

Подходы к лечению COVID-19 с позиции коррекции эндотелиопатии и профилактики тромботических осложнений

А. Л. Верткин, О. В. Зайратьянц

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, согласно данным последних исследований, имеет в своем патогенезе значимое влияние на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Статья рассматривает тактику ведения пациентов с COVID-19 с позиций оценки нарушений гемостаза, рисков тромбообразования и коррекции выявляемых нарушений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, гемостаз, гликокаликс, сулодексид.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Approaches to treatment of COVID-19 from perspective of correction of endotheliopathy and prevention of thrombotic complications

A. L. Vertkin, O. V. Zayratyants

Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

SUMMARY

The pandemic of the new coronavirus infection COVID-19, according to recent studies, has a significant effect on vascular platelet hemostasis in its pathogenesis. The article examines the tactics of managing patients with COVID-19 from the standpoint of assessing hemostasis disorders, the risks of thrombus formation and the correction of detected disorders.

KEY WORDS: new coronavirus infection, COVID-19, vascular-platelet hemostasis, hemostasis, glycocalyx, sulodexide.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Вспышка коронавирусной инфекции COVID-19, продолжающаяся и по сей день, потребовала от здравоохранения и медицинской науки огромного напряжения усилий для понимания природы заболевания и его лечения.

Научные исследования показали, что нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза играют значимую роль в патогенезе новой коронавирусной инфекции COVID-19. Признано, что определение параметров гемостаза, оценка рисков тромбообразования и, безусловно, коррекция выявляемых нарушений относятся к ключевым аспектам ведения пациентов с COVID-19. Данные соображения диктуют необходимость осведомленности терапевтов и врачей общей практики о технологиях подобной терапии.

Гиперкоагуляция у пациентов с COVID-19

Гиперкоагуляцию относят к важным аспектам патогенеза COVID-19 [1]. Механизм гиперкоагуляции при коронавирусной инфекции, предположительно, связан с выраженной эндотелиальной дисфункцией (эндотелий несет на себе рецепторы АПФ и является мишенью для вируса SARS-COV-2) [2], рисунок 1.

Морфологическим проявлением, характерным для COVID-19, признается системная ангиопатия в виде эндотелиальной дисфункции с выраженным генерализованным поражением микроциркуляторного русла, вплоть до эндотелиита, с признаками классической триады Вирхова: замедлением кровотока, повышенной агрегацией тромбоцитов

и микротромбозами. Например, на уровне легких выявляется альвеолярно-геморрагический синдром, при этом сходные нарушения микроциркуляции обнаруживаются и в других органах – головном мозге, сердце, почках и т.д. Именно эти поражения лежат в основе формирования постковидного синдрома. Усугубляет ситуацию синдром гиперкоагуляции, подчас приводящий развитию тромбозов крупных артерий и вен с тромбоэмболическим синдромом [3].

Наиболее выражена ангиопатия при наличии предшествующих коморбидных заболеваний, особенно при поражении сосудистого русла и ранее верифицированной эндотелиальной дисфункцией. Отмечается дестабилизация ранее стабильных атеросклеротических бляшек в сердце, головном мозге, кишечнике и конечностях. Описаны исходы в виде инфарктов миокарда, инсультов, тромбоэмболии легочной артерии [3] (рис. 2).

Именно распространенность и тяжесть нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и поражения сосудов отличают COVID-19 от тяжелых респираторных синдромов другой этиологии, формируя новое представление о патогенезе и подходах в лечении [1].

Лабораторно данные изменения характеризуются гиперкоагуляцией с удлинением протромбинового времени, повышением уровня D-димера и фибриногена в сыворотке крови, при этом отмечаются почти нормальные показатели активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). В совокупности эти изменения приводят к раз-

витию системной тромботической микроангиопатии, морфологически сходной с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдромом) [3, 4].

