

<https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-41-50>



Оригинальная статья / Original article

Сулодексид в терапии посттромботической болезни, осложнившейся развитием трофических дефектов нижних конечностей, у пациентов, перенесших пневмонию при COVID-19

А.М. Зудин^{1,2}✉, ORCID: 0000-0001-5069-8134, dr.zudin@gmail.com

А.С. Шаповал³, ORCID: 0000-0003-2515-6135, dr.shapoval@bk.ru

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

² Медицинский инженерно-научный центр академика А.Г. Гриценко; 121248, Россия, Москва, Кутузовский проспект, д. 5/3

³ Центральная поликлиника Литфонда; 125319, Россия, Москва, 1-я Аэропортовская ул., д. 5

Резюме

Введение. Проблема помощи пациентам с трофическими венозными язвами остается актуальной медико-социальной проблемой, которая вновь обострилась на фоне пандемии COVID-19 в 2020–2021 гг. Как сейчас известно, после перенесенной вирусной инфекции COVID-19 у большинства пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями наблюдается значимое обострение этих недугов. Это относится и к посттромботической болезни нижних конечностей (ПТБ). У многих пациентов с отечной или отечно-болевыми формами ПТБ после перенесенной пневмонии, ассоциированной COVID-19, отмечается формирование трофических язв дистальных отделов нижних конечностей.

Цель. Изучить характерные особенности течения язвенного процесса при ПТБ у пациентов после пневмонии при COVID-19 и поиск безопасных и эффективных средств, ускоряющих эпителизацию ран у таких пациентов.

Материал и методы. Проведена оценка эффективности применения сулодексид в консервативной терапии 16 больных с ПТБ, у которых после перенесенной пневмонии вследствие инфицирования SARS-CoV-2 впервые возникли трофические дефекты (венозные язвы) нижней трети голени и стопы. При этом трофические язвы имели высокую резистентность к традиционной терапии, направленной на их заживление. Все 16 пациентов в сроки более одного месяца от момента возникновения трофических язв не могли достичь их эпителизации.

Результаты. По итогам данного исследования было установлено, что применение сулодексид как ангиотропного средства, обладающего, помимо прочего, противовоспалительным действием на стенку сосуда, у пациентов с трофическими язвами, образовавшимися после пневмонии при COVID-19, является оправданным.

Выводы. Лечение трофических дефектов нижних конечностей у пациентов с ПТБ, перенесших пневмонию при COVID-19, имеет ряд закономерных особенностей. Сулодексид показал высокую эффективность как ангиотропное средство, фармакологические свойства которого адекватны патогенезу трофических язв с учетом течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Ключевые слова: посттромботическая болезнь, трофические язвы нижних конечностей, хронические заболевания вен, васкулит, пневмония при COVID-19, SARS-CoV-2, сулодексид

Для цитирования: Зудин А.М., Шаповал А.С. Сулодексид в терапии посттромботической болезни, осложнившейся развитием трофических дефектов нижних конечностей у пациентов, перенесших пневмонию. *Атеротромбоз*. 2021;11(1):41–50. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-41-50>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sulodexide in the treatment of post-thrombotic disease complicated by the development of trophic defects of the lower extremities in patients with COVID-19 pneumonia

Alexey M. Zudin^{1,2}✉, ORCID: 0000-0001-5069-8134, dr.zudin@gmail.com

Alexander S. Shapoval³, ORCID: 0000-0003-2515-6135, dr.shapoval@bk.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 8, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Academician A.G. Gritsenko Medical Engineering and Scientific Center; 5/3, Kutuzovskiy Ave., Moscow, 121248, Russia

³ Litfond Central Polyclinic; 5, 1st Aeroportovskaya St., Moscow, 125319, Russia

Abstract

Introduction. The problem of care for patients with trophic venous ulcers remains an urgent medical and social problem, which has been aggravated again against the background of the COVID-19 pandemic in 2020-2021. As is now known, after a COVID-19 viral infection, most patients with cardiovascular diseases experience a significant exacerbation of these ailments. This is also true for post-thrombotic lower extremity disease (PTD). Many patients with edematous or edematous-painful forms of PTB after COVID-19-associated pneumonia experience formation of trophic ulcers of the distal parts of the lower extremities.

