

УДК 615.065:615.03:616.9
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-78-90>



Оригинальная статья | Original article



Динамика проявлений постковидного синдрома и показателей бульбарной капилляроскопии у пациентки, перенесшей в легкой форме COVID-19, на фоне проводимой фармакотерапии

В.В. Архипов^{1,2,✉}, Т.С. Хейло², Е.Г. Гладышева^{2,3}, Ю.А. Данилогорская^{2,3}, М.Р. Джаватханова³, С.В. Снытко², И.В. Саморукова², М.В. Журавлева^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Общество с ограниченной ответственностью «Центр терапевтической офтальмологии», Кржижановского ул., д. 18, корп. 2, Москва, 117218, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Архипов Владимир Владимирович arkhipov@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Значимую роль в развитии постковидного синдрома, вызванного SARS-CoV-2, имеют нарушения процессов микроциркуляции. Однако данных об исследованиях по оценке динамики параметров микроциркуляции под влиянием фармакотерапии у пациентов с постковидным синдромом на момент подготовки статьи не было обнаружено. На сегодня в Российской Федерации отсутствуют единые рекомендации по лечению постковидного синдрома.

Цель работы: анализ динамики клинических проявлений постковидного синдрома и показателей бульбарной капилляроскопии на фоне фармакотерапии у молодой пациентки после перенесенного в легкой форме COVID-19.

Материалы и методы: анализ клинического случая пациентки, наблюдавшейся в Центре терапевтической офтальмологии в период с февраля по сентябрь 2021 г. Выполнен сравнительный анализ качественных и количественных показателей микроциркуляции, полученных методом бульбарной капилляроскопии у пациентки с постковидным синдромом до и после проведения фармакотерапии.

Результаты: представлено клиническое наблюдение пациентки 23 лет с постковидным синдромом, проявляющимся преимущественно психоневрологическими симптомами, у которой было обнаружено нарушение показателей микроциркуляции при проведении бульбарной капилляроскопии. Пациентке проведен курс лечения мельдонием, этилметилгидроксипиридинсукцинатом и меглюмина натрия сукцинатом.

Выводы: на фоне предложенной фармакотерапии наблюдали значительное улучшение состояния пациентки (регресс психоневрологической симптоматики) одновременно с положительной динамикой морфофункциональных показателей бульбарной капилляроскопии, что свидетельствует об улучшении процессов микроциркуляции и подтверждает их роль в патогенезе постковидного синдрома. Полученные данные позволяют предположить, что клиническая картина постковидного синдрома непосредственно

© В.В. Архипов, Т.С. Хейло, Е.Г. Гладышева, Ю.А. Данилогорская, М.Р. Джаватханова, С.В. Снытко, И.В. Саморукова, М.В. Журавлева, 2022

связана с выраженностью нарушений в микроциркуляторном звене кровообращения различных органов и тканей, а методика бульбарной капилляроскопии может быть использована для диагностики и оценки тяжести течения данного синдрома, а также в качестве метода оценки эффективности и безопасности фармакотерапии.

Ключевые слова: COVID-19; постковидный синдром; SARS-CoV-2; бульбарная капилляроскопия; микроциркуляция; фармакотерапия

Для цитирования: Архипов В.В., Хейло Т.С., Гладышева Е.Г., Данилогорская Ю.А., Джаватханова М.Р., Снытко С.В., Саморукова И.В., Журавлева М.В. Динамика проявлений постковидного синдрома и показателей бульбарной капилляроскопии у пациентки, перенесшей в легкой форме COVID-19, на фоне проводимой фармакотерапии. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(1):78–90. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-78-90>

Changes in Post-COVID Syndrome Manifestations and Bulbar Conjunctival Angioscopy Results in a Patient Undergoing Treatment after Mild COVID-19

V.V. Arkhipov^{1,2,✉}, T.S. Kheilo², E.G. Gladysheva^{2,3}, Yu.A. Danilogorskaya^{2,3}, M.R. Dzhavatkhanova³, S.V. Snytko², I.V. Samorukova², M.V. Zhuravleva^{1,3}

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² Centre of Therapeutic Ophthalmology, 18/2 Krzhizhanovsky St., Moscow 117218, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Vladimir V. Arkhipov** arkhipov@expmed.ru

ABSTRACT

Microcirculation dysfunction plays a significant role in the development of post-COVID syndrome caused by SARS-CoV-2. However, there have been no studies on changes in microcirculation parameters during pharmacotherapy in patients with post-COVID syndrome. To date, there are no consensus recommendations for the treatment of post-COVID syndrome in the Russian Federation.

The aim of the study was to analyse the pattern of clinical manifestations of post-COVID syndrome and bulbar conjunctival angioscopy (BCA) results in a young patient undergoing treatment after mild COVID-19.

Materials and methods: analysis of the clinical case of a patient who was followed up at the Therapeutic Ophthalmology Centre between February and September 2021. BCA was performed in a patient with post-COVID syndrome to compare quantitative and qualitative microcirculation parameters before and after the treatment.

Results: the paper summarises clinical observation data on a 23-year-old female patient with post-COVID syndrome with mainly neuropsychiatric manifestations and a microcirculation dysfunction as determined by BCA. The patient received pharmacotherapy with meldonium, ethylmethylhydroxypyridine succinate, and meglumine sodium succinate.

Conclusions: the prescribed pharmacotherapy led to a significant improvement in the patient's condition (regression in neuropsychiatric symptoms) with simultaneous improvement of morphological and functional parameters assessed by BCA, which indicates an improvement in microcirculation processes and supports their role in post-COVID syndrome development. The obtained data suggest that the clinical picture of post-COVID syndrome is directly related to the severity of microcirculation dysfunction in various organs and tissues, and that BCA can be used for diagnosis and assessment of the syndrome's severity, as well as for assessment of the treatment's efficacy and safety.

