

### 3.3. COVID-ассоциированный эндотелиит

А.М. Мелькумянц, Л.И. Бурячковская

### 3.3. COVID-associated endotheliitis

Arthur M. Melkumyants, Liudmila I. Buryachkovskaya

В конце 2019 г. в китайской провинции Хубэй вспыхнула новая инфекция *COroNaVirus Disease-2019* (COVID-19), охватившая в течение 2 мес. весь мир (пандемия была объявлена Всемирной организацией здравоохранения 11.03.2020) и приведшая к крайне тяжелым последствиям. Заболевание вызывается одноцепочечным РНК-содержащим коронавирусом *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2* (SARS-CoV-2), источником которого, по-видимому, являются летучие мыши. Эта болезнь обращала на себя внимание главным образом тем, что на фоне в основном асимптомного или малосимптомного течения, характерного для множества вирусных инфекций, у 10–15% пациентов (преимущественно старшей возрастной группы) развивалось тяжелое поражение легких — двусторонняя вирусная пневмония, характеризовавшаяся высокой температурой тела, сильным сухим кашлем, одышкой и затрудненным дыханием [1–3]. Все это приводило во многих случаях к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) [3, 4] и часто заканчивалось летальным исходом.

Нельзя сказать, что это тяжелое заболевание было совсем новым. Дело в том, что вызывающий инфекцию вирус SARS-CoV-2 имел предшественника — вирус SARS-CoV-1 [5], в 2002–2003 гг. ставший причиной эпидемии атипичной пневмонии (тяжелого острого респираторного синдрома — *Severe acute respiratory syndrome*, SARS). И хотя SARS характеризовался очень высокой смертностью (в среднем 10%, в старшей возрастной группе — до 50%), эту инфекцию удалось относительно быстро локализовать. Ее распространение ограничилось в основном странами Юго-Восточной Азии, и она не привела к столь тяжелым последствиям, как COVID-19.

Однако вирусы, вызвавшие обе эти инфекции, весьма сходны по строению и действуют через один и тот же рецептор — рецептор ангиотензин превращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) [5, 6]. При этом SARS-CoV-2 отличается от своего предшественника большим сродством к рецептору АПФ-2 [7] и повышенной способностью к репликации [8], что, возможно, сыграло не последнюю роль в более тяжелых последствиях COVID-19 по сравнению с SARS 2002–2003 гг.

Рецептор АПФ-2 обильно экспрессирован на мембранах альвеолоцитов второго типа, которые отвечают за выработку сурфактанта и регулируют транспорт воды и ионов через альвеолярную мембрану. Естественно, что вирус, попадая в нижние отделы легких и связываясь с рецептором АПФ-2, повреждает терминальные бронхиолы и альвеолы и разрушает механизм внешнего дыхания: альвеолы заполняются жидкостью, в них формируются гиалиновые мембраны, происходит выраженное тромбообразование в легочных микрососудах. Все эти процессы могут приводить к практически полному прекращению газообмена в легких, что в большинстве случаев ведет к мучительной смерти от гипоксии.

То обстоятельство, что первым и наиболее выраженным проявлением болезни является пневмония, вполне естественно, так как вызывающий заболевание вирус попадает в организм через дыхательные пути и его первой мишенью становятся легкие. Однако уже на раннем этапе развития эпидемии китайские врачи обратили внимание, что болезнь характеризуется не только поражением легких, но и тяжелыми нарушениями в работе других органов [9, 10]. Дальнейшие клинические наблюдения показали, что при коронавирусной инфекции особенно часто страдает сердечно-сосудистая система, нарушения в функционировании которой проявляются в виде острых инфарктов миокарда, инсультов, миокардитов, перикардитов и жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма [11–14]. Также повреждаются органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [15], включая печень [16]. Очень часто наблюдается острое поражение почек [17, 18], серьезно ухудшающее прогноз заболевания. Наблюдаются выраженные нарушения в функционировании нервной системы [19–21]. Складывалось впечатление, что вирус распространяется по всему организму и вызываемые им повреждения не ограничиваются только легкими, но охватывают практически все органы.

Механизм такого распространения инфекции представляется довольно ясным. Вирус, первоначально нарушая целостность альвеолярно-капиллярной мембраны, попадает в легочное сосудистое русло и далее распространяется током крови по организму, вовлекая в воспалительный процесс практически

все органы и ткани. Однако главным образом здесь должны страдать органы, в которых на эндотелии сосудов в наибольшей степени экспрессируются рецепторы к АПФ. Почему именно на эндотелии сосудов? Потому что, во-первых, эндотелий является барьером между кровью и тканями, и вирус не может повредить ткань, не пройдя сквозь этот барьер. Во-вторых, известно, что именно эндотелиоциты представляют собой для большинства вирусов основную мишень инфицирования, и повреждение именно эндотелия способствует усилению тяжести вирусного заболевания [22].

### Функции сосудистого эндотелия

До начала 1980-х гг. эндотелий представлялся в виде некоей «целлофановой пленки», специального покрытия, выстилающего изнутри поверхность всех сосудов и камер сердца и предназначенного исключительно для контакта с кровью. За монослоем эндотелия признавали только 2 функции: 1) барьерную — способность препятствовать проникновению форменных элементов крови в сосудистую стенку; 2) антитромбогенную — способность клеток эндотелия синтезировать и выделять вещества, препятствующие внутрисосудистому свертыванию крови. Эти представления, однако, кардинально изменились после классической работы *R.F. Furchgott u J.V. Zawadzki* [23], показавших, что эндотелий играет важнейшую роль в регуляции сосудистого тонуса, опосредуя расслабление гладких мышц в ответ на действие многих агонистов, таких как ацетилхолин, аденозинтрифосфат, гистамин, брадикинин, тромбин и ряд других сосудорасширяющих веществ [24]. В течение короткого времени было показано, что эти вазоактивные вещества, воздействуя на соответствующие рецепторы на мембране эндотелиоцитов, стимулируют синтез и выделение факторов расслабления гладких мышц, наиболее значимым среди которых является образующийся из L-аргинина оксид азота (NO) [25, 26]. Тогда же было определено, что эндотелиальные клетки играют ключевую роль в регуляции гидравлического сопротивления сосудов и, следовательно, органного кровотока. Эта регуляция обуславливается способностью эндотелиоцитов расслаблять гладкие мышцы при увеличении действующей на стенку силы вязкого трения (напряжения сдвига) со стороны текущей крови [27–29].

Дальнейшие исследования продемонстрировали, что эндотелиоциты производят не только факторы, расслабляющие гладкие мышцы, такие как NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации (EDHF) и простаглицлин (простагландин I<sub>2</sub> – PGI<sub>2</sub>), но и факторы, вызывающие вазоконстрикцию, — эндотелины, тромбоксан A<sub>2</sub>, ангиотензин-2. Особое значение имеет факт, что большинство из этих субстанций, включая производимые эндотелием фактор фон Виллебранда и тканевой фактор, играют важную роль в системе гемостаза [30]. Наконец, нужно отметить, что эндотелий может принимать участие и в процессах воспа-

лительного и иммунного ответов, поскольку способен секретировать как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины и хемокины [31, 32].

Сегодня общепризнано, что эндотелий регулирует тонус сосудов и, следовательно, их гидравлическое сопротивление и органный кровоток. Помимо этого, не вызывает сомнений важнейшая роль эндотелия в регуляции анти- и протромботических свойств крови и сосудистой стенки, а также его участие в воспалительном ответе на неблагоприятные воздействия. Таким образом, накопленные знания не оставляют сомнений в том, что сосудистый эндотелий играет фундаментальную роль в нормальном функционировании организма и что нарушение его функции эндотелия (эндотелиальная дисфункция) должно приводить к серьезным проблемам в функционировании не только сердечно-сосудистой системы, но и всего организма.

### Эндотелиальная дисфункция

Нормально функционирующий эндотелий характеризуется тем, что производимые эндотелиоцитами дилататорные факторы (NO, PGI<sub>2</sub>, EDHF) преобладают над констрикторными (эндотелин, ангиотензин-2), а антитромботические факторы (те же NO и PGI<sub>2</sub>), тормозящие агрегацию тромбоцитов, преобладают над тромбоксаном A<sub>2</sub> и фактором активации тромбоцитов (PAF), стимулирующим эту агрегацию. Таким образом, в норме эндотелий обладает вазодилатирующими, тромборезистентными и антикоагуляционными свойствами. Кроме того, на поверхности нормально функционирующего эндотелия не экспонируются провоспалительные цитокины.

