

Возможности применения сулодексида в клинической практике

А.М. Морозов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4213-5379>, ammorozovv@gmail.com

А.Э. Аванесян¹, <https://orcid.org/0000-0001-5117-6418>

А.А. Болтик², <https://orcid.org/0000-0001-9921-417X>

А.Н. Сергеев¹, <https://orcid.org/0000-0002-9657-8063>

¹ Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

² ООО «Хирургия»; 170100, Россия, Тверь, ул. Спартака, д. 426

Резюме

Введение. Сулодексид – это полимер, в структуру которого включены неразветвленные полисахаридные цепи, образованные повторением определенной дисахаридной единицы. Выделили данный препарат из эндотелия свиньи, появился он на фармацевтическом рынке в 1974 г. Сулодексид содержит ≈ 80% гепарансульфата (также известного как быстродействующий гепарин) и 20% дерматансульфата. Производится данный препарат из более сульфатированных отходов гепариноидов. При производстве гепарин химически разлагается и превращается в клинический препарат сулодексид.

Цель. Оценить возможности и перспективы применения препарата сулодексид при лечении различных заболеваний.

Материалы и методы. В ходе настоящего исследования были проанализированы актуальные источники отечественной и зарубежной литературы на тему применения препарата сулодексид при различных патологиях. Источниками информации послужили публикации из российской научной электронной библиотеки, интегрированной с российским индексом научного цитирования, базы данных Medline, Scopus, Science Direct, Cyberleninka.ru и New England Journal of Medicine.

Результаты и обсуждение. Фармакологическое действие препарата не ограничивается только антикоагулянтным действием, он также обладает антиагрегантным, ангиопротекторным действием. Препарат нашел применение в различных областях медицины, таких как педиатрия, хирургия, терапия, эндокринология, неврология и проктология. Возможности широкого применения также способствует наличие различных форм и способов введения данного препарата: внутримышечного, инфузионного и перорального, что позволяет назначать препарат как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Препарат, в отличие от других антикоагулянтов, обладает наиболее благоприятным действием, поскольку риск развития кровотечения низкий.

Выводы. Несмотря на достаточно широкое применение исследуемого препарата в клинической практике, включение в национальные клинические рекомендации, другие эффекты препарата требуют проведения дальнейших исследований. При оценке терапии ряда заболеваний на данный момент сложно сделать вывод об эффективности препарата, но при дальнейших исследованиях есть шанс включения его в терапию различных патологических состояний.

Ключевые слова: сулодексид, эндотелий, антикоагулянт, антиагрегант, ангиопротектор

Для цитирования: Морозов А.М., Аванесян А.Э., Болтик А.А., Сергеев А.Н. Возможности применения сулодексида в клинической практике. *Медицинский совет.* 2023;17(6):289–298. <https://doi.org/10.21518/ms2022-050>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of sulodexide use in clinical practice

Artem M. Morozov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4213-5379>, ammorozovv@gmail.com

Alvart E. Avanesyan¹, <https://orcid.org/0000-0001-5117-6418>

Aleksey A. Boltik², <https://orcid.org/0000-0001-9921-417X>

Alexey N. Sergeev¹, <https://orcid.org/0000-0002-9657-8063>

¹ Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

² LLC “Surgery”; 42v, Spartak St., Tver, 17001, Russia

Abstract

Introduction. Sulodexide is a polymer, the structure of which includes unbranched polysaccharide chains formed by repeating a particular disaccharide unit. This drug was isolated from the endothelium of the pig, and it appeared on the pharmaceutical market in 1974. Sulodexide contains ≈ 80% heparan sulfate (also known as fast-acting heparin) and 20% dermatan sulfate. This drug is produced from the more sulfated waste heparinoids. During production, heparin is chemically decomposed and transformed into the clinical drug Sulodexide.

Aim. To estimate the possibilities and prospects of using the drug Sulodexid in the treatment of various diseases.

Materials and methods. During this study, we analyzed relevant sources of domestic and foreign literature on the use of the drug Sulodexid in various pathologies. Sources of information included publications from the Russian scientific electronic library integrated with the Russian Science Citation Index, the Medline database, Scopus, Science Direct, Cyberleninka.ru, and the New England Journal of Medicine.

Results and discussion. The pharmacological action of the drug is not limited to anticoagulant action, it also has antiaggregant and angioprotective effects. The drug has found application in various fields of medicine, such as pediatrics, surgery, therapy, endocri-

nology, neurology and proctology. The possibility of wide application is also promoted by the availability of different forms and methods of administration of this drug: intramuscular, infusion and oral, which allows prescribing the drug both in inpatient and outpatient settings. In contrast to other anticoagulants the drug has the most favorable action, since the risk of bleeding is low.

Conclusion. In spite of a sufficiently wide use of the study drug in clinical practice, inclusion in the national clinical guidelines, other effects of the drug require further studies. It is difficult to make a conclusion about the efficacy of the drug in the treatment of some diseases, but with further studies, there is a chance of including it in the therapy of different pathological conditions.

Keywords: sulodexide, endothenium, anticoagulant, antiaggregant, angioprotector

For citation: Morozov A.M., Avanesyan A.E., Boltik A.A., Sergeyev A.N. Possibilities of sulodexide use in clinical practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):289–298. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-050>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сулодексид – это полимер, в структуру которого включены неразветвленные полисахаридные цепи, образованные повторением определенной дисахаридной единицы. Выделили данный препарат из эндотелия свиньи, появился он на фармацевтическом рынке в 1974 г. [1]. Сулодексид содержит ≈ 80% гепарансульфата (также известного как быстродействующий гепарин) и 20% дерматансульфата. Производится данный препарат из более сульфатированных отходов гепариноидов. При производстве гепарин химически разлагается и превращается в клинический препарат Сулодексид [2].

Гепариноподобная фракция оказывает действие как антикоагулянт. Влияет на факторы свертывания крови, инактивирует их, особенно 10-й фактор, или фактор Стюарта – Прауэра, снижает концентрацию фибриногена, ферментов, ингибирующих плазминоген, и повышает концентрацию самого плазминогена¹.

Фармакологическое действие препарата не ограничивается только антикоагулянтным действием, он также обладает антиагрегантным, ангиопротекторным, фибринолитическим [3, 4]. Согласно проведенному ряду исследований отмечена способность препарата снижать уровень липидов плазмы [5, 6].

Ангиопротекторный эффект обеспечивается благодаря высокой тропности препарата к эндотелию. Сулодексид производится для внутривенного и внутримышечного введения, а также для приема внутрь в капсулах, что позволяет использовать препарат как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

Сулодексид при пероральном приеме всасывается в тощей и подвздошной кишке. Первый пик концентрации препарата в плазме наблюдается через 2 ч после приема, второй – через 4–6 ч. Концентрация препарата выравнивается примерно через 12 ч за счет медленного высвобождения сулодексида из органов-мишеней, и в течение 48 ч остается постоянной. Из кишечника препарат попадает в печень, где происходит его метаболизм, выводится препарат из организма почками, приблизительно 55,23% введенного препарата экскретируется через 96 ч².

Как и любой другой препарат, сулодексид имеет побочные действия. В ходе исследовании наиболее часто

отмечены следующие побочные реакции: боли в верхней части живота, диарея, тошнота, рвота, кожные высыпания различной локализации, головокружения³.