Key words: COVID-19; post-COVID syndrome; SARS-CoV-2; bulbar conjunctival angioscopy; microcirculation; pharmacotherapy

For citation: Arkhipov V.V., Kheilo T.S., Gladysheva E.G., Danilogorskaya Yu.A., Dzhavatkhanova M.R., Snytko S.V., Samorukova I.V., Zhuravleva M.V. Changes in post-COVID syndrome manifestations and bulbar conjunctival angioscopy results in a patient undergoing treatment after mild COVID-19. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(1):78–90. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-78-90>

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) в настоящее время рассматривается как полиорганное заболевание, течение которого может варьировать от бессимптомного до крайне тяжелого [1]. К полиорганному поражению при COVID-19 приводят специфическое вирусное и вызванное цитокиновым штормом (а в более поздние сроки – возможно, и аутоиммунное) повреждение эндотелия, получившее название SARS-CoV-2-ассоциированный эндотелиит, и синдром гиперкоагуляции. Эти процессы являются основой характерной для COVID-19 микроангиопатии, преимущественно легких, реже – других органов (миокарда, головного мозга и др.)¹.

Большинство людей, инфицированных SARS-CoV-2, полностью выздоравливают в течение нескольких недель. Однако у значительного числа пациентов разного возраста наблюдаются длительные последствия этого заболевания [2]. В сентябре 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) был предложен термин “PostCOVID-19 condition”, внесенный затем в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). В русскоязычной литературе более употребителен термин «постковидный синдром». Экспертами ВОЗ предложено считать постковидным синдромом состояние, возникающее у пациентов с возможной или подтвержденной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, отдельные симптомы которой сохраняются через 3 мес. после начала острого COVID-19, продолжают не менее 2 мес. и не могут быть объяснены альтернативными причинами². Наиболее общими для постковидного синдрома являются слабость, одышка, когнитивные и другие расстройства, которые нарушают обычную ежедневную активность пациентов. Симптомы могут впервые возникать после выздоровления

от COVID-19 или быть продолжением симптомов, возникших во время острой фазы заболевания. Четких критериев постановки этого диагноза в документе предложено не было. Для устранения симптомов может потребоваться несколько месяцев – даже для лиц, у которых в острой фазе заболевание COVID-19 протекало в легкой форме и госпитализация не потребовалась [3].

Согласно данным ВОЗ, представленным 6 октября 2021 г., 10–20% пациентов, перенесших COVID-19, продолжают испытывать симптомы нарушений со стороны различных органов и систем в течение многих недель и месяцев³. В то же время опубликованные 13 октября 2021 г. результаты метаанализа 57 краткосрочных и долгосрочных исследований, в которые было включено более 250 000 пациентов, перенесших COVID-19, показали, что доля таких пациентов гораздо выше, и их количество достигает 54% [4].

Таким образом, пациенты с постковидным синдромом после перенесенной SARS-CoV-2 инфекции представляют собой многочисленную группу, и для их лечения требуется междисциплинарный подход.

На данный момент в научной литературе очень мало информации о стойких симптомах у пациентов, находившихся под наблюдением в амбулаторных условиях после COVID-19, перенесенного в легкой форме [5]. Хотя точная этиология постковидного синдрома все еще не ясна, по-видимому, она вторична по отношению к эндотелиопатии, гипоксемическим повреждениям, реакциям антиген-антитело или aberrantному иммунному ответу [6]. В исследовании, проведенном в 2021 г. [7], показано наличие стойкой эндотелиальной дисфункции у пациентов с постковидным синдромом. Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) подчеркнуло

¹ Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 от 14.10.2021. <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf>

² A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. WHO; 2021. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1

³ Там же.

необходимость клинической оценки функции эндотелия у пациентов после острого COVID-19 для мониторинга и раннего выявления долгосрочных исходов сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Представлены результаты ряда работ по исследованию микроциркуляторного русла с использованием различных неинвазивных методов *in vivo*, в которых отмечено нарушение микроциркуляции у пациентов в острой фазе COVID-19 [9–12]. Однако подобные исследования среди пациентов, перенесших это заболевание, единичны [12, 13].

При исследовании микроциркуляторного русла с помощью видеокапилляроскопии ногтевого ложа у 54 пациентов после перенесенной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, обследованных в амбулаторных условиях (через 1,5–2 мес. от появления первых симптомов), были выявлены патологические изменения капиллярного русла в виде расширенных капилляров, извилистых капилляров и низкой плотности капиллярной сети с пустыми кожными сосочками [12]. По данным В.П. Золотницкой и соавт. [14] при проведении перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у всех пациентов в постковидном периоде выявлены нарушения микроциркуляции в легких.

Исследование микроциркуляции неинвазивным методом бульбарной капилляроскопии (БК) позволяет проводить детальную оценку всех звеньев микроциркуляторного русла [15]. Большинство исследователей считают, что изменения в микрососудистом русле конъюнктивы глазного яблока достаточно объективно отражают состояние в микроциркуляторном звене кровообращения во всем организме [15, 16]. БК в режиме онлайн позволяет выявлять снижение кровотока в микрососудах конъюнктивы, приводящее к нарушению обменных процессов и гипоксии тканей, оценивать *in vivo* систему гемостаза, а также эффективность воздействия медикаментозных средств на микроциркуляцию у пациентов с различными заболеваниями.

Цель работы — анализ динамики проявлений постковидного синдрома у молодой пациентки после перенесенного в легкой форме COVID-19 и оценка выраженности изменений показателей бульбарной капилляроскопии на фоне фармако-терапии.

Задачи:

1) провести анализ клинического течения постковидного синдрома у пациентки после перенесенного в легкой форме COVID-19;

2) на конкретном клиническом примере оценить динамику изменений в микроциркуляторном русле методом бульбарной капилляроскопии на фоне фармако-терапии постковидного синдрома.

Материалы и методы

Проведен анализ клинического случая пациентки, получавшей медицинскую помощь в амбулаторных условиях, наблюдавшейся в ООО «Центр терапевтической офтальмологии» (далее — ЦТО) в период с февраля по сентябрь 2021 г. На основании полученных данных выполнен сравнительный анализ качественных и количественных показателей микроциркуляторного русла, полученных методом БК у пациентки с постковидным синдромом до и после проведенной фармако-терапии.

Методика проведения бульбарной капилляроскопии. БК осуществлялась при помощи капилляроскопа офтальмологического «ОКО» (ООО «Гигатек — инженерные системы», Россия) [17], оснащенного специальной оптической системой и камерой, обеспечивающей бесконтактную съемку капилляров, артериол и венул с возможностью оценивать как количественные, так и качественные показатели микроциркуляции.