Повреждение эндотелия, независимо от того, чем оно вызвано, приводит к принципиальному изменению функционирования клеток этого слоя: он становится прокоагулянтным и провоспалительным; кроме того, нарушается регуляция сосудистого тонуса, поскольку констрикторные факторы начинают преобладать над дилататорными. Считается, что все эти изменения связаны со снижением биодоступности NO, что может быть связано как с нарушением способности эндотелиоцитов синтезировать NO азота, так и с его инактивацией активными формами кислорода (O<sub>2</sub>). Такая точка зрения определяется тем, что именно NO, во-первых, является основным медиатором эндотелий-зависимой вазодилатации и, во-вторых, тормозит агрегацию тромбоцитов. Недостаток NO, возникающий при повреждении эндотелия, извращает присущий этому слою клеток в норме баланс между вазоконстрикцией и вазодилатацией, активирует протромбогенные и провоспалительные факторы, что, собственно, и является дисфункцией эндотелия, которая приводит к нарушению функционирования всей сердечно-сосудистой системы [33, 34].

### Поражение эндотелия при COVID-19

Как мы отмечали выше, эндотелиоциты являются мишенью инфицирования для большинства вирусов.

Не является исключением и SARS-CoV-2, способный поражать непосредственно эндотелиоциты во всем организме и, таким образом, нарушать нормальную деятельность сердечно-сосудистой системы, что должно приводить к тяжелым осложнениям. Таким образом, тяжесть вирусного заболевания может обуславливаться прямым вирусным инфицированием эндотелия, приводящим к его дисфункции.

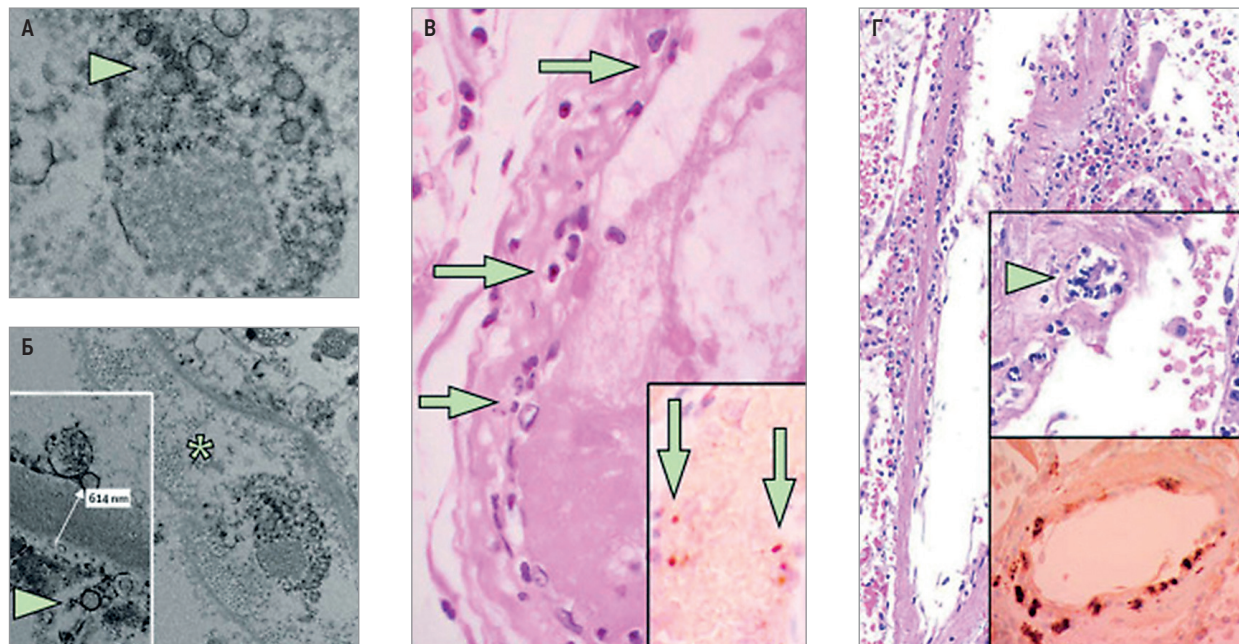
Существует, однако, еще один механизм, вызывающий тяжелые последствия в результате дисфункции эндотелия. Разрушая эндотелий в сосудах малого круга кровообращения (на стадии поражения только легких), вирус провоцирует сильное воспаление, приводящее к «цитокиновому шторму», который представляет собой мощный иммунный ответ: уровень цитокинов в крови резко возрастает, что сопровождается атакой иммунитета на клетки и ткани собственного организма. Следствием может стать разрушение тканей и органов и гибель организма.

При реализации любого из этих механизмов (а реализуются, по-видимому, оба одновременно, хотя и в разной степени) происходит поражение эндотелия, приводящее к нарушениям в системе гемостаза, коагулопатии, развитию системного васкулита и к образованию тромбов, нарушающих нормальное кровоснабжение органов и в результате приводящих к развитию полиорганной недостаточности [35–37]. Таким образом, именно нарушение функ-

ции эндотелия играет ключевую роль в развитии патологических изменений в органах и тканях при действии вируса SARS-CoV-2. Этот вывод, основанный на результатах многочисленных исследований, позволил одному из самых уважаемых европейских сосудистых физиологов и кардиологов *Томасу Люшеру* (*T. Lüscher*) озаглавить свою статью следующим образом: «COVID-19 в конечном итоге является болезнью эндотелия» [38].

### Вирусное поражение эндотелия при COVID-19

Все изложенное в предыдущем разделе вполне можно отнести к патогенному эффекту практически любого вируса. Особенно ясно была продемонстрирована роль развития дисфункции эндотелия при инфицировании вирусом гриппа [39, 40] и при сепсисе [41]. С самого начала эпидемии COVID-19 исследователи предполагали, что столь же важная роль должна отводиться инфицированию эндотелиоцитов и вирусом SARS-CoV-2. И действительно, в апреле 2020 г. в журнале *Lancet* была опубликована даже не статья, а короткая двухстраничная заметка швейцарских исследователей, показавших с помощью электронной микроскопии тканей, полученных при аутопсии, что вирус SARS-CoV-2 поражает эндотелиоциты не только сосудов легких, но и почек и тонкого кишечника [42] (рис. 1).



**Рис. 1.** Электронная микроскопия тканей, пораженных вирусом SARS-CoV-2: А, Б – вирусные тельца включения в перитубулярном пространстве и вирусные частицы в эндотелиальных клетках клубочковых капиллярных петель; В – образец резекции тонкой кишки; окраска гематоксилином и эозином; Г – посмертный образец легкого, окрашенный гематоксилином и эозином (по Varga Z. et al., 2020 [42])

Примечание: А – стрелкой отмечены скопления вирусных частиц с плотной круглой поверхностью и ясным центром. Б – звездочкой обозначено перитубулярное пространство, соответствующее капилляру, содержащему вирусные частицы; стрелкой – клубочковая базальная мембрана с эндотелиальной клеткой и вирусной частицей (~ 150 нм в диаметре). В – стрелки указывают на доминантные мононуклеарные клеточные инфильтраты внутри интимы вдоль просвета многих сосудов; в рамке – иммуногистохимическое окрашивание каспазы-3 в образцах тонкой кишки из серийного среза ткани (Г). Паттерны окрашивания соответствовали апоптозу эндотелиальных клеток и мононуклеарных клеток, наблюдаемым в срезах, окрашенных гематоксилин и эозином, что указывает на индуцирование апоптоза в значительной части этих клеток. Г – стрелкой отмечено утолщение легочных перегородок, включая большой артериальный сосуд с мононуклеарной и нейтрофильной инфильтрацией; в рамке внизу – иммуногистохимическое окрашивание каспазы-3 на том же образце легкого.

В течение долгого времени без ссылки на эту статью не обходилась практически ни одна публикация, посвященная новой коронавирусной инфекции, поскольку представленные в ней результаты доказывали, что вирус SARS-CoV-2 не просто связывается с рецептором на эндотелиальной мембране, нарушая, таким образом, нормальное функционирование эндотелиоцита, но *проникает непосредственно в эндотелиоциты сосудов различных органов*, что должно вызывать эндотелиит, способный приводить к тяжелым сосудистым поражениям и в итоге — к полиорганной недостаточности.

Вслед за этой работой в мае 2020 г. в появилось еще одно очень важное исследование, которое, во-первых, подтверждало важнейшую роль повреждения эндотелия в развитии патологического состояния и, во-вторых, доказывало непосредственную связь эндотелиита с тромбообразованием в микрососудах [43]. Используя различные методы исследования (микрокомпьютерную томографию, иммуногистохимический анализ, трансмиссионную и сканирующую электронную микроскопию и мультиплексный анализ экспрессии генов), авторы сравнили образцы легочной ткани больных, умерших от ОРДС, вызванного либо COVID-19, либо гриппом А (H1N1), а также пациентов контрольной группы, умерших от иных причин. Это сравнение показало, что у пациентов, умерших от дыхательной недостаточности, связанной с COVID-19 или гриппом, гистологическая картина характеризовалась диффузным альвеолярным повреждением с периваскулярной инфильтрацией Т-клетками. При этом у пациентов с COVID-19 были характерны тяжелое повреждение эндотелия легочной ткани, связанное с присутствием вируса *внутри* клеток, и разрушенные клеточные мембраны в легких, чего не наблюдалось у больных, умерших от гриппа. Гистологический анализ легочных сосудов у пациентов с COVID-19 показал наличие *распространенного тромбоза с микроангиопатией*. При этом содержание альвеолярных и капиллярных микротромбов в образцах, полученных от больных COVID-19, в 9 раз превосходило таковое у пациентов, умерших от гриппа. Все это свидетельствовало о том, что вирус SARS-CoV-2 не просто повреждает некоторые рецепторы на эндотелиальной мембране, а проникает внутрь эндотелиоцита и вызывает его тяжелое повреждение, сопровождающееся тромбообразованием в мелких сосудах.

