркуляторной системе организма. **Цель.** Изучить особенности соматического статуса и гемодинамики бульбарной конъюнктивы у пациентов с дислипидемией, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, в зависимости от половой принадлежности, показателей гомоцистеина и цистатина С на фоне симптоматической терапии. **Материалы и методы.** Проспективно обследовано 55 пациентов (110 глаз) с документированным диагнозом COVID-19-ассоциированной пневмонии через 3 месяца после выписки из стационара с повышенным уровнем гомоцистеина и цистатина С. Пациенты после консультаций терапевта, кардиолога, врача функциональной диагностики разделены на две группы по гендерному признаку. **Результаты и обсуждения.** В обеих группах установлена зависимость тяжести поражения легких от возраста (коэффициент корреляции Спирмена (r) составил $r = 0,4$; $p = 0,017$ и $r = 0,5$; $p = 0,045$ соответственно), прямая корреляционная связь со стадией артериальной гипертензии у пациентов группы 1 ($r = 0,4$; $p = 0,016$), однако у пациентов группы 2 данная зависимость недостоверна ($r = 0,2$; $p = 0,367$). Статистически значимых изменений показателей липидограммы у пациентов обеих групп не наблюдается. Выраженность эндотелиоза в период реконвалесценции в исследуемых группах подтверждают средние показатели гомоцистеина и цистатина С по отношению к референсным значениям (больше в 1,4/1,6 раза соответственно и 1,62/1,67 раза соответственно). Симптоматическая метаболическая терапия в течение 1 месяца (розувостатин, фолиевая кислота – 1 мг 3 раза в день, комбилипен – 1 таблетка 1 раз в день, в оба глаза раствор Хилопарин-Комод® по 1 капле 3 раза в день) показала свою эффективность при наличии изменений микроциркуляций бульбарной конъюнктивы, а также нарушении суммарной слезопродукции у пациентов обеих групп. **Заключение.** У пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, в период реконвалесценции сохраняются маркеры эндотелиоза (гомоцистеина и цистатина С), что свидетельствует о выраженности эндотелиоза и необходимости назначения симптоматической метаболической терапии.

Ключевые слова: эндотелиоз, гомоцистеин, цистатин С, COVID-19-ассоциированная пневмония, Хилопарин-Комод®

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Для цитирования: Пономарева М.Н., Петров И.М., Калужная Е.Н., Гапон Л.И., Петелина Т.И., Ярославская Е.И. Симптоматическая метаболическая терапия офтальмопатий у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию. The EYE ГЛАЗ. 2021;23(3):19–26. <https://doi.org/10.33791/2222-4408-2021-3-19-26>

Поступила: 21.02.2021

Принята после доработки: 25.07.2021

Опубликована: 30.09.2021

© Пономарева М.Н., Петров И.М., Калужная Е.Н., Гапон Л.И., Петелина Т.И., Ярославская Е.И., 2021.

Symptomatic Metabolic Treatment of Ophthalmopathies in Patients with COVID-19-Associated Pneumonia

Maria N. Ponomareva¹, Ivan M. Petrov¹, Elena N. Kalyuzhnaya^{2,*}, Lyudmila I. Gapon², Tatyana I. Petelina², Elena I. Yaroslavskaya²

¹Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 54, Odesskaya Str., Tyumen, 625023, Russian Federation

²Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111 Melnikayte Str., Tyumen, 625026, Russian Federation

Abstract

Background. The causative agent of the coronavirus infection – SARS-CoV-2 – remains active and causes new cases despite the measures taken around the world. In order to timely detect ophthalmopathies in patients with dyslipidemia who have gone through COVID-19-associated pneumonia, prospective observation during the period of convalescence is advisable, justified and relevant. The assessment of the microcirculation of the bulbar conjunctiva is simple, non-invasive, safe, and allows assessing changes in the entire microcirculatory system of the body. **Purpose.** To study the features of the somatic status, hemodynamics of the bulbar conjunctiva in patients with dyslipidemia who have gone through COVID-19-associated pneumonia, depending on gender, homocysteine and cystatin C indicators during symptomatic therapy. **Methods.** 55 patients (110 eyes) with a documented diagnosis of COVID-19-associated pneumonia with an increased level of homocysteine and cystatin C were prospectively examined 3 months after discharge from the hospital. After consulting with therapist, cardiologist and functional diagnostics doctor, patients were divided into two groups according to gender. **Results.** In both groups, the dependence of the severity of lung damage on age was noted: Spearman's correlation coefficient (r) amounted to $r = 0.4$; $p = 0.017$ and $r = 0.5$; $p = 0.045$, respectively. A direct correlation on the stage of AH was noted in patients of Group 1 ($r = 0.4$; $p = 0.016$), however, in patients of Group 2, this dependence was not found to be significant ($r = 0.2$; $p = 0.367$). There were no statistically significant changes in lipid profile in patients of both groups. The severity of endotheliosis during the period of convalescence in the study groups was confirmed by the average values of homocysteine and cystatin C compared to the reference values (1.4/1.6 and 1.62/1.67 times higher, respectively). A month of symptomatic metabolic treatment (Rosuvastatin, 1 mg of folic acid three times a day, 1 pill of Combilipen once a day, 1 drop of Chiloparin-Komod solution in both eyes 3 times a day) has shown its effectiveness in the course of changes in bulbar conjunctival microcirculation and disturbed total tear secretion in patients of both groups. **Conclusion.** In patients who went through COVID-19-associated pneumonia, markers of endotheliosis (homocysteine and cystatin C) remain during the period of convalescence, which indicates the severity of endotheliosis and the need for symptomatic metabolic treatment.