К преимуществам исследования микроциркуляции с помощью капилляроскопа относятся быстрота проведения исследования (15 с), бесконтактность, получение не только фото (с 200-кратным увеличением), но и видеоизображения (скорость видеосъемки 100 кадров/с), компьютерная обработка данных с получением заключения сразу же после проведения исследования. Исследование проводили на обоих глазах в динамике во время индивидуально подобранной фармако-терапии.

Оценивали следующие количественные показатели микроциркуляции: диаметр артериол (ДА, мм) и венул (ДВ, мм), скорость кровотока в артериолах (СкА, мкм/с) и венулах (СкВ, мкм/с). Для оценки качественных показателей были выбраны: наличие эритроцитарных агрегатов (сладжей), стазов, наличие на лимбе аваскулярных зон, наличие шунтов между артериолами и венулами (А–В-шунты), обеспечивающих прохождение крови, минуя капилляры (синдром обкрадывания), а также наличие компенсаторных сосудов, параллельных лимбу. Все наблюдаемые изменения оценивали в баллах, по В.И. Козлову [15]. Нормальное состояние микрососудов принимали за «0», слабо выраженные отклонения — «1», сильно выраженные — «2».

Клинический случай

Пациентка П.⁴, 23 года, обратилась в ЦТО 5 февраля 2021 г. с жалобами на снижение остроты зрения, эпизоды «затуманивания» зрения, снижение обоняния, сложности в концентрации внимания, ухудшение памяти, головные боли, лабильность настроения, плаксивость, общую слабость и утомляемость, повышенное выпадение волос.

В начале октября 2020 г. внезапно полностью исчезло обоняние, появилась общая слабость, утомляемость, температура не повышалась. Кашель и одышка не возникали. Продолжала работать медсестрой в отделении больницы для лечения пациентов с COVID-19 и учиться в университете (дистанционно). Лекарственных препаратов не принимала. Через три-четыре недели после начала заболевания отметила ухудшение состояния: усиленное выпадение волос, эпизоды появления «тумана» в глазах, снижение концентрации внимания, памяти, лабильность настроения, головные боли умеренной интенсивности, сохранялась общая слабость и утомляемость.

В анализе крови от 27 октября 2020 г. было выявлено наличие антител класса IgG к вирусу SARS-CoV-2 – 236,0 ОЕ/мл. Несмотря на это, к врачам не обращалась, никаких лекарственных препаратов по-прежнему не принимала. Через 4 мес. от начала заболевания частично вернулось обоняние, однако только на сильные запахи, остальные симптомы сохранялись без динамики. Обратилась в ЦТО по поводу нарушения зрения.

В анамнезе: миопия средней степени, два года назад перенесла лазерную коррекцию близорукости; в 20-летнем возрасте диагностирован аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз.

Осмотр офтальмолога (5 февраля 2021 г.): визометрия: Visus OU 1.0. Внутриглазное давление (пневмотонометрия): OD = 13 мм рт. ст., OS = 12 мм рт. ст. Поле зрения (статическая компьютерная пороговая периметрия, аппарат «Периком») – OU единичные относительные скотомы, расширение слепого пятна.

Передний отдел (OU): конъюнктивa спокойна, слезная пленка цельная. Роговица прозрачная, сферичная, блестящая, передняя камера: 3 мм, равномерная, влага прозрачная. Радужка структурная, рисунок сохранен. Зрачок круглый, 3 мм, реакция на свет живая. Хрусталик прозрачный. Стекловидное тело: нитчатая деструкция. Глазное дно (OU) (непрямая контактная

офтальмоскопия с линзой Гольдмана; тропикамид раствор 1% трехкратно, под местной анестезией – инокаин раствор 0,4%): диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, деколорация височных половин, отек и гиперемия внутренних сегментов, тенденция сдвига сосудистого пучка в носовую сторону, артериовенозное соотношение – 1/3, артерии выпрямлены, вены умеренно расширены, неравномерного калибра. Макулярная область в норме, рефлекс сохранен.

Пациентке проведена оценка кровотока в артериолах и венулах бульбарной конъюнктивы и лимба на обоих глазах на капилляроскопе офтальмологическом «ОКО», которая выявила следующие отклонения: снижение скорости кровотока как по артериолам, так и по венулам, увеличение диаметра венул с обеих сторон, наличие сладжей эритроцитов, артериоло-венулярных шунтов в паралимбальной зоне, свидетельствующих о синдроме обкрадывания, наличие патологической штопорообразной извитости венул; снижение плотности капиллярной сети со значительным количеством аваскулярных участков на лимбе, отражающих ишемию этой зоны, и наличие компенсаторных сосудов, параллельных лимбу (табл. 1, рис. 1А, 2А).

Осмотр терапевта (5 февраля 2021 г.): кожные покровы чистые, лимфоузлы не увеличены, артериальное давление 110/80 мм рт. ст. Пульс 68 уд. в мин. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено.

Осмотр невролога (5 февраля 2021 г.): жалобы на общую слабость, повышенную утомляемость, снижение обоняния, частые головные боли разлитого характера (выраженностью до 5–6 баллов по визуально-аналоговой шкале), сложности в концентрации внимания (трудно усваивается материал при подготовке к сессии), снижение памяти, лабильность настроения, плохой сон, выпадение волос.

Неврологический статус: сознание не изменено. Менингеальных знаков нет. Черепномозговые нервы: зрачки равные, обоняние снижено (снижение порога распознавания запахов при исследовании по методике И.М. Киселевского), фото-реакция – сохранена, глазодвигательных расстройств нет, лицо симметрично, нарушений слуха не выявлено, нистагм установочный мелкоамплитудный при взгляде в стороны, глотает, фонировать, язык – по средней линии. Парезов нет, сухожильные рефлексы с рук – средней

⁴ Получено информированное согласие от пациента на публикацию данных в медицинском издании.