Препарат, в отличие от других антикоагулянтов, обладает наиболее благоприятным действием, поскольку риск развития кровотечения низкий [7, 8].

При назначении препарата следует избегать комбинаций с другими фармакологическими препаратами, влияющими на систему свертывания крови.

В России представлены два торговых наименования препарата. Несмотря на одно и то же действующее вещество, в инструкции по их применению присутствуют отличия. Например, в инструкции медицинского назначения препарата сулодексид одного производителя противопоказано его назначение при геморрагических диатезах и других заболеваниях, которые сопровождаются понижением свертывания крови, при беременности, повышении чувствительности к сулодексиду. Однако в инструкции другого производителя – препарат сулодексид разрешен к применению во 2-м и 3-м триместре беременности, противопоказания имеются только в 1-м триместре⁴.

Цель исследования – оценить возможности и перспективы применения препарата сулодексид при различных патологиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе настоящего исследования были проанализированы актуальные источники отечественной и зарубежной литературы на тему применения препарата сулодексид при различных заболеваниях. Информация была собрана из таких баз данных, как российская научная электронная библиотека, интегрированная с российским индексом научного цитирования, базы данных Medline, Scopus, ScienceDirect, Cyberleninka.ru, New England Journal of Medicine.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В патогенезе большинства заболеваний, как в хирургической, так и в терапевтической практике, отмечаются нарушения свертывающей системы крови и/или повреждения эндотелия сосудистой стенки. Препарат сулодексид обладает одновременно 5 эффектами, а следовательно,

¹ <https://www.rlsnet.ru/active-substance/sulodexide-358>.

² <https://www.rlsnet.ru/drugs/vessel-due-f-720>.

³ Там же.

⁴ https://www.vidal.ru/drugs/angioflux_27448.

он может воздействовать на различные уровни патогенеза и оказывать комплексное действие. За счет наличия различных форм данного препарата он может использоваться как в амбулаторных условиях, так и в стационаре.

Основное свое применение препарат нашел в сердечно-сосудистой хирургии. На данную тему проведено множество исследований, которые доказывают, что сулодексид является потенциальным средством для лечения варикозного расширения вен, хронической венозной недостаточности (ХВН), тромбоза глубоких вен. Также при терапии данных заболеваний препарат включен в национальные клинические рекомендации, что позволяет его широко использовать. М.А. Мельникова и соавт. в 2019 г. исследовали возможности применения препарата сулодексид при ХВН, где он продемонстрировал результат, свидетельствующий об эффективности препарата. В исследовании были включены 32 пациента. В ходе исследования было отмечено, что судорожный синдром в икрожных мышцах полностью регрессировал у всех обследованных пациентов, также было отмечено значительное снижение частоты жалоб на чувство тяжести и усталости в нижних конечностях при статических нагрузках, регрессия отека [6].

Необходимо отметить, что процесс заживления ран, язв – это многокомпонентный процесс, и для восстановления нормальной структуры в области дефекта необходима транспортировка клеточных эффекторов и медиаторов воспаления, цитокинов и хемокинов, молекул матрикса и питательных веществ в связи с соответствующим увеличением метаболической потребности для репарации ткани [9]. Исходя из этого, становится ясным, что нормализация кровотока является важной составляющей для последующей регенерации тканей. Поскольку сулодексид способствует нормализации кровотока, обладает ангиопротекторным действием, то он может применяться при трофических нарушениях нижних конечностей.

Сулодексид применяли совместно с флеботониками во многих исследованиях. Так, в частности, А. González Ochoa в 2017 г. проводил исследования на 70 пациентах. В группе, которая принимала сулодексид, размеры язвенных дефектов нижних конечностей быстро уменьшались, а к 12-й нед. было отмечено заживление язвенных дефектов у всех включенных в эту группу пациентов. Также у пациентов данной группы отмечено более быстрое улучшение липодермосклероза [10]. Аналогичное исследование было проведено А.М. Зудиным и А.С. Шаповаловой в 2021 г. [8]. В исследование были включены 16 пациентов, наблюдение проводили в течение 7–14 сут., после завершения инфузионного курса терапии сулодексидом отмечалась позитивная динамика в виде появления стойких грануляций в раневом дефекте, параллельно значительно регрессировала выраженность периульцерального дерматита [8]. В результате данных исследований показана высокая эффективность применения препарата сулодексид как при ХВН без осложнений, так и при наличии трофических нарушений кожи.

Препарат может быть назначен при пролонгированной терапии варикозного расширения вен, причем даже

у группы пациентов с высоким риском развития кровотечений. В своем исследовании П.Г. Онучин назначал препарат сулодексид перорально по 250 ЛЕ 2 раза в день, длительность курса приема составляла 1 год и более. В результате терапии сулодексидом было отмечено купирование болевого синдрома, уменьшение отека, снижение уровня фибриногена [11].

В 2022 г. П.Г. Онучин в ходе сравнительного исследования препарата с другими антикоагулянтами для пролонгированного лечения, например с апиксабаном, отмечал тот факт, что эффективность сулодексида сопоставима. При этом в группе пациентов, которые получали сулодексид, развития кровотечений не наблюдалось; в контрольной группе, которая получала апиксабан, у 6,7% пациентов были отмечены кровотечения [11].

Частота развития послеоперационных осложнений является одной из проблем, для решения которой возможно использование различных методик и способов: от термографии, до совершенствования техники самого оперативного вмешательства, изменения ведения послеоперационного периода [12, 13]. Безусловно, основным способом решения риска развития послеоперационных осложнений является обеспечение правил асептики и антисептики [14]. После проведения оперативных вмешательств определенное внимание необходимо уделять косметическим осложнениям, соответственно, препарат сулодексид назначали после склеротерапии для снижения гиперпигментации. J. Alejandro проводил исследование в 2020 г. с участием 720 пациентов-кандидатов на склеротерапию. Критерием включения в исследование было наличие у пациентов телеангиэктазий, ретикулярных, варикозно-расширенных вен нижних конечностей. Группа А состояла из 354 пациентов, которые получали пероральную дозу сулодексида 2 раза в день в течение 7 дней до запланированной склеротерапии; затем лечение продолжалось в течение 3 мес. в той же дозировке. Группа В состояла из 366 пациентов, получавших стандартный протокол склеротерапии. В общей сложности 609 пациентов завершили 3-месячное наблюдение: 312 – в группе А и 297 – в группе В. Через 1 мес. частота гиперпигментации составила 8,7% в группе А и 14,8% – в группе В ($p = 0,01$). В группе А средняя площадь гиперпигментации составила 10,7% по сравнению с 18,2% в группе В ($p = 0,01$), а тон кожи гиперпигментированной области был ниже в группе А, чем в группе В ($p = 0,02$). Результаты исследования свидетельствуют, что добавление препарата сулодексид к стандартной терапии после склеротерапии уменьшает возникновение гиперпигментации [15].

Сулодексид также нашел применение в проктологии. Группа российских авторов, таких как В.М. Сотников, С.Е. Каторкин, П.С. Андреев, используют препарат в лечении послеоперационного тромбоза наружных геморроидальных узлов. Выбор препарата обоснован тем, что риск кровотечения при приеме сулодексида минимален, что делает безопасным его использование [16, 17].