Key words: endotheliosis, homocysteine, cystatin C, COVID-19-associated pneumonia, Hyloparin-Comod®

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Funding: the authors received no specific for this work.

For citation: Ponomareva M.N., Petrov I.M., Kalyuzhnaya E.N., Gapon L.I., Petelina T.I., Yaroslavskaya E.I. Symptomatic metabolic treatment of ophthalmopathies in patients with COVID-19-associated pneumonia. The EYE GLAZ. 2021; 23(3):19–26. <https://doi.org/10.33791/2222-4408-2021-3-19-26>

Received: 21.02.2021

Accepted: 25.07.2021

Published: 30.09.2021

© Ponomareva M.N., Petrov I.M., Kalyuzhnaya E.N., Gapon L.I., Petelina T.I., Yaroslavskaya E.I., 2021

Введение

Анализ результатов аутопсии и эксперименты *in vitro* показали, что SARS-CoV-2 связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) и поражает непосредственно эндотелиальные клетки, приводя к системной эндотелиальной дисфункции, играет центральную роль в патогенезе респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности [1, 2]. Современные научные работы 2020–2021 гг., посвященные изучению проявлений новой коронавирусной инфекции, отмечают ухудшение показателей артериального регионарного кровотока у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию [3, 4].

Поражение глаз сопровождается наличием жалоб на появление у пациентов ощущения инородного тела, слезотечения, объективно выявляется выраженный хемоз, конъюнктивальная инъекция и субконъюнктивальные геморрагии разной сте-

пени выраженности [2, 5]. С нашей точки зрения, назначение препарата Хилопарин-Комод®, благодаря многочисленным биологическим свойствам гепарина, приводит к улучшению клеточного метаболизма, микроциркуляции и противоотечному действию [6, 7]. Нарушение регионарного кровообращения (микроциркуляции бульбарной конъюнктивы) возникает в результате эндотелиальной дисфункции (ЭД) при усиленном тромбообразовании, адгезии лейкоцитов к эндотелию и вазоспазме [8, 9]. Эндотелий сосудов, с позиции современной науки, – гигантский паракринный орган, способный вырабатывать большое количество важнейших биологически активных веществ (вазодилататоры, антиагреганты, вазоконстрикторы, проагреганты, гепарин, активаторы пламиногена, факторы роста и др.) [10]. Тем самым эндотелий берет на себя такие функции, как барьерная, секреторная, гемостатическая, вазотоническая, и участвует в процессах воспаления и ремоделирования стенки сосудов [8, 9].

Эндотелиоз сопровождается увеличенным либо сниженным содержанием в эндотелии сосудов различных биологически активных веществ. Гемодинамические перегрузки, гипоксии, интоксикации, воспаление приводят к истощению и извращению функции эндотелия, в результате в ответ на обычные стимулы развивается вазоконстрикция, пролиферация элементов сосудистой стенки и тромбообразование [8]. Гомоцистеин – продукт обмена важной серосодержащей незаменимой аминокислоты метионина, который участвует в этом энергетическом процессе, а также в образовании белков [8, 11]. Первые публикации о гомоцистеине появились в 1932 году, и уже в 1960-м доктор Клиффорд Мак Калли первым изучил и показал токсическое действие гомоцистеина при гомоцистинурии – редком генетическом заболевании – и выявил дефицит витаминов группы В, фолиевой кислоты, а также некоторых ферментов у данной категории пациентов [8, 9, 11]. Существует несколько способов нейтрализации избыточного содержания гомоцистеина в организме (процесс ферментации и обязательное наличие витаминов группы В, фолиевой кислоты). Увеличение его референсных значений ведет к повреждению внутренней стенки артерий (интимы), покрытой эндотелием, что в свою очередь способствует отложению холестерина и кальция, образованию атеросклеротической бляшки [8]. Повышение референсного уровня гомоцистеина (10–11 мкмоль/литр) на 5 мкмоль/литр приводит к риску развития атеросклероза на 60% у мужчин и 80% у женщин [9]. Учитывая выраженное токсическое действие гомоцистеина на клетку, в организме существуют специальные механизмы его выведения при участии фолиевой кислоты и витаминов В12, В6. Кроме того, отмечена низкая фильтруемость гомоцистеина почками [9, 12]. Поэтому, с нашей точки зрения, является целесообразным изучение уровня цистатина С (белка, содержащегося в плазме крови и являющегося более точным маркером почечной функции, чем уровень креатинина). Таким образом, изучение показателей гомоцистеина и цистатина С у данной категории пациентов поможет разработать этиотропную терапию, которая должна быть направлена на нормализацию показателей липидограммы с назначением статинов, уменьшение проявлений эндотелиоза (нормализацию показателей гомоцистеина, цистатина С) и воспаления (использование препаратов, обладающих противовоспалительным эффектом) [6].