Таблица 1. Динамика показателей бульбарной капилляроскопии у пациентки с постковидным синдромом до и после курса лечения

Table 1. Comparison of bulbar conjunctival angioscopy results in the patient with post-COVID syndrome before and after the treatment

Показатель <i>Parameter</i>	До лечения (первый осмотр) <i>Before treatment (first examination)</i>		После лечения (через 1,5 мес. после первого осмотра) <i>After treatment (1.5 months after the first examination)</i>		Через 7 мес. после первого осмотра <i>7 months after the first examination</i>		Референсное зна- чение для пациен- тов до 45 лет <i>Reference value for patients under 45 years</i>
	OD	OS	OD	OS	OD	OS	
Диаметр артериолы, мкм <i>Arteriole diameter, μm</i>	9	8	9	8	8	8	3–10
Диаметр вены, мкм <i>Venule diameter, μm</i>	26	25	25	24	23	23	9–24
Скорость кровотока по артериоле, мкм/с <i>Arteriole blood flow velocity, μm/s</i>	405	413	588	590	612	595	600–800
Скорость кровотока по вене, мкм/с <i>Venule blood flow velocity, μm/s</i>	310	305	522	529	515	506	400–600
Сладжирование, степень <i>Sludging, degree</i>	2	2	1,5	1,5	1	1	0–1
Наличие стазов, степень <i>Blood stasis, degree</i>	0	0	0	0	0	0	0
Компенсаторные сосуды пара- лимбальной зоны, степень <i>Compensatory vessels in the paralimbal area, degree</i>	1	1	2	2	2	2	0
А-В шунты зоны лимба, степень <i>A-B shunts in the limbus area, degree</i>	1	1	1	1	1	1	0
Наличие аваскулярных зон лимба, степень <i>Avascular areas in the limbus, degree</i>	2	2	2	2	1	1	0–1
Извитость венул <i>Tortuosity of venules</i>	Умеренная и штопоро- образная <i>Moderate and corkscrew</i>		Умеренная и штопорообразная <i>Moderate and corkscrew</i>		Умеренная и штопоро- образная <i>Moderate and corkscrew</i>		Умеренная <i>Moderate</i>

живости, с нижних конечностей равномерно оживлены. Координаторные пробы выполняет с легкой интенцией. Патологических стопных знаков, четких нарушений чувствительности нет. Белый дермографизм.

Психический статус: в сознании, контактна, ориентирована. Несколько вялая, на вопросы отвечает правильно с некоторым замедлением. Расстройств восприятия не выявлено. Выраженных расстройств мышления, интеллекта не выявлено. Жалуется на снижение памяти, трудно запоминает информацию. Эмоционально лабильна, тревожна, говорит о том, что на фоне плохого сна отмечает ухудшение настроения,

больше всего тревожит «разбитость» и «плохой сон». При беседе критично относится к имеющейся симптоматике, связывает это с тем, что переболела COVID-19.

Проведено исследование по опроснику состояния здоровья пациента PHQ-9 (Patient Health Questionnaire), на основании которого выявлены умеренно выраженные симптомы депрессии (10 баллов). Тестирование по шкале Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS): выраженность тревоги 10 баллов, депрессии – 11 баллов.

Общий анализ крови: гемоглобин 128 г/л, эритроциты $4,4 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $5,6 \times 10^9/л$, формула

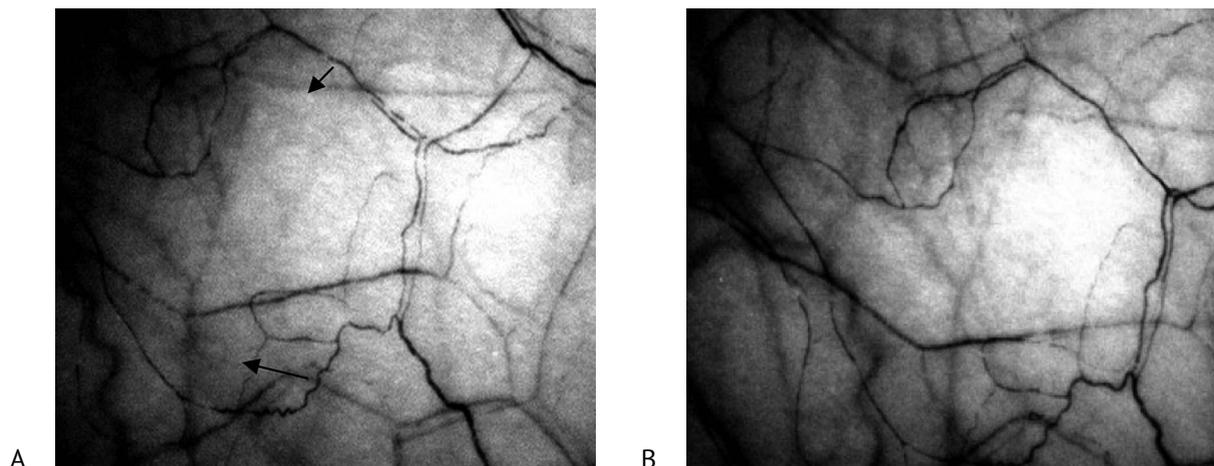


Рис. 1. Артериолы и венулы конъюнктивы пациентки с постковидным синдромом: А (до лечения) – патологическая штопорообразная извитость мелких венул, (стрелка) неравномерный калибр сосудов, сладжи (стрелка); В (после лечения) – уменьшение количества сладжей

Fig. 1. Conjunctival arterioles and venules in the patient with post-COVID syndrome: A (before treatment)–pathological corkscrew deformation of venules (arrow), uneven caliber of vessels, sludges (arrow); B (after treatment)–reduction in the number of sludges

без особенностей, тромбоциты $378 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 3 мм/ч. Биохимический анализ крови: глюкоза 3,8 ммоль/л (норма: 3,8–5,8 ммоль/л), холестерин 4,5 ммоль/л (норма: 3,0–6,0 ммоль/л), ферритин 8,89 мкг/л (норма: 4,63–204,00 мкг/л), тиреотропный гормон (ТТГ) 1,51 мкМЕ/мл (норма: 0,35–4,94 мкМЕ/мл), антитела к тиреоидной пероксидазе (ТПО) 180 МЕ/мл (норма: 0–34 МЕ/мл).

Таким образом, анализ клинико-anamnestических данных, положительный тест на наличие антител класса IgG к вирусу SARS-CoV-2 свидетельствовали о том, что пациентка переболела COVID-19 в октябре 2020 г. Сохраняющиеся на протяжении более 4 мес. от начала заболевания COVID-19 специфические жалобы, клиническая картина, данные лабораторных методов исследования, соответствующие диагностическим критериям ВОЗ, а также отсутствие хронических заболеваний, способных вызвать подобную симптоматику, позволило специалистам убедительно диагностировать постковидный синдром: синдром вегетативно-сосудистой дисфункции, умеренный астено-невротический синдром, гипоосмия, цефалгия, диссомния.