Aim. To study characteristic features of the course of ulcerative process in PTB in patients after COVID-19-associated pneumonia and to search safe and effective means, accelerating wound epithelialization in such patients.

Material and methods. Efficiency of sulodexide use in conservative therapy of 16 patients with PTB, in whom trophic defects (venous ulcers) of the lower third of the shin and foot first appeared after pneumonia due to SARS-CoV-2 infection, was evaluated. At the same time, trophic ulcers were highly resistant to conventional therapy aimed at their healing. All 16 patients were unable to achieve epithelialization more than one month after the occurrence of trophic ulcers.

Results. According to the results of this study it was found that the use of sulodexide as an angiotropic agent having, among other things, anti-inflammatory effect on the vessel wall in patients with trophic ulcers formed after COVID-19-associated pneumonia is justified.

Conclusions. The treatment of trophic defects of the lower limbs in patients with PTB after COVID-19-associated pneumonia has a number of regular features. Sulodexide showed high efficacy as an angiotropic agent, whose pharmacological properties are adequate to the pathogenesis of trophic ulcers taking into account the course of infection caused by SARS-CoV-2.

Keywords: postthrombotic disease, trophic ulcers of the lower extremities, chronic vein disease, vasculitis, COVID-19-associated pneumonia, SARS-CoV-2, sulodexide

For citation: Zudin A.M., Shapoval A.S. Sulodexide in the treatment of post-thrombotic disease complicated by the development of trophic defects of the lower extremities in patients with COVID-19 pneumonia. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(1):41–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-41-50>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что хронические заболевания вен (ХЗВ) нижних конечностей являются наиболее распространенными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В России во флебологической помощи, по оценкам экспертов, нуждается более 38 млн чел., из них с тяжелыми формами – не менее 7 млн. Один млн пациентов вследствие различных ХЗВ и их осложнений находится на инвалидности. Как минимум у 700–800 тыс. чел. наблюдаются трофические язвы [1, 2]. Значительную часть пациентов с ХЗВ составляют больные различными формами посттромботической болезни (ПТБ) нижних конечностей (НК). И именно ПТБ, по разным данным, в структуре заболеваемости сосудистой системы является основной причиной развития такого серьезного осложнения, как венозные трофические язвы [3].

Тем не менее несмотря на многовековую историю исследования ПТБ, проблема ее лечения не только не утратила своего значения, но, напротив, ее актуальность в современной медицине неуклонно возрастает. По данным различных источников, трофические язвы венозной этиологии составляют более 70% от всех язв нижних конечностей [4]. Медико-социальное значение проблемы ПТБ вновь существенно обострилось в 2020–2021 гг. на фоне пандемии COVID-19. Как к настоящему времени уже известно, среди больных, перенесших пневмонию, вызванную SARS-CoV-2, риск обострения хронических сердечно-сосудистых заболеваний очень высок [5, 6]. Не стала исключением и проблема ПТБ НК. К тому есть объективные предпосылки: как сугубо патогенетические, связанные с особенностями коронавируса и течения пневмонии на фоне COVID-19, так и медико-социальные:

- патогенетической предпосылкой для ухудшения состояния пациентов с ПТБ НК является установленное к настоящему времени целым рядом исследователей негативное воздействие коронавируса на эндотелиальную функцию сосудистого русла, сопровождающееся развитием гиперкоагуляции и васкулитами различной локализации [7];
- интоксикация и выраженная астенизация пациентов, особенно преклонного возраста, после перенесенной пневмонии;
- снижение сатурации кислорода в крови на фоне дыхательной недостаточности;
- резкое ограничение мобильности пациентов на фоне COVID-19, что негативно сказывается на скорости венозного оттока из нижних конечностей. Фактор низкой мобильности человека стал значительной проблемой с точки зрения развития многих недугов даже у тех людей, кто избежал заболевания COVID-19, поскольку снижение общей мобильности стало закономерным следствием введения необходимых карантинно-изоляционных мер [8].

Все вышеперечисленные предпосылки стали основой для значительного увеличения количества пациентов с трофическими язвами в практике сосудистых хирургов. Масштабы этой проблемы медицинскому сообществу еще предстоит оценить, но достаточно сказать, что первичная обращаемость пациентов с трофическими язвами нижних конечностей за 2–4-й кварталы 2020 г. только в Медицинский инженерно-научный центр академика А.Г. Гриценко в Москве увеличилась более чем на 300% по сравнению с 2019 г.