Цель. Изучить особенности соматического статуса, гемодинамики бульбарной конъюнктивы у пациентов с дислипидемией, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, в зависимости от половой принадлежности, показателей гомоцистеина и цистатина С на фоне симптоматической терапии.

Материалы и методы

Проспективно обследовано 55 пациентов (110 глаз) с документированным диагнозом COVID-19-ассоциированной пневмонии через 3 месяца после выписки из стационара, давших информированное согласие на участие в исследовании, с повышенным уровнем гомоцистеина и цистатина С и нормальными референсными значениями интерлейкинов (IL2, IL6, IL8). Пациенты разделены на две группы по гендерному признаку. В группу 1 вошли 36 мужчин, средний возраст 38 (18–75) лет; в группу 2 – 19 женщин, средний возраст 50 (20–84) лет.

Критерии включения: больные, находившиеся на стационарном лечении с документированным диагнозом «COVID-19-ассоциированная пневмония»; обоих полов; с повышенным уровнем гомоцистеина и цистатина С и нормальными референсными значениями интерлейкинов (IL2, IL6, IL8); 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 (ЗН) в анамнезе, не ассоциированное с COVID-19; наследственная патология органа зрения (сетчатки и ЗН).

Проведено комплексное обследование пациентов терапевтом, кардиологом, врачом функциональной диагностики. Офтальмологическое обследование включало стандартные методы исследования: визометрию, авторефрактометрию, тонометрию, статическую и кинетическую периметрию, биомикроскопию, прямую и обратную офтальмоскопию в условиях медикаментозного мидриаза, осмотр глазного дна с помощью асферичной высокодиоптрийной линзы 90 Д. Микрососуды бульбарной конъюнктивы исследовали при помощи щелевой лампы Slim Lamp SL-45 с использованием CMOS (5 Мр) видеокамеры. В исследуемых группах определяли периваскулярные изменения:

- единичные патологические очаги микрозастоя (ПОМ);
- распространенный отек (РО), единичные геморрагии (ЕГ);
- изменения формы сосудов: уменьшение артериовенозного соотношения более 1/3 (АВС);
- патологическую извитость вен (ПИВ);
- аневризмы в венулах и капиллярах (А);
- наличие зон запустевания (ЗЗ);
- формирование сетчатой структуры (СС);
- внутрисосудистые изменения – Сладж-феномен¹ (СФ).

Для определения состояния суммарной (основной и рефлекторной) слезопродукции проводили пробу Ширмера с использованием полоски фильтровальной бумаги (применяли набор готовых тестовых полосок фирмы Contacare ophthalmics & diagnostics) одновременно на обоих глазах. При этом

¹ Сладж-феномен (от англ. *Sludge* – густая грязь, тина, ил) – форма нарушения микроциркуляции, для которой характерна агрегация эритроцитов в виде монетных столбиков; возникает при повреждении микрососудов или при значительном изменении свойств эритроцитов (инфекции, интоксикации, шоковое легкое, расстройства белковосинтетической функции печени и др.). (Прим. редакции.)

нормой считали результат ≥ 15 мм (у людей старше 60 лет – ≥ 10 мм); легкая степень угнетения слезообразования – 9–14 мм; средняя степень – 4–8 мм; тяжелая – < 4 мм.

Биохимический анализ крови включал изучение липидного спектра, гомоцистеина (референсные величины у женщин – 5–12 мкмоль/л, у мужчин – 5–15 мкмоль/л) и цистатина С (референсные величины составляли 0,57–1,12 мг/л для женщин и 0,60–1,11 мг/л для мужчин). В липидном спектре анализировали следующие показатели: общий холестерин (ОХ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды особо низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды (ТГ). Коэффициент атерогенности (КА) как маркер риска развития сердечно-сосудистых заболеваний рассчитывали по формуле: $КА = (ОХ - ЛПВП)/ЛПВП$.

Симптоматическая метаболическая терапия заключалась в назначении розувастатина (в зависимости от целевых показателей) [13], витаминов регос (фолиевая кислота – 1 мг 3 раза в день, комбилипен – 1 таблетка 1 раз в день), дополнительно в оба глаза инстилляции препарата, обладающего увлажняющим эффектом с противовоспалительным потенциалом (Хилопарин-Комод® капли глазные – по 1 капле 3 раза в день), в течение 1 месяца.

