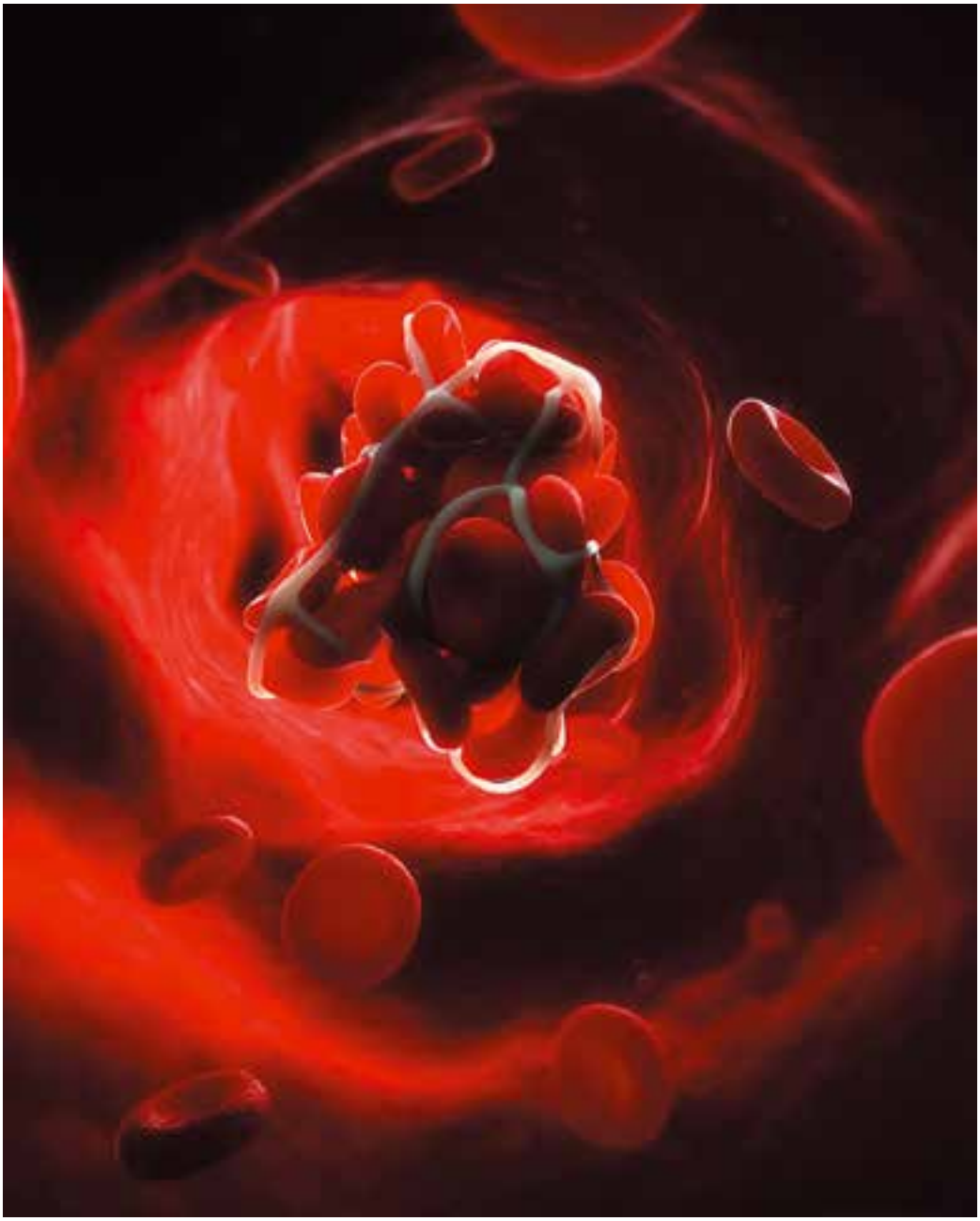


LONG COVID
И ЭНДОТЕЛИОПАТИЯ

Авторы:



Татьяна Владимировна Адашева,
д.м.н., профессор кафедры
поликлинической терапии
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России



Андрей Георгиевич Малявин, д.м.н., профессор,
главный внештатный специалист пульмонолог
Минздрава России по ЦФО, профессор
кафедры фтизиатрии и пульмонологии
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России

МЕХАНИЗМЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ

В настоящее время не вызывает сомнений, что в основе патогенеза постковидного синдрома, или long COVID, лежит системная васкулопатия, эндотелиопатия с синдромом гиперкоагуляции. Как долго сохраняются эти изменения?