Поэтому при первичном обследовании пациента с подозрением на COVID-19 или госпитализации с подтвержденным диагнозом COVID-19 необходим скрининг нарушений системы гемостаза: определение уровня АЧТВ, протромбинового времени, D-димера, концентрации фибриногена и проведение развернутого анализа крови, включающего подсчет количества тромбоцитов. Показано, что в острой фазе COVID-19 низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются не столько средствами профилактики венозных тромбоэмболий (ВТЭО), сколько средствами лечения тромботических состояний на фоне коагулопатии, способными снимать блокаду микроциркуляторного русла [5]. Также показано, что не прямое и прямое противовоспалительное действие НМГ способствует переводу патологического воспаления в эффективный иммунный ответ, таким образом, обеспечивая адъювантный эффект для всей противовоспалительной терапии. Ряд публикаций демонстрируют выраженное противовоспалительное действие парнапарина натрия, которое проявляется даже сильнее, чем у эноксапарина и надропарина, что обусловлено особенностями его структуры и безусловно ценно для лечения таких пациентов [6, 7]. При этом основным критерием эффективности подобной упреждающей терапии является, разумеется, динамика клинического ответа в ответ на терапию. При этом надо помнить, что противовоспалительные эффекты от блокаторов рецепторов ИЛ-6 наступают в течение 12 часов (чаще используются 1–2 инъекции), от лечения ГК – от 12 до 72 часов (курс 2–3 суток), от терапии антикоагулянтами – от 120 часов (курс от 5 дней) [6].



Рисунок 1. Механизмы повышения риска тромбообразования при COVID-19.

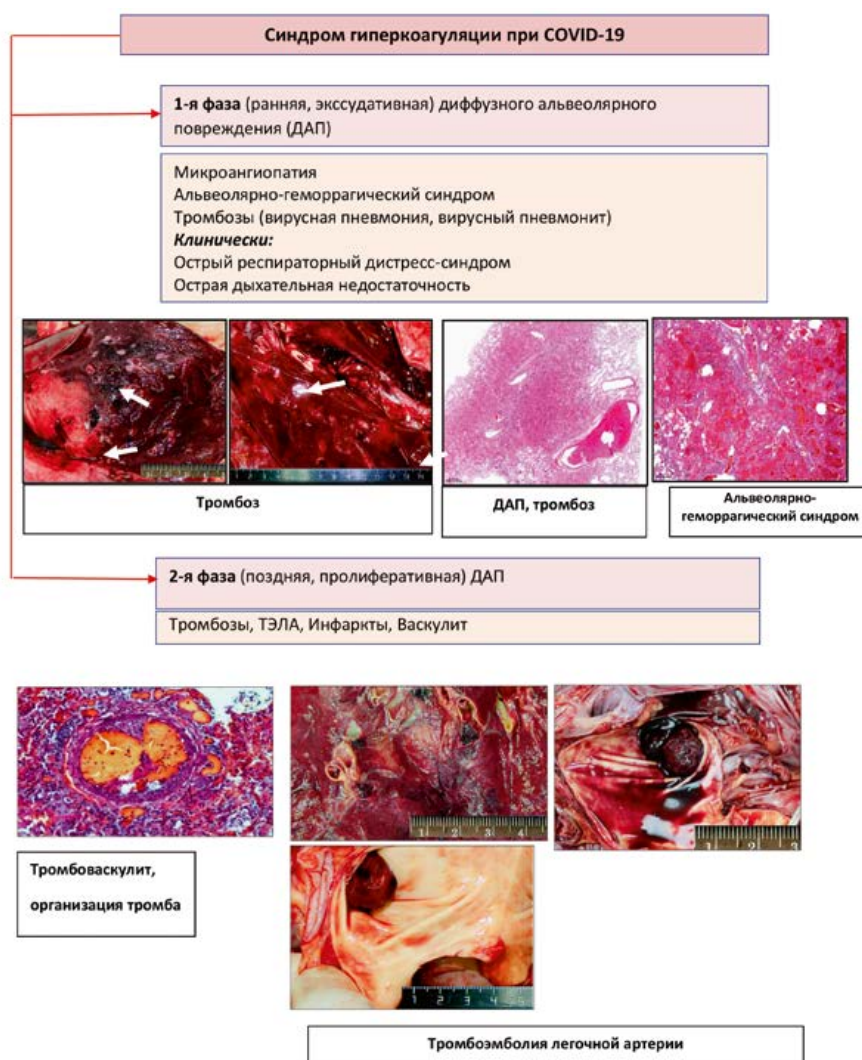


Рисунок 2. Проявления синдрома гиперкоагуляции при COVID-19.