Статистическую обработку результатов при оценке данных лабораторного исследования осуществляли на основании пакета программ Statistics 23.0. Уровни определяемых показателей описывали на основании медианы и интерквартильного размаха (Ме [25%; 75%]). Достоверность различий показателей между группами оценивали непараметрическими методами. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. При выявлении связей между исследуемыми тестами применяли корреляционный анализ по методу Спирмена (r).

Результаты и обсуждение

При анализе показателей соматического статуса пациентов выявлена тенденция к повышению среднего возраста у пациентов группы 2. Кроме того, установлена зависимость тяжести поражения легких в остром периоде заболевания новой коронавирусной инфекцией от возраста: в группе 1 $r = 0,4$, $p = 0,017$; в группе 2 $r = 0,5$, $p = 0,045$. При этом отмечено увеличение среднего показателя гомоцистеина по отношению к референсным значениям (превышение в 1,4 раза у пациентов группы 1 и в 1,6 – у пациентов группы 2). Оценка показателя цистатина С выявила ту же закономерность – повышение по отношению к референсным значениям в группе 1 в 1,62 раза и в группе 2 – в 1,67 раза.

Данные изменения позволяют нам сделать вывод о том, что маркеры эндотелиоза у пациентов с документированным диагнозом COVID-19-ассоциированной пневмонии через 3 месяца после выписки из стационара наблюдаются в обеих группах, практически не зависят от гендер-

ных особенностей, хотя выявлена незначительная тенденция к повышению данных показателей у женщин по отношению к референсным значениям (рис. 1, 2).

Особенности липидемического спектра сыворотки крови в исследуемых группах показали вариации его значений, вызванных компенсацией статинами (табл. 1, 2). Однако прослеживается тенденция более выраженных изменений размаха показателей ТГ у пациентов группы 1, несмотря на компенсацию статинами у части (33,3%) пациентов. Средние значения показателей липидного спектра, представленные в табл. 1 и 2, находятся в пределах целевых уровней (согласно Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий 2020).

Среди полученных данных у пациентов обеих групп выраженных изменений показателей липидограммы не наблюдается, наиболее выраженные вариации относятся к показателям ОХС и ЛПНП, которые находятся на верхней границе целевых уровней [12].

В ходе анализа зависимости соматического статуса от тяжести поражения легких в остром периоде заболевания новой коронавирусной инфекцией выявлена прямая корреляция со стадией артериальной гипертензии (АГ) у мужчин: $r = 0,4$, $p = 0,016$, в то время как у женщин данная связь не прослеживается: $r = 0,2$, $p = 0,367$. С учетом наличия соматической полиморбидности отмечено преобладание АГ на 14% у пациентов группы 2 по сравнению с пациентами группы 1 (рис. 3, 4). При этом у пациентов обеих групп чаще встречается вторая и третья стадия заболевания (78,6 и 80% соответственно).

Наиболее высокие показатели гомоцистеина относительно референсных значений выявлены у пациентов группы 2 с отсутствием АГ (рис. 5). Согласно корреляционному анализу Спирмена показатели соматической полиморбидности и гендерных особенностей выявили достоверную заметную зависимость ($r = 0,66$, $p = 0,002$) показателя цистатина С от пола и наличия АГ (высокие показатели ЦС относительно референсных значений у женщин с наличием АГ), что является, с нашей точки зрения, предиктором развития патологии почек. Выявленные особенности зависимости показателей маркеров эндотелиоза от АГ и половой принадлежности подлежат дальнейшему проспективному изучению в отношении клинического проявления эндотелиальной дисфункции у пациентов с дислипидемией, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию.

При оценке состояния микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы у пациентов при первичном обращении были выявлены нарушения архитектоники МЦР: наличие периваскулярных изменений, изменений формы сосудов и внутрисосудистые изменения (рис. 6, 7). На фоне проводимой в течение 1 месяца терапии отмечена положительная динамика в обеих группах, заключающаяся в уменьшении паравазальных измене-

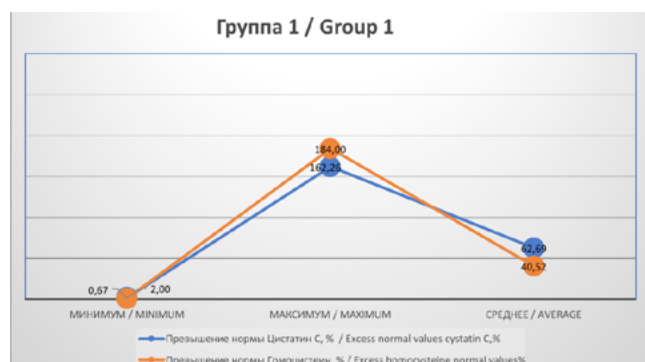


Рис. 1. Размах показателей маркеров эндотелиоза цистатина С и гомоцистеина у пациентов группы 1

Fig. 1. The range of values of cystatin C and homocysteine endotheliosis markers in patients of Group 1