Результаты, полученные при БК, были интерпретированы исследователями как нарушение процессов микроциркуляции, обусловленное постковидным синдромом.

На сегодняшний день отсутствуют доказанные медикаментозные методы лечения постко-

видного синдрома. Подходы к его лечению являются симптоматическими и основываются на имеющихся доказательствах и рекомендациях по лечению синдромов, составляющих клиническую картину заболевания. Выбор лекарственных препаратов для лечения пациентки осуществлялся индивидуально на консилиуме с участием окулиста, терапевта, невролога. При постковидном синдроме, с нашей точки зрения, оправдано применение лекарственной терапии, которая может улучшить целостность эндотелия и уменьшить воспалительный ответ, тем самым способствуя улучшению микроциркуляции и устранению гипоксии тканей. На основании анализа современных данных литературы о подходах к лечению постковидного синдрома была предложена следующая фармакотерапия:

1) мельдоний, раствор для инъекций 5 мл (100 мг/мл), 1 раз/сут внутривенно (в/в) в течение 10 сут, далее внутрь по 1 капсуле (500 мг) 2 раза/сут после еды. Общий курс лечения 3 нед. Назначен как метаболическое и мембраностабилизирующее средство по показаниям: снижение работоспособности;

2) этилметилгидроксипиридина сукцинат, раствор для инъекций 5% (500 мг в 400,0 мл физиологического раствора), 1 раз/сут в/в капельно в течение 10 сут, затем внутримышечно (в/м) по 250 мг 1 раз/сут на протяжении последующих 2 нед. Назначен как антиоксидантное и ноотропное средство по показаниям: тревожные

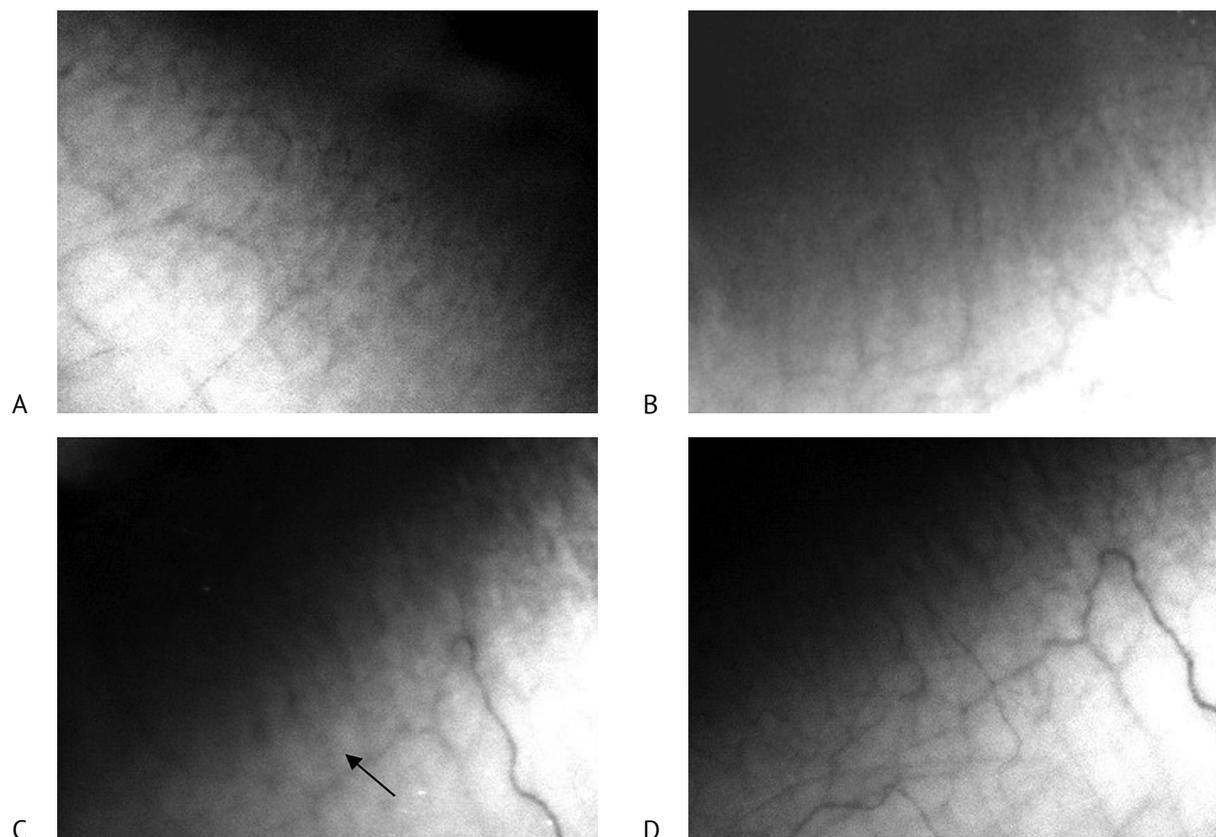


Рис. 2. Зона капиллярной сети лимба пациентки с постковидным синдромом: А (до лечения) – значительное снижение плотности капиллярной сети с участками аваскулярных зон; В, С (после лечения, через 1,5 мес. после первого осмотра) – увеличение количества компенсаторных сосудов, параллельных лимбу (стрелка), уменьшение количества аваскулярных участков в зоне капиллярной сети лимба; D (через 7 мес. после первого осмотра) – раскрытие капилляров, увеличение плотности капиллярной сети

Fig. 2. Capillary network of the limbus in the patient with post-COVID syndrome: A (before treatment)–significant reduction in the capillary network density, with avascular areas; B, C (after treatment, 1.5 months after the first examination)–increase in the number of compensatory vessels running parallel to the limbus (arrow), reduction in the number of avascular areas in the limbus capillary network; D (7 months after the first examination)–opening of capillaries, increase in the capillary network density

расстройства при невротических и невротозоподобных состояниях;

3) меглюмина натрия сукцинат, раствор для инфузий 250 мл, 1 раз/сут в/в капельно в течение 10 сут. Назначен как детоксицирующее и антигипоксическое средство по показаниям: экзогенная (вирусная) интоксикация, нарушение микроциркуляции.

