

# Восстановление функции эндотелия при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (обзор литературы)

Е.В. Ройтман<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3015-9317>, roitman@hemostas.ru

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>2</sup> Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

## Резюме

Эндотелиальная дисфункция является значимым звеном патогенеза многих заболеваний и состояний, включая активную фазу новой коронавирусной инфекции COVID-19 и постковидный синдром. В статье рассматриваются вирусные и аутоиммунные пути поражения эндотелия и гликокаликса и клинические последствия такого поражения у коморбидных пациентов. Пораженные вирусом SARS-CoV-2 эндотелий и гликокаликс рассматриваются как основная терапевтическая мишень у амбулаторных пациентов и пациентов с постковидным синдромом. Применение для полноценного восстановления эндотелиального барьера гликозаминогликанов из группы естественных компонентов сосудистой стенки представляется патогенетически обоснованным. Статья демонстрирует достоинства и ограничения при использовании сулодексида у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Приводится клинический случай пациента, перенесшего подтвержденный COVID-19 среднетяжелого течения, с наличием факторов риска тромбообразования, у которого возник постковидный синдром – гетерогенный симптомокомплекс, развившийся после острой фазы заболевания COVID-19. Постковидный период отмечен симптомами быстрой утомляемости, тахикардией, одышкой. К 25–26-м сут. появились зуд и красная сыпь, умеренные отеки голеней и стоп обеих нижних конечностей. Учитывая клиническую картину и данные лабораторных исследований, было принято решение отменить низкомолекулярный гепарин, назначенный ранее. Вместо этого было принято решение о назначении сулодексида в дозе 500 ЛЕ 2 р/сут курсом 28 дней. На 4–5-е сут. с начала приема было отмечено снижение площади кожных высыпаний, прекращение зуда, практически полное исчезновение кожного сосудистого рисунка и уменьшение выраженности отеков. Приведенный клинический случай свидетельствует о поражении эндотелия на фоне COVID-19, что обуславливает целесообразность применения ангиопротективных препаратов.

**Ключевые слова:** эндотелий, гликокаликс, COVID-19, гликозаминогликаны, сулодексид

**Для цитирования:** Ройтман Е.В. Восстановление функции эндотелия при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (обзор литературы). *Медицинский совет.* 2021;(14):78–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-78-86>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## The recovery of endothelial function in novel coronavirus infection COVID-19 (review)

Eugene V. Roitman<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3015-9317>, roitman@hemostas.ru

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia;

<sup>2</sup> Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

## Abstract

Endothelial dysfunction is a valued part in the pathogenesis of many diseases and conditions including the active phase of COVID-19 and postcovid syndrome. The review presents both the viral and autoimmune pathways for endothelial and glyco-calyx lesions and the clinical impacts of such a lesion in comorbid patients. Both endothelium and glyco-calyx affected by the SARS-CoV-2 virus are considered as the main goal for therapy in outpatient patients and patients with postcovid syndrome. The glycosaminoglycans belonged natural components of vascular wall seem appropriate pathogenetically in order to recovery the endothelial barrier. The review demonstrates the advantages and limitations of using sulodexide in patients with COVID-19. This article presents a clinical case of a patient with confirmed COVID-19 of moderate severity, with the presence of risk factors for thrombosis, who developed a post-covid syndrome, a heterogeneous symptom complex that developed after the acute phase of COVID-19 infection. The post-covid period was marked by symptoms of rapid fatigue, tachycardia, shortness of breath. By day 25-26, itching and red rash appeared, and there was moderate swelling of the shins and feet of both lower extremities. Taking into account the clinical picture and laboratory findings, a decision was made to cancel the previously prescribed low-molecular-weight heparin and prescribe sulodexide at a dose of 500 LU 2 times a day for a course of 28 days. On the 4th-5th day after the start of treatment there was a decrease in the area of skin rash, cessation of itching, almost complete disappearance of the cutaneous vascular pattern and reduction in the severity of edema. This clinical case demonstrates endothelial damage caused by COVID-19, which makes it advisable to use angioprotective drugs.

**Keywords:** endothelium, glycocalyx, COVID-19, glycosaminoglycans, sulodexide

**For citation:** Roitman E.V. The recovery of endothelial function in novel coronavirus infection COVID-19 (review). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):78–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-78-86>.

**Conflict of interests:** the author declares no conflict of interests.

## ВВЕДЕНИЕ

Особенностью пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (НКИ COVID-19) стала экстремальная потребность изучать это заболевание, искать и внедрять решения практически немедленно, опираясь при этом на персональный и коллективный опыт специалистов и на базовые знания физиологии и патофизиологии. В этом поиске терапии НКИ COVID-19 многие из хорошо известных ранее методов оказались неэффективными и даже бесполезными. Напротив, ряд решений, которые выглядели эмпирическими и/или не обладали большой доказательной базой, оказались крайне уместными и нашли свое применение в рутинной практике. Это стало в своем роде шоком для адептов доказательной медицины, приученных лечить сугубо «по бумажке», по написанному в разных рекомендациях и регламентирующих документах.

Уже в первой половине 2020 г. были определены основные аспекты патогенеза НКИ COVID-19: был идентифицирован цитокиновый шторм, развитие которого способно привести к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС), и выявлено уклонение возбудителя от клеточного иммунного ответа. Также было установлено включение в патогенетическую цепочку нейтрофилов (нейтрофилия в периферической крови и в легких пациентов с SARS-CoV-2; при этом тяжесть поражения легких коррелировала со степенью легочной инфильтрации нейтрофилами и макрофагами и с большим количеством в периферической крови) и показано, что нейтрофилы являются основным источником хемокинов и цитокинов при НКИ COVID-19. Серьезное внимание было уделено развивающимся нарушениям свертывания крови вплоть до COVID-19-ассоциированной коагулопатии и микротромбообразования, особенно в легких. При изучении их причин была выявлена ассоциированная с заболеванием дисфункция клеток эндотелия, которая приводит к избыточному образованию тромбина и снижению активности фибринолиза, а также отмечена роль гипоксии, способствующей тромбообразованию путем увеличения вязкости крови и через пути передачи сигналов индуцируемых ей факторов.