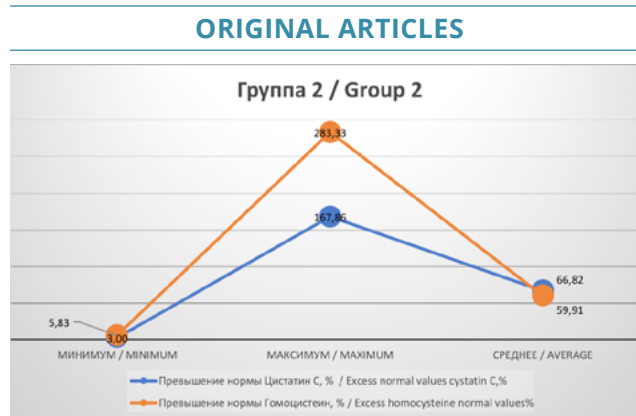


Рис. 2. Размах показателей маркеров эндотелиоза цистатина С и гомоцистеина у пациентов группы 2

Fig. 2. The range of values of cystatin C and homocysteine endotheliosis markers in patients of Group 2

Таблица 1. Особенности липидемического спектра сыворотки крови у пациентов группы 1

Table 1. Features of the lipidemic spectrum of blood serum in patients of Group 1

Показатель Parameter	Минимум Minimum	Максимум Maximum	Среднее Average	Среднекв. отклонение Rms deviation
ОХС/TC	2,58	7,87	5,18	1,4
ЛПВП/HDL	0,94	2,56	1,34	0,31
ЛПНП/LDL	1,32	5,25	3,17	1,11
ЛПОНП/VLDL	0,25	2,41	0,63	0,41
ТГ/TG	0,55	5,3	1,4	0,89
КА/AC	1,30	5,48	2,95	1,10

Таблица 2. Особенности липидемического спектра сыворотки крови у пациентов 2 группы

Table 2. Features of the lipidemic spectrum of blood serum in patients of Group 2

Показатель Parameter	Минимум Minimum	Максимум Maximum	Среднее Average	Среднекв. отклонение Rms deviation
ОХС/TC	3,48	7,15	5,03	1,07
ЛПВП/HDL	0,78	1,85	1,34	0,28
ЛПНП/LDL	1,65	4,73	3	0,97
ЛПОНП/VLDL	0,26	0,88	0,52	0,17
ТГ/TG	0,36	1,78	1,09	0,4
КА/AC	1,79	4,14	2,82	0,77