Особую сложность в настоящее время представляют пациенты с впервые возникшими трофическими язвами нижних конечностей после перенесенной пневмонии при COVID-19. Для таких пациентов, как показал наш опыт, характерны следующие особенности:

- достаточно стремительное прогрессирование трофических язв нижних конечностей;

- высокая резистентность трофических дефектов к стандартным методам лечения, а именно:

1) низкий ответ раневой флоры на антибиотикотерапию, поскольку эти пациенты за непродолжительное время до обращения по поводу трофических язв получали массивную антибактериальную терапию для лечения или профилактики вторичной бактериальной инфекции на фоне COVID-19;

2) высокая частота выраженных дерматитов в области нижней трети голени и стоп, что связано, по-видимому, с токсикодермией вследствие упомянутой массивной антибактериальной терапии. Такие дерматиты значительно затрудняют лечение трофических дефектов у этих пациентов;

3) низкая мобильность вследствие астенизации и, таким образом, отсутствие возможности применять в достаточных объемах дозированную ходьбу как важный вспомогательный способ профилактики и терапии трофических язв [9];

4) значительное количество сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, требующих усиленного контроля после перенесенной пневмонии при COVID-19.

ЦЕЛЬ

Учитывая все изложенные обстоятельства, в Медицинском инженерно-научном центре академика А.Г. Гриценко было проведено исследование, целью которого стало изучение характерных особенностей течения язвенного процесса при ПТБ у пациентов после пневмонии, ассоциированной с COVID-19, и поиск безопасных и эффективных средств, ускоряющих эпителизацию ран у таких пациентов.

Для ведения пациентов с трофическими язвами при ПТБ НК нами был применен давно известный и хорошо себя зарекомендовавший препарат сулодексид. Причины, по которой нами был выбран именно сулодексид как своего рода усилитель эффективности лечения пациентов с трофическими язвами при ПТБ НК

у пациентов после пневмонии при COVID-19, следующие:

- сулодексид обладает выраженным антитромботическим действием как в артериальных, так и в венозных сосудах, увеличивает продукцию простациклинов, усиливает выделение тканевого активатора плазминогена в просвет сосудов и уменьшает содержание в крови его ингибитора, а также снижает содержание липидов и фибриногена в плазме, подавляет пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток субэндотелия¹.
- сулодексид – это ангиопротектор, показавший свою эффективность при васкулитах [10], при этом он крайне редко вызывает у пациентов опасную гипокоагуляцию, которая может спровоцировать геморрагические осложнения [11].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с апреля по ноябрь 2020 г. в Медицинском инженерно-научном центре академика А.Г. Гриценко было проведено исследование, в которое были включены 16 пациентов с отечно-язвенной формой ПТБ.

Критериями включения пациентов в исследование стали:

- ПТБ более 1 года до момента заболевания COVID-19 со средней или слабой степенью реканализации ранее тромбированного сегмента глубокой венозной системы конечности. Степень реканализации оценена по методике, предложенной в 2016 г. Национальным медицинским исследовательским центром хирургии имени А.В. Вишневого [12]. Все 16 пациентов перенесли тромбоз глубоких вен

нижних конечностей в сроки от 6 мес. до 2 лет до включения в данное исследование;

- значимый рефлюкс при проведении функциональных проб по ранее тромбированным сегментам глубоких вен, подтвержденный при ультразвуковом доплеровском сканировании (УЗДС) вен по стандартной методике [13];
- впервые возникшие язвы дистальных отделов нижних конечностей на фоне пневмонии при COVID-19 или в период до двух месяцев после нее;
- перенесенная ранее пневмония, ассоциированная с COVID-19;
- отсутствие реакции или медленная реакция язвы на лечение с точки зрения ее заживления: в исследование включены пациенты, у которых заживления язвы или значимого улучшения ее состояния не наступило в течение более двух месяцев от начала ее систематического лечения;
- площадь язвы (или язв) суммарно не более 10 см².