В настоящее время существует множество патологий в акушерстве и гинекологии, в основе которых лежат

нарушения кровообращения. Невынашивание беременности является одной из главных проблем. На данную тему ведется множество исследований, и в последнее время стали учитывать фактор нарушения внутриматочной гемодинамики [18, 19]. Неадекватная перфузия маточной артерии и ее ветвей может играть ключевую роль в патогенезе привычного невынашивания беременности [20–22]. С целью нормализации кровотока на основании патогенетического действия возможно применение сулодексида. А.Г. Ящук и соавт. в 2019 г. было проведено исследование с участием 11 пациенток. В анамнезе у каждой из женщин было отмечено 2 и более самопроизвольных выкидыша, а также в ходе обследования выявлено нарушение перфузии в маточных артериях. Пациенток разделили на 2 группы по признаку толщины эндометрия: 1-я группа: толщина эндометрия менее 7 мм, 2-я – более 7 мм. Сулодексид назначался перорально по 250 ЛЕ 2 раза в день с 5-го дня менструального цикла до 7-го дня лютеиновой фазы. Длительность приема в течение трех менструальных циклов. Результаты лечения сулодексидом показали значительный эффект: в первой группе кровотоки нормализовались у 94,0% пациенток, во второй группе – у 97,7% женщин [23]. Однако результаты исследования продемонстрировали не только положительное влияние на маточный кровоток, но у нескольких пациенток (с толщиной эндометрия более 7 мм) наблюдался рост толщины эндометрия с 9,1 мм до 10,1 мм [23], что может быть связано с ангиопротекторным и антиоксидантным действием препарата. На данный момент рекомендовано воздержаться от широкого применения препарата в клинической практике, поскольку необходимо продолжить исследования в данной области.

В ряде исследований предпринимались попытки применения препарата сулодексид для решения проблемы бесплодия. И.В. Куртов и соавт. в 2020 г. обратили внимание на избыток у ряда пациентов с бесплодием ингибитора активатора плазминогена (ИАП) 1-го типа и решили проверить действие сулодексида на уровень ИАП-1. Описан клинический случай пациентки 29 лет, у которой был отмечен уровень данного фермента 88 нг/мл, референтные значения 7–43 нг/мл. Пациентке назначили сулодексид в естественном цикле с 1-го дня цикла перорально по 250 ЛЕ 2 раза в день, утром и вечером, ежедневно в течение 40 дней. Уровень ИАП-1 при контроле через 40 дней снизился на 34,8%. Было решено продолжить прием препарата, в результате во 2-м цикле от начала исследования наступила беременность. Прием препарата был прекращен, беременность протекала без осложнений, роды проходили через естественные родовые пути (самостоятельные) на сроке 39 нед., новорожденный с оценкой 8–9 баллов по шкале Апгар [24]. Результаты исследования И.В. Куртова и соавт. свидетельствуют о положительном эффекте приема сулодексида как возможный вариант решения проблемы бесплодия в тех случаях, если причиной является повышение ИАП-1. Однако других похожих исследований при данной патологии не найдено, и в национальных клинических реко-

мендациях данный препарат в графе лечение отсутствует, поэтому данное направление также требует проведения дальнейших исследований.

Согласно аннотации одного из производителей, препарат сулодексид не имеет противопоказаний при применении во 2-м и 3-м триместре беременности, а, значит, может применяться и при терапии соматических заболеваниях во время беременности. Были отмечены исследования, где препарат применяли у беременных с аутоиммунным гипертиреозом на фоне гипергомоцистеинемии. В 2017 г. А.Ю. Щербаков и Т.А. Меликова проводили исследование у этой группы пациентов. Исследуемые женщины были разделены по 2 группам. Первая группа состояла из 34 беременных с аутоиммунным гипертиреозом, осложненным гипергомоцистеинемией, вторая группа (контрольная) – из 29 соматически здоровых беременных женщин. В первой группе сулодексид назначался по следующей схеме: в течение 20 дней препарат вводился в/м в дозировке 600 ЛЕ, далее в течение 30 дней перорально по 250 ЛЕ 2 раза утром и вечером. В результате лечения показатели системы гемостаза и уровня гомоцистеина нормализовались у пациентов первой группы: до лечения уровень гомоцистеина в среднем составлял $34,20 \pm 5,03$ мкмоль/л, после терапии отмечено снижение его уровня до $15,40 \pm 0,32$ мкмоль/л [25]. Однако в исследовании отсутствуют данные о состоянии новорожденных от женщин, принимавших данный препарат во время беременности в данном исследовании, что не дает возможности сделать заключение о возможности и эффективности применения препарата у этой группы пациентов.

Сулодексид показал свою эффективность при применении с целью профилактики преэклампсии у беременных с различной соматической патологией. Препарат в клинических рекомендациях для лечения и профилактики преэклампсии отсутствует, но в ходе исследования И.В. Кузнецова и соавт. показал высокую эффективность. Препарат входил в состав комплексной терапии, назначенная дозировка сулодексида аналогична указанному выше исследованию при аутоиммунном гипертиреозе [26].

Сулодексид применяют в программах вспомогательной репродуктивной технологии (ВРТ). ВРТ сопровождается высокой гормональной нагрузкой, в процессе супер-овуляции, что приводит к высокому риску тромбоэмболических осложнений. Применение данного препарата при ВРТ является профилактическим [27].

В терапевтической практике сулодексид нашел активное применение при терапии осложнений сахарного диабета 2-го типа и инфекции COVID-19, при остальных патологиях были проведены исследования и найдены патогенетические обоснования использования данного препарата, но на настоящий момент таких работ произведено мало, что не позволяет применять препарат широко в клинической практике.

В Оренбургском медицинском университете Л.И. Лихограй и Е.С. Уколова в 2018 г. применили сулодексид при лечении синдрома диабетической стопы и диабетической ангиопатии. Тридцать девять пациентов получали

сулодексид по схеме 600 ЛЕ внутривенно капельно 10 дней, затем перорально капсулы по 250 ЛЕ 2 раза в день в течение 30 дней – курс проводился 2 раза в год. В результате была отмечена положительная динамика изменения степени выраженности поражения тканей нижних конечностей у больных с СДС на фоне СД 2-го типа [28].

Еще одним осложнением сахарного диабета является ретинопатия. Причинами развития ретинопатии являются прямое ингибирование ангиогенных и воспалительных эффектов эндотелиальных клеток сетчатки, модифицированных хронической гипергликемией, а также повышенные конечные продукты гликирования ускоряют процесс старения эндотелиальных клеток. Следовательно, ингибирование старения эндотелия сетчатки может быть эффективным способом замедления прогрессирования диабетической ретинопатии [29]. С участием пациентов исследования еще не проводились, однако результаты, полученные в лаборатории A. Gericke в 2021 г., дают надежду на дальнейшие исследования, которые в будущем могут привести к включению сулодексида в схемы лечения диабетической ретинопатии [30]. Эксперименты проводились на HREC в культуре *in vitro*. Ранее было доказано и в других экспериментальных исследованиях, что сулодексид замедляет старение эндотелиальных, венозных и артериальных клеток человека [31]. Результаты исследования показали, что препарат может снижать интенсивность диабетической ретинопатии с помощью обоих вышеупомянутых механизмов. Сулодексид замедляет старение эндотелиальных клеток сетчатки, хронически подверженных гипергликемии, снижая экспрессию гена *p53* на 35% в клетках. Сулодексид также ингибирует ангиогенный и воспалительный фенотип эндотелиальных клеток сетчатки, стареющих из-за повторных пассажей в контрольной среде или в присутствии гипергликемии.