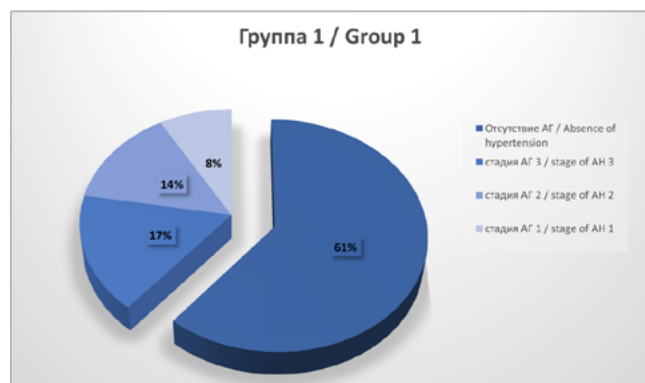


Рис. 3. Структура АГ в группе 1

Fig. 3. The structure of hypertension in Group 1

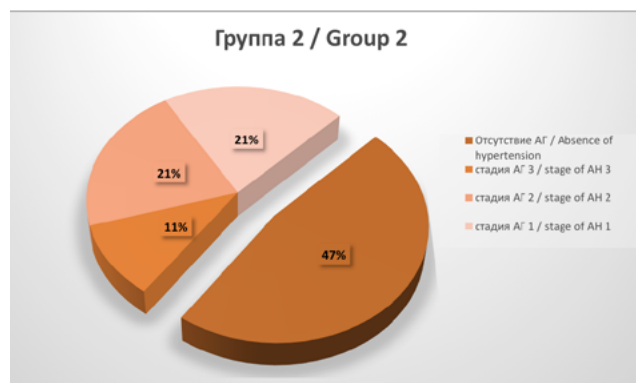


Рис. 4. Структура АГ в группе 2

Fig. 4. The structure of hypertension in Group 2

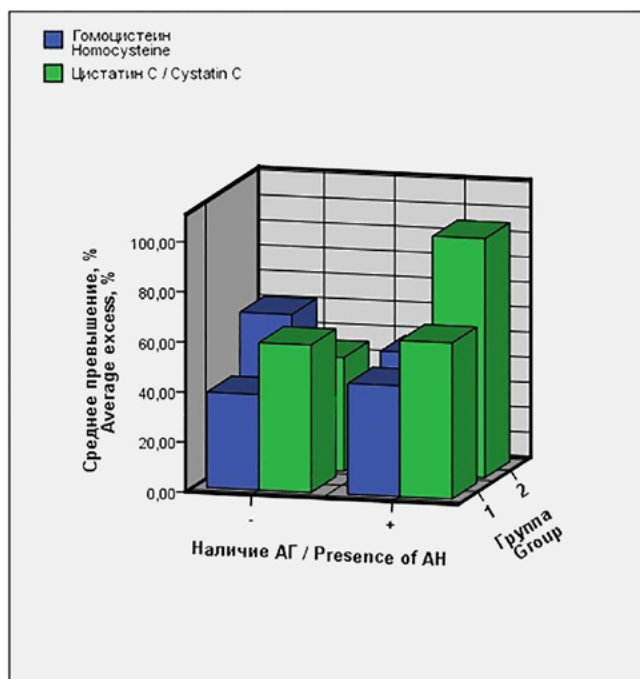


Рис. 5. Зависимость показателей гомоцистеина и цистатина С от АГ и пола

Fig. 5. Dependence of homocysteine and cystatin C on AH and gender

ний (РО, ПОМ и ЕГ – $p < 0,05$), и тенденция к уменьшению внутрисосудистых изменений (СФ).

По результатам проведенной пробы Ширмера у пациентов исследуемых групп тяжелую недостаточность суммарной слезопродукции наблюдали в 55,6 и 57,9%, выраженную – в 13,9 и 15,8%, незначительную – в 13,9 и 15,8% соответственно, отсутствовали нарушения в 16,6 и 10,5% соответственно. После проведения симптоматической метаболической терапии отмечена положительная динамика: в обеих группах тяжелой недостаточности суммарной слезопродукции не выявлено, наблюдали выраженную недостаточность в 36,1 и 36,8%, незначительную – в 44,4 и 50%, и отсутствовали нарушения слезопродукции в 19,5 и 13,2% соответственно.

Выводы

1. Установлена зависимость тяжести поражения легких в остром периоде заболевания новой коронавирусной инфекцией от возраста в обеих группах ($r = 0,4$, $p = 0,017$ и $r = 0,5$, $p = 0,045$ соответственно), а также прямая корреляционная связь со стадией АГ у мужчин: $r = 0,4$, $p = 0,016$.

2. Не выявили выраженных изменений показателей липидограммы у пациентов обеих групп.

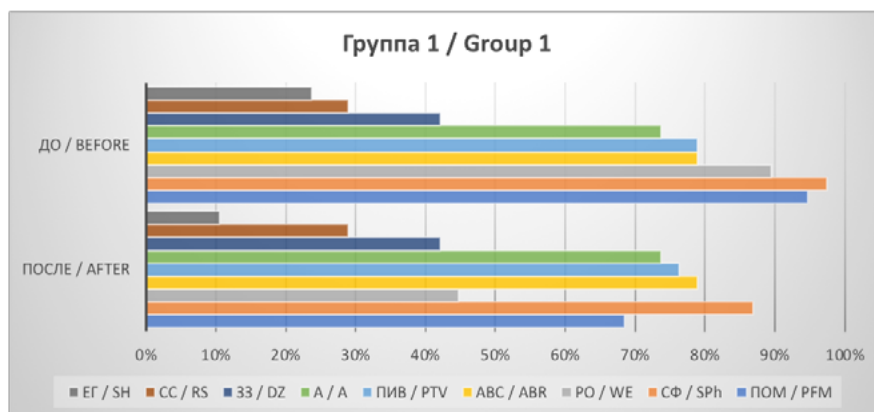


Рис. 6. Состояния микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы у пациентов группы 1

Fig. 6. Conditions of the microcirculatory bed of the bulbar conjunctiva in patients of Group 1

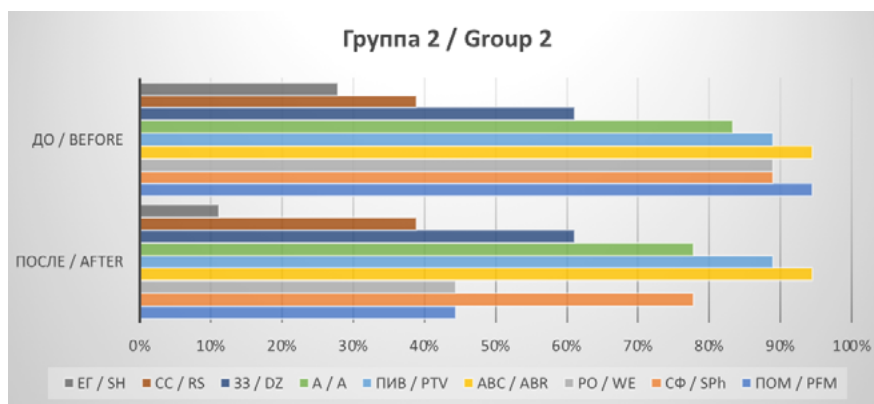


Рис. 7. Состояние микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы у пациентов группы 2

Fig. 7. Conditions of the microcirculatory bed of the bulbar conjunctiva in patients of Group 2

3. Отмечено увеличение средних показателей гомоцистеина и цистатина С по отношению к референсным значениям (в 1,4/1,6 и 1,62/1,67 раза соответственно), что свидетельствует о выраженности эндотелиоза в период реконвалесценции у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию.