После проведенного курса лечения указанными препаратами у пациентки улучшилась острота зрения, появилась четкость восприятия объектов, исчезли эпизоды «затуманивания» зрения, улучшилась концентрация внимания и память, реже стали возникать головные боли, нормализовалось настроение, улучшилось обоняние, уменьшилась общая слабость

и утомляемость. Необходимо отметить, что пациентка хорошо переносила курс фармакотерапии, побочных явлений отмечено не было.

Пациентке была повторно (через 1,5 мес. после первого визита) проведена оценка кровотока в артериолах и венулах бульбарной конъюнктивы и лимба на обоих глазах на капилляроскопе офтальмологическом «ОКО». По результатам БК отмечено улучшение количественных показателей кровотока, а именно: увеличение скорости кровотока как по артериолам с обеих сторон в среднем на 43%, так и по венулам – в среднем на 68%. Качественные характеристики также продемонстрировали положительную динамику: уменьшилась степень выраженности сладжирования эритроцитов, увеличилась плотность

капиллярной сети зоны лимба с уменьшением количества аваскулярных участков, увеличилось количество компенсаторных сосудов паралимбальной зоны (табл. 1, рис. 1В, 2В, 2С). Положительная динамика показателей микроциркуляции после лечения сопровождалась улучшением офтальмологического статуса пациентки: уменьшение количества скотом, нормализация площади слепого пятна при исследовании полей зрения.

В начале сентября 2021 г. (через 7 мес. после первого визита) пациентка была осмотрена в плановом порядке офтальмологом и терапевтом, проведена БК. Было отмечено значительное улучшение самочувствия: полностью восстановилось обоняние, когнитивные функции, зрение, уменьшились головные боли, прекратилось выпадение волос, однако сохранялась утомляемость и несколько сниженное настроение. При БК выявлено: показатели скорости кровотока по артериолам и венулам в норме, отмечена положительная динамика в виде дальнейшего уменьшения диаметра венул, степени выраженности сладжирования эритроцитов и количества аваскулярных зон лимба (табл. 1, рис. 2D).

Обсуждение

Развитие постковидного синдрома у пациентки молодого возраста (23 года), не имеющей хронических заболеваний, перенесшей COVID-19 в легкой форме, согласуется с данными литературы о том, что риск возникновения этого состояния не зависит от возраста и наличия сопутствующих заболеваний [18], а также от тяжести инфекции и интенсивности лечения, которое получал пациент [19].

Симптомы, сохраняющиеся после перенесенного заболевания COVID-19, можно разделить на физические, психические и социальные. Частота стойких симптомов у пациентов с легким течением COVID-19, по данным обзора литературы, включающего анализ девяти исследований, колеблется от 10 до 35% [5]. В клинической картине у пациентки выявлено наличие умеренно выраженной общемозговой симптоматики, вегетативной дисфункции, когнитивных и невротических расстройств, что в сочетании с изменениями качественных и количественных показателей БК свидетельствует о нарушении процессов микроциркуляции в структурах головного мозга.

По мнению ряда авторов, возможные причины неврологических проявлений при COVID-19 могут быть связаны с повреждением кровеносных

сосудов и гипоксией, а также с вирусной инфильтрацией в центральную нервную систему и клеточным повреждением, опосредованным провоспалительными цитокинами [20, 21]. Известно, что анатомическое единство сосудистого русла глазного яблока и головного мозга служит основанием для использования БК в оценке состояния мозговой гемодинамики. Высокая информативность БК при исследовании пациентов с нарушениями мозгового кровообращения подтверждена результатами нескольких работ [15].

Выбор фармакотерапии при постковидном синдроме требует персонализированного подхода с учетом выраженности симптоматики и данных о состоянии микроциркуляторного русла [22]. В представленном случае выбор препаратов был обусловлен данными литературы и опытом исследователей в лечении пациентов с нарушениями процессов микроциркуляции. Мельдоний способен повышать порог возникновения ишемических изменений у пациентов с ишемической болезнью сердца [23] и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [24], а также улучшать процессы мозгового кровообращения, тормозя, таким образом, развитие когнитивных расстройств [25]. Механизм положительного влияния мельдония на процессы микроциркуляции, скорее всего, объясняется его способностью улучшать функцию эндотелия через индукцию синтеза оксида азота (NO).

Препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат широко применяется в клинической практике, в том числе при заболеваниях, сопровождаемых ишемией и гипоксией. Он обладает антигипоксическим, антиоксидантным действием, способностью восстанавливать митохондриальную дыхательную дисфункцию и таким образом оказывает влияние на ключевые, базисные процессы в клеточных структурах органов и тканей организма, возникающие при различных гипоксических состояниях. Применение этилметилгидроксипиридина сукцината может быть целесообразно в комплексной терапии пациентов с COVID-19 [26]. Показано, что длительная последовательная терапия этим препаратом обеспечивает более полное и раннее восстановление состояния когнитивных функций у пациентов с хронической ишемией головного мозга, перенесших COVID-19 [27].

Меглюмина натрия сукцинат обладает антигипоксическими, дезинтоксикационными и органопротекторными свойствами. Имеются данные, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19,

осложненной двусторонней внебольничной пневмонией, получавших меглюмина натрия сукцинат, было отмечено значимое снижение частоты тромбоэмболических событий, а также сокращение сроков лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Кроме того, эти пациенты быстрее отвечали на проводимую антикоагулянтную терапию, что выражалось в более отчетливой динамике показателей коагулограммы: прирост показателя активированного частичного тромбопластинового времени, сохранение популяции тромбоцитов, снижение концентрации D-димеров и фибриногена [28]. Авторы предполагают, что меглюмина натрия сукцинат как субстратный антигипоксикант повышает устойчивость эндотелия к действию повреждающих факторов и снижает прокоагулянтную активность эндотелиоцитов.

Следует отметить, что нами не были обнаружены публикации результатов исследований, в которых проводилась комплексная клиническая оценка динамики параметров микроциркуляции и клинических данных при терапии препаратами мельдоний, этилметилгидроксипиридина сукцинат и меглюмина натрия сукцинат.