Большой интерес представляет исследование, опубликованное в *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, которое показало роль длительно существующей дисфункции эндотелия с активацией эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции при long COVID. Было обследовано 50 пациентов в среднем через 68 дней после выписки из стационара или после регресса симптомов COVID-19. Показано статистически значимое увеличение показателей теста генерации тромбина (эндогенный тромбиновый потенциал, максимальное количество тромбина) в сравнении с контрольной группой. Также выявлено увеличение плазменного уровня фактора VIII, фактора Виллебранда (синтезируется в эндотелии и мегакариоцитах, стабилизирует циркулирующий фактор VIII, является маркером дисфункции эндотелия) и растворимого тромбомодулина в группе реконвалесцентов COVID-19. Впервые продемонстрировано, что устойчивая эндотелиопатия сохраняется до 10 недель после острой COVID-19. Эти результаты представляют интерес, учитывая решающую роль, которую играет эндотелиопатия в патогенезе острой COVID-19 [1].

Эндотелиопатия является основным патофизиологическим механизмом прогрессирования и дебюта сердечно-сосудистой патологии после перенесенной коронавирусной инфекции за счет ускорения процессов атерогенеза, развития коронарной микрососудистой дисфункции с различной клинической манифестацией (ишемические события, аритмии, сердечная недостаточность и т.д.).

ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ COVID-19

Прямое повреждение эндотелиоцитов. SARS-CoV-2 обладает сильной активностью в отношении богатых ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) эндотелиальных клеток сосудов, что может быть одной из причин большей вероятности тяжелых осложнений, связанных с повреждением эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией, диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, курильщиков и лиц с ожирением, экспрессирующих высокие уровни АПФ2. С проникновением вируса в эндотелиальные клетки связано и прямое повреждение эндотелиоцитов, и апоптоз. Отдаленные последствия этого повреждения могут реализовываться в постковидном периоде [2].

Дисбаланс ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и калликреин-кининовой систем (ККС). АПФ2 не только является рецептором для проникновения вируса, но и важным компонентом РААС. Потеря АПФ2 приводит к дисбалансу системы РААС и ККС. АПФ2 не может катализировать превращение анги-

Рис. 1. Механизмы развития дисфункции эндотелия при COVID-19



отензина 2 (AII) в ангиотензин 1–7, что приводит к накоплению ангиотензина 2 и патологическому повреждению. AII является аутокринным вазоконстриктором. Избыток AII активирует сигнальный путь PI3K-Akt через рецептор AT1, регулируя активацию эндотелия и выработку интерлейкина-6 (ИЛ-6) и активных форм кислорода (АФК). Кроме того, высокие концентрации AII вызывают гибель эндотелиальных клеток и дегенерацию сосудов, разрушая связь между эндотелиоцитами и перицитами. ККС регулирует многие физиологические процессы, такие как воспаление, свертывание крови, расширение

ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО ИЛ-6 СВЯЗАН С ПАТОГЕНЕЗОМ COVID-19

сосудов и кровяное давление. Гиперактивация ККС вызывает эндотелиальную дисфункцию и в дальнейшем приводит к адгезии лейкоцитов и сосудистому повреждению [3, 4].

Повреждение эндотелия, опосредованное окислительным стрессом и образованием активных форм кислорода. В эндотелиальной дисфункции, опосредованной окислительным стрессом, может участвовать ряд механизмов, но преобладающий механизм, вероятно, связан со снижением биодоступности оксида азота (NO). Считается, что снижение экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), отсутствие субстратов для eNOS, инактивация eNOS и ускоренная деградация NO вызывают снижение биодоступности NO. Избыточная продукция активных форм кислорода может вызывать окисление макромолекул, способствуя апоптозу клеток, индукции молекул адгезии и провоспалительных цитокинов, которые могут повышать проницаемость сосудов и способствовать адгезии лейкоцитов. Недавнее исследование предполагает, что окислительный стресс связан с тромботическим осложнением у пациентов с COVID-19 (рис. 1) [5].