Таблица
Поражение эндотелия сосудов при COVID-19

Прямое вирусное повреждение эндотелия	Цитокиновый шторм и аутоиммунная реакция	Другие факторы
• Рецептор эндотелия – ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE 2) – («входные ворота») для SARS-CoV-2 • Эндоситоз вирусов эндотелием • Ответ врожденного и приобретенного иммунитета: гибель вирусов и пораженных вирусом эндотелиальных клеток	• Избыточный иммунный ответ (цитокиновый шторм – тяжелая форма синдрома системного воспалительного ответа) повреждает эпителий • Аутоиммунная реакция – антителное и иммунное поражение эндотелия (± васкулит)	• Гипоксия – повреждение эндотелия • Синдром гиперкоагуляции – повреждение эндотелия (порочный круг) • Ятрогенные и другие факторы

Эндотелиальная дисфункция как системное состояние, генерализованное расстройство микроциркуляции, в целом характеризующее сосудистую систему, исходно определяется у коморбидных пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, хронической венозной недостаточностью, хроническими заболеваниями почек, эндокринными нарушениями, ожирением, хроническими воспалительными заболеваниями [8–11]. Поверхность эндотелия легких играет ключевую роль в запуске иммунного ответа на внедрение вируса и как в качестве органа-мишени, так и в качестве эффектора. Полученные нами данные электронной микроскопии подтверждают значительное повреждение эндотелиальных клеток, обусловленное проникновением вируса *SARS-CoV-2* в клетки, а также микроангиопатии и распространенного тромбоза мелких сосудов [3, 4]. Воздействие вируса у коморбидных больных усиливает существующую эндотелиальную дисфункцию, приводя к активации эндотелиальных клеток и каскаду многих сложных реакций, включающих снижение продукции NO, приводящее к сужению сосудов и тромбозу. Вовлечение активированных лейкоцитов и макрофагов в присутствии окисленных форм ЛПНП приводит к их миграции из сосудов и превращению в ксантомные клетки [12], что в еще большей степени увеличивает продукцию эндотелием вазоконстрикторных, протромботических, факторов и усиливает пролиферацию [13]. Системное поражение различных сосудистых участков объясняется триадой Вирхова и объясняет клинические последствия инфекции [14–16], особенно при предшествовавшей эндотелиальной дисфункцией. Отмечается что мужской пол, пожилой возраст и хронические сопутствующие заболевания ассоциированы с неблагоприятными исходами [16–18].

Именно поэтому эндотелиальные клетки сосудов легких могут быть рассмотрены как терапевтическая мишень при COVID-19 и сопутствующих поражениях микроциркуляции и гемостаза [19]. Подходы, восстанавливающие целостность эндотелия и уменьшающие воспалительные реакции, способны минимизировать вред и улучшить результат терапии. Одним из таких продуктов признается сулодексид, многофакторное действие которого реализуется через ряд механизмов и позволяет предположить его положительное влияние на целостность эндотелия и при COVID-19 [20]. Описано антитромботическое и профибринолитическое действие: 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 [21]. Показано положительное влияние и на реологические свойства плазмы крови, в основе которого лежит, в частности, влияние на концентрацию фибриногена, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности. Кроме того, сулодексид обладает антипролиферативной активностью. Компоненты сулодексида, комбинация двух природных фракций гликозаминогликанов (дермантансульфата [20%] и высокоподвижной гепариноподобной фракции [80%]) способствуют восстановлению структурной единицы эндотелиоцитов – гликокаликса (тонкого слоя гликозаминогликанов) [22], расположенного на его поверхности эндотелия. Реставрация гликокаликса

восстанавливает барьерную функцию эндотелия, а также позволяет эндотелию лучше модулировать экспрессию ключевых воспалительных молекул, включая ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α , а также подавлять его ответ на них [12, 23].

Подобные теоретические предпосылки применения сулодексида при инфекции COVID-19 подтверждаются и накопленным клиническим опытом применения сулодексида. Недавно была опубликована статья Alejandro J. Gonzalez-Ochoa и группы соавторов «Сулодексид в лечении пациентов с COVID-19 ранней стадии: рандомизированное контролируемое исследование», которая приводит результаты применения сулодексида у пациентов с COVID-19 [24]. Показано, что через 21 день наблюдения госпитализация потребовалась 22 из 124 пациентов в группе сулодексида и 35 из 119 в группе плацебо (относительный риск [ОР] = 0,6; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,37–0,96; $p = 0,03$). В группе сулодексида меньшему количеству пациентов потребовалась кислородная поддержка (37 из 124 и 50 из 119; ОР = 0,71; 95% ДИ: 0,5–1; $p = 0,05$) на меньшее количество дней ($9,0 \pm 7,2$ в группе сулодексида и $11,5 \pm 9,6$ в группе плацебо; $p = 0,02$). Раннее использование сулодексида у пациентов с COVID-19 снизило количество госпитализаций и потребность в кислородной поддержке, выявлен тренд в уменьшении смертности. Это положительно влияет на самочувствие пациента, делая сулодексид перспективным лекарством [24].