Также и в других исследованиях была найдена информация, что сулодексид предотвращает токсическое действие глюкозы в эндотелиальных клетках сетчатки вследствие ингибирования активности NFκB, что подтверждает его противовоспалительное действие [32].

Одним из страшных осложнений сахарного диабета является хроническая почечная недостаточность (ХПН). Причиной возникновения ХПН является патология в сосудистой стенке и нарушение реологических свойств крови; особенности патогенеза делают возможным исследование по применению сулодексида. Ш.И. Ходжанова с соавт. в 2017 г. провели исследование с участием 40 пациентов, среди которых 14 женщин и 26 мужчин. У всех 40 человек установлен диагноз «ХБП III стадии» в исходе нефропатий диабетической этиологии. Пациенты были разделены на 2 группы по 20 человек. Первая группа получала стандартную терапию, вторая группа, помимо стандартной терапии, получала сулодексид. В стационаре препарат получали пациенты перорально 600 ЛЕ 1 раз в неделю 5 нед., далее, лечение продолжали амбулаторно по 250 ЛЕ 2 раза утром и вечером. Исследование продолжалось 60 дней. В результате приема препарата отмечено снижение уровня мочевины и креатинина крови, отмечено повышение скорости клубочковой фильтрации. В заклю-

чении исследования авторы отметили, что препарат уменьшает толщину БМК и продукцию экстрацеллюлярного матрикса за счет снижения пролиферации клеток мезангиума, положительно влияет на эндотелиальную функцию, стимулируя фибринолитическую активность сосудистой стенки [33].

В ряде работ освещено применение сулодексида при перитонеальном диализе. Однако вследствие длительного воздействия диализата с брюшиной возможны нарушения функции последней и в дальнейшем развитие перитонита [34, 35], кроме того, у некоторых пациентов развивается инкапсулирующий перитонеальный склероз [36]. Так, Misian M. et al. в 2019 г. использовали в исследовании препарат сулодексид у 7 пациентов, которым проводился перитонеальный диализ. В результате сулодексид снижал стимулирующее действие диализатов на внутриклеточную генерацию свободных радикалов, экспрессию генов и секреторную активность мезотелиальных клеток. Клетки, подвергшиеся воздействию диализатов, показали повышенный синтез общего белка (на 216%, $p < 0,005$) и коллагена (на 264%, $p < 0,005$) по сравнению со стандартной питательной средой [37]. Результаты исследования показывают эффективность препарата, однако количество проведенных исследований недостаточно для широкого применения препарата.

Препарат сулодексид нашел активное применение при лечении новой коронавирусной инфекции. На данную тему написано множество работ, доказывающих эффективность применения сулодексида при данном инфекционном заболевании. Вирус COVID-19 взаимодействует с рецепторами АПФ, которые также расположены в эндотелии сосудистой стенки, провоцируя развитие воспаления, происходит выделение большого количества медиаторов, цитокинов, способствующих повреждению эндотелия сосудов. В результате происходят нарушения в системе гемостаза, возникают коагулопатии, что приводит к образованию тромбов, а в тяжелых случаях – ДВС-синдрома [38–44]. Опыт лечения больных COVID-19 в амбулаторных условиях с помощью сулодексида демонстрируют исследования группы мексиканских авторов (A.J. Gonzalez-Ochoa et al.) в 2021 г. В исследовании приняло участие 243 невакцинированных пациента. Пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа состояла из 124 человек и получала сулодексид перорально 1000 ЛЕ, вторая группа – 119 пациентов – получала плацебо. Критерием оценки результатов стала частота необходимости в госпитализации при заражении новой коронавирусной инфекцией. Так, в первой группе количество пациентов, нуждающихся по тяжести заболевания в госпитализации, составило 17,7%, во второй – 29,4%. В респираторной поддержке в первой группе исследования нуждались 29,8%, во второй – 42% [4]. Данное исследование показывает эффективность применения препарата при коронавирусной инфекции в амбулаторных условиях с целью предотвращения развития тяжелых форм.

Также есть исследования об эффективности применения сулодексида в терапии осложнений новой коронави

русной инфекции, в частности сердечно-сосудистых [45]. Об активном применении его в сердечно-сосудистой хирургии говорилось выше.

В литературных источниках встречаются исследования, отражающие возможность применения сулодексида при других нозологиях: стенокардия, гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, при которых имеются патофизиологические обоснования использования препарата, но данных о применении в клинической практике на данный момент недостаточно.

Сулодексид можно применяться при терапии стенокардии, в основе которой лежат микроваскулярные нарушения, приводящие к истинной ишемии миокарда [46]. Исследования проводили С.А. Болдуева и соавт. в 2020 г. Данный препарат применялся у 30 пациентов в течение 3 мес., в результате пациенты, получающие терапию с включением сулодексида, по сравнению с группой стандартной терапии, значительно чаще отмечали улучшение качества жизни, снижение функционального класса стенокардии. У 16 человек (53,3%) в исследуемой группе стресс-тест стал отрицательным, не выявлялась эндотелиальная дисфункция при ПАТ (индекс RHI $1,72 \pm 0,24$ против $1,66 \pm 0,21$; $p < 0,05$) и отмечалось статистически значимое улучшение резерва эндотелий-зависимой вазодилатации [47].

Поскольку препарат сулодексид обладает ангиопротекторным действием, то на основе патогенетического действия можно предположить возможность его включения в комплексную терапию при гипертонической болезни. Эндотелий сосудистой стенки участвует в регуляции артериального давления, а также является мишенью для повреждения при гипертонической болезни за счет сильного тока крови. Повреждение эндотелиальных клеток капилляров приводит к увеличению проницаемости капилляров, в т. ч. и для альбумина, что в итоге приводит к развитию отека [48]. Исследований на данную тему не так много, однако Liu X. et al. в 2018 г. опубликовали клинический случай применения препарата сулодексид у пациента с гипертонической болезнью с синдромом утечки капилляров в комплексной терапии с гипотензивной терапией и одноразовым введением иммуноглобулина. В результате лечения через четыре недели у пациента отмечена нормализация показателей АД ($135/72$ мм рт. ст.), отсутствие отеков и одышки, а также отсутствие патологических изменений при проведении контрольной рентгенографии грудной клетки. Лабораторные исследования свидетельствовали о стабильном уровне сывороточного альбумина от $35,1$ до 40 г/л, показатели креатинина составляли около 300 мкмоль/л, а белок в моче составлял от $1,3$ до $1,5$ г/24 ч [49].

Отмечены исследования о применении сулодексида в комплексной терапии ХОБЛ. В исследовании В.П. Золотницкой и соавт. у пациентов, которые получали терапию с сулодексидом, отмечался положительный клинический эффект, выражающийся в частичном восстановлении кровотока в легких, снижении давления в легочной артерии и уменьшении показателей белков маркеров эндотелиальной дисфункции: в 76,3% случаев – при среднетяжелой форме ХОБЛ и в 60,6% случаев – с тяже-

лой формой ХОБЛ в сравнении с группой пациентов, получавших базисную терапию, у которых процент положительного клинического эффекта меньше, а именно 52,1% случаев при среднетяжелой форме и 29,6% – при тяжелой форме ХОБЛ [50]. Данный эффект связывают с проявлением ангиопротекторного действия.