Интерлейкин-6-опосредованная активация и дисфункция эндотелия. Повышенный уровень циркулирующего ИЛ-6 связан с патогенезом COVID-19. ИЛ-6 продуцируется несколькими типами клеток, которые включают моноциты/макрофаги, адипоциты и эндотелиоциты, и повышается во время воспалительных состояний. ИЛ-6 активирует молекулы адгезии (VCAM-1, ICAM-1, селектин) и MCP-1 (моноцитарный хемотаксический белок 1), усиливая адгезию лейкоцитов и экстравазацию в сосудистую стенку, снижает биодоступность NO

Рис. 2. Дисфункция эндотелия и COVID-19



Примечание. АГ – артериальная гипертензия, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром, ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание, ОПП – острое почечное повреждение, СН – сердечная недостаточность.

и увеличивает окислительный стресс, что приводит к увеличению проницаемости эндотелия наряду с рекрутингом и инфильтрацией сосудистой стенки циркулирующими лейкоцитами [6].

Воспаление. С-реактивный белок (СРБ) способствует активации и дисфункции эндотелия. СРБ является основным белком острой фазы. Повышение уровня СРБ коррелирует с плохим прогнозом при COVID-19. Недавние исследования показали, что СРБ играет важную роль в воспалении и повреждении, которые могут нарушать функции эндотелия *in vivo* и *in vitro*. СРБ эффективно подавляет транскрипцию eNOS в эндотелиоцитах и дестабилизирует мРНК eNOS, что приводит к эндотелиальной дисфункции. Было продемонстрировано, что СРБ усиливает регуляцию молекул адгезии, способствует апоптозу эндотелиальных клеток и ингибирует ангиогенез, одновременно усиливая CD14-индуцированную активацию эндотелия. СРБ также мощно усиливает регуляцию NF-κB – ключевого ядерного фактора, который может способствовать транскрипции воспалительных генов [7, 8].

Таким образом, SARS-CoV-2 непосредственно проникает в эндотелиальные клетки сосудов и вызывает системные воспалительные микрососудистые эндотелиальные нарушения, такие как утечка компонентов плазмы из микрососудов, внутрисосудистое свертывание крови и образование тромбов, а также чрезмерное высвобождение воспалительных цитокинов. Это может играть центральную роль в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности, а также в патофизиологии long COVID (рис. 2) [9–11].

Сформулирована концепция «системного воспалительно-реактивного микрососудистого эндотелиоза» (SIRME), в патогенезе которого значительная роль отводится разрушению эндотелиального гликокаликса [12].

Повреждение эндотелиального гликокаликса. Гликокаликс представляет собой сложный гелеобразный слой из гликозилированных липидно-белковых смесей, который покрывает поверхность всех живых клеток и, как известно, служит физическим защитным слоем, а также буферной областью между клетками и внеклеточным матриксом для контроля различных клеточных функций. Эндотелиальный гликокаликс (ЭГК) играет важную роль в регуляции различных функций эндотелиальных клеток сосудов, таких как коагуляция, воспаление,

Рис. 3. Алгоритм применения антикоагулянтов для лечения COVID-19 у взрослых пациентов в условиях стационара [18]



Примечание. Здесь и в рис. 4: НМГ – низкомолекулярный гепарин, НФГ – нефракционированный гепарин, ПОАК – пероральные антикоагулянты, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

тонус и проницаемость сосудов и ангиогенез. Гликокаликс состоит из содержащих сиаловую кислоту гликопротеинов, основных белков, состоящих из мембраносвязанных протеогликанов (синдекан, глипикан и т.д.), боковых цепей гликозаминогликанов (гепарансульфат, хондроитина сульфат и др.) и длинноцепочечной гиалуроновой кислоты. Гликокаликс стабилизирует напряжение сдвига, и эта стабилизация имеет решающее значение для выработки оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках сосудов. ЭГК защищает эндотелиальные клетки сосудов от турбулентности, вызванной кровотоком, и участвует в регуляции сосудистой проницаемости. Кроме того, он играет важную роль в функционировании микрососудистого эндотелия, поскольку контролирует реактивность сосудов и участвует во взаимодействии между эндотелиальными клетками сосудов и компонентами крови [13–15].