Следует отметить, что сулодексид (Вессел Дуэ Ф) в течение многих лет широко применяется у пациентов с хронической венозной недостаточностью, при хронических обструктивных заболеваниях сосудов и смешанных язвах нижних конечностей, а также для продленной тромбопрофилактики рецидивов тромбоза глубоких вен. Препарат признан мировым сообществом и включен в обзоры Cochrane, где показана его эффективность, в том числе с доказательствами эффективности уровня А [25].

Применение сулодексида целесообразно в следующих группах больных: амбулаторные пациенты с легкой формой COVID-19, амбулаторные пациенты с высоким риском кровотечений, на этапе реабилитации после выздоровления пациентов для профилактики рецидива тромбообразования и уменьшения риска развития фиброза легких, так как существуют работы, позволяющие говорить о том, что сулодексид способен тормозить фиброзный процесс при хронической обструктивной болезни легких благодаря его воздействию на молекулы адгезии (sP-селектин и sVCAM-1, VEGF-A и эндотелин-1 [26, 27]. Препарат можно применять длительно в амбулаторных условиях без необходимости контроля гемостаза.

Важно, что сулодексид рекомендован Московским научным обществом терапевтов у больных без симптомов заболевания при наличии контактов или с минимально выраженными симптомами инфекции COVID-19 (одна капсула за час до еды два раза в сутки). «Больным без симптомов заболевания при наличии контактов или с минимально выраженными симптомами инфекции COVID-19 можно рассмотреть назначения антиагрегантов и гепариноидов (одна капсула сулодексида за час до еды два раза в сутки; в инструкции указаны „ангиопатии с повышенным риском тромбообразования“; как минимум по одному показанию имеются доказательства эффективности уровня А)» [28].

Терапия хронических заболеваний сосудов: ЗАДАЧ – МНОГО, РЕШЕНИЕ – ОДНО.



- ✓ Восстанавливает функциональную целостность сосудистой стенки¹⁻³
- ✓ Уменьшает клинические проявления^{4, 5}
- ✓ Замедляет прогрессирование заболевания^{6, 7}

1. Инструкция к медицинскому применению препарата Вессел® Дуэ Ф. 2. Maslova V. et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects International angiology: a journal of the International Union of Angiology. June 2014. 3. Broekhuizen L.N. et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2010; 53: 2646-2655. 4. Cervera F. et al. Chronic venous disease treated with sulodexide. International Angiology. 2017 December; 36(6): 558-64. 5. Coccheri et al. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. Drug Design, Development and Therapy. 2014; 8: 49-65. 6. Achour et al. One year oral sulodexide in diabetic nephropathy. J NEPHROL. 2005; 18: 568-574. 7. Qing-Jun Jiang et al. Sulodexide for Secondary Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in Pharmacology. 2018; 9.

Для получения подробной информации ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата ВЕССЕЛ® ДУЭ Ф. Рег. номер П N012490/01. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

ООО «Альфасигма Рус». 125009, Москва,
ул. Тверская, д. 22/2, корпус 1, этаж 4, пом. VII, комн. 1.
Тел./факс: (495) 225-36-26. www.alfasigma.com.ru

ALFASIGMA 
Фармацевтика как искусство

Режим дозирования сулодексида:

- от 250 до 1000 ЛЕ/сут в зависимости от целей профилактики или терапии;
- курсы от 1 месяца и более в зависимости от целей профилактики или терапии.

Заключение

Таким образом, сулодексид (Вессел Дуэ Ф) может быть рекомендован при лечении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) для амбулаторных пациентов с ее легкой формой и высоким риском кровотечений или выявленными значимыми нарушениями системы гемостаза, а также на этапе реабилитации после выздоровления пациентов для профилактики рецидива тромбообразования и уменьшения риска развития фиброза легких.