Критерием исключения стало наличие сопутствующего сахарного диабета 2-го типа. Данное исключение было нами введено для оценки эффективности сулодексида при нормальной толерантности к глюкозе у пациента, поскольку у пациентов с сахарным диабетом целесообразность применения сулодексида многократно изучена и подтверждена [14, 15].

Все 16 пациентов, включенных в исследование, в период с марта по июнь 2020 г. перенесли пневмонию при COVID-19, что потребовало стационарного лечения в одном из развернутых в Москве COVID-госпиталей. Сроки стационарного лечения составили от 14 до 42 сут. и прямо коррелировали с объемом поражения легких по данным КТ, возрастом пациента и наличием сопутствующей патологии. В качестве основных способов лечения пневмонии при COVID-19, по данным медицинских эпикризов, применялись: кислородотерапия в пропозиции, низкомолекулярные антикоагулянты или пероральные антикоагулянты (ПОАК),

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Вессел® Дуэ Ф (Сулодексид). Регистрационный номер П N012490/01 от 04.04.2008. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cd5ddd71-87ed-4d24-a5d2-c02979aa5263&t=; Государственный реестр лекарственных средств. Вессел® Дуэ Ф (Сулодексид). Регистрационный номер П N012490/02 от 04.04.2008. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e9800ab1-df2c-4104-aa03-70c778059fb2&t=.

РИСУНОК 1. Типичный пример трофической язвы у пациента, включенного в исследование
FIGURE 1. A typical example of a trophic ulcer in a patient included in the study



антибиотикотерапия (в основном – азитромицин) и в некоторых случаях – моноклональные антитела (Актемра). При этом на этапе стационарного лечения применялся госпитальный компрессионный трикотаж.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось обследование: дуплексное сканирование вен и артерий нижних конечностей (с определением фазы реканализации) с использованием УЗ-сканера ESAOTE MyLab 100. В результате УЗ-сканирования у 11 пациентов выявлен рефлюкс по бедренно-подколенному сегменту глубокой венозной системы конечности, у 5 – по подколенно-голенному сегменту.

Степень реканализации, оцененная нами как слабая, была выявлена у 6 пациентов, у 10 – средняя по методике Национального медицинского исследовательского центра хирургии имени А.В. Вишневского [12].

Из 16 пациентов, включенных в исследование, 10 составили женщины в возрасте от 49 до 82 лет, 6 – мужчины в возрасте от 42 лет до 81 года.

Трофические язвы у всех пациентов локализовались в нижней трети голени и (или) медиальной лодыжки (рис. 1). Формирование язв у 4 пациентов произошло уже на этапе госпитального лечения по поводу пневмонии при COVID-19, у остальных 12 – в течение первого месяца после выписки из стационара. На момент обращения в Медицинский

инженерно-научный центр академика А.Г. Гриценко трофическая язва существовала у пациента в среднем 60 ± 15 сут. Заживление этих ран в тех медицинских учреждениях, где пациенты лечились до обращения в центр, проходило по следующему алгоритму:

- эластическая компрессия II класса – у всех пациентов;
- ежедневная санация язв растворами неокисляющих антисептиков – у всех пациентов;
- применение раневых покрытий – у всех пациентов. При этом у 12 использованы неспецифические покрытия (марля) и только у 4 – специфические раневые покрытия (Бранолинд и Воскопран).

Локальная или системная антибиотикотерапия трофических язв до обращения в Медицинский инженерно-научный центр академика А.Г. Гриценко пациентам не проводилась. Применение сорбирующих раневых покрытий, вакуумирование ран, лазеротерапия также не проводились.

Все пациенты, включенные в исследование, после перенесенной пневмонии при COVID-19 по поводу ПТБ НК принимали следующую медикаментозную терапию:

- флеботоники на основе диосмина и гисперидина в дозе 1 000 мг/сут;
- ПОАК в поддерживающих дозах: использовались аписабан в дозе 5 мг 1 р/сут или ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 р/сут.

Хотя производителем сулодексида не рекомендуется его сочетание с антикоагулянтами², тем не менее мы применяли их в нашем исследовании совместно, поскольку по результатам коагулографического исследования ни у одного из пациентов не было выявлено признаков гипокоагуляции. Кроме того, мы опирались на ранее опубликованный опыт совместного парентерального применения сулодексида и нефракционированного гепарина, который не продемонстрировал увеличения риска кровотечений при таком сочетании [11]. Совместный прием сулодексида и ПОАК назначался пациентам, включенным в описываемое исследование только после получения от них информированного согласия на данную схему терапии. Сулодексид применялся нами по следующей схеме:

- курс введения внутривенно капельно сулодексида (Вессел Дуэ Ф) 600 ЛЕ – 10 инфузий в условиях дневного стационара;
- последующий прием сулодексида (Вессел Дуэ Ф) 250 ЛЕ по 1 капсуле 2 р/день в течение 30 дней. Данная схема взята нами за основу, поскольку хорошо зарекомендовала себя у пациентов с синдромом диабетической стопы и при венозных трофических язвах [14].

Основной сопутствующей патологией у всех пациентов, включенных в исследование, была гипертоническая болезнь. Для контроля нами применялись селективные ингибиторы рецепторов ангиотензина II (сартаны), и совместно с кардиологом мы старались добиться отмены блокаторов медленных кальциевых каналов

² Государственный реестр лекарственных средств. Вессел® Дуэ Ф (Сулодексид). Регистрационный номер П N012490/01 от 04.04.2008. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cd5ddd71-87ed-4d24-a5d2-c02979aa5263&t=; Государственный реестр лекарственных средств. Вессел® Дуэ Ф (Сулодексид). Регистрационный номер П N012490/02 от 04.04.2008. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e9800ab1-df2c-4104-aa03-70c778059fb2&t=.

у тех пациентов, которые их использовали для контроля АД. Считаем необходимым подчеркнуть, что применение блокаторов медленных кальциевых каналов, которые очень часто принимают пациенты с артериальной гипертензией, негативно влияет на заживление трофических язв.

Местное лечение трофических язв у пациентов выполнялось по протоколу на основе концепции TIME с учетом ХЗВ [16]. Нами применялись обязательная постоянная эластическая компрессия II класса (23,0–32,0 мм рт. ст.), санация трофических язв средством Ацербин 1 р/сут. На рану для очищения наносилось раневое адгезивное покрытие Протеокс-ТМ с трипсином и метилурацилом 1 р/сут. После визуального очищения раны осуществлялся переход на сорбирующие раневые покрытия на основе вискозы, которые применялись до полной эпителизации язвы. Для подавления выраженного периульцерального дерматита, который имел место у 12 пациентов, включенных в исследование, успешно применялся крем Элидел 1% на основе такролимуса. Крем наносился на пораженную дерматитом кожу 1 р/сут.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность проводимой терапии оценивалась по клиническим проявлениям заболевания, динамике отека и показателям свертывающей системы крови.

Во всех случаях в ходе нашего исследования в сроки от 7 до 14 суток после завершения инфузионного курса терапии сулодексидом отмечалась позитивная динамика в виде появления стойких грануляций в раневом дефекте. Параллельно значительно регрессировала выраженность периульцерального дерматита (рис. 2, 3). Позитивная динамика раневого процесса у включенных в исследование пациентов напрямую коррелировала со следующими факторами:

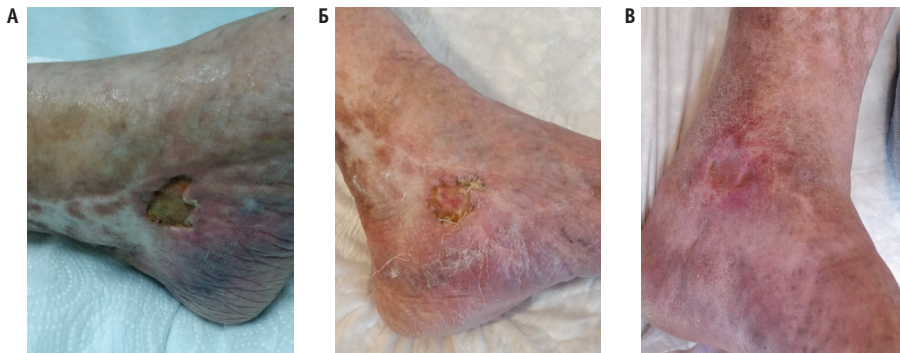
РИСУНОК 2. Течение раневого процесса у пациента с ПТВ на фоне терапии сулодексидом
FIGURE 2. The course of the wound process in a patient with PTB against the background of sulodexide therapy



А – до лечения; Б, В – в процессе лечения, Г – после лечения (через 14–17 суток с момента начала лечения).

- возраст пациента: очевидно, что более молодой возраст является основным фактором, позитивно влияющим на заживление ран;
- объем поражения легких при пневмонии при COVID-19: чем меньше был объем поражения легочной ткани, тем быстрее трофические язвы отвечали на терапию;
- выраженность исходного периульцерального дерматита;
- степень реканализации вен по данным УЗДС;
- выраженность ретроградного сброса крови по системе глубоких вен;
- площади трофических дефектов.

РИСУНОК 3. Течение раневого процесса у пациента с ПТВ на фоне терапии сулодексидом
FIGURE 3. The course of the wound process in a patient with PTB against the background of sulodexide therapy



А – до лечения; Б – в процессе лечения; В – после лечения (через 14–17 суток с момента начала лечения).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представляется целесообразным дальнейшее изучение возможностей ангиотропных средств типа сулодексида для лечения пациентов, перенесших вирусную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. С точки зрения сосудистых хирургов также было бы очень интересным исследовать микроциркуляторное русло методом видеокапилляроскопии с целью оценки ангиотропных эффектов сулодексида у пациентов после COVID-19.

ВЫВОДЫ

На основании проведенных клинических наблюдений мы пришли к следующим выводам:

- лечение трофических дефектов нижних конечностей у пациентов с ПТБ, перенесших пневмонию при COVID-19, имеет ряд закономерных особенностей;
- сулодексид показал высокую эффективность как ангиотропное средство, фармакологические свойства которого адекватны патогенезу трофических язв с учетом течения вирусной инфекции SARS-CoV-2;
- важным условием успешного лечения опи- санных трофических язв является подавление периульцерального дерматита.

Поступила / Received 19.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 28.05.2021

Принята в печать / Accepted 28.05.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4-2):1–52. Режим доступа: https://phlebology-sro.ru/upload/iblock/1bf/1_diagnostika_lechenie-i-profilaktika-venoznykh-tromboembolicheskikh-oslozhneniy.pdf
2. Селиверстов Е.И., Авакьянц И.П., Никишков А.С., Золотухин И.А. Эпидемиология хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2016;10(1):35–43. <http://doi.org/10.17116/flebo201610135-42>.
3. Kvamme A.M., Costanzo C. Preventing Progression of Post-Thrombotic Syndrome for Patients Post-Deep Vein Thrombosis. *Medsurg Nurs*. 2015;24(1):27–34. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26306348>.
4. Hügel U., Baumgartner I. Prevention of Postthrombotic Syndrom. *Praxis (Bern 1994)*. 2015;104(24):1329–35. (In German) <http://doi.org/10.1024/1661-8157/a002195>.
5. Шляхто Е.В., Конради А.О., Виллевалде С.В., Звартау Н.Э., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е. и др. *Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения (БСК) в контексте пандемии COVID-19: клинические рекомендации*. М.: Российское кардиологическое общество; 2020. 36 с. Режим доступа: <https://scardio.ru/content/Guidelines/COVID-19.pdf>.
6. Бойцов А.А., Шахматова О.О. *Поражение сердечно-сосудистой системы при коронавирусной инфекции. Профилактика осложнений, возможные последствия и дальнейшее лечение: клинические рекомендации*. М.: НМИЦ кардиологии; 2020. 54 с. Режим доступа: https://cardioweb.ru/files/covid19/ССЗ_ковид_для_сайта.pdf.
7. He L., Mäe M. A., Muhl L., Sun Y., Pietilä R., Nahar K. et al. Pericyte-Specific Vascular Expression of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 – Implications for Microvascular Inflammation and Hypercoagulopathy in COVID-19. *BioRxiv*. 2020;05.11.088500. <https://doi.org/10.1101/2020.05.11.088500>.
8. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. *Пульмонология*. 2020;30(5):688–699. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699>.
9. Болдин Б.В., Родионов С.В., Богачев В.Ю., Туркин П.Ю. *Трофические язвы нижних конечностей в амбулаторно-поликлинической практике: методические рекомендации для студентов IV курса лечебного факультета*. М.: Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 2020. 30 с. Режим доступа: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/LF/fsurg2/algorithm_dignost/UP/3_UP_Troficheskie_rasstroi_stva_kozhi_nizhnikh_konechnosteij_.pdf.
10. Шамоу И.А. Геморрагический микротромбоскулит. *Медицинская газета*. 2004;48:3–6. Режим доступа: http://www.rusmedserv.com/medgazeta/2004g/48/article_3032.html.
11. Садчиков Д.В., Долматова С.А., Вартамян Т.С. Влияние нефракционированного гепарина и