Результаты, полученные в этих 2 работах, однозначно свидетельствовали, что эндотелиит и связанная с ним коагулопатия обуславливаются поражением эндотелиоцитов, возникающим вследствие непосредственного проникновения вируса в клетку и ее разрушения. Однако клиницисты также уделяли большое внимание и описанному выше второму возможному механизму поражения эндотелия — «цитокиновому шторму». При COVID-19 основными цитокинами, которые вызывают гипериммунный ответ, повреждающий эндотелий, являются интер-

лейкин (IL)-1 $\beta$ , IL-6 и фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) [35]. Наиболее значимым из них, по-видимому, является IL-6, поскольку повышение в крови именно его уровня приводило к значительно более тяжелому течению болезни и ухудшению прогноза [44]. Это обстоятельство определило направление борьбы с «цитокиновым штормом» — попытки подавить активность IL-6 с помощью препаратов моноклональных антител: тоцилизумаба, сарилумаба и олокизумаба [45–50]. Хотя в данном случае эти препараты первоначально применялись *off label* (не по показаниям), клиническая практика подтвердила, что использование блокаторов рецепторов к IL-6 способствует снижению показателей смертности и потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у больных с тяжелым течением COVID-19. Кроме того, их включение в терапию способствовало сокращению сроков пребывания на ИВЛ и госпитализации в целом. Также у тяжелых больных выраженный положительный эффект давало применение глюкокортикостероидов (ГКС) в средних и высоких дозах [51]. Эти данные свидетельствовали, что при COVID-19, особенно при его тяжелых формах, повреждение эндотелия может в некоторой степени объясняться прямым действием провоспалительных цитокинов на эндотелий.

Тем не менее анализ обширного аутопсийного материала показал, что практически у всех пациентов, умерших от COVID-19, наблюдалось непосредственное проникновение вируса в эндотелиоциты [52], и, по-видимому, именно этот механизм поражения эндотелия является основным как минимум на начальном этапе заболевания.

### **Повреждение эндотелиоцитов вирусом SARS-CoV-2**

Служащий входными воротами для вируса SARS-CoV-2 рецептор АПФ-2 экспрессируется на мембране эндотелиоцитов сосудов всех органов [53]. Он необходим, поскольку АПФ-2 выполняет очень важную функцию: обеспечивая трансформацию вазоконстриктора ангиотензина-2 в вазодилататор ангиотензин-(1–7), он ослабляет сосудосуживающее действие ангиотензина-2 [54–57]. Необходимо отметить, что ангиотензин-2 является не только мощным вазоконстриктором, но и провоспалительным агентом, тогда как ангиотензин-(1–7) обладает не только вазодилаторным действием, но также является антифибротическим и противовоспалительным фактором. Из этого ясна важность функции, выполняемой белком АПФ-2, который является ключевым ферментом ренин-ангиотензиновой системы и принимает самое активное участие в регуляции гладкомышечного тонуса сосудов и артериального давления. Вирус же, даже просто связывая этот фермент для своего проникновения в клетку, снижает его экспрессию на мембране эндотелиоцита, что может оказаться вполне достаточным для развития эндотелиальной дисфункции, приводящей к вос-

палению и развитию коагулопатии с образованием микротромбов [58, 59]. Наиболее высокий уровень экспрессии АПФ-2 выявлен в сердце, кровеносных сосудах, легочной ткани (особенно на мембранах пневмоцитов II типа), в почках, тонком и толстом кишечнике и головном мозге [60], т. е. именно в тех органах, которые в наибольшей степени страдают от повреждающего действия коронавируса.

Однако наличия на мембране рецептора АПФ-2 недостаточно для того, чтобы вирус мог проникнуть в клетку. Для этого ему необходима помощь трансмембранных сериновых протеаз TMPRSS2 [59] и фурина [61]. Эти протеазы расщепляют закрепленный в оболочке коронавируса шиповидный гликопротеид — S-белок (*S-spike*), который только после этого способен специфично связаться с рецептором АПФ-2 и обеспечить проникновение вируса в клетку путем эндоцитоза [62, 63], вследствие чего вирус реплицируется, а поврежденная клетка погибает [64]. Негативные последствия проникновения вируса в клетку не исчерпываются событиями, описанными выше. Активная репликация вируса заставляет эндотелиальную клетку-хозяина высвобождать связанные с повреждением молекулярные структуры, включая АТФ и нуклеиновые кислоты. Они распознаются соседними эпителиальными клетками, эндотелиальными клетками и альвеолярными макрофагами, вызывая генерацию провоспалительных цитокинов и хемокинов, включая IL-6 и макрофагальный воспалительный белок-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ). Эти белки привлекают моноциты, макрофаги и Т-клетки к месту инфекции, способствуя дальнейшему воспалению. Возникшее таким образом воспаление может активировать приобретенный иммунитет (В- и Т-клетки), а также врожденную иммунную систему (нейтрофилы, макрофаги, естественные клетки-киллеры), которые могут вносить существенный вклад в возникновение «цитокинового шторма», повреждающего эндотелий. Так образуется «порочный круг» воспаления.

### **Дисфункция эндотелия как фактор риска тяжелого течения COVID-19**

Понимание механизма, посредством которого SARS-CoV-2 повреждает эндотелиальные клетки, позволяет понять его «предпочтения». Клинические наблюдения показали, что одни органы повреждаются при COVID-19 наиболее часто и тяжело, а другие вирус SARS-CoV-2 как бы «обходит». К наиболее часто поражаемым органам относятся легкие, тонкий кишечник и печень. Далее по нисходящей идут в этом списке сердце и почки.

То, что наиболее поражаемым органом являются легкие, легко объяснимо. Во-первых, именно они принимают на себя «первый удар» вируса, во-вторых, как уже отмечалось, на поверхности клеток легких весьма высокий уровень экспрессии АПФ-2. Однако еще более высокая экспрессия этого белка наблюдается в клетках кишечника [65]. Поэтому не-

редко первыми симптомами заболевания являются симптомы со стороны ЖКТ, такие как абдоминальная боль, рвота и диарея [66, 67]. В печени экспрессия АПФ-2 резко увеличивается при характерной для COVID-19 гипоксии [68], и это сразу проявляется в виде повышения печеночных трансаминаз,  $\gamma$ -глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы [69, 70]. Таким образом, чем выше экспрессия рецептора АПФ-2 на клетках органа, тем в большей степени его клетки и сосуды подвержены поражению вирусом SARS-CoV2.

Основным фактором риска, определяющим вероятность тяжелого течения болезни, является возраст > 60 лет. Отрицательное действие этого фактора связано с тем, что с возрастом значительно увеличивается экспрессия генов, кодирующих АПФ-2 и TMPRSS2, и в несколько меньшей степени — генов фурина. Все это приводит к повышению у пожилых пациентов уровня ключевых для инфицирования вирусом белков [71, 72]. Поскольку у детей и молодых субъектов экспрессия этих белков невысока, то для них совершенно нехарактерно тяжелое течение коронавирусной инфекции, а часто она вообще протекает бессимптомно.

Другим фактором риска является мужской пол, что связывают с высоким уровнем тестостерона. Однако, хотя не подлежит сомнению, что тяжелое течение COVID-19 значительно чаще имеет место у мужчин, ясности в этом вопросе нет. Первоначально полагали, что преобладание тяжелых больных мужского пола связано с более высоким уровнем тестостерона в крови мужчин по сравнению с женщинами. Однако затем появились исследования, результаты которых свидетельствовали, что не повышенный, а напротив, пониженный уровень тестостерона у мужчин (при гипогонадизме) увеличивает восприимчивость к коронавирусной инфекции [73]. Этот вопрос требует дальнейших исследований, но здесь наметился некий путь. Было показано, что тестостерон может увеличивать проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетку путем повышения экспрессии гена TMPRSS2, необходимого для протеолитической активации и подготовки спайкового белка SARS-CoV-2 к связыванию с рецепторами АПФ-2 [74]. Этот факт вполне способен объяснить, почему для мужчин в целом характерно более тяжелое течение COVID-19.