4. На фоне симптоматической метаболической терапии (розувастатин, фолиевая кислота – 1 мг 3 раза в день, комбилипен – 1 таблетка 1 раз в день, в оба глаза раствор Хилопарин-Комод® по 1 капле 3 раза в день в течение 1 месяца) происходит уменьшение нарушений микроциркуляций бульбарной конъюнктивы – паравазальных изменений (РО, ПОМ и ЕГ – $p < 0,05$), отмечается тенденция к уменьшению внутрисосудистых изменений (СФ), а также положительная динамика по оценке суммарной слезопродукции у пациентов обеих групп.

Литература

1. Chen L., Liu M., Zhang Z. et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. Br. J. Ophthalmol. 2020;104(6):748–751. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316304>
2. Калюжная Е.Н., Пономарева М.Н., Петров И.М., Наймушина А.Г., Гапон Л.И. и др. Офтальмологические изменения у пациентов, перенесших COVID-19 ассоциированную пневмонию. Медицинская наука и образование Урала. 2020;21:4(102):117–121.
3. Chen L., Deng C., Chen X., Zhang X., Chen B. et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study. MedRxIV. 2020. <https://doi.org/10.1111/aos.14472>
4. Илларионова А.Р., Потапова О.М., Косарева О.А., Кузнецова Ю.Р. Частота ретинальных изменений у пациентов, перенесших заболевание COVID-19: наблюдательное исследование. Сеченовский вестник. 2020;11(2):40–49. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.40-49>
5. Ахметшин Р.Ф., Ризванов А.А., Булгар С.Н., Камалов З.Г., Гайнутдинова Р.Ф., Усов В.А. Коронавирусная инфекция и офтальмология. Казанский мед. ж. 2020;3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/koronavirusnaya-infektsiya-i-oftalmologiya> (дата обращения: 21.04.2021).
6. Егоров Е.А., Романова Т.Б., Кац Д.В., Бордашевская Л.С., Олейник А.И. и др. Применение раствора Хилопарин-Комод® в офтальмологической практике (пилотное исследование). Клиническое исследование. 2014;14:4:1–6.
7. Ткаченко Н.В., Астахов С.Ю. Опыт применения «Хилопарина» в клинической практике. Офтальмологические ведомости. 2014; VII:4:53–62.
8. Мирошниченко И.И., Птицына С.Н., Кузнецова Н.Н., Калмыков Ю.М. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека «РМЖ» Кардиология. 2009;4:224–228.
9. Руднева Л.Ф., Коновалова Н.А., Коновалова О.С., Пономарева М.Н., Пономарева Е.Ю. К вопросу патогенеза первичной открытоугольной глаукомы и ишемической нейрооптикопатии на фоне полиморбидности у лиц пожилого и старческого возраста. Медицинская наука и образование Урала. 2015;16:2–1(82):174–178.
10. Билецкий С.В., Билецкий С.С. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы. Внутренняя медицина. 2008;2(8): 36–41.
11. Gibson J.B., Carson N.A., Neill D.W. Pathological findings in homocystinuria. Journal of Clinical Pathology. 1964;17:427–437. <https://doi.org/10.1136/jcp.17.4.427>

ORIGINAL ARTICLES

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в работу. Концепция, дизайн исследования – М.Н. Пономарева. Осмотр пациентов, сбор и обработка материала – Е.Н. Калюжная, Т.И. Петелина, Е.И. Ярославская. Написание текста, подготовка иллюстраций – М.Н. Пономарева, Е.Н. Калюжная. Научное редактирование – М.Н. Пономарева, И.М. Петров, Л.И. Гапон. Оформление библиографии – Л.И. Гапон.

Authors' contributions: the authors contributed equally to this work.

Concept, research design – M.N. Ponomareva.
Examination of patients, collection and processing of material – E.N. Kalyuzhnaya, T.I. Petelina, E.I. Yaroslavskaya.
Text writing, preparation of illustrations – M.N. Ponomareva, E.N. Kalyuzhnaya.
Scientific editing – M.N. Ponomareva, I.M. Petrov, L.I. Gapon.
Bibliography design – L.I. Gapon.