Список литературы / References

1. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020; 324 (8): 782–793. DOI: 10.1001/jama.2020.12839.
2. Abd El-Aziz TM, Stockand JD. Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) – an update on the status. *Infect Genet Evol*. 2020; 83: 104327. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104327>
3. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.А., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас. Под общей ред. Зайратьянц О.В. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2020. *Zajrat'yants OV, Samsonova MV, Mihaleva LM, Chernyaev AL, Mishnev OD, Krupnov NM, Kalinin DV. Pathological Anatomy of COVID-19: Atlas. Ed. Zajrat'yants O.V. M.: GBU «NIIOZMM DZM»; 2020 (In Russ.)*.
4. Верткин А.А., Зайратьянц О.В., Кебина А.А., Сычева А.С., Куандыкова М.В., Носова А.В., Красненкова С.Ф., Астахова О.И., Завьялов Г.В. Клинические маски COVID-19: клинико-морфологические сопоставления. *Терапия*. 2020; 7 (41): 102–112. *Vertkin A.L., Zajrat'yants O.V., Kebina A.A., Sycheva A.S., Kuandykova M.V., Nosova A.V., Krasnenkova S.F., Astakhova O.I., Zavyalov G.V. COVID-19 clinical maskings: clinical and morphological comparisons. Therapy. 2020; 7: 102–112. (In Russian). DOI: 10.18565/therapy.2020.7.102–112*.
5. Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения РФ. Версия 9. (Ссылка активна на 03.03.21.) *Interim guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of the Russian Federation. Version 9. (Link active on 03.03.21) (In Russ.). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097*
6. Maugeri N et al. Prevention of platelet-polymorphonuclear leukocyte interactions: new clues to the antithrombotic properties of pamapar, a low molecular weight heparin. *Haematologica* 2005 90 (6): 833–9.
7. Maugeri N et al. Pamapar, a low-molecular-weight heparin, prevents P-selectin dependent formation of platelet-leukocyte aggregates in human whole blood. *Thromb Haemost* 2007; 97: 965–973.
8. Черняховская Н.Е., Шишло В.К., Поваляев А.В. Коррекция микроциркуляции в клинической практике. М.: Бином, 2013. 208 с. *Chernyakhovskaya NE, Shishlo VK, Povalyaev AV. Correction of microcirculation in clinical practice. Moscow: Binom. 2013. 208 p. (In Russ.)*.
9. Кузнецова И.В. Роль прекоцепционной эндотелиальной дисфункции в развитии акушерских осложнений. *Медицинский алфавит*. 2019; 1 (1): 53–58. *Kuznetsova IV. Role of preconception endothelial dysfunction in development of obstetric complications. Medical alphabet. 2019; 1 (1): 53–58. (In Russ.) DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-53-58*.
10. Ksaja RJ, Greer JA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA* 2005; 294: 2751–2757.
11. Mosca L et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of CVD in women-2011 update. A guideline from the American Heart Association Circulation 2011; 123 (11): 1243–62.

Сведения об авторах

Верткин Аркадий Львович, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи. E-mail: kafedrakf@mail.ru. eLibrary.ru SPIN: 9605–9117. ORCID: 0000–0001–8975–8608
Олег Вадимович Зайратьянц, д.м.н., проф., заслуженный врач России, зав. кафедрой патологической анатомии. E-mail: ovzair@mail.ru. eLibrary.ru SPIN: 4817–1084. ORCID: 0000–0003–3606–3823

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Верткин Аркадий Львович. E-mail: kafedrakf@mail.ru.

Для цитирования: Верткин А.А., 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>