В дерматовенерологии также исследователи нашли возможности применения сулодексида. Найдены несколько исследований о применении препарата при эритромегалии. Причиной его использования при данной патологии стала сосудистая теория вторичной эритромегалии, в которой приводится предположение о неправильном распределении микрососудистого потока через артериовенозные прекапиллярные шунты, вызывая снижение капиллярного кровообращения и отек эндотелия, гипоксию, агрегацию и активацию тромбоцитов с высвобождением простагландинов [48]. J. Golińska et al. в 2020 г. включили препарат сулодексид в комплексную терапию эритромегалии 62-летней женщины. Пациентку лечили пятью циклами внутривенных инфузий сулодексида 3 дня по 600 ЛЕ, эквивалентных 60 мг, с интервалами в 5 нед. между циклами инфузионной терапии с поддерживающим пероральным приемом сулодексида в дозе по 500 ЛЕ. Реакция на лечение постепенно улучшалась вплоть до четвертого цикла инфузий и оставалась стабильной в течение 14 мес. с начала наблюдения. Продолжительность эпизодов эритромелалгии была сокращена максимум до 2 ч, а количество эпизодов было сокращено максимум до 4 в день. Побочных эффектов сулодексида в том клиническом случае отмечено не было [51].

Результаты исследования G. Madycki et al. в 2020 г. показывают, что применение сулодексида при терапии феномена Рейно приводит к долгосрочному улучшению капиллярного кровотока, уменьшению повторения эпизодов и интенсивности боли [52]. Также I. Walecka в 2017 г. проводилось исследование, в котором участвовали пациенты с осложнениями феномена Рейно с уже существующими эрозиями и язвами пальцев. В результате 3–4-дневного цикла внутривенного введения сулодексида по 600 ЛЕ два раза в день каждые 4–6 нед. отмечено более быстрое рубцевание язв и заживление эрозий [53]. Данные результаты в целом не вызывают сомнений, поскольку и в вышеописанных заболеваниях при приеме препарата сулодексид отмечалось ускорение заживления ран.

Отмечено исследование M. El Beaino 2018 г., где указывается положительное влияние препарата сулодексид при идиопатическом субъективном шуме в ушах. Исследовано было 124 пациента, из которых 63 принимали сулодексид по 1 капсуле в день в течение 40 дней, а остальная часть пациентов получала плацебо. Показатели опросника по тиннитусу и мини-тиннитусу были более снижены в группе сулодексида по сравнению с группой плацебо ($p = 0,03$ и $p < 0,01$ соответственно) [54]. Однако других исследований по данной патологии не найдено.

Сулодексид также разрешен к применению в педиатрической практике. А.А. Vilnits et al. в 2019 г. включили сулодексид в терапию при гнойном менингите. Препарат был назначен совместно с цитофлавином. Данная комби-

нация привела к снижению числа детей, требующих длительный период реабилитации, 10% детей в группе принимающей сулодексид нуждались в длительной реабилитации, а в контрольной группе это значение составило 20%. Выраженных побочных явлений на введение препарата в данном исследовании не отмечено. Таким образом, выявлено, что сочетанное применение цитофлавина и сулодексида способствует сокращению продолжительности общемозговых и менингеальных симптомов, сроков нормализации гематологических показателей (уровень лейкоцитов, десквамированных эпителиоцитов, D-димера), улучшению исходов. По мнению авторов, сулодексид позволяет оптимизировать течение нейроринфекционного процесса, способствуя сокращению продолжительности основных патологических синдромов у детей с гнойным менингитом [55].

Кроме этого, имеется совсем небольшой арсенал лекарственных препаратов, которые возможно применять у детей для профилактики и лечения ангиопатий при СД. Препарат сулодексид, согласно результатам исследования А.А. Булки и соавт., может применяться в педиатрии при СД 1-го типа с целью предотвращения развития осложнений, причем терапия должна назначаться именно в первые 5 лет течения СД, поскольку более позднее применение данного препарата не вызывает столь выраженных изменений показателей эндотелиальной дисфункции, а, значит, способствует уменьшению проявлений диабетических осложнений [56].

В стоматологии препарат исследуют и применяют в настоящий момент только на лабораторных моделях (крысах) с целью изучения фармакологического действия препарата при патологии медикаментозного склероза верхней и нижней челюстей, который возникает при

приеме бисфосфонатов [57]. В исследованиях А.Л. Петросян и соавт. отмечены причины возникновения остеонекроза, таким образом, сосудистый компонент может являться основным звеном патогенеза, следовательно, при данной патологии может быть применен сулодексид. Ученые в 2020 г. провели эксперимент с 18 крысами. Десяти из них в течение 6 нед. внутривенно вводили золедроновую кислоту для возникновения остеонекроза, а после в течение 3 нед. вводился сулодексид. Группа сравнения составила 9 крыс, которые получали только золедроновую кислоту. По результатам исследования на крысах препарат сулодексид улучшает микроциркуляцию в пародонте, снижает выраженность костных повреждений. Данное исследование позволяет рассматривать сулодексид как одно из средств лечения бисфосфонат-индуцированного остеонекроза [57, с. 415–416].

ВЫВОДЫ

Препарат нашел применение в различных областях медицины: в педиатрии, хирургии, терапии, эндокринологии, неврологии, проктологии. Несмотря на достаточное широкое применение исследуемого препарата в клинической практике, включение в национальные клинические рекомендации, другие эффекты препарата требуют проведения дальнейших исследований. При многих заболеваниях мы на данный момент не можем сделать вывод об эффективности данного препарата, но при дальнейших исследованиях есть шанс включения его в терапию различных заболеваний.

Поступила / Received 21.11.2022
Поступила после рецензирования / Revised 10.12.2022
Принята в печать / Accepted 15.01.2023