Можно было бы отдельно отметить, что возраст и гендерная принадлежность — это немодифицируемые факторы риска. Однако и другие факторы риска, хотя и могут быть отчасти модифицированы, но вряд ли являются полностью устранимыми. К таковым относятся хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность), сахарный диабет и ожирение — все они так или иначе связаны с дисфункцией эндотелия. Заболевания сердечно-сосудистой системы в большинстве случаев

являются следствием развившегося атеросклероза, при котором эндотелиальная дисфункция является основным моментом. Гипергликемия при некомпенсированном сахарном диабете вызывает поражение эндотелия [75]. Ожирение — это хроническое воспалительное состояние, связанное с нерегулируемым действием производимых адипоцитами факторов, которые нарушают гомеостаз сосудов и вызывают эндотелиальную дисфункцию [76].

Итак, этот краткий обзор показывает, что тяжелое течение коронавирусной инфекции неизбежно связано с повреждением эндотелия. С одной стороны, повреждение эндотелия вирусом SARS-CoV-2 является основным фактором, определяющим тяжелое течение этой инфекции. С другой стороны, изначально существующая дисфункция эндотелия приводит к тяжелому течению COVID-19.

### Последствия инфицирования эндотелиоцитов

При вирусном инфицировании эндотелиоцитов возможны 2 исхода: либо повреждение клеток будет столь значительным, что они погибнут, либо, будучи повреждены, они станут источником системного воспаления и коагулопатии, которая сопровождается образованием микротромбов, нарушающих органное кровообращение. Авторы обзора подчеркивают, что при тяжелом течении COVID-19 именно поврежденные (активированные) эндотелиоциты играют решающую роль в возникновении тромбоза и воспаления [35]. Поскольку основная масса эндотелиоцитов находится в системе микроциркуляции (что естественно, так как площадь боковой поверхности системы микрососудов в 4–5 раз превосходит площадь боковой поверхности крупных артерий и вен), то речь обычно идет о микрососудистых тромбозах, хотя тромбы могут образовываться и в крупных сосудах. После дыхательной недостаточности именно тромбоз явился, пожалуй, наиболее тяжелым патологическим процессом, приводящим больных с тяжелым течением COVID-19 к фатальному исходу. При этом тромбообразование в венозных сосудах, характеризующееся очень высокими значениями D-димера, нередко приводит к столь грозному осложнению, как тромбоэмболия легочной артерии. Важным моментом в процессе тромбообразования является сброс с поверхности поврежденных эндотелиоцитов фактора фон Виллебранда, концентрация которого в крови тем выше, чем тяжелее течение болезни, и который является наилучшим предиктором госпитальной смертности [77].

Воспалительные процессы при вызванном COVID-19 эндотелиите, связаны с высвобождаемыми активированными эндотелиальными клетками провоспалительными цитокинами (IL-6 и -2, TNF- $\alpha$ ) и хемокинами (MCP-1, моноцитарный хемотаксический белок), а также молекулами адгезии (селектины, ICAM-1, VCAM-1), поскольку все эти медиаторы могут участвовать в рекрутировании лейкоцитов в микроциркуляторном русле [33].

Таким образом, развивающаяся при повреждении эндотелиоцитов вирусом SARS-CoV-2 дисфункция эндотелия является важнейшим патогенетическим звеном коронавирусной инфекции, в значительной мере определяющим тяжесть ее течения.

### Десквамация эндотелиоцитов

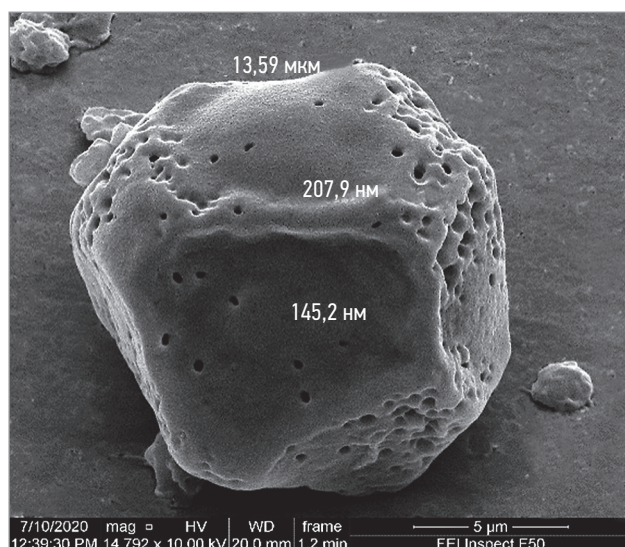
Однако принципиальным отличием COVID-19 от прочих вирусных инфекций является значительная десквамация пораженного вирусом эндотелия. В крови здорового человека в любой момент времени можно обнаружить некоторое количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), обычно от 1–2 до 3–5 клеток/мл [78, 79]. Это связано с тем, что эндотелий постоянно обновляется: часть клеток, отрываясь от подложки, превращаются в ЦЭК, а «освободившиеся места» занимают новые клетки, рекрутируемые из пула циркулирующих прогениторных эндотелиальных клеток [80–82]. Согласно многочисленным данным, уровень ЦЭК в периферической крови повышается в результате воздействия повреждающих факторов, сердечно-сосудистых нарушений или воспалительных заболеваний: иммуноопосредованных васкулитов, злокачественных новообразований и др. [83, 84]. Также известно, что количество ЦЭК увеличивается при вирусных заболеваниях, и особенно при сепсисе [85]. Поэтому на сегодняшний день уровень ЦЭК в периферической крови считается отражением системного повреждения эндотелия и квалифицируется как достоверный и воспроизводимый маркер для оценки его повреждения/дисфункции [86].

Исследования крови больных COVID-19 показали значительное увеличение ЦЭК при этой инфекции: в среднем у пациентов, находившихся на излечении в стационаре, она составляла до 40–50 клеток/мл [87, 88]. При этом концентрация ЦЭК была значимо больше у больных, находившихся в реанимации, чем у больных, получавших лечение в линейных отделениях [87]. Однако данные, полученные нами при исследовании крови больных COVID-19 методами сканирующей электронной микроскопии и проточной цитофлуориметрии, значительно отличаются от приведенных выше результатов [89, 90]. Наши средние результаты, характеризующие уровень ЦЭК, составляли 300–400 клеток/мл, что соответствует максимальным величинам, полученным другими авторами у отдельных пациентов [87, 88]. И это при том, что включенные в наше исследование больные не относились к категории тяжелых или критических. По всей видимости, различия величин концентрации ЦЭК связаны с особенностями методов, использовавшихся в разных работах. В большинстве исследований, посвященных анализу уровня ЦЭК при различных патологических состояниях, использовали метод, при котором регистрируются только зрелые, полноценные ядерные клетки и не идентифицируются клетки, подвергшиеся апоптозу после вирусного повреждения [87]. Однако при

COVID-19 большинство оторвавшихся от сосудистой стенки ЦЭК представляют собой именно безъядерные клеточные «каркасы». Об этом свидетельствуют наблюдаемые нами при электронной микроскопии многочисленные отверстия на поверхности ЦЭК [89, 90], имеющие диаметр 100–200 нм (рис. 2), что примерно соответствует диаметру суперкапсида вириона SARS-CoV-2 [91]. Это обстоятельство позволяет предполагать, что такие отверстия произведены многократно реплицировавшимся в эндотелиоците вирусом, выходящим из убитой им клетки. Поскольку в использованной нами модификации метода проточной цитофлуориметрии [89, 90] регистрировались не только целостные эндотелиоциты, но и безъядерные клеточные «каркасы», отмеченное выше расхождение результатов разных исследований не кажется удивительным.

Опираясь на полученные нами данные, можно заключить, что повреждение эндотелия, вызываемое вирусом SARS-CoV-2, приводит к весьма значительной денудации сосудов и оголению большой площади провоспалительной и протромботической субэндотелиальной поверхности. Это, в свою очередь, приводит к развитию коагулопатии, периваскулярному воспалению, отеку тканей и прокоагулянтному статусу.

Столь серьезное поражение эндотелия вызывает значительный сдвиг параметров крови [89, 90, 92–94], проявляющийся в виде образования многоклеточных эритроцитарных сладжей, изменения формы эритроцитов (трансформации из дискоцитов в эхиноциты), повышения вязкости крови и выраженной активации тромбоцитов. Все эти изменения приводят как к внутрисосудистому тромбообразованию, так и к нарушению кровотока в микроциркуляторном ложе, поскольку и циркулирующие эндотелиоциты, и большие эритроцитарные сладжи



**Рис. 2.** Циркулирующий в крови эндотелиоцит больного COVID-19. Сканирующая электронная микроскопия;  $\times 15\,000$   
Примечание: вверху указан характерный размер клетки, ниже – размер отверстий в клеточной мембране.