Десятая версия Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ (ВМР) дала возможность выделить основные нарушения свертывания крови, развивающиеся при этом заболевании: 1) COVID-19-ассоциированная коагулопатия; 2) специфическое вирусное и вызванное цитокиновым штормом повреждение эндотелия, получившее название SARS-CoV-2-ассоциированный эндотелиит и являющееся основой, характерной для COVID-19 микроангиопатии, в т. ч. в легких; 3) синдром активации макрофагов (СМ) –

подобное внутрилегочное воспаление, которое усиливает выраженность локальной сосудистой дисфункции; 4) тромбозы различной локализации с наличием антител к фосфолипидам, включая тяжелые поражения микроциркуляторного русла в связи с последующим развитием ДВС-синдрома [1]. Данные положения сохранились и в следующей версии ВМР [2].

Также надо отметить, что применение различных препаратов-антикоагулянтов имеет ряд особенностей при НКИ COVID-19, что также нашло свое отражение в специальной литературе [3–7].

Начиная с середины 2020 г., все большее внимание врачей и исследователей стал привлекать т. н. постковидный синдром (ПКС) – настоящий коктейль долгосрочных симптомов и осложнений, развивающихся после перенесенной активной фазы НКИ COVID-19. В МКБ-10 ПКС внесен в формулировке «Post-COVID-19 condition». Имеется несколько не противоречащих друг другу гипотез по поводу причин возникновения ПКС, которые основаны на прямом повреждении вирусом органов и тканей, включая эндотелий, нейротропности вируса, его длительного персистирования в организме и способности размножаться в моноцитах и некоторых типах (CD4+) лимфоцитов, провокации аутоиммунных реакций, изменения уровня циркулирующего серотонина, развития брадикининового шторма и развития синдрома активации тучных клеток [8–11]. Суммарно происходящее при ПКС сводится к следующему:

- поражение сосудистой стенки и эндотелия (эндотелиит, васкулит, повышение проницаемости);
- микротромбоз, в т. ч. на фоне и/или вследствие воспаления с вовлечением в его развитие моноцитов, макрофагов, лимфоцитов и механизма нетоза;
- нарушения гемодинамики, как центральной, так и периферической, включая нарушения микроциркуляции, венозного оттока и лимфотока;
- изменение (повышение) продукции, депонирования и высвобождения серотонина и брадикинина;
- легочный фиброз.

Серьезная проблема заключается в том, что мы пока не знаем, у каких пациентов, перенесших НКИ COVID-19, разовьется ПКС, с какими проявлениями ПКС будет протекать, в какой последовательности и в какие сроки могут/будут возникать проявления, а также отдельно или совместно, а также какова будет/может быть выраженность отдельных симптомов и кратность их появления.

Однако стало очевидным, что в качестве патогенетически оправданной терапии напрашиваются средства, обладающие плейотропными эффектами и оказывающие одновременно антикоагулянтное, эндотелий-стабилизирующее и фибринолитическое действия.

## ИЗВЕСТНЫЕ ПРИМЕРЫ ПОСЛЕДСТВИЙ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В АНГИОЛОГИИ И ФЛЕБОЛОГИИ

Заболевания периферических артерий представляют собой распространенную и острую социальную проблему во всем мире. Основным методом лечения заболеваний периферических артерий заключается в проведении открытой хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации. Однако после реконструктивных и эндоваскулярных операций или после ампутаций вероятность развития негативных ишемических событий со стороны сердечно-сосудистой системы, частота повторных госпитализаций и в конечном итоге стоимость лечения значительно возрастают. Одним из способов улучшения результатов хирургического лечения и прогноза пациента в целом считается назначение патогенетически обоснованной антирромботической терапии [12]. Хирургическое вмешательство, согласно рекомендациям Минздрава России, также является на сегодняшний день основным методом лечения варикозной болезни.

Относительно хронических заболеваний вен, в частности варикозной болезни, существует предположение, что они являются следствием изменения в клеточных компонентах и компонентах внеклеточного матрикса с последующим изменением венозного тонуса. При этом очевидно, что такие изменения могут быть связаны с воспалением и активацией эндотелия [13]. Т.Ю. Черняго и др. предположили, что феномен эндотелиальной дисфункции является ранним и ключевым событием в расширении вен и недостаточности венозных клапанов. В свою очередь, вторично присоединяющиеся реакции воспаления приводят к прогрессированию клапанной недостаточности, повышению венозного давления, возникновению вено-венозного рефлюкса, поддерживая тем самым дальнейшее воспаление на венозном эндотелии [14]. Одним из средств с доказанной эффективностью в отношении ослабления или устранения объективных и субъективных симптомов у пациентов с венозной недостаточностью на почве посттромботической болезни является препарат сулодексид [15].

По мнению A.C.F. Munari et al., сулодексид способен противодействовать сразу нескольким патогенетическим процессам, улучшать функцию вен и симптомы сердечно-сосудистых заболеваний, а также ускорять заживление венозных язв [16]. Однако, как и с любым иным препаратом, с ним следует обращаться внимательно, ориентируясь в первую очередь на показания к применению, содержащиеся в Инструкции по медицинскому применению (ИМП)<sup>1</sup> и регламентирующих документах. Так, например, он не рекомендуется у женщин во время I триместра беременности [17].

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Пандемия НКИ COVID-19, согласно данным последних исследований, имеет в своем патогенезе значимое влияние на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Системная

ангиопатия в виде эндотелиальной дисфункции с выраженным генерализованным поражением микроциркуляторного русла, включая эндотелиит, считается характерным для COVID-19 морфологическим проявлением. При наличии предшествующих коморбидных заболеваний такая ангиопатия может быть наиболее выраженной. Эндотелиальная дисфункция, являясь состоянием системного характера, отражает генерализованное расстройство микроциркуляции в целом. Учитывая, что при НКИ COVID-19 в первую очередь поражаются эндотелиальные клетки сосудов легких, именно они и представляются терапевтической мишенью при этом заболевании [18, 19].