References

1. Chen L., Liu M., Zhang Z. et al. Ocular manifestations of a hospitalized patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. Br. J. Ophthalmol. 2020;104(6):748–751. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316304>
2. Kalyuzhnaya E.N., Ponomareva M.N., Petrov I.M., Naymushina A.G., Gapon L.I. et al. Ophthalmic changes in patients who have undergone COVID-19 associated pneumonia. Medical science and education of the Urals. 2020;21:4(102):117–121 (In Russ).
3. Chen L., Deng C., Chen X., Zhang X., Chen B. et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study. MedRxIV. 2020. <https://doi.org/10.1111/aos.14472>
4. Illarionova A.R., Potapova O.M., Kosareva O.A., Kuznetsova Yu.R. The incidence of retinal changes in COVID-19 survivors: an observational study. Sechenov Bulletin. 2020;11(2):40–49 (In Russ). <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.40-49>
5. Akhmetshin R.F., Rizvanov A.A., Bulgar S.N., Kamalov Z.G., Gainutdinova R.F., Usov V. A. Coronavirus infection and ophthalmology. Kazan Med. zh. 2020; 3 (In Russ). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/koronavirusnaya-infektsiya-i-oftalmologiya> (date of access: 21.04.2021).
6. Egorov E.A., Romanova T.B., Katz D.V., Bordashevskaya L.S., Oleinik A.I. et al. Application of Hiloparin-Komod® solution in ophthalmic practice (pilot study). Clinical Research. 2014;14:4:1–6 (In Russ).
7. Tkachenko N.V., Astakhov S.Yu. Experience of using “Hiloparin” in clinical practice. Ophthalmologicheskie vedomosti. 2014;VII:4:53–62 (In Russ).
8. Miroshnichenko I.I., Ptitsyna S.N., Kuznetsova N.N., Kalmykov Yu.M. Homocysteine is a predictor of pathological changes in the human body “BC” Cardiology. 2009;4:224–228 (In Russ).
9. Rudneva L.F., Konovalova N.A., Konovalova O.S., Ponomareva M.N., Ponomareva E.Yu. On the pathogenesis of primary open-angle glaucoma and ischemic neuroopticopathy against the background of polymorbidity in elderly and senile patients. Medical Science and Education of the Urals. 2015;16:2–1(82):174–178 (In Russ).
10. Biletskiy S.V., Biletskiy S.S. Endothelial dysfunction and pathology of the cardiovascular system. Internal Medicine. 2008;2(8):36–41 (In Russ).
11. Gibson J.B., Carson N.A., Neill D.W. Pathological findings in homocystinuria. Journal of Clinical Pathology. 1964;17:427–437. <https://doi.org/10.1136/jcp.17.4.427>

12. Rosenblatt DS, Whitehead VM. Cobalamin and folate deficiency: acquired and hereditary disorders in children. *Semin Hematol.* 1999;36(1):19–34. PMID: 9930566.
13. 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.

Информация об авторах

Пономарева Мария Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургических болезней с курсами эндоскопии и офтальмологии Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России.

Петров Иван. Михайлович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой медицинской информатики и биологической физики с сетевой секцией биоэтики ЮНЕСКО ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России.

Калужная Елена Николаевна*, аспирант кафедры хирургических болезней с курсами эндоскопии и офтальмологии Института непрерывного профессионального развития; лаборант-исследователь отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии (НОКК) филиала Томского НИМЦ РАН «Тюменский кардиологический научный центр»; e-mail: elena.kalujnaya@yandex.ru

Гапон Людмила Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий научным отделом клинической кардиологии филиала Томского НИМЦ РАН «Тюменский кардиологический научный центр».

Петелина Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии (НОКК), заведующая лабораторией клинко-диагностических и молекулярно-генетических исследований НОКК, заместитель директора по научной работе филиала Томского НИМЦ РАН «Тюменский кардиологический научный центр».

Ярославская Елена Ильинична, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования (ЛИД НОИМИ), заведующий ЛИД НОИМИ филиала Томского НИМЦ РАН «Тюменский кардиологический научный центр».

12. Rosenblatt D.S., Whitehead V.M. Cobalamin and folate deficiency: acquired and hereditary disorders in children. *Semin Hematol.* 1999;36(1):19–34. PMID: 9930566.

13. Ponomareva M.N., Klyashev S.M., Klyasheva Yu.M., Castro Morales K.A. Diagnostics and treatment of ophthalmopathies in dyslipidemia in the elderly. Tyumen: RIC "Ivex", 2020:288 (In Russ).

Information about the authors

Maria N. Ponomareva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases with courses of Endoscopy and Ophthalmology of the Institute of Continuous Professional Development of the Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia.

Ivan M. Petrov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Medical Informatics and Biological Physics with the UNESCO Bioethics Network Section of the Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia.

Elena N. Kalyuzhnaya*, post-graduate student of the Department of Surgical Diseases with courses in Endoscopy and Ophthalmology of the Institute of Continuous Professional Development; laboratory assistant-researcher of the department of arterial hypertension and coronary insufficiency of the scientific department of clinical cardiology of the Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; e-mail: elena.kalujnaya@yandex.ru

Lyudmila I. Gapon, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Scientific Department of Clinical Cardiology of the Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

Tatyana I. Petelina, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency of the Scientific Department of Clinical Cardiology (SDCC), Head of the Laboratory of Clinical Diagnostic and Molecular-Genetic Research SDCC, Deputy Director for Scientific Work of the Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

Elena I. Yaroslavskaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Instrumental Diagnostics of the Scientific Department of Instrumental Research Methods (LID SDIRM), Head of the LID SDIRM of the Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.