Список литературы / References

- Carroll B.J., Piazza G., Goldhaber S.Z. Expand Sulodexide in venous disease. *J Thromb Haemost.* 2019;17(1):31–38. <https://doi.org/10.1111/jth.14324>.
- Dou H., Song A., Jia S., Zhang L. Chapter Four – Heparinoids Danaparoid and Sulodexide as clinically used drugs. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;163:55–74. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.02.00>.
- Munari A.C., Cantu S.O., Huet N.E., Alfaro M.A. Could Sulodexide be Helpful in COVID-19. *MedDocs Publishers.* 2021;946(3). Available at: <https://annals-of-cardiology-and-vascular-medicine/could-sulodexide-be-helpful-in-covid-19.pdf>.
- Gonzalez-Ochoa A.J., Raffetto J.D., Hernández A.G., 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;121(7):944–954. <https://doi.org/10.1055/a-1414-5216>.
- Li T., Liu X., Zhao Z., Ni L., Liu C. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Oncotarget.* 2017;8(2):91351. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20518>.
- Каторкин С.Е., Мельников М.А., Кравцов П.Ф. Эффективность Сулодексида в лечении пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей С1–С3 клинических классов по СЕАР. *Амбулаторная хирургия.* 2019;(3):38–44. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-38-44>.
Katorkin S.E., Melnikov M.A., Kravtsov P.F. Sulodexide efficacy in the treatment of patients with chronic lower limb vein diseases of C1–C3 clinical classes according to CEAP. *Ambulatomnaya Khirurgiya.* 2019;(3):38–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-38-44>.
- Pompilio G., Integlia D., Raffetto J., Palareti G. Comparative efficacy and safety of sulodexide and other extended anticoagulation treatments for prevention of recurrent venous thromboembolism: a Bayesian network meta-analysis. *TH Open.* 2020;4(2):e80–e93. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709731>.
- Зудин А.М., Шаповал А.С. Сулодексид в терапии посттромботической болезни, осложнившейся развитием трофических дефектов нижних конечностей, у пациентов, перенесших пневмонию при COVID-19. *Атеротромбоз.* 2021;(1):41–50. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-41-50>.
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 who had pneumonia with COVID-19. *Atherothrombosis.* 2021;(1):41–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-41-50>.
- Морозов А.М., Сергеев Н.А., Сергеев А.Н., Дубатов Г.А., Рыжова Т.С., Пахомов М.А., Пельтихина О.В. Современные методы стимуляции процесса регенерации послеоперационных ран. *Сибирское медицинское обозрение.* 2020;(3):54–60. <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-3-54-60>.
Morozov A.M., Sergeev N.A., Sergeev A.N., Dubatolov G.A., Ryzhova T.S., Pakhomov M.A., Peltikhina O.V. Modern methods of stimulating process of postoperative wounds regeneration. *Siberian Medical Review.* 2020;(3):54–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-3-54-60>.
- González Ochoa A. Sulodexide and phlebotonics in the treatment of venous ulcer. *Int Angiol.* 2017;36(1):82–87. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.16.03718-4>.
- Онучин П.Г. Применение Сулодексида при продленной терапии у больных с венозными тромбозами. *Флебология.* 2022;(2–2):21. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48468186>.
Onuchin P.G. The use of sulodexide in prolonged therapy in patients with venous thrombosis. *Flebologiya.* 2022;(2–2):21. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48468186>.