Рассматривая перспективы применения различных лекарственных средств при НКИ COVID-19, М.Б. Иванов и др. обратили внимание на группу препаратов, восстанавливающих отрицательные заряды на поверхности эндотелия, к которым относятся сулодексид, гепарин и низкомолекулярные гепарины (НМГ) [20]. Все они представляют собой полисульфатированные соединения гликозаминогликанов (ГАГ), которые сорбируются на поверхности эндотелия и восстанавливают нарушенное при эндотелиальной дисфункции электростатическое отталкивание от эндотелия тромбоцитов, эритроцитов, снижают трансэндотелиальную миграцию гранулоцитов и макрофагов, адгезию и агрегацию тромбоцитов, формирование пристеночных тромбов и эритроцитарных сладжей. Кроме того, они оказывают дезагрегационное действие, нарушают взаимодействие клеток крови с положительно заряженными фрагментами белков субэндотелиальной мембраны (коллагена, фибрина), тромбина, а также уменьшают развитие воспалительных изменений в стенке пораженных сосудов. По мнению этих авторов, препаратом выбора для применения при НКИ COVID-19 является сулодексид, который может применяться и как средство профилактики эндотелиальной дисфункции, и в качестве ее лечения, поскольку влияние препарата на эндотелий, кроме восстановления отрицательных зарядов мембран, проявляется в активации синтеза простаглицина, повышении уровня тканевого активатора фибринолизина, снижении экспрессии генов ингибитора активатора фибринолизина, а также эндотелиальных факторов провоспалительного действия. При курсовом применении он снижает пролиферацию клеток мезангия, уменьшает толщину базальной мембраны сосудов. Авторы полагают, что в тканях легких при ОРДС это может проявиться в виде улучшения альвеолярно-капиллярного транспорта кислорода и снижения толщины гиалиновых мембран в стенке альвеол. В определенном смысле подтверждением этому могут считаться результаты исследования A.J. Gonzalez-Ochoa et al., согласно которым раннее использование сулодексида у пациентов с НКИ COVID-19 снизило количество госпитализаций и потребность в кислородной поддержке, выявлен тренд в уменьшении смертности [21]. Кроме того, эти выводы и результаты были подтверждены и в следующем исследовании, которое уточнило, что сулодексид целесообразно назначать амбулаторным пациентам и – важно! – в течение первых 3 дней с момента появления симптомов НКИ COVID-19 [21].

<sup>1</sup> Сулодексид. Инструкция по медицинскому применению. Регистр лекарственных средств. Режим доступа: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_1750.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1750.htm).

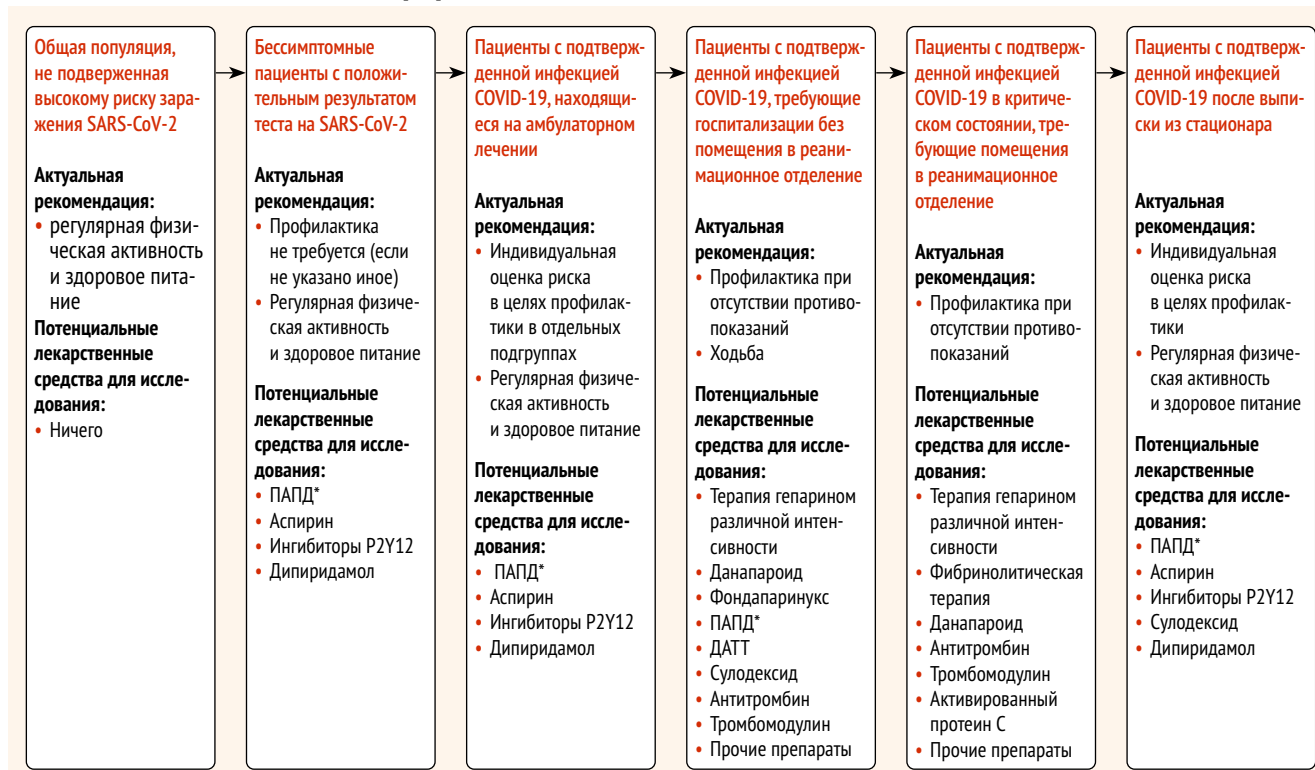
Кроме того, еще в мае 2020 г. большой коллектив зарубежных авторов, представлявших Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, опубликовали статью, в которой рассмотрели потенциал разных антикоагулянтных средств для их применения при НКИ COVID-19 (рис. 1) [22].

В качестве перспективных антитромботических средств авторы приводят достаточно много препаратов с плейотропными эффектами. Важность последнего для используемых при НКИ COVID-19 антитромботических средств также отметил G. Szolnoky в 2020 г., по мнению которого теоретически кандидатом против сосудистых нарушений и коагулопатий, связанных с НКИ COVID-19, может «показаться» данапароид как смесь сульфата гепарана, сульфата дерматана и сульфата хондроитина, но для этой цели он никогда не был тщательно протестирован. В свою очередь, антигемостатические эффекты в сочетании с защитой и восстановлением эндотелия за счет восстановления гликокаликса и регуляции сосудистого тонуса, а также с действием, ослабляющим ишемически-реперфузионные повреждения, обуславливают то, что плейотропный сулодексид может представлять собой альтернативу НМГ в качестве профилактического средства. Автор также отмечает возможность перорального приема сулодексида (абсорбция в кишечнике, биодоступность более 40%), что, несомненно, является более комфортным для пациентов по сравнению с инъекционными формами антитромботических препаратов [23].