После проведенного курса лечения у пациентки значительно улучшилось зрение и общее самочувствие, что сопровождалось улучшением параметров конъюнктивальной микроциркуляции, а также офтальмологического статуса. Положительная клиническая динамика после курса лечения одновременно с улучшением морфофункциональных показателей бульбарного кровотока, по нашему мнению, подтверждает роль микроциркуляторных нарушений в патогенезе постковидного синдрома, вызванного SARS-CoV-2. Значительное клиническое улучшение у пациентки, по всей видимости, обусловлено улучшением гемореологических показателей и уменьшением морфологических изменений в микроциркуляторном русле, в частности, за счет положительного влияния

проведенной фармакотерапии на функцию эндотелия и улучшения оксигенации клеток и тканей.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует возможность развития постковидного синдрома даже у пациентов молодого возраста, не имеющих хронических заболеваний, перенесших COVID-19 в легкой форме. Кроме того, представленные данные свидетельствуют о том, что клинические проявления постковидного синдрома в каждом конкретном случае индивидуальны, а выбор фармакотерапии требует персонализированного подхода с учетом выраженности симптоматики и данных о состоянии микроциркуляторного русла, что подтверждается мнением ряда авторов.

Значительное улучшение клинического состояния пациентки, регресс психоневрологической симптоматики, положительная динамика морфофункциональных показателей бульбарной капилляроскопии на фоне предложенной фармакотерапии подтверждает роль микроциркуляторных нарушений в патогенезе постковидного синдрома. Имеющиеся данные позволяют предположить, что клиническая картина постковидного синдрома непосредственно связана с выраженностью нарушений в микроциркуляторном русле в различных органах и тканях, а методика бульбарной капилляроскопии может быть использована для диагностики и оценки тяжести течения постковидного синдрома, а также как метод оценки эффективности и безопасности фармакотерапии.

Целесообразно проведение дальнейших исследований микрососудистых изменений у пациентов, переболевших COVID-19, для выявления отдаленных последствий этого заболевания, понимания его патогенеза и выработки системного подхода к ведению пациентов с постковидным синдромом.

Литература / References

1. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and multiorgan response. *Curr Probl Cardiol.* 2020;45(8):100618. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100618>
2. Yan Z, Yang M, Lai CL. Long COVID-19 syndrome: a comprehensive review of its effect on various organ systems and recommendation on rehabilitation plans. *Biomedicines.* 2021;9(8):966. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080966>
3. Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, Danielson ME, Steig B, Gaini S, et al. Long COVID in the Faroe Islands – a longitudinal study among nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):e4058–63. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1792>
4. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Roudel GR, et al. Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *JAMA*

- Netw Open.* 2021;4(10):e2128568. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28568>
5. van Kessel SAM, Hartman TCO, Lucassen PLBJ, van Jaarsveld CHM. Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review. *Fam Pract.* 2022;39(1):159–67. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmab076>
 6. Garg M, Maralakunte M, Garg S, Dhooria S, Sehgal I, Bhalla AS, et al. The conundrum of 'Long-COVID-19': a narrative review. *Int J Gen Med.* 2021;14:2491–506. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s316708>
 7. Ambrosino P, Calcaterra I, Molino A, Moretta P, Lupoli R, Spedicato GA, et al. Persistent endothelial dysfunction in post-acute COVID-19 syndrome: a case-control study. *Biomedicines.* 2021;9(8):957. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080957>
 8. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, et al. 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;116(14):2177–84. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230>
 9. Kanoore Edul VS, Caminos Equillor JF, Ferrara G, Estenssoro E, Páez Siles DS, Cesio CE, Dubin A. Microcirculation alterations in severe COVID-19 pneumonia. *J Crit Care.* 2021;61:73–5. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.10.002>
 10. Damiani E, Carsetti A, Casarotta E, Scorcilla C, Domizi R, Adrario E, Donati A. Microvascular alterations in patients with SARS-CoV-2 severe pneumonia. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):60. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00680-w>
 11. Глазкова ПА, Куликов ДА, Рогаткин ДА, Журавлев ОР, Шехян ГГ, Глазков АА и др. Неинвазивная оценка кожной микроциркуляции крови у пациентов с COVID-19. Три клинических наблюдения. *Альманах клинической медицины.* 2020;48(1):27–31. [Glazkova PA, Kulikov DA, Rogatkin DA, Zhuravlev OR, Shekhyan GG, Glazkov AA, et al. Non-invasive assessment of skin microcirculation in patients with COVID-19: three clinical cases. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(1):27–31 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-037>
 12. Natalello G, De Luca G, Gigante L, Campochiaro C, De Lorenzis E, Verardi L. Nailfold capillaroscopy findings in patients with coronavirus disease 2019: Broadening the spectrum of COVID-19 microvascular involvement. *Microvasc Res.* 2021;133:104071. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104071>
 13. Хейло ТС, Гладышева ЕГ, Данилогорская ЮА, Джаватханова МР. Динамика морфофункциональных показателей микроциркуляторного русла у пациента, перенесшего COVID-19. *Терапия.* 2021;(6):109–15. [Kheilo TS, Gladysheva EG, Danilogorskaya YuA, Dzhavatkhanova MR. Dynamics of morphofunctional indexes of microcirculatory bloodstream in a patient who have suffered from COVID-19. *Terapiya = Therapy.* 2021;(6):109–15 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.6.109-115>
 14. Золотницкая ВП, Амосов ВИ, Титова ОН, Агафонов АО, Амосова ОВ. Нарушения микроциркуляции в легких по данным перфузионной ОФЭКТ у пациентов в постковидном периоде. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2021;11(2):8–18. [Zolotnitskaya VP, Amosov VI, Titova ON, Agafonov AO, Amosova OV. Disorders of microcirculation in the lungs according to perfusion SPECT data in patients in post COVID-19 condition. *Rossiyskiy elektronny zhurnal luchevoy diagnostiki = Russian Electronic Journal of Radiology.* 2021;11(2):8–18 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2021-11-2-8-18>
 15. Козлов ВИ. *Капилляроскопия в клинической практике.* М.: Практическая медицина; 2015. [Kozlov VI. *Capillaroscopy in clinical practice.* Moscow: Practicheskaya meditsina; 2015 (In Russ.)]
 16. Сиротин БЗ, Жмеренецкий КВ. *Микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях.* Хабаровск: ДВГМУ; 2009. [Sirotin BZ, Zhmerenetsky KV. *Microcirculation in cardiovascular diseases.* Khabarovsk: DVGMU; 2009 (In Russ.)]
 17. Хейло ТС, Кузнецов МИ, Гуденко СА, Кузнецов АП. Офтальмологический капилляроскоп. Патент Российской Федерации № 132699; 2013. [Kheilo TS, Kuznetsov MI, Gudenko SA, Kuznetsov AP. Ophthalmic capillaroscope. Patent of the Russian Federation No. 132699; 2013 (In Russ.)]
 18. Daugherty SE, Guo Y, Heath K, Dasmariñas MC, Jubilo KG, Samranvedhya J, et al. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ.* 2021;373:n1098. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1098>
 19. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid – mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021;374:n1648. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>
 20. Ostergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep.* 2021;9(3):e14726. <https://doi.org/10.14814/phy2.14726>
 21. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun.* 2020;87:34–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027>
 22. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, Reid TR. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>
 23. Dzerve V, Matisone D, Pozdnyakov Y, Oganov R. Mil-dronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial. *Sem Cardiovasc Med.* 2010;16(3):1–8.
 24. Дзерве В. Новые возможности в лечении пациентов с заболеваниями периферических артерий:

- результаты исследования MI&CI. *Ліки України*. 2010;(8):83–5. [Dzerve V. The new opportunities for treatment of patients with peripheral artery disease: the results of Mi&Ci Trial. *Liki Ukrainy = Medicine of Ukraine*. 2010;(8):83–5 (In Russ.)]
25. Недогода СВ, Стаценко МЕ, Туркина СВ, Тыщенко ИА, Полетаева ЛВ, Цома ВВ и др. Влияние терапии милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(5):33–8. [Nedogoda SV, Statsenko ME, Turkina SV, Tyshchenko IA, Poletaeva LV, Tsoma VV, et al. Mildronate effects on cognitive function in elderly patients with arterial hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(5):33–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-5-33-38>
26. Воронина ТА. Антиоксиданты/антигипоксанты – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19. *Инфекционные болезни*. 2020;18(2):97–102. [Voronina TA. Antioxidants/antihypoxants: the missing puzzle piece in effective pathogenetic therapy for COVID-19. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*. 2020;18(2):97–102 (In Russ.)] <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-2-97-102>
27. Ковальчук ВВ, Ершова ИИ, Молодовская НВ. Возможности повышения эффективности терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(3–2):60–6. [Kovalchuk VV, Ershova II, Molodovskaya NV. Possibilities of improving the effectiveness of therapy in patients with chronic cerebral ischemia against the background of COVID-19. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(3–2):60–6 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro202112103260>
28. Симулис ИС, Бояринов ГА, Юрьев МЮ, Петровский ДС, Коваленко АЛ, Сапожников КВ. Первый опыт применения меглюмина натрия сукцината в коррекции COVID-19-ассоциированной коагулопатии. *Общая реаниматология*. 2021;17(3):50–64. [Simutis IS, Boyarinov GA, Yuriev MYu, Petrovsky DS, Kovalenko AL, Sapozhnikov KV. Meglumine sodium succinate to correct COVID-19-associated coagulopathy: the feasibility study. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021;17(3):50–64 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-50-64>

Вклад авторов. В.В. Архипов – идея исследования, сбор клинического материала, обобщение материала, интерпретация полученных результатов, написание и редактирование текста; Т.С. Хейло – идея исследования, интерпретация результатов, согласование окончательной версии рукописи для публикации; Е.Г. Гладышева – сбор клинического материала, систематизация и анализ данных литературы, обобщение материала, написание и редактирование текста; Ю.А. Данилогорская – сбор клинического материала, систематизация и анализ данных литературы, обобщение материала, написание и редактирование текста; М.Р. Джаватханова – сбор клинического материала, систематизация материала, написание текста; С.В. Снытко – сбор клинического материала, написание текста; И.В. Саморукова – сбор клинического материала, систематизация данных обследования пациента; М.В. Журавлева – редактирование текста, согласование окончательной версии рукописи для публикации.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Authors' contributions. Vladimir V. Arkhipov—elaboration of the study idea, collection of clinical data, interpretation of the obtained results, writing and editing of the text; Tatiana S. Kheilo—elaboration of the study idea, interpretation of the obtained results, approval of the final version of the paper; Ekaterina G. Gladysheva—collection of clinical data, systematisation and analysis of literature, writing and editing of the text; Yulia A. Danilogorskaya—collection of clinical data, systematisation and analysis of literature, compilation of the data, writing and editing of the text; Muminat R. Dzhavatkhanova—collection of clinical data, systematisation of the data, writing of the text; Svetlana V. Snytko—collection of clinical data, writing of the text; Irina V. Samorukova—collection of clinical data, systematisation of the patient examination data; Marina V. Zhuravleva—editing of the text, approval on the final version of the paper.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Конфликт интересов. В.В. Архипов и М.В. Журавлева являются членами редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Vladimir V. Arkhipov and Marina V. Zhuravleva are members of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Об авторах / Authors

Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>
arkhipov@expmed.ru

Хейло Татьяна Сергеевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8374-2645>

Гладышева Екатерина Георгиевна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4079-7689>

Данилогорская Юлия Александровна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4994-8500>

Джаватханова Муминат Рашитбековна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4182-2505>

Снытко Светлана Владимировна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1984-904X>

Саморукова Ирина Викторовна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0014-1378>

Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

zhuravleva@expmed.ru

Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>
arkhipov@expmed.ru

Tatiana S. Kheilo.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8374-2645>

Ekaterina G. Gladysheva, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4079-7689>

Yulia A. Danilogorskaya, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4994-8500>

Muminat R. Dzhavatkhanova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4182-2505>

Svetlana V. Snytko.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1984-904X>

Irina V. Samorukova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0014-1378>

Marina V. Zhuravleva, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

zhuravleva@expmed.ru

Статья поступила 21.10.2021

После доработки 24.01.2022

Принята к печати 11.03.2022

Article was received 21 October 2021

Revised 24 January 2022

Accepted for publication 11 March 2022