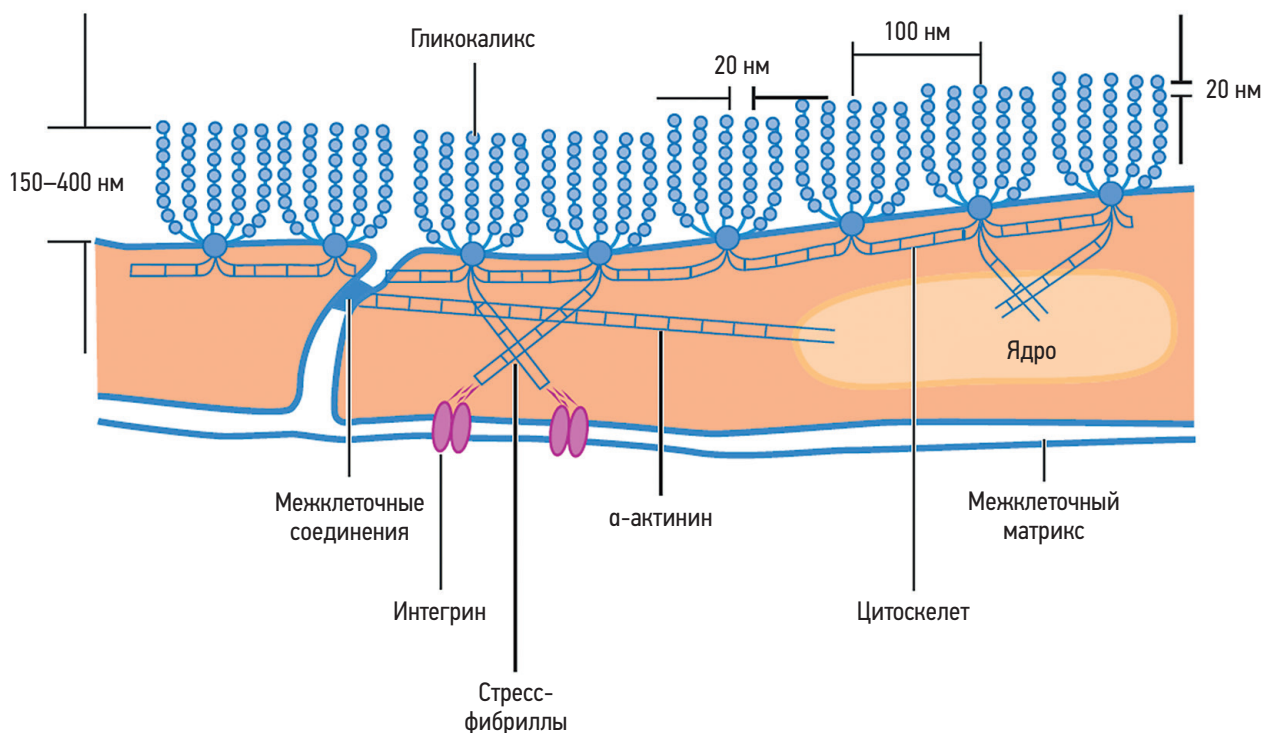
не способны, вследствие своих размеров и низкой деформируемости, пройти через капилляр. Однако они могут блокировать вход в капилляры, препятствуя нормальному кровоснабжению тканей. Это должно неизбежно сопровождаться нарушением газообмена в органах и тканях и в итоге – выраженной гипоксией.

### Роль гликокаликса в защите эндотелия при COVID-19

Хотя в большинстве статей, посвященных структуре сосудистой стенки и функции ее различных слоев, можно найти утверждение о том, что именно монослой эндотелиоцитов является границей между кровью и сосудистой стенкой, это утверждение не совсем верно. Эндотелий действительно является первым слоем *клеток*, с которым контактирует текущая по сосудам кровь, но у него есть свой защитный неклеточный слой – гликокаликс. Это слой макромолекул – производимый самим эндотелием внеклеточный матрикс, состоящий из протеогликанов, гликозаминогликанов, гликопротеинов и гликолипидов [95] (рис. 3). Он покрывает люминальную (обращенную в просвет сосуда) поверхность эндотелиальных клеток [96]. Именно гликокаликс в комбинации с эндотелием обеспечивает гомеостаз сосудистой сети, поскольку регулируют проницаемость [97] и тонус сосудов, предотвращают возникновение микрососудистого тромбоза и подавляют адгезию лейкоцитов и тромбоцитов [98, 99].

Гликокаликс – упорядоченная структура, состоящая из различных биополимеров, большую часть которых представлена гликопротеинами, гликозаминогликанами и протеогликанами. Основными среди них являются гиалуронан (главный структурный компонент), гепарансульфат, хондроитинсульфат, синдеканы и глипиканы [98]. Эти разветвленные соединения с большим числом отрицательно заряженных групп могут выступать в просвет сосуда на расстояние до 11 мкм [100]; в клетках микрососудов (капилляров, артериол и венул) толщина гликокаликса составляет 0,5–3 мкм [97, 101]. На поверхности эндотелиоцитов устанавливается динамическое равновесие, определяющее толщину гликокаликса: достигается баланс между удалением его компонентов с током крови за счет сдвиговых напряжений над клетками эндотелия и интенсивностью наработки структурных элементов клеточными машинами и прикреплением глюкозаминогликанов к мембране эндотелиальных клеток.

Неповрежденное состояние гликокаликса играет важнейшую роль в нормальном функционировании кровеносных сосудов. Именно повреждение гликокаликса является первым шагом, приводящим в конечном итоге к дисфункции эндотелия. Действительно, схематическое изображение на рис. 3 и снимки, получаемые при трансмиссионной электронной микроскопии сосудов [100], показывают, что расстояние между отдельными волокнами



**Рис. 3.** Схематическое изображение комплекса эндотелиоцита и производимого им гликокаликса (по Weinbaum S. et al., 2007 [95])  
Примечание: приведенные размеры характерны для микрососудов.

(«кустами») гликокаликса составляет 20–30 нм, что значительно меньше размеров цельного вириона. Следовательно, вирус может проникнуть к эндотелиоциту и повредить его, только предварительно разрушив гликокаликс. Это значит, что гликокаликс действительно осуществляет защиту эндотелия от патогенных факторов, действующих на эндотелиоциты из крови.

Гликокаликс представляет собой весьма лабильную структуру, которая легко повреждается при низком напряжении сдвига, обусловленном течением крови, при действии ряда химических факторов, способных разрушать структуры, из которых состоит гликокаликс: гиалуронан, гепаран сульфат, дерматан сульфат, сиаловые кислоты [102–105]. Разрушение гликокаликса «открывает путь» повреждающим факторам к клеткам эндотелия и приводит к усилению тромбообразования, развитию отека тканей вследствие изменения проницаемости капилляров, к воспалению сосудистой стенки и, наконец, к развитию гиперкоагуляции и парезу регуляции сосудистого тонуса [106–108]. Известно, что эндотелиальный гликокаликс разрушается при многих патологических состояниях: в частности, его повреждение вызывают вирусы, что особенно выражено при сепсисе [109]. Кроме того, повреждение эндотелиального гликокаликса является обязательным фактором при COVID-19 [110, 111]. Основываясь на данных этих и сходных исследований, вполне естественно прийти к мысли о том, что предупреждать повреждение эндотелиальных клеток и, таким образом, не допускать следующее за этим нарушение функций сосудистой

системы можно, защищая от повреждения эндотелиальный гликокаликс [112–114].

Такая задача не представляется неразрешимой. Как показали исследования, проведенные во время эпидемии COVID-19, весьма эффективным может быть давно зарегистрированный и используемый препарат сулодексид (торговое название – Вессел® Дуэ Ф). Он состоит из 2 фракций, получаемых из слизистой оболочки тонкого кишечника свиней: быстродвижущейся гепариноподобной фракции (80%) и дерматансульфата (20%). Казалось бы, гепариноподобная фракция должна действовать как антикоагулянт, столь необходимый больным COVID-19 для предупреждения тромбообразования. Однако многочисленные исследования [115, 116] показали, что сулодексид имеет минимальный антикоагулянтный эффект, но оказывает выраженное антиагрегантное, антитромботическое и ангиопротекторное действие [117–119]. Он подавляет активность фактора X, усиливает синтез и секрецию PGI<sub>2</sub>, снижает концентрацию фибриногена в плазме. Исследования, осуществленные как на культуре клеток, так и на животных и людях [120, 121], показали, что сулодексид, подавляя высвобождение провоспалительных цитокинов (в особенности IL-6 и TNF-α) и хемокинов, в значительной степени противодействует воспалительному процессу. Кроме того, было установлено, что этот препарат, ослабляя окислительный стресс посредством снижения продукции активных форм кислорода и увеличения образования супероксиддисмутазы, противодействует повреждению гликокаликса. В силу своего состава



сулодексид является мощным антитромботическим фактором, подавляющим агрегацию тромбоцитов в ответ на действие тромбина и тканевого фактора, что создает эффект, сходный с действием эноксапарина [122, 123].