Биодоступность препарата обусловлена тем, что оба компонента (ГАГ) обладают суммарно низкой плотностью заряда, а их химическая структура не способствует связыванию ни с чем, кроме их основных целевых белков, например антитромбином III [24]. Однако этот факт является существенным для другого свойства ГАГ – наличия у них иммуномодулирующего действия, которое может оказаться полезным в лечении осложнений НКИ COVID-19. В основе этого положения лежат следующие факты: инфицированные, поврежденные клетки альвеолярного эпителия реагируют на инфекцию COVID-19, повышая выработку интерферона и высвобождая цитокины и хемокины, рекрутирующие широкий спектр типов клеток, включая фагоциты, естественные клетки-киллеры, базофилы, тучные клетки и эозинофилы. Для действия хемокинов (привлечение лейкоцитов и иммунных клеток к местам повреждения) необходимо взаимодействие с ГАГ эндотелиальных клеток и гликокаликса. Кроме того, повреждение альвеол и эндотелия активирует систему врожденного иммунитета, который, в свою очередь, активирует адаптивную иммунную систему для выработки антител к вирусу. Но на это требуется некоторое время, тогда как система врожденного иммунитета, будучи первой линией защиты, сразу начинает вырабатывать скоординированный неспецифический гуморальный ответ на инфекцию, включающий регуляцию и секрецию интерферонов, интерлейкинов, факторов некроза опухолей,

● **Рисунок 1.** Предложения по направлениям фармакотерапевтических исследований средств для профилактики тромбоза или прогрессирования заболевания у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 [22]

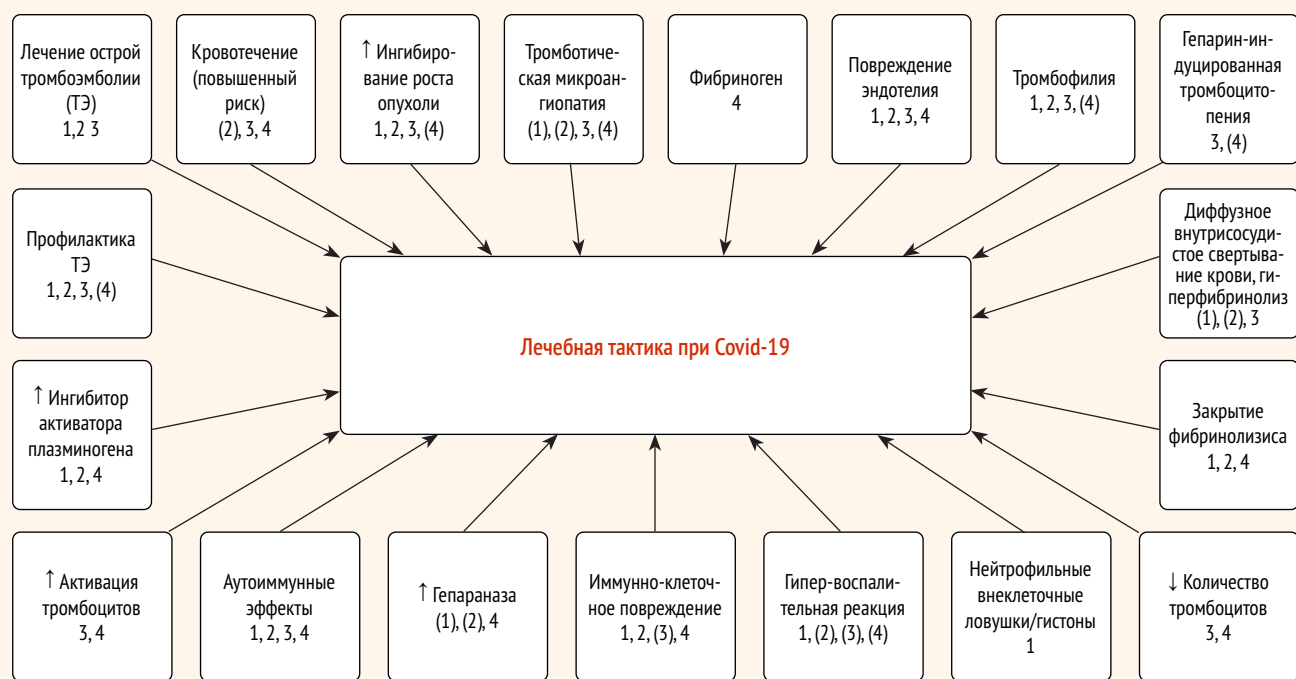
● **Figure 1.** Considerations for research investigations of pharmacotherapy for prevention of thrombosis or disease progression in patients with SARS-CoV-2 infection [22]



Примечание: \* – стандартная или сниженная доза; ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия; ДОАС – прямые оральные антикоагулянты.

Note: \* – standard or reduced dose; DAPT – dual antiplatelet therapy; DOAC – Direct Oral Anticoagulants.

● **Рисунок 2.** Потенциальная значимость четырех анти тромботических гликозаминогликанов в лечении инфекции COVID-19  
 ● **Figure 2.** Potential value of the four glycosaminoglycans antithrombotics in the management of COVID-19 infection



Примечание: 1 – нефракционированный гепарин (НФГ); 2 – низкомолекулярные гепарины (НМГ); 3 – данапароид; 4 – сулодексид; ( ) – вероятная польза; absence – отсутствие или невыясненная польза.  
 Note: 1 – unfractionated heparin (UFH); 2 – low molecular weight heparins (LMWH); 3 – danaparoid; 4 – sulodexide; ( ) – probable benefit; absence – absence or unexplained benefit.

хемокинов, комплемента и ряда пептидов, полученных из комплемента, кининов и опсоинов из фагоцитов, макрофагов и нейтрофилов. В свою очередь, компонент комплемента C5a вызывает высвобождение поверхностных протеогликанов эндотелия, которые затем высвобождают в кровоток связанный эндогенный гепарин, гепаран сульфаты и хондроитины.

На основании этих фактов Н.Н. Magnani предложил заслуживающую внимания схему обоснованного применения гепарина и ГАГ при НКИ COVID-19 (рис. 2) [24]. *In vitro* и *in vivo* продемонстрированы действия различных анти тромботических препаратов гликозаминогликанов в отношении их потенциального использования в лечении инфекции COVID-19 и ее осложнений [24].

Возвращаясь к клиническим ситуациям, разумеется, особую тревогу вызывают пациенты с уже имеющейся системной патологией и заболевшие НКИ COVID-19, поскольку наличие коморбидных условий крайне часто утяжеляет их состояние. Так, С.А. Абрамова и А.С. Рыжова, выполнив анализ проводимой консервативной терапии пациентам с синдромом диабетической стопы на фоне НКИ COVID-19, пришли к выводу о снижении частоты тромбозических осложнений у таких пациентов с одновременным повышением активности репаративного процесса в ране за счет патогенетически обоснованного использования анти тромботической терапии, даже несмотря на то, что вирус SARS-CoV-2 способен усугублять течение сахарного диабета. В качестве препарата выбора в комплексе стационарного лечения был использован сулодексид, назначенный с целью снижения

адгезивно-агрегационной функции тромбоцита за счет ослабления продукции в лейкоцитах фактора активации тромбоцитов и повышения репаративной активности в ране через активацию и нормализацию факторов тканевого гемостаза [25].

Еще одной новой проблемой для врачей стал т. н. «постковид» – гетерогенный симптомокомплекс, развивающийся после острой фазы заболевания [26]. В качестве примера целесообразности применения сулодексида в этой стадии НКИ COVID-19 приводим следующий пример.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент N., 54 года, подтвержденный COVID-19 среднетяжелого течения, наличие факторов риска тромбообразования. Находился на госпитальном лечении в течение 10 сут.; в качестве антикоагулянтной терапии получал НМГ в лечебных дозах, скорректированных на массу тела. Выписан из клиники после разрешения признаков вирусной пневмонии и отрицательного ПЦР-теста с назначениями: моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут – 5 дней; ацетилцистеин 600 мг 1 р/сут – 1 мес.; омепразол 20 мг 2 р/сут – 1 мес.; продолжение приема подобранных ранее гипотензивных и кардиопротекторных препаратов (бисопролол 10 мг/сут, ивабрадин 5 мг 2 р/сут, Ангиовит 1 таб/сут, Кардиомагнил 75 мг 1 р/сут. В связи с наличием факторов риска тромбообразования (ГБ II, ограниченная подвижность, избыточный вес, гипергомоцистеинемия и тромбофилия, подтвержденная генетическим анализом) и с уче-

том тяжести перенесенного заболевания рекомендовано продолжение антитромботической терапии препаратами НМГ в промежуточных дозах с переходом на профилактические в амбулаторных условиях на общий срок 35 сут.

Лечение постковидного синдрома происходило в амбулаторных условиях. Постковидный период отмечен симптомами быстрой утомляемости, тахикардией, одышкой, миастенией глазных мышц. К 25–26-м сут. появились зуд и красная сыпь с миграцией ее очагов по всему телу, за исключением лица и волосистой части головы; назначение антигистаминных препаратов эффекта не имело. Кроме того, на коже проявился умеренно выраженный сосудистый рисунок и появились умеренные отеки голени и стоп обеих нижних конечностей. По данным лабораторного обследования в этот период: АЧТВ – 28,3 сек (N 24,0–35,0), протромбиновое время – 11,6 сек (N 9,0–12,0), фибриноген – 2,1 г/л (N 2,2–4,0), количество тромбоцитов –  $266,0 \times 10^9$  (N 150–360), антитромбин III – 92,9% (N 71–115), Д-димер – 302,0 нг/мл (N < 300,0), волчаночный антикоагулянт – 1,10 у.е. (N < 1,2), агрегация тромбоцитов в ответ на АДФ – 27% (N 40–46), гематокрит 43,6 (N 40–48), лейкоциты –  $9,30 \times 10^9$  (N 4,0–9,0), СОЭ – 9 мм/ч (N 4–10), ферритин – 154,0 нг/мл (N 10,0–120,0), СРБ – 2,5 мг/л (N 0–7), антитела к IgG и IgM к кардиолипину,  $\beta_2$ -гликопротеину и фосфолипидам, антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК и антитела к цитоплазме нейтрофилов не выявлены; анализ на антитела к комплексу «гепарин-тромбоцитарный фактор 4» не выполнялся.

Учитывая клиническую картину (постковидная ангиопатия? васкулит?) и данные лабораторных исследований, было принято решение отменить НМГ и назначить сулодексид в дозе 500 ЛЕ 2 р/сут курсом 28 дней. Указанная выше терапия проводилась без изменений, включая прием Кардиомагнила, что не противоречит содержанию ИМП об отсутствии противопоказаний для назначения сулодексида одновременно с антитромбоцитарными препаратами. На 4–5-е сут. с начала приема было отмечено снижение площади кожных высыпаний, прекращение зуда, практически полное исчезновение кожного сосудистого рисунка и уменьшение выраженности отеков. Практически полностью отмеченные проявления исчезли через 12–14 сут., однако курс сулодексида был пройден полностью без развития каких-либо побочных эффектов.

Приведенный клинический случай свидетельствует о поражении эндотелия на фоне НКИ COVID-19, что обуславливает целесообразность применения ангиопротективных препаратов. Раннее прекращение терапии НМГ было обосновано соображениями осторожности в отношении развития (сугубо потенциальных) осложнений гепаринотерапии и, возможно, даже излишней осторожности. Тем не менее выбор сулодексида как средства терапии постковидной ангиопатии в сочетании с профилактикой тромботических событий явился очевидным решением, исходя из состава, свойств и показаний к применению самого препарата<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> Сулодексид. Инструкция по медицинскому применению. Регистр лекарственных средств. Режим доступа: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_1750.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1750.htm).

Информация в инструкции о возможности назначения сулодексида при гепарин-индуцированной тромботической тромбоцитопении позволяет избежать опасений в развитии осложнения, вызываемого гепаринотерапией. Обращает на себя внимание разовая доза, которая была выбрана по решению врача на основании мнения экспертов [21]. С учетом глубины поражения эндотелия при НКИ COVID-19 очевидно, что у больных с ангиопатией на фоне постковидного синдрома двукратное увеличение разовой дозы является целесообразным и способствует ускоренному исчезновению данного осложнения.

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ГЛИКОКАЛИКС И НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19

Рассматривая тему дисфункции эндотелия при НКИ COVID-19, обязательно следует обратить внимание на эндотелиальный гликокаликс (ЭГ), который представляет собой клеточный слой, покрывающий поверхность эндотелия сосудов, состоящий из аминокликанов (гепарансульфат, хондроитин сульфат, гиалуронан), протеогликанов и гликопротеинов. Нормальный гликокаликс обеспечивает механотрансдукцию напряжения сдвига в эндотелиальные клетки, селективную проницаемость для жидкостей и макромолекул, коагуляционный каскад, активацию фибринолиза и подавление адгезии тромбоцитов и лейкоцитов. Целостность ЭГ обуславливает нормальный сосудистый гемостаз и защиту стенки сосуда от повреждений, тогда как нарушение целостности ЭГ приводит к нарушению проницаемости сосудов, усиливает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и тем самым способствует распространению воспаления и изменениям процессов механотрансдукции. Другими словами, поврежденный гликокаликс теряет барьерную функцию, увеличивая сосудистую проницаемость, и способствует развитию тканевого отека [14].

Соответственно, для восстановления ЭГ и эндотелиальной функции в целом уместны лекарственные препараты, содержащие естественные компоненты – ГАГ, из которых и состоит сосудистая стенка. Поэтому снова целесообразно обратить внимание на препарат сулодексид, состоящий из фракции гепарина (80%) со сродством к антитромбину III и фракции дермантансульфата (20%) со сродством к кофактору гепарина II. Тем самым образование комплексов с антитромбином и кофактором гепарина II посредством воздействия на фактор IIa (тромбин) тормозит образование фибрина из фибриногена, активирует фибринолиз и тормозит агрегацию тромбоцитов [27]. Также описаны его противовоспалительная активность и выраженный защитный эффект в отношении ЭГ [28, 29]. Следует подчеркнуть, что репарация гликокаликса происходит за счет обеих естественных фракций ГАГ (дермантансульфата – 20% и высокоподвижной гепариноподобной фракции – 80%), восстанавливая, таким образом, барьерную функцию эндотелия и способствуя улучшению регуляции экспрессии воспалительных агентов и ответа на них [30, 31].

В свою очередь, учитывая имеющиеся данные об эффектах сулодексида у реконвалесцентов COVID-19 и при ПКС, А.В. Верткин с соавт. в 2021 г. рекомендовали включить его применение во Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» для амбулаторных пациентов с легкой формой COVID-19, для пациентов с высоким риском кровотечения на госпитальном этапе, а также на этапе реабилитации после выздоровления пациентов для профилактики рецидива тромбообразования и уменьшения риска развития фиброза легких [32].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Восстановление морфологической и функциональной целостности эндотелия сегодня рассматривается как одна из основных задач терапии НКИ COVID-19 у амбулаторных пациентов и при развитии ПКС. Как следствие, в качестве патогенетически оправданной терапии все большая роль отводится средствам, обладающим плейотропными эффектами и оказывающим одновременно антикоагулянтное, эндотелий-стабилизирующее и фибринолитическое действия.

Многофакторное действие сулодексида, которое реализуется через ряд механизмов, обуславливает целесообразность его применения при НКИ COVID-19. При этом следует понимать, что сулодексид – это не гепарины, и ожидать от него эффекта «на конце иглы» просто неуместно. Уже известные и тем более пока еще неизвестные нам особенности патогенеза и протекания разных периодов НКИ COVID-19 требуют активного научного поиска и оперативного внедрения методов и средств, целесообразность применения которых имеет под собой основания. Однако смелость при принятии подобных решений не следует подменять лихостью – разумная осторожность должна быть непременно, а основным документом все равно остается Инструкция по медицинскому применению того или иного лекарственного препарата с зарегистрированными показаниями. Уместно заметить, что спасение жизни и здоровья людей должно происходить даже при отсутствии массивов данных, требуемых доказательной медициной. Возможно, поэтому НКИ COVID-19 стала уникальным, если не последним шансом на то, чтобы медицина вновь стала искусством и перестала быть сферой оказания услуг.



Поступила / Received 25.08.2021  
 Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2021  
 Принята в печать / Accepted 13.09.2021

## Список литературы

1. Авдеев С.Н., Адамьян Л.Д., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021)*. М.; 2021. 262 с. Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachs/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%9C%D0%AO\\_COVID-19\\_%28v.10%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachs/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%AO_COVID-19_%28v.10%29.pdf).
2. Авдеев С.Н., Адамьян Л.Д., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021)*. М.; 2021. 225 с. Режим доступа: [file:///C:/Users/admin/Downloads/%D0%9C%D0%AO\\_COVID-19-v11%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/admin/Downloads/%D0%9C%D0%AO_COVID-19-v11%20(1).pdf).
3. Буланов А.Ю., Ройтман Е.В. Новая коронавирусная инфекция, система гемостаза и проблемы дозирования гепаринов: это важно сказать сейчас. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;(2):11–18. <https://doi.org/10.25555/THR.2020.2.0913>.
4. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Проценко Д.Н., Авдеев С.Н., Андреев А.А. и др. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2020;(S1):9–120. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-S1-9-120>.
5. Ройтман Е.В., Буланов А.Ю., Печенников В.М. Дозирование низкомолекулярных гепаринов и антифактор Ха-активность у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;(4):57–67. <https://doi.org/10.25555/THR.2020.4.0946>.
6. Ройтман Е.В., Вавилова Т.В., Маркин С.М., Кравцов П.Ф., Мазайшвили К.В. Реалии применения антикоагулянтной терапии при COVID-19. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2021;(1):18–25. <https://doi.org/10.25555/THR.2021.1.0957>.
7. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Проценко Д.Н., Авдеев С.Н., Андреев А.А. и др. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2021;(S1):1–143. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-S1-9-143>.
8. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737–754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>.
9. Hajra A., Mathai S.V., Ball S., Bandyopadhyay D., Veyseh M., Chakraborty S. et al. Management of thrombotic complications in COVID-19: an update. *Drugs*. 2020;80(15):1553–1562. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01377-x>.
10. Garvin M.R., Alvarez C., Miller J.I., Prates E.T., Walker A.M., Amos B.K. et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife*. 2020;9:e59177. <https://doi.org/10.7554/elife.59177>.
11. Afrin L., Weinstock L., Molderings G. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis*. 2020;100:327–332. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.016>.
12. Аракелян В.С. Ампутация как ожидаемое последствие заболеваний периферических артерий и пути улучшения прогноза сохранения конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2021;27(1):182–190. <https://doi.org/10.33529/ANGIO2021101>.
13. Lim C.S., Davies A.H. Pathogenesis of primary varicose veins. *Br J Surg*. 2009;96(11):1231–1242. <https://doi.org/10.1002/bjs.6798>.
14. Черняго Т.Ю., Фомина В.С., Федько О.В., Яшкин М.Н. Методы оценки функционального состояния эндотелия у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей: перспективы лечебной тактики. *Вестник национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова*. 2021;16(1):145–150. <https://doi.org/10.25881/BPNMCS.2021.17.48.028>.
15. Илюхин Е.А., Пиханова Ж.М. Анализ результатов применения пероральной формы сулодексида у пациентов с посттромботической болезнью и хронической венозной недостаточностью (С3–С4, ES) в рамках наблюдательного исследования ALLEGRO. *Флебология*. 2021;15(1):24–32. <https://doi.org/10.17116/flebo20211501124>.
16. Munari A.C.F., Cervera L.F.F. Inflammation, metalloproteinases, chronic venous disease and sulodexide. *J Cardiovasc Dis Diagn*. 2015;3(4). Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/afa1/6040d17ad8847c1cf45f2adeec136092a5d0.pdf>.
17. Куликов А.В., Шифман Е.М., Ройтман Е.В., Овезоа А.М., Заболотских И.Б., Маршалов Д.В., Распопин Ю.С. Профилактика и лечение геморрагических осложнений, связанных с применением антирботических препаратов на этапах обезболивания родов и операции кесарева сечения. Методические рекомендации. *Анестезиология и реаниматология*. 2021;(2):6–18. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20210216>.
18. Cao R., Tang L., Xia Z., Xia R. Endothelial glyocalyx as a potential therapeutic target in organ injuries. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(8):963–975. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001177>.
19. Верткин А.Л., Зайратьянц О.В. Подходы к лечению COVID-19 с позиции коррекции эндотелиопатии и профилактики тромботических осложнений.

- Медицинский алфавит. 2021;(7):46–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-7-46-50>.
20. Иванов М.Б., Шустов Е.Б., Рейнко В.Л., Фомичев А.В., Литвинцев Б.С. Перспективы фармакологического воздействия на новый коронавирус SARS-CoV-2 и вызываемое им заболевание COVID-19. *Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук*. 2020;(3):72–86. <https://doi.org/10.26163/RAEN.2020.78.49.010>.
  21. Gonzalez-Ochoa A.J., Raffetto J.D., Hernández A.G., Zavala Ne., Gutiérrez O., Vargas A., Loustaunau J. Sulodexide in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Thromb Haemost*. 2021;(121):944–954. <https://doi.org/10.1055/a-1414-5216>.
  22. Bikdeli B., Madhavan M.V., Gupta A., Jimenez D., Burton J.R., Der Nigoghossian C. et al. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: Review and implications for future research. *Thromb Haemost*. 2020;(120):1004–1024. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713152>.
  23. Szolnoky G. Sulodexide may be a real alternative to low molecular weight heparins in the prevention of COVID-19 induced vascular complications. *Dermatol Ther*. 2020;(33):e14437. <https://doi.org/10.1111/dth.14437>.
  24. Magnani H.N. Rationale for the role of heparin and related GAG antithrombotics in COVID-19 infection. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:1076029620977702. <https://doi.org/10.1177/2F1076029620977702>.
  25. Абрамова С.А., Рыжова А.С. Синдром диабетической стопы: тактика лечения в условиях COVID-19. *Меридиан*. 2021;(4):36–38. Режим доступа: <http://meridian-journal.ru/site/article?id=5080>.
  26. Greenhalgh T., Knight M., A’Court C., Buxton M., Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>.
  27. Walenga J.M., Fareed J., Ramacciotti E. Sulodexide for the extended treatment of venous thromboembolism. *Int Angiol*. 2016;35(6):531–533. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27680735/>.
  28. Broekhuizen L.N., Lemkes B.A., Mooij H.L., Meuwese M.C., Verberne H., Holleman F. et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2010;53(12):2646–2655. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1910-x>.
  29. Mannello F., Ligi D., Raffetto J.D. Glycosaminoglycan sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease. *Int Angiol*. 2014;33(3):236–242. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936532/>.
  30. Masola V., Zaza G., Onisto M., Lupo A., Gambaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol*. 2014;33(3):243–254. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936533/>.
  31. Mannello F., Ligi D., Canale M., Raffetto J.D. Sulodexide down-regulates the release of cytokines, chemokines, and leukocyte colony stimulating factors from human macrophages: role of glycosaminoglycans in inflammatory pathways of chronic venous disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(1):173–185. <https://doi.org/10.2174/1570161111666131126144025>.
  32. Верткин А.В., Авдеев С.Н., Ройтман Е.В., Сучков И.А., Кузнецова И.В., Замятин М.Н. и др. Вопросы лечения COVID-19 с позиции коррекции эндотелиопатии и профилактики тромботических осложнений. Сoglосованная позиция экспертов. *Профилактическая медицина*. 2021;24(4):45–51. <https://doi.org/10.17116/profmed20212404145>.