12. 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 Jun; 33 (3): 243–54. PMID: 24936533.
13. Endermann D. H. Endothelial Dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004; 15 (8): 1983–1992.
14. Schutte A, Harrison D. Immunity, inflammation and the vasculature in the COVID-19 era. *J. of hypertension*, Sep 2020. Vol. 38, No. 9, pp. 1701–1702.
15. Moore J, June C. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*, May 1, 2020. Vol. 368, No. 6490, pp. 473–474.
16. Ackermann M., Verleden S., Kuehnel M. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
17. Becker B., Jacob M., Leipert S., Salmon A., Chappell D. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddase. *Br J Clin Pharmacol*, March 16, 2015. Vol. 80, No. 3, pp. 389–402.
18. Evans P., Rainger G., M. J. Guzik T., Osto E., Stamataki Z. and e. 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 Dec 1; 116 (14): 2177–2184. DOI: 10.1093/cvr/cvaa230.
19. Cao R., Tang L., Xia Z., Xia R. Endothelial glycocalyx as a potential therapeutic target in organ injuries. *Chin Med J (Engl)*. 2019 Apr 20; 132 (8): 963–975.
20. Верткин А.В., Авдеев С.Н., Ройтман Е.В., Сучков И.А., Кузнецова И.В., Замятин М.Н., Стойко Ю.М., Журавлева М.В., Зайратьянц О.В. Вопросы лечения COVID-19 с позиции коррекции эндотелиопатии и профилактики тромботических осложнений. *Согласованная позиция экспертов. Профилактическая медицина*. 2021; 24 (4): 45–51. *Vertkin AL, Avdeev SN, Roitman EV, Suchkov IA, Kuznetsova IV, Zamyatin MN, Stoiko YuM, Zhuravleva MV, Zajrat'yants OV. Treatment of COVID-19 from the perspective of endotheliopathy correction and prevention of thrombotic complications. The agreed position of the experts. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2021; 24 (4): 45–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20212405145>*
21. Walenga JM, Fareed J, Ramaccioti E. Sulodexide for the extended treatment of venous thromboembolism. *Int Angiol*. 2016 Dec; 35 (6): 531–533.
22. Broekhuizen L.N., Lemkes B.A., Mooij H.L. et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2010; 53 (12): 2646–2655.
23. Mannello F., Ligi D., Canale M. and Raffetto J. 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. *Current Vascular Pharmacology*, 2014; 12 (1): 173–85. DOI: 10.2174/157016111666131126144025.
24. Gonzalez-Ochoa A. J., Raffetto J. D., Hernández A. G., et al. Sulodexide in the treatment of patients with early stages of COVID-19: a randomised controlled trial. *medRxiv* 2020.12.04. 20242073. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.12.04.20242073>
25. Giuseppe M. Andreozzi, Angelo A. Bignamini, Giovanni Davi, Gualtiero Palareti, Jiri Matuška, Martin Holý, Katarzyna Pawlaczyk-Gabriel, Andrej Džupina, German Y. Sokurenko The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, *Circulation*. 2015; 132: 1891–1897. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016930.
26. Золотницкая В.П., Кузубова Н.А., Титова О.Н. и др. Возможности коррекции капиллярного кровообращения в легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с сочетанной патологией. *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 767–775. *Zolotnitskaya VP, Kuzubova NA, Titova ON, Surkova EA, Shumilov AA. An opportunity to improve pulmonary capillary circulation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity. Pulmonologiya. 2017; 27 (6): 767–775. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-767-775*.
27. Шевченко Ю.А., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Черняго Т.Ю. Гликокамикс – определяющий фактор в развитии эндотелиальной дисфункции при венозной патологии и возможности ее коррекции. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020; 26 (4): 71–76. *Shevchenko YuL, Stojko YuM, Gudymovich VG, Chernyaga Tyu. Glycocalyx as a determining factor in the development of endothelial dysfunction in venous pathology and the possibility of its correction. Angiology and Vascular Surgery. (In Russ.)*
28. Рекомендации МГНОТ по диагностике и интенсивной терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при вирусном поражении легких. Под редакцией Воробьева П.А. и Елыковой В.А. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2020; 5–6. *MGNOT recommendations for the diagnosis and intensive care of disseminated intravascular coagulation syndrome in viral lung disease. Edited by P.A. Vorobyov and Elykova V.A. Problems of standardization in healthcare. 2020; 5–6. DOI: 10.26347/1607-2502202005-06099-111*.

Статья поступила / Received 26.02.2021

Получена после рецензирования / Revised 01.03.2021

Принята в печать / Accepted 03.03.2021

About authors

Vertkin Arkady L., DM Sci, prof., head of Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine. E-mail: kafedrakf@mail.ru. ORCID: 0000–0001–8975–8608

Zajrat'yants Oleg V., DM Sci, prof., head of Department of Pathological Anatomy. E-mail: ovzair@mail.ru. ORCID: 0000–0003–3606–3823

Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Corresponding author: Vertkin Arkady L. E-mail: kafedrakf@mail.ru.

For citation: Vertkin A.L., Zajrat'yants O.V. Approaches to treatment of COVID 19 from perspective of correction of endotheliopathy and prevention of thrombotic complications. *Medical alphabet*. 2021; (7): 46–50 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-7-46-50>