Обладая такими замечательными свойствами, сулодексид должен препятствовать развитию повреждения эндотелия при различной сосудистой патологии, а при COVID-19, естественно, должен тормозить развитие воспаления и коагулопатии. Поскольку основным повреждающим моментом при COVID-19 является гиперкоагуляция с образованием микротромбов, с самого начала распространения инфекции для лечения больных применяли антикоагулянты — обычно низкомолекулярные гепарины [124]. Но поскольку при этом всегда существует риск кровотечений, то, на наш взгляд, идеальным препаратом здесь мог бы служить сулодексид. С одной стороны, его антитромботический эффект сопоставим с эффектом эноксапарина [123], с другой стороны, он практически не вызывает кровотечений [117].

Мы изучали влияние сулодексида на концентрацию ЦЭК и содержание в крови активированных тромбоцитов [112, 113]. Выяснилось, что внутривенное введение (в дополнение к стандартной терапии) сулодексида больным со среднетяжелым течением COVID-19 приводило в течение 10 дней к уменьшению количества ЦЭК на > 40%, по сравнению с больными, получавшими плацебо. Это свидетельствует о значительно меньшей десквамации эндотелия при действии сулодексида и подтверждает предположение о том, что сулодексид защищает эндотелий. Помимо этого, сулодексид тормозил активацию тромбоцитов, а значит, ослаблял тенденцию к тромбообразованию. Эти данные позволяют утверждать, что сулодексид может быть эффективным средством при лечении больных с COVID-19.

Если учесть, что сулодексид выпускается не только в виде раствора для внутривенного введения, но и в виде капсул для орального применения, он вполне может применяться и в стационарах, и в амбулаторных условиях. Выраженный положительный эффект сулодексида при лечении больных COVID-19 в амбулаторных условиях был продемонстрирован группой мексиканских исследователей [125]. Они показали, что пациенты, получавшие в течение 2 нед. сулодексид перорально, в 1,5 раза реже нуждались в госпитализации, чем больные группы сравнения, а лицам, которых все-таки пришлось госпитализировать, в 1,5 раза реже требовалась инвазивная респираторная поддержка.

### Заключение

Вирусная инфекция COVID-19, начинавшаяся как чисто респираторное заболевание, поражавшее исключительно легочную ткань, за короткий срок продемонстрировала способность поражать практически любые органы и ткани, причем часто за-

болевание протекало столь тяжело, что, по данным ВОЗ, за 2,5 года пандемии в мире от этой болезни умерло более 15 млн человек. Это огромная цифра, несопоставимая с потерями от любых других вирусных инфекций.

Основными причинами, вызывающими тяжелое течение заболевания и летальные исходы, явились поражение аппарата внешнего дыхания, в частности альвеол, и тромбозы, обусловленные поражением эндотелия сосудов как малого, так и большого круга кровообращения. Последнее обстоятельство привело к заключению, что это не только респираторное, но и тяжелое сердечно-сосудистое заболевание.

Нужно заметить, что, в целом, медицинская наука оказалась неплохо подготовленной к встрече с этой «новой коронавирусной инфекцией». Благодаря тому, что COVID-19 предшествовала атипичная пневмония 2002–2003 годов, вызываемая очень похожим вирусом, и MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) 2014 года, смертность при котором превышала 30%, исследовательские лаборатории и фармацевтические компании в развитых странах готовились к подобной инфекции, создавая платформы для будущих вакцин. В результате, в необычайно короткий срок в гражданский оборот были введены противовирусные вакцины, продемонстрировавшие весьма высокую эффективность и предотвратившие возможные значительно более катастрофические последствия распространения вируса SARS-CoV-2 по планете, чем те, которые имели место.

Однако вирусологи убеждены, что в ближайшее время человечество столкнется с еще более опасными инфекциями, готовность к которым будет значительно ниже, чем была готовность к COVID-19. И практически готовых вакцин к этим действительно новым вирусам не будет!

В этой связи очень важно было понять механизм распространения вирусной инфекции, для которой дыхательные пути могут являться только входными воротами, но которая будет вызывать не только поражение легких, но тяжелую полиорганную патологию. Исследование патогенеза COVID-19 выявило важнейшую роль вирусного повреждения сосудистого эндотелия, приводящего к нарушению нормального функционирования практически всех систем организма. Это исследование привело нас к заключению, что необходимо искать универсальные средства защиты сосудистого эндотелия от повреждающих его воздействий. Если такие средства будут найдены, то они могут оказаться защитой от любого вируса, включая те, о которых мы сегодня не имеем никакого представления.

Обратив особое внимание на COVID-ассоциированный эндотелиит, мы возможно нащупали магистральный путь исследований ближайших лет, который, если нас ждет успех на этом пути, позволит человечеству избежать тяжелых испытаний, связанных с неизбежным появлением в будущем новых смертельных вирусов.

## Литература

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8): 727–33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2017; 377(6): 562–72. doi: 10.1056/NEJMra1608077.
3. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C. 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.
4. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
5. Prabakaran P., Xiao X., Dimitrov D.S. A model of the ACE2 structure and function as a SARS-CoV receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 314(1): 235–241. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.12.081.
6. Lu R, Zhao X, Li J et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395: 565–74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
7. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020; 367(6483): 1260–1263. doi: 10.1126/science.abb2507.
8. Zhao S, Lin Q, Ran J et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis.* 2020; 92: 214–217. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.050.
9. Zaim S., Chong J.H., Sankaranarayanan V., Harky A. COVID-19 and multi-organ response. *Curr Probl Cardiol.* 2020; 45(8): 100618. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100618.
10. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature medicine.* 2020 Jul; 26(7): 1017–32. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
11. Маев И.В., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления. *Терапевтический архив.* 2020; 92(8): 4–11. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000767.
12. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B. et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020; 31(5): 1003–1008. doi: 10.1111/jce.14479.
13. Zheng Y.-Y., Ma Y.-T., Zhang J.-Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17(5): 259–260. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
14. Романов Ю.А. SARS-CoV-2, COVID-19 и сердечно-сосудистые осложнения: взгляд с позиции сосудистого эндотелия. *Кардиологический вестник.* 2022; 17(1): 21–28. doi: 10.17116/Cardiobulletin20221701121.
15. Lee I.-C., Huo T.-I., Huang Y.-H. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *J Chin Med Assoc.* 2020; 83(6): 521–523. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000319.
16. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(5): 428–430. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
17. Batlle D., Soler M.J., Sparks M.A. et al. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31(7): 1380–1383. doi: 10.1681/ASN.2020040419.
18. Portolés J., Marques M., López-Sánchez P. et al. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. *Nephrol Dial Transplant.* 2020; 35(8): 1353–1361. doi: 10.1093/ndt/gfaa189.
19. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020; 19(9): 767–783. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
20. Yachou Y., El Idrissi A., Belapasov V., Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: Understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci.* 2020; 41(10): 2657–2669. doi: 10.1007/s10072-020-04575-3.
21. Baig A.M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther.* 2020; 26(5): 499–501. doi: 10.1111/cns.13372.
22. Teijaro JR, Walsh KB, Cahalan S. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell.* 2011; 146(6): 980–91. doi: 10.1016/j.cell.2011.08.015.
23. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980, 288(5789): 373–376.
24. Furchgott R.F. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ.Res.* 1983, 53: 557–573.
25. Ignarro L.J., Buga G., Wood K.S. et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1987, 84: 9265–9269.
26. Palmer R.M.J., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987, 237: 524–526.
27. Smiesko V., Kozik J., Dolezel S. Role of endothelium in the control of arterial diameter by blood flow. *Blood Vessels.* 1985, 22: 247–251.
28. Melkumyants A.M., Balashov S.A., Khayutin V.M. Control of arterial lumen by shear stress on endothelium. *News in Physiol. Sci.* 1995; 10: 204–210.
29. Мелькумянц А.М., Балашов С.А. Механочувствительность артериального эндотелия. М., 2005.
30. Verhamme P, Hoylaerts MF. The pivotal role of the endothelium in haemostasis and thrombosis. *Acta clinica Belgica.* 2006; 61(5): 213–219.
31. Cines DB, Pollak ES, Buck CA et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood.* 1998; 91(10): 3527–3561.