## References

1. Avdeev S.N., Adamyan L.D., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Interim guidelines on "Prevention, diagnosis and treatment of emerging coronavirus infection (COVID-19)". Version 10 (08.02.2021)*. Moscow; 2021. 262 p. (In Russ.) Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5%D0%9C%D0%AO\\_COVID-19\\_%28v.10%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5%D0%9C%D0%AO_COVID-19_%28v.10%29.pdf)
2. Avdeev S.N., Adamyan L.D., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Interim guidelines on "Prevention, diagnosis and treatment of emerging coronavirus infection (COVID-19)". Version 11 (07.05.2021)*. Moscow; 2021. 225 p. (In Russ.) Available at: [file:///C:/Users/admin/Downloads/%D0%9C%D0%AO\\_COVID-19-v11%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/admin/Downloads/%D0%9C%D0%AO_COVID-19-v11%20(1).pdf).
3. Bulanov A.Yu., Roitman E.V. New coronavirus infection, hemostasis and heparin dosing problems: it is important to say now. *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2020;(2):11–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.25555/THR.2020.2.0913>.
4. Zabolotskikh I.B., Kirov M.Yu., Lebedinskii K.M., Protosenko D.N., AVDEEV S.N., ANDREENKO A.A. et al. Anesthesia and intensive care for patients with COVID-19. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. *Vestnik intensivnoy terapii imeni A.I. Saltanova = Annals of Critical Care*. 2020;(S1):9–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-S1-9-120>.
5. Roitman E.V., Bulanov A.Yu., Pechennikov V.M. Low molecular weight heparins dosing and anti-factor Xa activity in patients with novel coronavirus infection COVID-19. *Tromboz, gemostaz i reologiy = Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2020;(4):57–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.25555/THR.2020.4.0946>.
6. Roitman E.V., Vavilova T.V., Markin S.M., Kravtsov P.F., Mazayshvili K.V. The realities of the anticoagulant therapy using in COVID-19. *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2021;(1):18–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.25555/THR.2021.1.0957>.
7. Zabolotskikh I.B., Kirov M.Yu., Lebedinskii K.M., Protosenko D.N., Avdeev S.N., Andreenko A.A. et al. Anesthesia and intensive care for patients with COVID-19. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. *Vestnik intensivnoy terapii imeni A.I. Saltanova = Annals of Critical Care*. 2021;(S1):1–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-S1-9-143>.
8. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737–754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>.
9. Hajra A., Mathai S.V., Ball S., Bandyopadhyay D., Veyseh M., Chakraborty S. et al. Management of thrombotic complications in COVID-19: an update. *Drugs*. 2020;80(15):1553–1562. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01377-x>.
10. Garvin M.R., Alvarez C., Miller J.I., Prates E.T., Walker A.M., Amos B.K. et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife*. 2020;9:e59177. <https://doi.org/10.7554/elifelife.59177>.
11. Afrin L., Weinstock L., Molderings G. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis*. 2020;100:327–332. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.016>.
12. Arakelyan V.S. Amputation as an anticipated consequence of peripheral arterial disease and ways to improve the prognosis of limb salvage. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2021;27(1):182–190. (In Russ.) <https://doi.org/10.33529/ANGIO2021101>.
13. Lim C.S., Davies A.H. Pathogenesis of primary varicose veins. *Br J Surg*. 2009;96(11):1231–1242. <https://doi.org/10.1002/bjs.6798>.
14. Chernyago T.Yu., Fomina V.S., Fedyk O.V., Yashkin M.N. Assessment methods of the functional state of the endothelium in patients with varicose veins of the lower extremities: perspectives of treatment. *Vestnik natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra imeni N.I. Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2021;16(4):145–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.25881/BPNMCS.2021.17.48.028>.
15. Ilyukhin E.A., Pikhanova Zh.M. Ilyukhin E.A., Pikhanova Zh.M. Analysis of the results of using the Oral sulodexide in patients with postthrombotic syndrome and chronic venous insufficiency (C3–C4, ES): a subanalysis of data from the observational study ALLEGRO. *Flebologiya*. 2021;15(1):24–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo20211501124>.
16. Munari A.C.F., Cervera L.F.F. Inflammation, metalloproteinases, chronic venous disease and sulodexide. *J Cardiovasc Dis Diagn*. 2015;3(4). Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/afa1/6040d17ad8847c1cf45f2adeec136092a5d0.pdf>.
17. Kulikov A.V., Shifman E.M., Roitman E.V., Ovezov A.M., Zabolotskikh I.B., Marshalov D.V., Raspopin Yu.S. Prevention and treatment of hemorrhagic complications associated with antithrombotic drugs during analgesia in labour and anesthesia in caesarean section. Guidelines. *Anesteziologiya i Reanimatologiya = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2021;(2):6–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20210216>.
18. Cao R., Tang L., Xia Z., Xia R. Endothelial glycocalyx as a potential therapeutic target in organ injuries. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(8):963–975. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000177>.
19. Vertkin A.L., Zayratyants O.V. Approaches to treatment of COVID19 from perspective of correction of endotheliopathy and prevention of thrombotic complications. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2021;(7):46–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-7-46-50>.
20. Ivanov M.B., Shustov E.B., Reinyuk V.L., Fomichev A.V., Litvitsev B.S. Prospects of pharmacological intervention in new SARS-CoV-2 coronavirus and COVID-19 caused by it. *Vestnik obrazovaniya i razvitiya nauki Rossiyskoy akademii estestvennykh nauk = Herald of Education and Science Development of the Russian Academy of Natural Sciences*. 2020;(3):72–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.26163/RAEN.2020.78.49.010>.
21. Gonzalez-Ochoa A.J., Raffetto J.D., Hernández A.G., Zavala Ne., Gutiérrez O., Vargas A., Loustaunau J. Sulodexide in the Treatment of Patients with



- Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Thromb Haemost.* 2021;121(7):944–954. <https://doi.org/10.1055/a-1414-5216>.
22. Bikdeli B., Madhavan M.V., Gupta A., Jimenez D., Burton J.R., Der Nigoghossian C. et al. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: Review and implications for future research. *Thromb Haemost.* 2020;120(7):1004–1024. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713152>.
  23. Szolnoky G. Sulodexide may be a real alternative to low molecular weight heparins in the prevention of COVID-19 induced vascular complications. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14437. <https://doi.org/10.1111/dth.14437>.
  24. Magnani H.N. Rationale for the role of heparin and related GAG antithrombotics in COVID-19 infection. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021;27:1076029620977702. <https://doi.org/10.1177%2F1076029620977702>.
  25. Abramova S.A., Ryzhova A.S. Diabetic foot syndrome: treatment tactics in the context of COVID-19. *Meridian.* 2021;(4):36–8. (In Russ.). Available at: <http://meridian-journal.ru/site/article?id=5080>.
  26. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton M., Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ.* 2020;370:m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>.
  27. Walenga J.M., Fareed J., Ramacciotti E. Sulodexide for the extended treatment of venous thromboembolism. *Int Angiol.* 2016;35(6):531–533. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27680735/>
  28. Broekhuizen L.N., Lemkes B.A., Mooij H.L., Meuwese M.C., Verberne H., Holleman F. et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2010;53(12):2646–2655. doi:10.1007/s00125-010-1910-x.
  29. Mannello F., Ligi D., Raffetto J.D. Glycosaminoglycan sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease. *Int Angiol.* 2014;33(3):236–242. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936532/>
  30. Masola V., Zaza G., Onisto M., Lupo A., Gambaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol.* 2014;33(3):243–254. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936533/>
  31. Mannello F., Ligi D., Canale M., Raffetto J.D. Sulodexide down-regulates the release of cytokines, chemokines, and leukocyte colony stimulating factors from human macrophages: role of glycosaminoglycans in inflammatory pathways of chronic venous disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12(1):173–185. <https://doi.org/10.2174/1570161111666131126144025>.
  32. Vertkin A.V., Avdeev S.N., Roitman E.V., Suchkov I.A., Kuznetsova I.V., Zamyatin M.N. et al. Treatment of COVID-19 from the perspective of endotheliopathy correction and prevention of thrombotic complications. The agreed position of the experts. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2021;24(4):45–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20212404145>.

### Информация об авторе:

**Ройтман Евгений Витальевич**, д.б.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ведущий научный сотрудник, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; Scopus Author ID: 7004167632; Researcher ID: M-6541-2017; roitman@hemostas.ru

### Information about the author:

**Eugene V. Roitman**, Dr. Sci. (Biol.), Professor of the Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Leading Researcher, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; Scopus Author ID: 7004167632; Researcher ID: M-6541-2017; roitman@hemostas.ru