- сулодексида на состояние системы гемостаза у больных, оперированных по поводу злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2008;4(3):46–51. Режим доступа: http://ssmj.ru/system/files/2008_03_046_051.pdf.
12. Кузнецов М.Р., Сапелкин С.В., Болдин Б.В., Леонтьев С.Г., Несходимов Л.А. Реканализация глубоких вен нижних конечностей как показатель эффективности лечения острого венозного тромбоза. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(3):82–87. Режим доступа: https://phlebo-dia.by/wp-content/uploads/2019/10/Rekanalizaciya_glubokih_ven_nizhnih_konechnostey.pdf.
 13. Чуриков Д.А. *Ультразвуковая диагностика болезней вен*. 2-е изд. М.: Литтерра; 2015. 176 с. Режим доступа: <https://rosmedlib.ru/book/ISBN9785423502355.html>.
 14. Каторкин С.Е. Оценка эффективности применения сулодексида в комплексном лечении пациентов с венозными трофическими язвами. *Флебология*. 2015;9(4):35–40. <https://doi.org/10.17116/flebo20159435-41>.
 15. Бирюкова Е.В., Якубова Т.Р. Клинические возможности сулодексида в лечении диабетической нефропатии. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2014;(6):14–21. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/8e6/8e6b4f3255d43a2ed5e542ce1c4cf2ca.pdf>.
 16. Schultz G., Mozingo D., Romanelli M., Claxton K. Wound Healing and TIME; New Concepts and Scientific Applications. *Wound Repair Regen*. 2005;13(4 Suppl):S1-S11. <https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2005.1304S1.x>.

REFERENCES

1. Bokeriya L.A., Zatevakhin I.I., Kirienko A.I., Andriyashkin A.V., Andriyashkin V.V., Arutyunov G.P. et al. Russian Clinical Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Venous Thromboembolic Complications (VTEC). *Flebologiya = Phlebology*. 2015;9(4-2):1–52. (In Russ.) Available at: https://phleboology-sro.ru/upload/iblock/1bf/1_diagnostika_lechenie-i-profilaktika-venoznykh-tromboembolicheskikh-oslozhneniy.pdf.
2. Seliverstov E.I., Avak'yants I. P., Nikishkov A.S., Zolotukhin I.A. Epidemiology of Chronic Venous Disease. *Flebologiya = Phlebology*. 2016;10(1):35–43. (In Russ.) <http://doi.org/10.17116/flebo201610135-42>.
3. Kvamme A.M., Costanzo C. Preventing Progression of Post-Thrombotic Syndrome for Patients Post-Deep Vein Thrombosis. *Medsurg Nurs*. 2015;24(1):27–34. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26306348>.
4. Hügel U., Baumgartner I. Prevention of Postthrombotic Syndrom. *Praxis (Bern 1994)*. 2015;104(24):1329–35. (In German) <http://doi.org/10.1024/1661-8157/a002195>.
5. Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Villevalde S.V., Zvartau N.E., Yakovlev A.N., Solovyeva A.E. et al. *Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Circulatory System Diseases (CVD) in the Context of the COVID-19 Pandemic: Clinical Guidelines*. Moscow: Russian Society of Cardiology; 2020. 36 p. (In Russ.) Available at: <https://scardio.ru/content/Guidelines/COVID-19.pdf>.
6. Boytsov A.A., Shakhmatova O.O. *Damage to the Cardiovascular System in Coronavirus Infection. Prevention of Complications, Possible Consequences and further Treatment: Clinical Guidelines*. Moscow: National Medical Research Center of Cardiology; 2020. 54 p. (In Russ.) Available at: https://cardioweb.ru/files/covid19/CC3_ковид_для_сайта.pdf.
7. He L., Mäe M. A., Muhl L., Sun Y., Pietilä R., Nahar K. et al. Pericyte-Specific Vascular Expression of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 – Implications for Microvascular Inflammation and Hypercoagulopathy in COVID-19. *BioRxiv*. 2020;05.11.088500. <https://doi.org/10.1101/2020.05.11.088500>.
8. Bubnova M.G., Aronov D.M. COVID-19 and Cardiovascular Diseases: From Epidemiology to Rehabilitation. *Pul'monologiya = Pulmonology*. 2020;30(5):688–699. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699>.
9. Boldin B.V., Rodionov S.V., Bogachev V.Yu. Turkin P.Yu. *Trophic Ulcers of the Lower Extremities in Outpatient Practice: Guidelines for 4th Year Students of the Medical Faculty*. Moscow: N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 2020. 30 p. (In Russ.) Available at: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/LF/fsurg2/algorithm_dignost/UP/3._UP_Troficheskie_rasstroi_stva_kozhi_nizhnikh_konechnostei_.pdf.

10. Shamov I.A. Hemorrhagic Microthrombovasculitis. *Meditsinskaya gazeta = Medical Newspaper*. 2004; 48:3–6. (In Russ.) Available at: http://www.rusmedserv.com/medgazeta/2004g/48/article_3032.html.
11. Sadchikov D.V., Dolmatova S.A., Vartanyan T.S. Influence of Unfractionated Heparin and Sulodexid on a Condition of Hemostasis System in Patients Operated in Occasion of Gastrointestinal Tract Cancer. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2008;4(3): 46–51. (In Russ.) Available at: http://ssmj.ru/system/files/2008_03_046_051.pdf.
12. Kuznetsov M.R., Sapelkin S.V., Boldin B.V., Leontiev S.G., Neskhodimov L.A. Recanalization of Lower-Limb Deep Veins as an Index of Efficacy of Treatment for Acute Venous Thrombosis. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2016;22(3):82–87. (In Russ.) Available at: https://phlebodia.by/wp-content/uploads/2019/10/Rekanalizaciya_glubokih_ven_nizhnih_konechnostey.pdf.
13. Churikov D.A. *Ultrasound Diagnostics of Venous Diseases*. 2nd ed. Moscow: Litterra; 2015. 176 p. (In Russ.) Available at: <https://rosmedlib.ru/book/ISBN9785423502355.html>.
14. Katorkin S.E. Evaluation of the Effectiveness of the Use of Sulodexide in the Complex Treatment of Patients with Venous Trophic Ulcers. *Flebologiya = Phlebology*. 2015;9(4):35–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo20159435-41>.
15. Biryukova E.V., Yakubova T.R. Clinical Possibilities of Sulodexide in the Treatment of Diabetic Nephropathy. *Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya = Effective Pharmacotherapy. Endocrinology*. 2014;(6):14–21. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/8e6/8e6b4f325d43a2ed5e542ce1c4cf2ca.pdf>.
16. Schultz G., Mozingo D., Romanelli M., Claxton K. Wound Healing and TIME; New Concepts and Scientific Applications. *Wound Repair Regen*. 2005;13(4 Suppl):S1–S11. <https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2005.1304S1.x>.

Информация об авторах:

Зудин Алексей Михайлович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; заведующий подразделением сосудистой хирургии, Медицинский инженерно-научный центр академика А.Г. Гриценко; 121248, Россия, Москва, Кутузовский проспект, д. 5/3; dr.zudin@gmail.com

Шаповал Александр Сергеевич, врач-флеболог, Центральная поликлиника Литфонда, 125319, Россия, Москва, 1-я Аэропортовская ул., д. 5; dr.shapoval@bk.ru

Information about the authors:

Alexey M. Zudin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Surgery, Faculty of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 8, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Head of the Department of Vascular Surgery, Academician A.G. Gritsenko Medical Engineering and Scientific Center; 5/3, Kutuzovskiy Ave., Moscow, 121248, Russia; dr.zudin@gmail.com

Alexander S. Shapoval, Phlebologist, Litfond Central Polyclinic; 5, 1st Aeroportovskaya St., Moscow, 125319, Russia; dr.shapoval@bk.ru