12. Морозов А.М., Мохов Е.М., Кадыков В.А., Панова А.В. Медицинская термография: возможности и перспективы. *Казанский медицинский журнал*. 2018;(2):264–270. Режим доступа: <https://kazanmedjournal.ru/kazanmedj/article/view/8418/6788>.
- Morozov A.M., Mokhov E.M., Kadykov V.A., Panova A.V. Medical thermography: capabilities and perspectives. *Kazan Medical Journal*. 2018;(2):264–270. (In Russ.) Available at: <https://kazanmedjournal.ru/kazanmedj/article/view/8418/6788>.
13. Морозов А.М., Мохов Е.М., Любский И.В., Сергеев А.Н., Кадыков В.А., Аскеров Э.М. и др. Возможности разработки нового биологически активного шовного материала в хирургии. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2019;(3):193–198. Режим доступа: <https://www.vestnik-surgery.com/index.php/journal/article/view/1265/pdf>. Morozov A.M., Mokhov E.M., Lyubskiy I.V., Sergeev A.N., Kadykov V.A., Askerov E.M. et al. The Opportunities for Developing a New Biologically Active Suture Material in Surgery. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2019;(3):193–198. (In Russ.) Available at: <https://www.vestnik-surgery.com/index.php/journal/article/view/1265/pdf>.
14. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Кадыков В.А., Аскеров Э.М., Жуков С.В., Пельтихина О.В., Пичугова А.Н. Современные антисептические средства в обработке операционного поля. *Вестник современной клинической медицины*. 2020;(3):51–58. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2020.13\(3\).51-58](https://doi.org/10.20969/VSKM.2020.13(3).51-58). Morozov A.M., Sergeev A.N., Kadykov V.A., Askerov E.M., Zhukov S.V., Peltikhina O.V., Pichugova A.N. Modern antiseptics in surgical area manipulation. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*. 2020;(3):51–58. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2020.13\(3\).51-58](https://doi.org/10.20969/VSKM.2020.13(3).51-58).
15. Gonzalez Ochoa A.J., Carrillo J., Manriquez D., Manrique F., Vazquez A.N. Reducing hyperpigmentation after sclerotherapy: A randomized clinical trial. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;9(1):154–162. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.06.019>.
16. Сотников В.М., Каторкин С.Е., Андреев П.С. Лечение пациентов с комбинированным геморроем малоинвазивными методами в амбулаторных условиях. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;(1):33–35. Режим доступа: https://medvestnik.stgmu.ru/ru/articles/818-Lechenie_patsientov_s_kombinirovannym_gemorroem_maloinvazivnymi_metodami_v_ambulatornyh_usloviyah.html. Sotnikov V.M., Katorkin S.E., Andreev P.S. Treatment of patients with combined hemorrhoids by minimally invasive methods on an outpatient basis. *Medical News of North Caucasus*. 2019;(1):33–35. (In Russ.) Available at: https://medvestnik.stgmu.ru/ru/articles/818-Lechenie_patsientov_s_kombinirovannym_gemorroem_maloinvazivnymi_metodami_v_ambulatornyh_usloviyah.html.
17. Каторкин С.Е., Андреев П.С., Сотников В.М. Опыт применения препарата Сулодексид при лечении пациентов с острым геморроем. *Врач-аспирант*. 2017;(2):36–42. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28407306>. Katorkin S.E., Andreev P.S., Sotnikov V.M. The experience of the drug sulodexide in the treatment of patients with acute. *Postgraduate Doctor*. 2017;(2):36–42. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28407306>.
18. Карп Г.Дж.А. (ред.). *Привычное невынашивание беременности: причины, версии и контраверсии, лечение*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 587 с. Режим доступа: <https://akusher-lib.ru/wp-content/uploads/2018/07/Prichiny-versii-i-kontraversii-lechenie.pdf>. Карп Н.А. (ed.). *Habitual miscarriage of pregnancy: causes, versions and contraversions, treatment*. London: CRC Press; 2014. 456 p.
19. Kang X., Wang T., He L., Xu H., Liu Z., Zhao A.J. Effect of low-dose aspirin on midluteal phase uterine artery blood flow in patients with recurrent pregnancy loss. *J Ultrasound Med*. 2016;35(12):2583–2587. <https://doi.org/10.7863/ultra.16.01020>.
20. Радзинский В.Е. (ред.). *Бесплодный брак: версии и контраверсии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 404 с. Radzinsky V.E. (ed.). *Infertile marriage: versions and contraversions*. М.: GEOTAR-Media; 2019. 404 p. (In Russ.)
21. Yang W., Wu Z., Yu M., Peng X., Lu W., Feng W., Kang X. Characteristics of midluteal phase uterine artery hemodynamics in patients with recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(7):1230–1235. <https://doi.org/10.1111/jog.13944>.
22. Озерская И.А., Семилетова А.А., Казарян Г.Г. Ультразвуковая диагностика эндометрита: особенности гемодинамики матки. *Медицинская визуализация*. 2018;(2):82–96. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2018-6-82-96>. Ozerskaya I.A., Semiletova A.A., Kazaryan G.G. Ultrasound diagnosis of endometritis: hemodynamic features of the uterus. *Medical Visualization*. 2018;(2):82–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2018-6-82-96>.
23. Яшук А.Г., Масленников А.В., Фаткуллина И.Б., Рахматуллина И.Р., Берг Э.А., Берг П.А. Применение Сулодексида для улучшения внутриматочной гемодинамики у пациенток с невынашиванием беременности. *Акушерство и гинекология*. 2019;(10):172–178. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.10>. Yaschuk A.G., Maslennikov A.V., Fatkullina I.B., Rakhmatullina I.R., Berg E.A., Berg P.A. The use of sulodexide to improve intrauterine hemodynamics in patients with miscarriage. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;(10):172–178. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.10>.
24. Куртов И.В., Осадчук А.М., Фатенкова Е.С., Куртова А.И., Давыдкин И.Л. Клинический случай применения Сулодексида при бесплодии неясного генеза. *Гинекология*. 2020;(4):72–74. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/ginekologiya/gn2020/gn2020_22_4/klinicheskiy-sluchay-primeneniya-sulodeksida-pri-besplodii-neyasnogo-geneza. Kurtov I.V., Osadchuk A.M., Fatenkova E.S., Kurtova A.I., Davydkin I.L. A clinical case of sulodexide usage in infertility of unknown origin. *Gynecology*. 2020;(4):72–74. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/ginekologiya/gn2020/gn2020_22_4/klinicheskiy-sluchay-primeneniya-sulodeksida-pri-besplodii-neyasnogo-geneza.
25. Шербаков А.Ю., Меликова Т.А. Мониторинг эффективности применения натурального антикоагулянта Сулодексид у беременных с аутоиммунным гипертиреозом на фоне гиперомоцистеинемии. *Патология*. 2017;(14):57–61. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29149868>. Shcherbakov A.Yu., Melikova T.A. Monitoring the effectiveness of the use of natural anticoagulant sulodexide in pregnant women with autoimmune hyperthyroidism on the background of hyperhomocysteinemia. *Pathologia*. 2017;(14):57–61. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29149868>.
26. Кузнецова И.В. Профилактика и терапия гестационных осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией. *Медицинский алфавит*. 2018;(22):23–30. Режим доступа: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/viewFile/792/939>. Kuznetsova I.V. Prevention and therapy of gestational complications associated with endothelial dysfunction. *Medical Alphabet*. 2018;(22):23–30. (In Russ.) Available at: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/viewFile/792/939>.
27. Gerotziafas G.T., Van Dreden P., Mathieu d'Argent E., Lefkou E., Grusse M., Comtet M. et al. Impact of blood hypercoagulability on in vitro fertilization outcomes: a prospective longitudinal observational study. *Thromb J*. 2017;15(9):1–11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28360822/>.
28. Лихограй Л.И., Уколова Е.С., Дробинина А.В., Бутин М.И. Анализ использования Сулодексида в предупреждении прогрессирования синдрома диабетической стопы в городе Оренбург. *Вестник научных конференций*. 2018;(12-2):71–72. Режим доступа: <https://ukonf.com/doc/cn.2018.12.02.pdf>. Likhograi L.I., Ukolova E.S., Drobina A.V., Baytin M.I. Analysis of the use of sulodexide in preventing the progression of diabetic foot syndrome in the city of Orenburg. *Bulletin of Scientific Conferences*. 2018;(12-2):71–72. (In Russ.) Available at: <https://ukonf.com/doc/cn.2018.12.02.pdf>.
29. Shosha E., Xu Z., Narayanan S.P., Lemtalsi T., Fouda A.Y., Rojas M. et al. Mechanisms of Diabetes-Induced Endothelial Cell Senescence: Role of Arginase 1. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):1215. <https://doi.org/10.3390/ijms19041215>.
30. Gericke A., Suminska-Jasińska K., Bręborowicz A. Sulodexide reduces glucose induced senescence in human retinal endothelial cells. *Sci Rep*. 2021;11(1):11532. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90987>.
31. Sosińska-Zawierucha P., Maćkowiak B., Staniszczyk R., Sumińska-Jasińska K., Maj M., Krasieński Z., Bręborowicz A. Sulodexide Slows Down the Senescence of Aortic Endothelial Cells Exposed to Serum from Patients with Peripheral Artery Diseases. *Cell Physiol Biochem*. 2018;45(6):2225–2232. <https://doi.org/10.1159/000488167>.
32. Giurdanella G., Lazzara F., Caporarello N., Lupo G., Anfuso C.D., Eandi C.M. et al. Sulodexide prevents activation of the PLA2/COX-2/VEGF inflammatory pathway in human retinal endothelial cells by blocking the effect of AGE/RAGE. *Biochem Pharmacol*. 2017;142:145–154. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.06.130>.
33. Ходжанова Ш.И., Хайитов Х.А., Кодирова Ш.А. Влияние препарата Сулодексида на функциональное состояние почек у больных хронической болезнью почек III стадии на фоне сахарного диабета. *Евразийский кардиологический журнал*. 2017;(3):121. Режим доступа: <https://www.heartj.asia/jour/article/view/231>. Khodzhanova Sh.I., Khayitov Kh.A., Kodirova Sh.A. The effect of the drug sulodexide on the functional state of the kidneys in patients with stage III chronic kidney disease on the background of diabetes mellitus. *Eurasian Heart Journal*. 2017;(3):121. (In Russ.) Available at: <https://www.heartj.asia/jour/article/view/231>.
34. Liu J., Feng Y., Li N., Shao Q.Y., Zhang Q.Y., Sun C. et al. Activation of the RAS contributes to peritoneal fibrosis via dysregulation of low-density lipoprotein receptor. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2021;320(5):F273–F284. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00149.2020>.
35. Selby N.M., Kazmi I. Peritoneal dialysis has optimal intradialytic hemodynamics and preserves residual renal function: Why isn't it better than hemodialysis? *Semin Dial*. 2019;32(1):3–8. <https://doi.org/10.1111/sdi.12752>.
36. Elphick E.H., Teece L., Chess J.A., Do J.-Y., Kim Y.-L., Bahl Lee H. et al. Biocompatible solutions and long-term changes in peritoneal solute transport. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(10):1526–1533. <https://doi.org/10.2215/CJN.02380218>.
37. Misian M., Baum E., Bręborowicz A. Sulodexide modulates the dialysate effect on the peritoneal mesothelium. *J Physiol Pharmacol*. 2019;70(6):979–984. <https://doi.org/10.26402/jpp.2019.6.15>.