Показано разрушение гликокаликса на фоне тяжелых инфекций, в том числе вирусных, при сепсисе, геморрагическом шоке и на фоне COVID-19 [16, 17].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ

При планировании терапевтических стратегий в постковидный период у пациентов с дебютом или обострением сердечно-сосудистой патологии особое внимание следует обращать на применение методов терапии, способных потенциально повлиять на предполагаемые патогенетические механизмы (воспаление, эндотелиопатия, микрососудистая дисфункция, тромбообразование) при COVID-19.

Среди лекарственных препаратов, способных оказывать эндотелийкорригирующие эффекты, традиционно обсуждаются блокаторы РААС, статины, дезагреганты, блокаторы кальциевых каналов.

С учетом патогенеза органных повреждений при COVID-19 и значения сосудистой дисфункции и гиперкоагуляции в отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции антитромботическая терапия имеет огромное значение.

При наличии показаний к длительной терапии антикоагулянтами и/или дезагрегантами (ФП, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, протезы клапанов, тромбофилии, периферический атеросклероз, НМК в анамнезе, ИБС, ОКС, стентирование в анамнезе) необходимо продолжить прием препаратов или инициировать терапию в соответствии с текущими рекомендациями и пересмотреть показания для пролонгации терапии.

При отсутствии показаний к антитромботической терапии текущие рекомендации позволяют пролонгировать терапию антикоагулянтами до 45 дней после выписки в соответствии с рассчитанным тромботическим риском. Согласно временным методическим рекомендациям Минздрава «Профилактика, диагностика

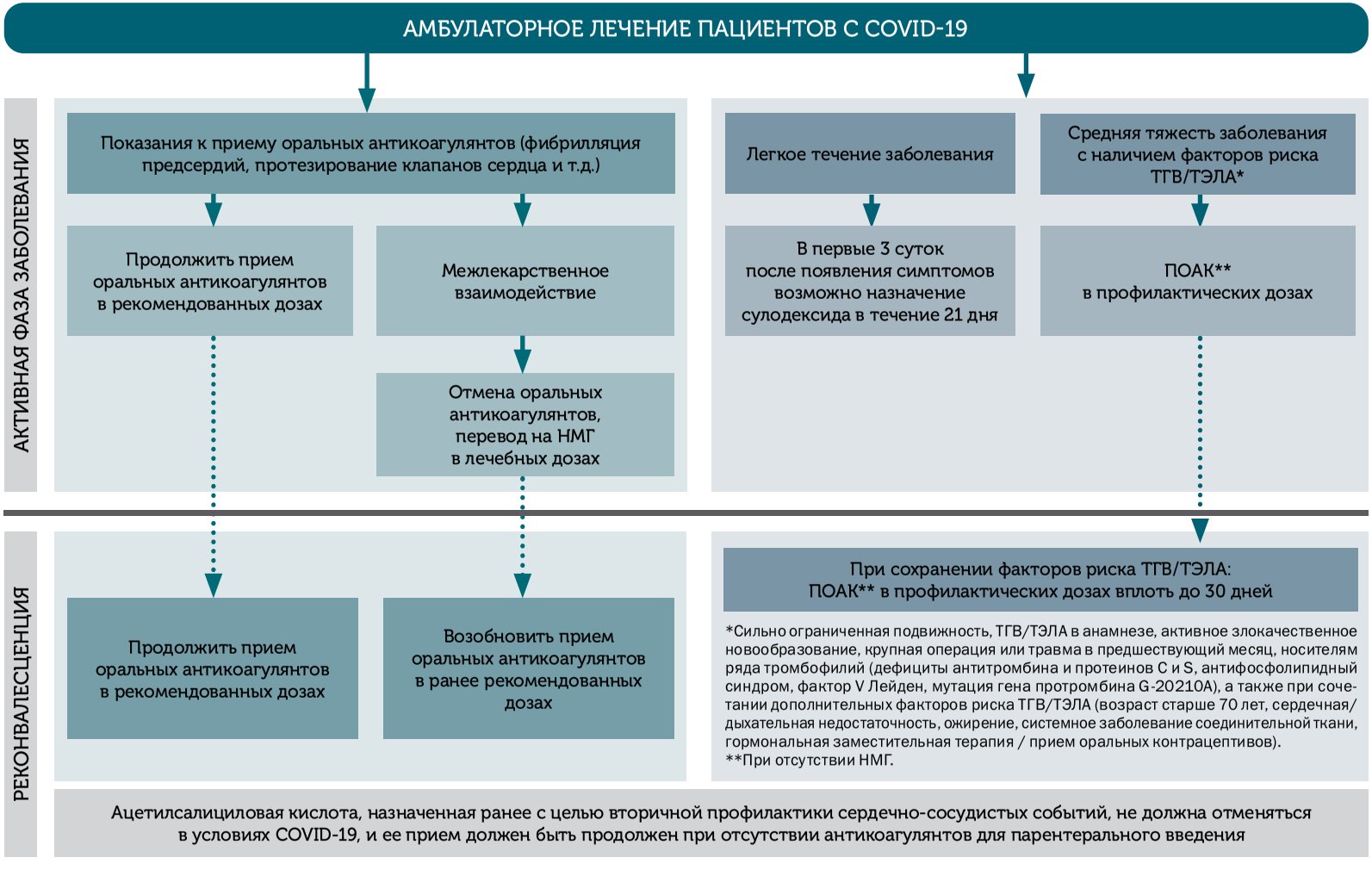
СРЕДИ ПРЕПАРАТОВ, СПОСОБНЫХ ОКАЗЫВАТЬ ЭНДОТЕЛИЙКОРРИГИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ, ОБСУЖДАЮТСЯ БЛОКАТОРЫ РААС, СТАТИНЫ, ДЕЗАГРЕГАНТЫ, БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 (18.08.2022)», продленная профилактика (до 30–45 дней) у больных с COVID-19 после выписки рекомендуется при сохраняющемся повышенном риске венозных тромбоэмболических осложнений и низком риске кровотечений в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянта по другим показаниям (рис. 3, 4) [18].

Нет оснований пролонгации применения антикоагулянтов более 30 дней для амбулаторных пациентов и более 45 дней после выписки из стационара с целью тромбопрофилактики без четких показаний. С точки зрения некоторых исследователей, анализ клинического статуса пациентов (гиперкоагуляционное состояние, повышение СРБ, Д-димера, фибриногена) позволяет не использовать унифицированную стратегию длительности применения антикоагулянтов у пациентов с синдромом long COVID [19].

С учетом отсутствия клинических показаний для пролонгации терапии оральными антикоагулянтами в долгосрочной перспективе могут

Рис. 4. Алгоритм применения антикоагулянтов для лечения COVID-19 у взрослых пациентов в амбулаторных условиях [18]



быть использованы эндотелийкорректоры и антикоагулянты с альтернативными механизмами действия, не требующие контроля гипокоагуляции и имеющие низкий риск кровотечений.

Сулодексид занимает особое место между вазопротекторами, гепаринами, антиагрегантами и активаторами фибринолиза. Препарат представляет собой комбинацию двух природных гликозаминогликанов – дерматансульфата (20%) и высокоподвижной гепариноподобной фракции (80%). Сулодексид оказывает свое действие через образование комплексов с антитромбином и кофактором гепарина II, в результате происходит ингибирование тромбина, активация фибринолиза. Эффекты сулодексида связаны также с восстановлением гликокаликса. Улучшение целостности гликокаликса не только восстанавливает барьерную функцию эндотелия, но также позволяет эндотелиоцитам модулировать генерацию ключевых воспалительных молекул, включая ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α, а также подавлять ответ эндотелия на эти молекулы. Кроме того, описано антипролиферативное (гладкомышечные клетки сосудов), гиполипидемическое (снижение уровня триглицеридов) и противовоспалительное (снижение выработки ИЛ-6, молекул межклеточной адгезии, фактора Виллебранда) действие препарата [20–22].

Важная характеристика сулодексида – низкий риск кровотечений, так как его антитромботическая активность при пероральном приеме является результатом многофакторного действия препарата на сосудистую стенку (ангиопротектор), профибринолитического действия и ингибирования адгезии тромбоцитов без антикоагулянтного действия. Не требует рутинного контроля показателей коагуляции.

В соответствии с европейскими рекомендациями по ведению острой легочной эмболии препарат рекомендуется к применению для продленной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) при невозможности применения оральных антикоагулянтов. В европейских рекомендациях по ведению хронической венозной патологии нижних конечностей 2020 года сулодексид является препаратом выбора для профилактики рецидива ВТЭО и развития посттромботического синдрома у пациентов с высоким и промежуточным риском рецидива ВТЭО и высоким риском кровотечения, а также у пациентов с низким риском рецидива ВТЭО [23, 24].

Помимо теоретического обоснования применения сулодексида в острый период COVID-19 и в постковидном периоде доступны результаты клинического исследования препарата у амбулаторных пациентов с коронавирусной инфекцией – «Сулодексид в лечении пациентов с COVID-19 ранней стадии: рандомизированное контролируемое исследование». Раннее использование сулодексида у пациентов с COVID-19 снизило количество госпитализаций и потребность в кислородной поддержке, хотя и не оказало значительного влияния на смертность в связи с тем, что выборка для достижения данного показателя оказалась не столь мощной. Лечение пациентов с COVID-19 сулодексидом в течение 3 дней после начала заболевания улучшило их клинические исходы [25].

СУЛОДЕКСИД ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ КОМБИНАЦИЮ ДВУХ ПРИРОДНЫХ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ – ДЕРМАТАНСУЛЬФАТА (20%) И ВЫСОКОПОДВИЖНОЙ ГЕПАРИНОПОДОБНОЙ ФРАКЦИИ (80%)

P. S.

В основе нашего понимания патогенеза COVID-19 и постковидных расстройств лежит представление о роли воспаления, эндотелиального повреждения и гиперкоагуляции. Знание механизмов активации и дисфункции эндотелия может быть использовано для расширения понимания патогенеза COVID-19 и разработки новых терапевтических стратегий. Необходим персонифицированный подбор антикоагулянтов (гепарины, прямые оральные антикоагулянты, эндотелийкорректоры с антикоагулянтной активностью) в зависимости от клинической ситуации.

LONG COVID И ЭНДОТЕЛИОПАТИЯ

1. Fogarty H, Townsend L, Morrin H, et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. J Thromb Haemost. 2021 Oct;19(10):2546–2553. doi: 10.1111/jth.15490.
2. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020 May 2;395(10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140–6736(20)30937–5.
3. De Mello WC. Chemical Communication between Heart Cells is Disrupted by Intracel-

lular Renin and Angiotensin II: Implications for Heart Development and Disease. Front Endocrinol (Lausanne). 2015 May 19;6:72. doi: 10.3389/fendo.2015.00072.
4. Figueroa CD, Matus CE, Pavicic F, Sarmiento J, Hidalgo MA, Burgos RA, Gonzalez CB, Bhoola KD, Ehrenfeld P. Kinin B1 receptor regulates interactions between neutrophils and endothelial cells by modulating the levels of Mac-1, LFA-1 and intercellular adhesion molecule-1. Innate Immun. 2015 Apr;21(3):289–304. doi: 10.1177/1753425914529169.
5. Violi F, Oliva A, Cangemi R, Ceccarelli G, Pignatelli P, Carnevale R, Cammisotto V, Lichtner M, Alessandri F, De Angelis M, Miele MC, D'Ettorre G, Ruberto F, Venditti M, Pugliese F, Mastroianni CM. Nox2 activation in Covid-19. Redox Biol. 2020 Sep;36:101655. doi: 10.1016/j.redox.2020.101655.
6. Didion SP. Cellular and Oxidative Mechanisms Associated with Interleukin-6 Signaling in the Vasculature. Int J Mol Sci. 2017 Nov 29;18(12):2563. doi: 10.3390/ijms18122563.
7. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. Med Mal Infect. 2020 Jun;50(4):332–334. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.007.
8. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, Ye L, Xiong J, Jiang Z, Liu Y, Zhang B, Yang W. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. Clin Infect Dis. 2020 Nov 19;71(16):2174–2179. doi: 10.1093/cid/ciaa641.
9. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. Nat Rev Immunol. 2020 Jul;20(7):389–391. doi: 10.1038/s41577–020–0343–0.
10. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. Crit Care. 2020 Jun 16;24(1):353. doi: 10.1186/s13054–020–03062–7.
11. Okada H, Yoshida S, Hara A, Ogura S, Tomita H. Vascular endothelial injury exacerbates coronavirus disease 2019: The role of endothelial glycocalyx protection. Microcirculation. 2020, e12654.
12. Yamaoka-Tojo M. A note on systemic inflammatory-reactive microvascular endotheliopathy (SIRME): Prevention of cardiovascular disease and COVID-19. JJCDP. 2020;55:1–14.
13. Butler PJ, Bhatnagar A. Mechanobiology of the abluminal glycocalyx. Biorheology. 2019;56:101–112.
14. Curry FE. Layer upon layer: the functional consequences of disrupting the glycocalyx-endothelial barrier in vivo and in vitro. Cardiovasc Res. 2017 May 1;113(6):559–561. doi: 10.1093/cvr/cvx044.
15. Bar A, Targosz-Korecka M, Suraj J, Proniewski B, Jasztal A, Marczyk B, Sternak M, Przybylo M, Kurpinska A, Walczak M, et al. Degradation of Glycocalyx and Multiple Manifestations of Endothelial Dysfunction Coincide in the Early Phase of Endothelial Dysfunction Before Atherosclerotic Plaque Development in Apolipoprotein E/Low-Density Lipoprotein Receptor-Deficient Mice. J Am Heart Assoc. 2019;8: e011171.
16. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, De Gaudio AR, Adembri C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. Crit Care. 2015;19:26.
17. Okada H, Yoshida S, Hara A, Ogura S, Tomita H. Vascular endothelial injury exacerbates coronavirus disease 2019: The role of endothelial glycocalyx protection. Microcirculation. 2021 Apr;28(3): e12654. doi: 10.1111/micc.12654.
18. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 16)». 18.08.2022.
19. Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM. COVID-19 – A vascular disease. Trends Cardiovasc Med. 2021 Jan;31(1):1–5. doi: 10.1016/j.tcm.2020.10.005.
20. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, Meuwese MC, Verberne H, Holleman F, Schlingemann RO, Nieuwdorp M, Stroes ES, Vink H. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2010 Dec;53(12):2646–55. doi: 10.1007/s00125–010–1910-x.
21. 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.
22. Mannello F, Ligi D, Canale M, Raffetto JD. Sulodexide down-regulates the release of cytokines, chemokines, and leukocyte colony stimulating factors from human macro-

phages: role of glycosaminoglycans in inflammatory pathways of chronic venous disease. Curr Vasc Pharmacol. 2014 Jan;12(1):173–85. doi: 10.2174/157016111166613112 6144025.
23. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ní Áinle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020 Jan 21;41(4):543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
24. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maeseneer M, Eklof B, Giannoukas A, Lugli M, Maleti O, Mansilha A, Myers KA, Nelzén O, Partsch H, Perrin M. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part II. Int Angiol. 2020 Jun;39(3):175–240. doi: 10.23736/S0392–9590.20.04388–6.
25. Gonzalez-Ochoa AJ, Raffetto JD, Hernández AG, Zavala N, 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 Jul;121(7):944–954. doi: 10.1055/a-1414–5216.