32. Фрейдлин И.С., Шейкин Ю.А. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов. *Медицинская иммунология*. 2001; 3(4): 499–514.
33. Zhang J, Tecson KM, McCullough PA. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2020; 21(3): 315–319. doi: 10.31083/j.rcm.2020.03.126.
34. Huang Y, Zhang W, Lin L et al. Is endothelial dysfunction of cerebral small vessel responsible for white matter lesions after chronic cerebral hypoperfusion in rats? *Journal of the Neurological Sciences*. 2010; 299: 72–80. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.035.
35. 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; 24(1): 1–8. doi: 10.1186/s13054-020-03062-7.
36. O'Sullivan J.M., Mc Gonagle D., Ward S.E. et al. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol*. 2020; 7(8): e553–e555. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30215-5.
37. Mosleh W, Chen K, Pfau SE, Vashist A. Endotheliitis and endothelial dysfunction in patients with COVID-19: its role in thrombosis and adverse outcomes. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(6): 1862. doi: 10.3390/jcm9061862.
38. Libby P., Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *European heart journal*. 2020; 41(32): 3038–3044. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa623.
39. Armstrong SM, Darwish I, Lee WL. Endothelial activation and dysfunction in the pathogenesis of influenza A virus infection. *Virulence*. 2013; 4(6): 537–42. doi: 10.4161/viru.25779.
40. Teijaro JR, Walsh KB, Cahalan S et al. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell*. 2011; 146(6): 980–91. doi: 10.1016/j.cell.2011.08.015.
41. Boisrame-Helms J, Kremer H, Schini-Kerth V, Meziani F. Endothelial dysfunction in sepsis. *Current Vascular Pharmacology*. 2013; 11(2): 150–60. doi: 10.2174/157016113805290317.
42. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10234): 1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
43. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(2): 120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
44. Jones SA, Hunter CA. Is IL-6 a key cytokine target for therapy in COVID-19? *Nature Reviews Immunology*. 2021; 21(6): 337–339. doi: 10.1038/s41577-021-00553-8.
45. Cavalli G, Larcher A, Tomelleri A et al. Interleukin-1 and interleukin-6 inhibition compared with standard management in patients with COVID-19 and hyperinflammation: a cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2021; 3(4): e253–61. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00012-6.
46. Huet T, Beaussier H, Voisin O et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: e393–e400. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8.
47. Xu X, Han M, Li T. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 10970–10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
48. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. 2021; 73(2): e445–e454. doi: 10.1093/cid/ciaa954.
49. Mariette X, Hermine O, Tharaux PL et al. Sarilumab in adults hospitalised with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia (CORIMUNO-SARI-1): An open-label randomised controlled trial. *The Lancet Rheumatology*. 2022; 4(1): e24–32. doi: 10.1016/s2665-9913(21)00315-5.
50. Mariette X, Hermine O, Tharaux P et al. Effectiveness of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19: a follow-up of the CORIMUNO-TOCI-1 randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021; e212209. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.2209.
51. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Иммуномодулирующая медикаментозная терапия при заболевании, вызванном инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19). *Альманах клинической медицины*. 2020; 48 (S1): 51–67. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-036.
52. Патологическая анатомия COVID-19. Атлас / под ред. О.В. Заратьянца. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020.
53. Li W, Moore MJ, Vasilieva N et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003; 426(6965): 450–454. doi: 10.1038/nature02145.
54. Keidar S., Kaplan M., Gamliel-Lazarovich A. ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1–7). *Cardiovascular Research* 2007; 73(3): 463–469. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.09.006.
55. Varagic J, Ahmad S, Nagata S, Ferrario CM. ACE2: angiotensin II/angiotensin-(1–7) balance in cardiac and renal injury. *Current hypertension reports*. 2014; 16(3): 420. doi: 10.1007/s11906-014-0420-5.
56. Daher J. Endothelial dysfunction and COVID-19. *Biomedical Reports*. 2021; 15(6): 102. doi: 10.3892/br.2021.1478.
57. Maruhashi T, Higashi Y. Pathophysiological association of endothelial dysfunction with fatal outcome in COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(10): 5131. doi: 10.3390/ijms22105131.
58. Mascolo A, Scavone C, Rafaniello C et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the heart and lung: focus on COVID-19. *Frontiers in Pharmacology*. 2021; 12: 667254. doi: 10.3389/fphar.2021.667254.
59. Yin J, Wang S, Liu Y et al. Coronary microvascular dysfunction pathophysiology in COVID-19. *Microcirculation*. 2021; 28(7): e12718. doi: 10.1111/micc.12718.
60. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E. et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase

(ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000; 87(5): E1–9. doi: 10.1161/01.res.87.5.e1.

61. Matsuyama S., Nagata N., Shirato K. et al. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J. Virol.* 2010; 84: 12658–12664. doi: 10.1128/JVI.01542-10.

62. Bestle D, Heindl MR, Limburg H et al. TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells. *Life science alliance*. 2020; 3(9). doi: 10.26508/lsa.202000786.

63. Шпаков А.О. Ангиотензин-превращающий фермент 2-го типа, как молекулярный посредник для инфицирования клетки вирусами SARS-CoV и SARS-CoV-2. *Росс. физиол. ж.* 2020, 106(7): 795–810. doi: 10.31857/S0869813920060138.

64. Singh S, Pandey R, Tomar S, et al. A brief molecular insight of COVID-19: epidemiology, clinical manifestation, molecular mechanism, cellular tropism and immuno-pathogenesis. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2021; 476(11): 3987–4002. doi: 10.1007/s11010-021-04217-y.

65. Ding Y, He L, Zhang Q, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* 2004; 203(2): 622–30. doi: 10.1002/path.1560.

66. Ungaro RC, Sullivan T, Colombel JF, Patel G. What should gastroenterologists and patients know about COVID-19? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020; 18(7): 1409–1411. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.020.

67. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong Cohort: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020; 159(1): 81–95. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.

68. Nardo A.D., Schneeweiss-Gleixner M., Bakail M. et al. M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int.* 2021. 41(1): 20–32. doi: 10.1111/liv.14730.

69. Agarwal A, Chen A, Ravindran N, et al. Gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2020; 10(3): 263–265. doi: 10.1016/j.jceh.2020.03.001.

70. Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, et al. Abnormal liver tests in COVID-19: a retrospective observational cohort study of 1,827 patients in a major U.S. hospital network. *Hepatology*. 2020; 72(4): 1169–1176. doi: 10.1002/hep.31487.

71. Robinson EL, Alkass K, Bergmann O et al. Genes encoding ACE2, TMPRSS2 and related proteins mediating SARS-CoV-2 viral entry are upregulated with age in human cardiomyocytes. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2020; 147: 88–91. doi: 10.1016/j.yjmcc.2020.08.009.

72. Inde Z, Croker BA, Yapp C et al. Age-dependent regulation of SARS-CoV-2 cell entry genes and cell death

programs correlates with COVID-19 severity. *Science Advances*. 2021; 7(34): eabf8609. doi: 10.1126/sciadv.abf8609.

73. Dhindsa S, Champion C, Deol E et al. Association of male hypogonadism with risk of hospitalization for COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(9): e2229747. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.29747.

74. Al-Kuraisy HM, Al-Gareeb AI, Faidah H et al. Testosterone in COVID-19: An adversary bane or comrade boon. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11: 666987. doi: 10.3389/fcimb.2021.666987.

75. Roberts AC, Porter KE. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2013; 10(6): 472–482. doi: 10.1177/1479164113500680.

76. Viridis A. Endothelial dysfunction in obesity: role of inflammation. *High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention*. 2016, 23(2): 83–85. doi: 10.1007/s40292-016-0133-8.

77. Philippe A, Chocron R, Gendron N et al. Circulating Von Willebrand factor and high molecular weight multimers as markers of endothelial injury predict COVID-19 in-hospital mortality. *Angiogenesis*. 2021; 24(3): 505–517. doi: 10.1007/s10456-020-09762-6.

78. Hladovec J, Rossmann P. Circulating endothelial cells isolated together with platelets and the experimental modification of their counts in rats. *Thromb Res*. 1973; 3(6): 665–74. doi: 10.1016/0049-3848(73)90014-5.

79. Lanuti P, Simeone P, Rotta G et al. A standardized flow cytometry network study for the assessment of circulating endothelial cell physiological ranges. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 5823. doi: 10.1038/s41598-018-24234-0.

80. Takahashi T, Kalka C, Masuda H et al. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med*. 1999; 5: 434–438. doi: 10.1038/7434.

81. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med*. 2003; 9: 653–660. doi: 10.1038/nm0603-653.

82. Fujiyama S, Amano K, Uehira K, et al. Bone marrow monocyte lineage cells adhere on injured endothelium in a monocyte chemoattractant protein-1-dependent manner and accelerate reendothelialization as endothelial progenitor cells. *Circ Res*. 2003; 10: 980–989. doi: 10.1161/01.RES.0000099245.08637.CE.

83. Farinacci M, Krahn T, Dinh W et al. Circulating endothelial cells as biomarker for cardiovascular diseases. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018; 3(1): 49–58. doi: 10.1002/rth2.12158.

84. Dignat-George F, Sampol J. Circulating endothelial cells in vascular disorders: new insights into an old concept. *Eur J Haematol*. 2000; 65(4): 215–20. doi: 10.1034/j.1600-0609.2000.065004215.x.

85. Moussa MD, Santonocito C, Fagnoul D et al. Evaluation of endothelial damage in sepsis-related ARDS using circulating endothelial cells. *Intensive Care Med*. 2015; 41(2): 231–8. doi: 10.1007/s00134-014-3589-9.

86. Fadini GP, Avogaro A. Cell-based methods for ex vivo evaluation of human endothelial biology. *Cardiovasc Res*. 2010; 87(1): 2–21. doi: 10.1093/cvr/cvq119.

87. Nizzoli ME, Merati G, Tenore A et al. Circulating endothelial cells in COVID-19. *Amer J Hematol.* 2020; 95(8): 187-188. doi: 10.1002/ajh.25881.
88. Guervilly C, Burtey S, Sabatier F et al. Circulating endothelial cells as a marker of endothelial injury in severe COVID-19. *J Infect. Dis.* 2020; 222(11): 1789-1793. doi: 10.1093/infdis/jiaa528.
89. Melkumyants A, Buryachkovskaya L, Lomakin N et al. Mild COVID-19 and impaired blood cell-endothelial crosstalk: considering long-term use of antithrombotics? *Thrombosis and Haemostasis.* 2022; 122(1): 123-130. doi: 10.1055/a-1551-9911.
90. Бурячковская Л.И., Мелькумянц А.М., Ломакин Н.В. и др. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19. *Consilium Medicum.* 2021; 23 (6): 469–476. doi: 10.26442/20751753.2021.6.200939.
91. Haddad G, Bellali S, Fontanini A et al. Rapid scanning electron microscopy detection and sequencing of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 and other respiratory viruses. *Front Microbiol.* 2020; 11: 596180. doi: 10.3389/fmicb.2020.596180.
92. Nader E, Nougier C, Boisson C et al. Increased blood viscosity and red blood cell aggregation in patients with COVID-19. *Amer j hematol.* 2022; 97(3): 283-92. doi: 10.1002/ajh.26440.
93. Recktenwald S, Simionato G, Lopes M et al. Cross-talk between red blood cells and plasma influences blood flow and omics phenotypes in severe COVID-19. *Elife.* 2022; 11: e81316. doi: 10.7554/eLife.81316.
94. Rampotas A, Pavord S. Platelet aggregates, a marker of severe COVID-19 disease. *J clin pathol.* 2021; 74(11): 750-751. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206933.
95. Weinbaum S., Tarbell J.M., Damiano E.R. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Аппи Rev Biomed Eng.* 2007; 9: 121–167. doi: 10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151959.
96. Alphonsus C.S., Rodseth R.N. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anesthesia.* 2014; 69(7): 777–784. doi: 10.1111/anae.12661.
97. van den Berg B.M., Vink H., Spaan J.A. The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema. *Circulat. Res.* 2003; 92: 592-594. doi: 10.1161/01.RES.0000065917.53950.75.
98. Weinbaum S, Cancel LM, Fu BM, Tarbell JM. The glycocalyx and its role in vascular physiology and vascular related diseases. *Cardiovascular engineering and technology.* 2021; 12: 37-71. doi: 10.1007/s13239-020-00485-9.
99. Collins S.R., Blank R.S., Deatherage L.S., Dull R.O. The endothelial glycocalyx: Emerging concepts in pulmonary edema and acute lung injury. *Anesthesia and Analgesia.* 2013; 117(3): 664–674. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182975b85.
100. Ebong E.E., Macaluso F.R., Spray D.S., Tarbell J.M. Imaging the endothelial glycocalyx in vitro by rapid freezing/freeze substitution electron microscopy. *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 36: 1908–1915. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.225268.
101. Barker A.L., Konopatskaya O., Neal C.R. et al. Observation and characterization of the glycocalyx of viable human endothelial cells using confocal laser scanning microscopy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2004; 6(5): 1006–1011. doi: 10/1039/B312189E.
102. Мелькумянц А.М., Балашов С.А., Гончар И.В. Влияние повреждения эндотелиального гликокаликса на способность артерий регулировать свой просвет при изменениях скорости кровотока. *Рос. физиол. ж.* 2017; 103(12): 1370–1376.
103. Соколов И.Л., Мелькумянц А.М., Антонова О.А. Участие эндотелиального гликокаликса в подавлении активности ангиотензин-превращающего фермента при действии напряжения сдвига. *Рос. физиол. ж.* 2019, 105(2): 1-9.
104. Weinbaum S, Cancel LM, Fu BM, Tarbell JM. The glycocalyx and its role in vascular physiology and vascular related diseases. *Cardiovascular engineering and technology.* 2021; 12: 37-71. doi: 10.1007/s13239-020-00485-9.
105. Сокологорский С.В. Гликокаликс – рождение новой клинической парадигмы. *Анестезиология и реаниматология.* 2018; 4: 22-29. doi: 10.17116/anaesthesiology201804122.
106. Zhang X., Sun D., Song J.W. et al. Endothelial cell dysfunction and glycocalyx – a vicious circle. *Matrix Biol.* 2018; 71–72: 421–431. doi: 10.1016/j.matbio.2018.01.026.
107. Frati-Munari A.C. Medical significance of endothelial glycocalyx. *Arch Cardiol Mex.* 2013; 83(4): 303–312. doi: 10.1016/j.acmx.2013.04.015.
108. Becker B.F., Jacob M., Leipert S. et al. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80(3): 389–402. doi: 10.1111/bcp.12629.
109. Henrich M., Gruss M., Weigand M.A. Sepsis-induced degradation of endothelial glycocalyx. *Scientific World Journal.* 2010; 10: 917–923. doi: 10.1100/tsw.2010.88.
110. Yamaoka-Tojo M. Endothelial glycocalyx damage as a systemic inflammatory microvascular endotheliopathy in COVID19. *Biomed J.* 2020; 43(5): 399–413. doi: 10.1016/j.bj.2020.08.007.
111. 37. Yamaoka-Tojo M. Vascular endothelial glycocalyx damage in COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(24): 9712. doi: 10.3390/ijms21249712.
112. Мелькумянц А.М., Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В. и др. Сулодексид как средство защиты эндотелия и подавления тромбоза при COVID-19. *Атеротромбоз.* 2021; 11(2): 6–17. doi: 10.21518/2307-1109-2021-11-2-6-17.
113. Melkumyants A., Buryachkovskaya L., Lomakin N. et al. Effect of Sulodexide on Circulating Blood Cells in Patients with Mild COVID-19. *J. Clin. Med.* 2022; 11: 1995. doi: 10.3390/jcm11071995.
114. Сокологорский С.В., Овечкин А.М., Политов М.Е., Буланова Е.Л. Восстановить гликокаликс! Есть ли возможности? *Анестезиология и реаниматология.* 2022; 1: 102–110. doi: 10.17116/anaesthesiology2022011102.

115. Ofosu F.A. Pharmacological actions of sulodexide. *Semin Thromb Hemost.* 1998; 24(2): 127–138. doi: 10.1055/s-2007-995831.

116. Lauver D.A., Lucchesi B.R. Sulodexide: a renewed interest in this glycosaminoglycan. *Cardiovasc Drug Rev.* 2006; 24(3–4): 214–226. doi: 10.1111/j.1527-3466.2006.00214.x.

117. Munari A.C., Cantu S.O., Huet N.E., Alfaro M.A. Could Sulodexide be Helpful in COVID-19? *Cardiol.* 2021; 4(1): 1040. URL: <https://meddocsonline.org/annals-of-cardiology-and-vascular-medicine/could-sulodexide-be-helpful-in-COVID-19.pdf>.

118. Li T., Liu X., Zhao Z., et al. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Oncotarget.* 2017; 8(53): 91350. doi: 10.18632/oncotarget.20518.

119. Suminska-Jasinska K., Polubinska A., Ciszewicz M. et al. Sulodexide reduces senescence-related changes in human endothelial cells. *Med Sci Monit.* 2011; 17(4): CR222. doi: 10.12659/msm.881719.

120. Masola V., Zaza G., Onisto M., et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol.* 2014; 33(3): 243–254. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936533>.

121. 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. doi: 10.2174/1570161111666131126144025.

122. Coccheri S., Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8: 49–65. doi: 10.2147/DDDT.S6762.

123. Adiguzel C., Iqbal O., Hoppensteadt D. et al. Comparative anticoagulant and platelet modulatory effects of enoxaparin and sulodexide. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009; 15(5): 501–511. doi: 10.1177/1076029609338711.

124. Эрлих А.Д. Антикоагулянты и антиагреганты в эпоху COVID-19. *Атеротромбоз.* 2021; 1: 58–66. doi: 10.21518/2307-1109-2021-11-1-58-66.

125. Gonzalez-Ochoa A.J., Raffetto J.D., Hernandez A.G. et al. Sulodexide in the treatment of patients with early stages of COVID-19: a randomized controlled trial. *Thromb Haemost.* 2021; 121(7): 944–954. doi: 10.1055/a-1414-5216.

### Информация об авторах

**Мелькумянц Артур Маркович** — д. б. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: [artmelk@gmail.com](mailto:artmelk@gmail.com) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2948-5382>)

**Бурячковская Людмила Ивановна** — д. б. н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: [livbur@mail.ru](mailto:livbur@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6186-4190>)