38. 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):353. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7>.
39. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
40. O'Sullivan J.M., Mc Gonagle D., Ward S.E., Preston R.J., O'Donnell J.S. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol*. 2020;7(8):e553–e555. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30215-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30215-5).
41. Воробьев П.А., Момот А.П., Зайцев А.А., Елыкомов В.А., Сычев Д.А., Краснова Л.С. и др. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции COVID-19. *Терапия*. 2020;(5):25–34. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/39289>. Vorobyev P.A., Momot A.P., Zaitsev A.A., Elykomov V.A., Sychev D.A., Krasnova L.S. et al. Disseminated intravascular blood coagulation syndrome in case of COVID-19 infection. *Therapy*. 2020;(5):25–34. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/39289>.
42. Остапенко Т.В., Клименко Н.Ю., Остапенко О.В., Нажева М.И., Осипов Е.В. Сулодексид в коррекции функции эндотелия и показателей гемостаза у пациентов с постковидным синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;(25):59–60. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sulodeksid-v-korreksii-funksii-endoteliya-i-pokazatelye-gemostaza-u-patsientov-s-postkovidnym-sindromom/viewer>. Ostapenko T.V., Klimentko N.Yu., Ostapenko O.V., Nazheva M.I., Osipov E.V. Sulodexide in the correction of endothelial function and hemostasis parameters in patients with postcovid syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2022;(25):59–60. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sulodeksid-v-korreksii-funksii-endoteliya-i-pokazatelye-gemostaza-u-patsientov-s-postkovidnym-sindromom/viewer>.
43. He L., Mäe M.A., Sun Y., Muhl L., Nahar K., Liébanas E.V. et al. Pericyte-specific vascular expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 – implications for microvascular inflammation and hypercoagulopathy in COVID-19 patients. *BioRxiv*. 2020;1–50.
44. Мелькумянц А.М., Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В., Антонова О.А., Ермишкин В.В., Доценко Ю.В. Сулодексид как средство защиты эндотелия и подавления тромбоза при COVID-19. *Атеротромбоз*. 2021;(2):6–17. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-6-17>. Melkumyants A.M., Buryachkovskaya L.I., Lomakin N.V., Antonova O.A., Ermishkin V.V., Dotsenko Yu.V. Sulodexide as pharmacotherapy for protection of endothelium and suppression of thrombosis in COVID-19. *Atherothrombosis*. 2021;(2):6–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-6-17>.
45. Szolnoky G., González-Ochoa A.J. Sulodexide: A Benefit for Cardiovascular Sequelae of Long COVID Patients? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296221084300. <https://doi.org/10.1177/10760296221084300>.
46. Болдуева С.А., Леонова И.А., Захарова О.В. Эффективность триметазидина и Сулодексида у больных с микроваскулярной стенокардией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;(3):363–369. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-06-12>. Boldueva S.A., Leonova I.A., and Zakharova O.V. Efficacy of trimetazidine and sulodexide in patients with microvascular angina. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;(3):363–369. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-06-12>.
47. Siddall E., Khatri M., Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney Int*. 2017;92(1):37–46. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.11.029>.
48. Liu X., Wang G., Sun L., Dong H., Chen Y., Cheng H. The case report of capillary leakage syndrome secondary to malignant hypertension. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(34):e11913. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011913>.
49. Leroux M.B. Erythromelalgia: a cutaneous manifestation of neuropathy? *An Bras Dermatol*. 2018;93(1):86–94. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187535>.
50. Золотницкая В.П., Титова О.Н., Власов Т.Д. Нарушение кровообращения в легких у больных ХОБЛ и возможность ее коррекции. *Смоленский медицинский альманах*. 2018;(4):187–189. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37146131>. Zolotnitskaya V.P., Titova O.N., Vlasov T.D. Blood circulation in the lung in patients with copd and the possibility of its correction. *Smolenskiy Meditsinskiy Almanakh*. 2018;(4):187–189. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37146131>.
51. Golińska J., Sar-Pomian M., Rudnicka L. Erythromelalgia successfully treated with sulodexide. *Clin Exp Dermatol*. 2020;45(3):376–378. <https://doi.org/10.1111/ced.14076>.
52. Madycki G., Obidzińska-Trościńska J., Juszyński M., Zgliczyński W., Glinicki P. Sulodexide improves capillary blood flow and the quality of life in patients with Raynaud syndrome: a pilot study. *Pol Arch Intern Med*. 2020;130(1):79–81. <https://doi.org/10.20452/pamw.15053>.
53. Walecka I., Wislinska P., Kulak A., Roszkiewicz M. Use of sulodexide for the treatment of disorders of peripheral microcirculation in patients with systemic sclerosis. *Acta Angiol*. 2017;139–143. <https://doi.org/10.1177/0194599818767618>.
54. El Beaino M., McCaskey M.K., Eter E. Sulodexide Monotherapy in Chronic Idiopathic Subjective Tinnitus: A Randomized Controlled Trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;158(6):1107–1112. <https://doi.org/10.1177/0194599818767618>.
55. Вильниц А.А., Скрипченко Н.В., Горелик Е.Ю., Егорова Е.С., Маркова К.В. Возможности оптимизации патогенетической терапии гнойных менингитов у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(12):46–50. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911912146>. Vilnits A.A., Skripchenko N.V., Gorelik E.Yu., Egorova E.S., Markova K.V. Possibilities for optimizing the pathogenetic therapy of purulent meningitis in children. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(12):46–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911912146>.
56. Булка А.А., Хмелевская И.Г. Показатели эндотелиальной дисфункции у детей с сахарным диабетом 1-го типа и влияние на них препарата Сулодексида (обзор литературы). *Современные проблемы науки и образования*. 2022;(4):142. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31847>. Bulka A.A., Khmelevskaya I.G. Indicators of endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes and the effect of the drug sulodexide on them (review of the literature). *Modern Problems of Science and Education*. 2022;(4):142. (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31847>.
57. Молокова В.А., Петросян А.Л., Косач С.А., Косач Г.А. Профилактика применения Сулодексида в профилактике медикаментозного остеонекроза в модели операции удаления зуба у крыс. В: *Тезисы VIII международного молодежного медицинского конгресса. Санкт-Петербург, 4–6 декабря 2019 г.* СПб.; 2019. 527 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44797552>. Molokova V.A., Petrosyan A.L., Kosach S.A., Kosach G.A. The use of sulodexide in the prevention of drug-induced osteonecrosis in a model of tooth extraction surgery in rats. In: *Theses of the VIII International Youth Medical Congress. St Petersburg, December 4–6, 2019*. St Petersburg; 2019. 527 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44797552>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Морозов А.М.**
 Концепция и дизайн исследования – **Сергеев А.Н.**
 Написание текста – **Аванесян А.Э.**
 Сбор и обработка материала – **Болтик А.А.**
 Обзор литературы – **Аванесян А.Э.**
 Перевод на английский язык – **Сергеев А.Н.**
 Анализ материала – **Болтик А.А.**
 Статистическая обработка – **Морозов А.М.**
 Редактирование – **Сергеев А.Н.**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Морозов А.М.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Artem M. Morozov**
 Study concept and design – **Alexey N. Sergeev**
 Text development – **Alvart E. Avanesyan**

Collection and processing of material – **Aleksey A. Boltik**
Literature review – **Alvart E. Avanesyan**
Translation into English – **Alexey N. Sergeev**
Material analysis – **Aleksey A. Boltik**
Statistical processing – **Artem M. Morozov**
Editing – **Alexey N. Sergeev**
Approval of the final version of the article – **Artem M. Morozov**

Информация об авторах:

Морозов Артем Михайлович, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии, Тверской государственной медицинской университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; SPIN-код: 6815-93321; ammorozov@gmail.com

Аванесян Алварт Эриковна, студент лечебного факультета, Тверской государственной медицинской университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

Болтик Алексей Александрович, хирург, ООО «Хирургия»; 170100, Россия, Тверь, ул. Спартака, д. 426

Сергеев Алексей Николаевич, д.м.н., заведующий кафедрой общей хирургии, Тверской государственной медицинской университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

Information about the authors:

Artem M. Morozov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Surgery; Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; ammorozov@gmail.com

Alvart E. Avanesyan, Student of the Faculty of Medicine, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

Aleksey A. Boltik, Surgeon, LLC "Surgery"; 42b, Spartak St., Tver, 170001, Russia

Alexey N. Sergeev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of General Surgery, State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia