

## Пациенты с высоким риском развития венозных трофических язв после эпизода ТГВ... Некоторые аспекты патогенеза, возможно ли прогнозировать возникновение трофических нарушений?

Л.М. Чернуха, А.А. Гуч, Е.П. Тумасова

*Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины, отдел хирургии магистральных сосудов, отдел функциональных исследований, отдел патоморфологических и цитологических исследований, Киев*

### Реферат

ТГВ проявляется важными нарушениями в системе гемостаза и, в большинстве случаев, сопровождается развитием ПТС. Патогенетичні зміни, що виникають у пацієнтів із ПТС у системі гемостаза і системі мікроциркуляторного русла нижніх кінцівок в сукупності є постійним підтримуваним механізмом, що викликає не тільки утворення і прогресування трофічних порушень, але і виникнення самої виразки.

Відповідно до літературних даних, при наявності певних факторів ризику, таких як наявність в анамнезі венозної тромбоемболії, раніше існуючого варикозного розширення вен нижніх кінцівок, чоловічої статі, а також ожиріння незалежно збільшується ризик розвитку ПТС виразки через 1 рік. Виявлення таких пацієнтів з урахуванням факторів ризику, а також беручи до уваги можливість розвитку виражених патогенетичних порушень, необхідно для призначення патогенетично спрямованого лікування із застосуванням – сулодексиду, призначення якого може не тільки запобігти рецидивам ТГВ, а й з огляду на фактори ризику, запобігти розвитку трофічних порушень, зокрема трофічних виразок.

### Abstract

**Patients at high risk of developing venous trophic ulcers after an episode of DVT... Some aspects of pathogenesis, is it possible to predict the occurrence of trophic disorders?**

L.M. Chernukha, A.A. Guch, E.P. Tumasova

*National Institute of Surgery and Transplantology named A.A. Shalimov NAMS Of Ukraine, Kiev*

DVT is manifested by severe disorders in the hemostatic system and, in most cases, is accompanied by the development of PTS. The pathogenetic changes that occur in patients with PTS in the hemostatic system and the microcirculatory system of the lower extremities in the aggregate are a constant supporting mechanism that causes not only the formation and progression of trophic disorders, but also the appearance of the trophic ulcer itself.

According to the literature, in the presence of certain risk factors such as the presence of a history of venous thromboembolism, pre-existing varicose veins of the lower extremities, males, and obesity, the risk of developing an ulcer after 1 year increases independently. The identification of such patients, taking into account risk factors, and also taking into account the possibility of developing pronounced pathogenetic disorders, is necessary for prescribing pathogenetically directed treatment using sulodexide, the appointment of which can not only prevent recurrence of DVT, but also, taking into account risk factors, prevent the development of trophic disorders and the appearance of trophic ulcers.

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) – осложнение, связанное в основном с весомыми нарушениями в системе гемостаза. Последствия, возникающие вследствие ТГВ, могут приводить к патологии, называемой посттромботическим синдромом (ПТС) [1-9]. Как свидетельствуют данные литературы, ПТС является наиболее распространенным осложнением ТГВ-формой хронической венозной недостаточности (ХВН), которая развивается у 20-50% пациентов после ТГВ, в т.ч. в виде тяжелых проявлений возрастая до 5% случаев. Другие авторы считают, что ПТС развивается в течение двух лет после перенесенного ТГВ у 20–50% пациентов, частота же тяжелых проявлений доходит до 10% [9,10]. Тем не менее, сообщается, что распространенность ПТС может широко варьировать от одного исследования к другому. Основные причины, которые объясняют эти различия, включают диагностические инструменты, используемые для оценки ПТС, атрибуты исследуемой популяции,

временной интервал между острыми эпизодами ТГВ и возникновением ПТС и др. факторы.

Недавние исследования позволили улучшить понимание эпидемиологии, факторов риска и экономического воздействия ТГВ [11,12,13]. Эпидемиологические данные показывают, что ПТС является частым явлением и может быть связано с артритом, диабетом и хроническим заболеванием легких, что приводит к заметному изменению качества жизни и значительному снижению работоспособности [11,14].

Заболеваемость ПТС несет потери значительной экономической и социальной значимости. Общее количество затрат на лечение (включая диагностические процедуры – ультразвуковая визуализация поверхностной и глубокой венозных и др. систем, лабораторные и патоморфологические тестирования, медикаментозные затраты и госпитализация, которые являются основным драйвером затрат, значительно выше у пациентов с ТГВ и ПТС, по сравнению с другими проявлениями

ями хронических заболеваний вен (ХЗВ) [15,16]. ПТС также оказывает негативное влияние на здоровье и качество жизни (QOL), с ухудшением оценки с прогрессированием ПТС. Примечательно, что пациенты с ПТС сообщают о значении QOL, которые сопоставимы с тяжелыми хроническими заболеваниями, такими как диабет и застойная сердечная недостаточность [17–19]. Как свидетельствуют данные литературы пациенты с илиофemorальным ТГВ имеют повышенный риск возникновения ПТС (2-летний уровень ПТС 50% или более) [20,21], а также большую вероятность развития серьезных проявлений ПТС, таких как венозная хромота и венозные язвы [22,23].

Как указывают авторы [9] обсуждение эпидемиологии ПТС является важным фактором, позволяющим с одной стороны – благодаря идентификации предикторов ПТС выделить группы риска пациентов предрасполагающих к возникновению ПТС, а также дать возможность оптимизировать будущее лечение. С другой стороны, оценка распространенности и тяжести ПТС среди определенных слоев населения также важны для оптимизации ресурсов здравоохранения, распределения и оптимизации отбора пациентов для профилактики и лечения.

Согласно данным научных исследований, ПТС развивается после ТГВ из-за выраженной венозной гипертензии (рис. 1) [1], которая приводит к снижению перфузии в икроножных мышцах и повышению проницаемости тканей, в результате чего возникает хронический отек, гипоксия тканей, прогрессирующая дисфункция икроножной помпы, подкожный фиброз и, в конечном итоге, изъязвление кожи. Реализация хронической венозной гипертензии осуществляется с помощью двух основных механизмов: венозной обструкции и клапанного рефлюкса, так как в последующем ТГВ также запускает вызванное воспалением повреждение клапанов в вовлеченных сегментах [24–26].

Как известно, ТГВ не всегда сопровождается развитием ПТС.

Согласно данным научных публикаций [1–9] факторами риска ПТС являются следующие:

- пожилой возраст;
- повышенный индекс массы тела (ИМТ);
- ранее существовавшая первичная венозная недостаточность;
- характеристики исходного ТГВ (проксимальный ТГВ, поражающий особенно подвздошную или общую бедренную вену) указывают на более высокий риск ПТС; в то же время более ранние исследования показали, что до 20–80% пациентов с ПТС имели ТГВ дистальных отделов конечности (голень) [27,28];
- качество пероральной антикоагуляции (риск ПТС возрастает, если уровень антикоагуляции недостаточен при наличии терапевтического МНО в течение первых 3 месяцев лечения антагонистами витамина К);
- рецидивирующий ипсилатеральный ТГВ;

- постоянные венозные симптомы / признаки через 1 месяц после острого ТГВ;
- остаточный тромбоз на доплерографии;
- стойкое повышение D-димеров [29, 30].

В то же время некоторые литературные источники свидетельствуют, что наследственные или приобретенные нарушения тромбофилии увеличивают риск возникновения ТГВ и его рецидивов; тем не менее, нет достаточных доказательств, чтобы предположить связь между унаследованной или приобретенной тромбофилией и повышенным риском ПТС в качестве последствий предшествующего ТГВ [31,32].

Если конкретизировать данную проблему в соответствии с имеющимися научными данными, очевидно, что все теоретические и практические положения, подвергаются дискуссии. Однако мы видим свет в конце тоннеля и многие полученные результаты, базирующиеся на данных исследований, могут позволить нам делать непосредственные выводы.

В свою очередь, факторы риска могут быть провокационными и предрасполагающими к развитию ПТС.

1 – факторы риска, очевидные на момент диагностики ТГВ.

Риск возникновения ПТС выше (в два-три раза) после проксимального ТГВ, особенно при локализации с вовлечением подвздошной или общей бедренной вен, по сравнению с дистальным ТГВ [33,21].

При наличии предшествующей первичной венозной недостаточности риск ПТС возрастает до двухкратного [33–35].

Повышенный ИМТ (больше 30), удваивает риск ПТС [33,36–39].

Пожилой возраст увеличивает риск ПТС от 30% до трехкратного [36–38,40,87].

2 – факторы риска, связанные с лечением острого ТГВ.

Недостаточная (т.е. субтерапевтическая) антикоагуляция с помощью АВК в течение первых 3 месяцев лечения ТГВ увеличивает риск возникновения ПТС примерно в два раза [38,40,87]. Было высказано предположение, что НМГ могут быть более эффективными, чем АВК для профилактики ПТС [41]. Вопрос – является ли лечение ТГВ с помощью прямых пероральных антикоагулянтов (ДОАС) более эффективным в предотвращении возникновения ПТС, чем при использовании АВК, до сих пор остается без ответа. Анализ данных исследования Эйнштейн не продемонстрировал статистически значимого снижения риска развития ПТС в группе лечения ривароксабаном по сравнению с низкомолекулярными гепаринами (НМГ) /АВК [42]. В отличие от недавнего небольшого ретроспективного наблюдения исследование показало более низкую частоту возникновения ПТС у пациентов, получавших ривароксабан по сравнению с варфарином [43].

3 – факторы риска, являющиеся очевидными после острого ТГВ при динамическом наблюдении пациента.

Ипсилатеральный рецидив ТГВ увеличивает риск развития ПТС в шесть раз [37,38,44,45].

Наличие стойких венозных симптомов и признаков в течение 1 месяца после острого ТГВ повышают риск развития последующего ПТС [38,46].

Существуют противоречивые данные о роли окклюзии или реканализации и/или клапанного рефлюкса на компрессионном УЗИ как предикторов ПТС. Недостаточная скорость процесса реканализации (например, через 3-6 месяцев после острого ТГВ) на УЗИ может свидетельствовать об умеренном (в 1,5–2 раза) повышении риска развития ПТС. Наличие рефлюкса также было предложено признать независимым предиктором ПТС [47-54].

4 – наличие повышенных величин некоторых маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ); интерлейкин-6 (IL-6), IL-8 и IL-10; межклеточная адгезиямолекула (ICAM) -1 и более высокие уровни матриксной металлопротеиназы (ММР) -1 и ММР-8, измеренные в различные моменты времени после ТГВ связаны с более высоким риском PTS [55-59].

Может ли D-димер быть полезным маркером для прогнозирования возможности развития ПТС после ТГВ еще не установлено [48].

Jean-Philippe Galanaud и др. [9] приводят классификацию рискфакторов, влияющих на развитие ПТС.

Клинические проявления ПТС включают совокупность симптомов и признаков, которые весьма вариабельны от пациента к пациенту, тяжесть проявления которых может колебаться от минимального дискомфорта до тяжелых клинических проявлений, таких как хроническая венозная боль, трудноизлечимый отек и изъязвления на нижних конечностях. Интенсивность проявлений симптомов и признаков увеличивается в течение дня и может со временем убывать [60,61,62,1]. Оценка тяжести проявления ПТС должна проводиться не менее, чем через 3 месяца после острого ТГВ [9]. Как известно, для определения тяжести проявления ПТС наиболее использованной шкалой является шкала Villalta, как отражающая тяжесть острых симптомов и признаков ТГВ и помогающая определить категорию тяжести проявлений ПТС [63]. Согласно шкале Villalta, трофические язвы являются наиболее тяжелым последствием прогрессирования ПТС.

Как известно, развитие венозных язв – результат первичного венозного клапанного рефлюкса или может быть вторичным к предыдущему событию ТГВ [64,65]. Трофические венозные язвы являются проявлением хронической воспалительной травмы, вызванной выраженными нарушениями макрогемодинамики в виде хронической венозной гипертензии [66]. Венозные язвы имеют тенденцию образовываться в области голени,

сочетаться с отеками и варикозной деформацией вен [67].

Венозная язва является изнурительным проявлением тяжелого ПТС после ТГВ. Если ПТС развивается у 20–50% пациентов с ТГВ, то тяжелые его проявления, включая венозные язвы, развиваются у 5–10% [67]. Распространенность венозных язв оценивается в диапазоне от 0,1 до 2% [68, 69]. Лечение венозных язв является проблемой для пациента и системы здравоохранения [65], учитывая их рецидивы у 26–69% пациентов в течение 12 месяцев [70].

Как уже упоминалось выше, основными доминирующими факторами риска для развития ПТС являются анатомически обширные ТГВ, нарушение (слабо выраженная) реканализации вен, рецидивирующий ипсилатеральный ТГВ, выраженность постоянных симптомов для нижних конечностей через 1 месяц, после острого ТГВ, ожирение и пожилой возраст [67].

Как свидетельствуют данные литературы [3], среди факторов риска развития трофических язв доминируют возраст [70], наличие рефлюкса в глубоких венах [71], высокий индекс массы тела (ИМТ), и низкая физическая активность [72], а также потенциально мужской пол, курение, диабет, заболевания периферических артерий и травмы нижних конечностей [73]. При этом антикоагулянтная терапия и использование компрессионных чулок не оказывают влияния на снижение риска развития язвы [74].

Однако, учитывая факторы риска, безусловно необходимо принимать во внимание нарушения гемостаза, которые могут иметь специфический характер. Так, согласно данным научных публикаций, коагуляция крови в конечном итоге приводит к образованию фибриновых сгустков. При этом их характеристики, проявляющиеся изменением показателей плотности и пластичности, значительно различаются у людей с различными генетическими и экологическими факторами [75]. Исследования показали, что сгустки, состоящие из тонких и сильно разветвленных фибриновых волокон, предрасполагают к возникновению артериальных и венозных тромбозных событий и могут иметь прогностическое значение [76–78].

В 2016 году Maciej Wiktor Polak et. al [3] обнаружили, что протромботический фенотип сгустка плазмы, обнаруженный около 3 месяцев с момента обострения ТГВ, ассоциировался с клиническим проявлением ПТС во время наблюдения [79]. Однако, в большей мере фенотип компактного фибринового сгустка был также связан с повышением D-димера плазмы, С-реактивного белка (СРБ) и активируемым тромбином ингибитором фибринолиза (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor – ТАФИ). Тем не менее, ни у одного из этих пациентов не было венозных язв. Maciej Wiktor Polak et. al [3], предположили, что у пациентов с неблагоприятными показателями фенотипа фибринового сгустка увеличивается риск развития венозных язв после ТГВ. В связи с этим авторы провели когорт-

ное исследование среди пациентов с ТГВ с долгосрочным наблюдением для оценки ассоциации между свойствами фибрина и развитием венозных язв. Maciej Wiktor Polak et.all [3] обнаружили, что более плотное образование фибринового сгустка и сниженная восприимчивость к лизису не только предрасполагает к ПТС, что соответствует выводам их предыдущего исследования [80], но также значительно увеличивает риск развития посттромботической венозной язвы. Выводы авторов свидетельствуют что неблагоприятные свойства фибринового сгустка (плотные и устойчивые к лизису фибриновые сгустки) могут иметь значение для прогнозирования образования венозных язв.

Если мы рассматриваем состояние ТГВ с последующей трансформацией в ПТС, закономерным являются изменения в системе гемостаза, в т.ч. в системе нейтрофильных гранулоцитов (НГ), являющихся представителями неспецифической системы защиты организма и играющих важную роль в патогенетических реакциях микроциркуляторного русла. Они активно взаимодействуют с эндотелием, который способствует адгезии НГ; участвуют в повреждении клеток эндотелия и прилежащих тканей, благодаря активному выделению высокоактивных кислородных радикалов, принимают непосредственное участие в воспалительных реакциях. Как известно, в условиях хронической венозной гипертензии развивается нарушение проницаемости капилляров кожи и подкожной клетчатки, в результате чего происходит выход в экстравазальное пространство эритроцитов, лейкоцитов, крупных белковых молекул и липидных комплексов. НГ испытывают постоянное влияние этих раздражающих факторов, что приводит к стимуляции клеток, появлению значительного числа активированных НГ. Во время

постоянной стимуляции функциональной активности происходит истощение кислородзависимого бактерицидного потенциала системы НГ, который в свою очередь может привести к проявлению или обострению воспалительного процесса [81-86]. Поэтому от состояния системы антимикробной защиты НГ зависит течение и исход сосудистых заболеваний, а особенно тех патологических состояний, которые связаны с возможностью развития трофических нарушений, в т.ч. появлением длительно незаживающих трофических язв при ХВН. Учитывая выраженную реакцию и чувствительность НГ к воспалительным процессам, происходящим в организме, изучение их состояния может явиться прогностическим фактором, свидетельствующим о возможности развития и прогрессировании трофических нарушений.

Проведено обследование 75 пациентов с ПТС, находившихся на обследовании в отделе хирургии магистральных сосудов Национального института хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины, 40 из которых не имели трофических нарушений. 35 пациентов имели трофические нарушения (17 – с открытыми трофическими язвами). Контрольную группу составили 30 добровольцев без патологии. Проведенный анализ количественных и качественных характеристик НГ показал, что в цитограммах крови обследованных пациентов встречаются неактивированные, а так же активированные формы клеток (НГ). Неактивированные НГ имели круглую форму с четкими контурами окружающей мембраны, плотным и умеренно плотным цитоплазматическим матриксом, что свидетельствовало о сохраненном бактерицидном потенциале НГ в виде значительного количества азурофильных и специфических гранул (рис. 1).

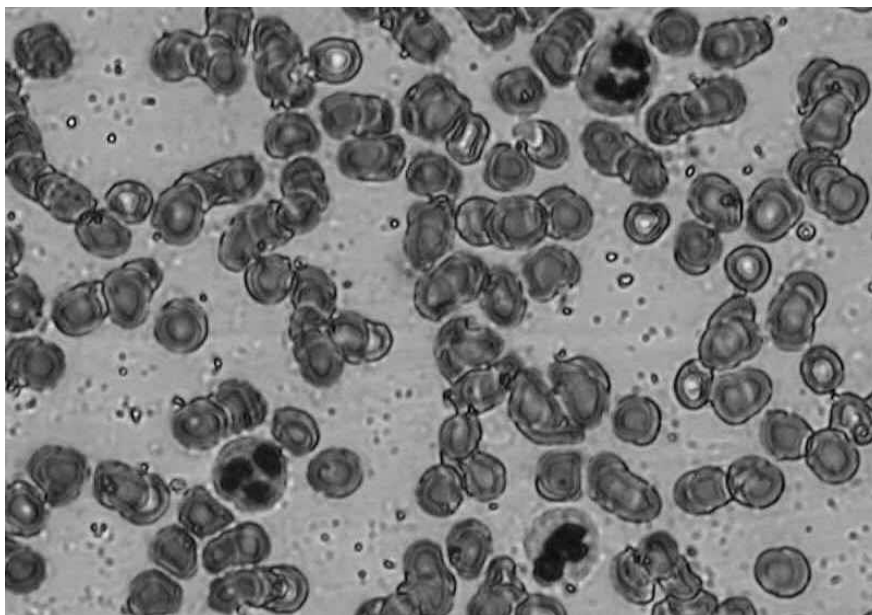


Рис. 1. Кровь: неактивированный НГ крови с четкими контурами клеточной мембраны, умеренной плотностью цитоплазмы.

Для активированных НГ был характерен выраженный полиморфизм форм, размеров и отдельных морфоструктур. При детальном анализе полученных данных было выявлено, что признаки активации клеток выражены неодинаково. Однако, большинство клеток имели вы-

раженные деструктивно-дистрофические изменения, просветленный цитоплазматический матрикс, что подтверждало сниженный бактерицидный потенциал в виде незначительного количества азурофильных и специфических гранул.

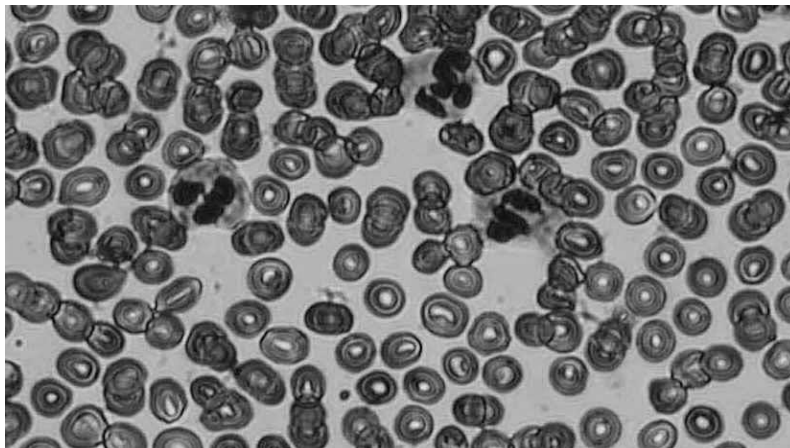


Рис. 2. Активированный НГ крови с выраженными деструктивно-дистрофическими изменениями, просветленным цитоплазматическим матриксом.

На основании морфометрического исследования соотношения клеточных параметров была представлена морфофункциональная система НГ в виде I, II, III степени морфофункциональной недостаточности (МФН) системы НГ в зависимости от особенностей перестройки, количественных и качественных характеристик клеток (периметра, площади клеток, оптической плотности цитоплазмы, активности МП). При I степени МФН системы НГ преобладают НГ с умеренными значениями параметров, количество измененных клеток не превышает 12–15%, что отвечает нормальному процессу деградации клеток крови. При II степени преобладают НГ с повышенными значениями параметров, наличие патологически измененных форм не превышает 30%. При III степени – преобладают НГ с высокими и низкими значениями параметров, количество патологически измененных форм превышает 30%, что свидетельствует о значительных патологических изменениях в системе НГ крови. I степень МФН системы НГ – наблюдалась у пациентов контрольной группы и может рассматриваться как физиологическая, так как она отображает физиологическую деградацию клеток, которые выполнили свою функцию, а так же свидетельствует об активном процессе регенерации в клетках по обновлению клеточных мембран, нормализации количественных и качественных характеристик НГ. II степень была характерна для пациентов с ПТС без трофических нарушений и открытых язв. III степень была характерна для пациентов с выраженными трофическими нарушениями и открытыми трофическими язвами. Таким образом, определение степени МФН системы НГ у пациентов с ПТС позволяет определить состояние и резервные возможности неспецифической защиты организма с прогнозированием возможности возникновения осложнений и в т.ч. в виде прогрессирования трофических наруше-

ний, а также обоснованием корректности применяемого лечения.

Как упоминалось выше, патофизиологические изменения при ПТС включают цепь событий, приводящих в последующем к выраженным изменениям на микроциркуляторном уровне с выраженными тканево-сосудистыми дистрофическими проявлениями.

С целью оценки состояния микроциркуляции тканей у 68 больных с трофическими нарушениями тканей различной степени выраженности при ПТС использовали метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), в основе которого лежит регистрация изменений частоты отраженного лазерного луча в соответствии с эффектом Доплера. Контрольную группу составили 20 добровольцев без клинических проявлений ХЗВ.

Определяли величину перфузии кожи, выраженную в условных перфузионных единицах (ПЕ), с применением функциональных проб (реактивную постишемическую гиперемии) и постуральную пробу с опусканием конечности) а также проводили оценку особенностей изменений спонтанной активности гладкомышечных клеток стенок микрососудов, т.е. колебаний ЛДФ в режиме реального времени. Исследования выполняли на аппарате "PerifluxPF-3" фирмы "Perimed" (Швеция).

Одним из перспективных методов изучения микрогемодинамики является чрескожное определение парциального давления кислорода в тканях (TcPO<sub>2</sub>). Измеряемое транскутано напряжение кислорода достоверно коррелирует с PO<sub>2</sub> в крови и количественно характеризует кожный кровоток. Исследования выполняли на аппарате Охусарпомонитор-363 фирмы Hellige (ФРГ).

Результаты TcPO<sub>2</sub> и ЛДФ сравнивали между собой, что позволило оценивать отношения между

реакциями микроциркуляторного русла и динамикой обмена кислорода в тканях.

Исследования проводили на расстоянии 6 см от медиальной лодыжки у здоровых пациентов и в области наиболее выраженной пигментации или трофических нарушений у больных.

При сопоставлении данных ЦДАС рефлюкс крови по глубоким венам был выявлен у всех больных с ПТС, при этом основную роль в развитии венозной гипертензии и формировании нарушений трофики тканей играл рефлюкс по подколенной вене в сочетании с несостоятельностью клапанов большеберцовых вен.

Микроциркуляторное русло тканей первым реагировало на изменения магистрального кровотока. Проведенные исследования показали, что при начальных проявлениях ХВН (без трофических нарушений) и наличии венозной гипертензии его изменения являются недостоверными и обратимыми. При определении парциального давления кислорода различия между контрольной группой и пациентами с ПТС без нарушений трофики также были недостоверными ( $p > 0,1$ ), т.е.  $TcPO_2$  на участках клинически неизменной кожи конечностей так же, как и ЛДФ не отличались от нормальных величин.

У больных с индурацией тканей нижней конечности среднее значение ЛДФ в покое составило ( $67,3 \pm 16,3$ ) ПЕ в сравнении с ( $40,7 \pm 8,2$ ) ПЕ в контрольной группе, т.е. базальные показатели ЛДФ были достоверно выше ( $p < 0,05$ ) на участках с нарушенной трофикой и липодермосклерозом (ЛДС), чем в норме, при этом уровень  $TcPO_2$  был достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, в среднем ( $26,3 \pm 9,2$ ) мм рт. ст. по сравнению с здоровыми лицами ( $55,5 \pm 3,7$ ) мм рт. ст.

Определение изменений ЛДФ и  $TcPO_2$  после 5-минутной ишемии имело целью определение, является ли причиной низкого уровня  $TcPO_2$  нарушение доставки или диффузии кислорода. Как следовало из результатов исследования, после декомпрессии конечности не было достоверных различий во времени восстановления показателей ЛДФ и  $TcPO_2$  в группе здоровых пациентов и у пациентов с нарушенной трофикой, включая ЛДС. Указанный факт свидетельствовал об отсутствии нарушений диффузии кислорода у больных с ХВН без нарушенной трофики тканей. Однако у больных с ЛДС абсолютная величина гиперемического ответа была снижена. Эти результаты свидетельствовали о том, что способность кожной микроциркуляции к аккомодации возросшего кровотока в ответ на ишемический стимул нарушена, следовательно при наличии трофических нарушений имеет место не блок диффузии кислорода, а нарушение микроциркуляции кожи.

Переход больного в вертикальное положение применяли для регистрации эффекта повышения венозного давления, при этом уровень  $TcPO_2$  повышался во всех группах. Парадоксально, что увеличение венозного давления считается фактором развития венозных язв. Полученные результаты еще раз подтвердили, что механизм повреждений тканей не связан с гипоксией.

Важным аспектом объяснения патогенетических механизмов нарушения трофики тканей при ХВН являлась оценка особенностей изменений спонтанной активности гладкомышечных клеток стенок микрососудов, т.е. колебаний ЛДФ в режиме реального времени. В норме ведущее место в лазерных доплеровских спектрограммах занимали низкочастотные волны с периодичностью 10-14/мин и амплитудой 2,5–2,7 мВ. Частотные характеристики флуксуций у больных с варикозной болезнью без клинических признаков нарушения трофики тканей отражали снижение частоты колебаний стенок сосудов до 6–8 мин с сохранением амплитуды на уровне 2,3–2,5 мВ. У больных с нарушениями трофики тканей в виде наличия ЛДС в частотном спектре также доминировали низкочастотные волны, частота которых была увеличена до 18–20 мин, а амплитуда – до 3,3 мВ.

Объяснить результаты исследования можно следующим образом. Снижение частоты флуксуций при нарушении трофики тканей – ХВН, вероятно, обусловлено повышением венозного давления с последующим угнетением аутоколебательной активности сосудов. Длительно существующая венозная гипертензия, сопровождающаяся нарушениями регуляции сосудистого тонуса, приводит к выраженным изменениям микроциркуляторного русла со снижением кровотока через питающий слой капилляров. Таким образом, изменение вазомоторной активности сосудов микроциркуляции при ХВН является основой развития нарушений трофических процессов в коже.

С помощью морфологических методов исследования изучены резецированные трофические язвы и окружающие их комплексы тканей из области нижней трети голени у 35 пациентов с ПТС. При этом в удаленных фрагментах тканей оценивалось состояние центральной части трофической язвы и ее периферических отделов. Ткани фиксировались в 10% нейтральном формалине, проводились через батарею спиртов и заливались в парафин. Парафиновые срезы толщиной в 5–7 мкм окрашивались гематоксилином-эозином и азури-эозином для осуществления общей оценки биоптатов. Описание биоптатов проводилось в соответствии с разработанной схемой, которая позволяла выделить и охарактеризовать отдельные элементы структуры трофической язвы. В соответствии со схемой оценивалось состояние эпидермиса, поверхностных слоев дермы, толщина некротического слоя, наличие и характер хронической воспалительной инфильтрации, наличие и характер острой воспалительной инфильтрации, особенности сосудистой реакции, наличие отека, отложений гемосидерина и отложений кальция, степень развития фиброза, наличие вторичных некрозов. Морфологические исследования выполнены с использованием световых микроскопов OLYMPUS /Япония/ и YENAVAL /К. Цейс, Германия/. Морфологические исследования документированы с помощью видеосистемы фирмы OLYMPUS /Япония/.

В глубоких слоях дна язвы определялись предсуществовавшие артериальные сосуды с признаками фибриноидной дистрофии стенки и краевым стоянием нейтрофилов (рис. 3).

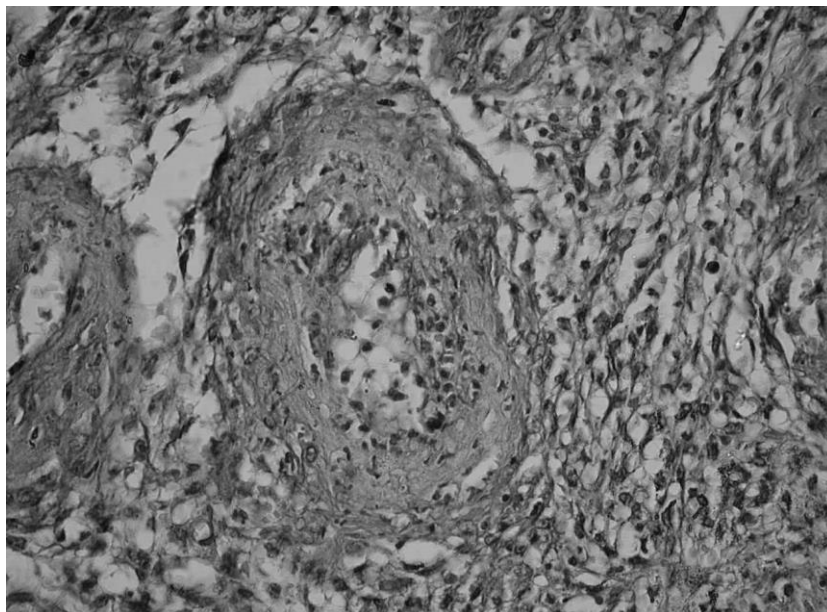


Рис. 3. Трофическая язва голени. Область индурации. Сосуд с признаками фибриноидной дистрофии. Краевое стояние нейтрофилов. Окраска гема-токсилином-эозином. Увеличение ок. 10 об. 40. Микроскоп Olympus BX-41.

Формирование вторичных некрозов в трофической язве является отражением глубоких нарушений регуляции репаративных процессов и сохраняющейся (или прогрессирующей) недостаточности лимфенозного дренажа. В области трофических язв определялось уменьшение густоты капилляров, выраженная неравномерность их расположения, наблюдались дистрофические или склеротические изменения их стенок. Описанная картина с выраженным полиморфизмом капилляров свидетельствует о негармоничном развитии репаративной реакции, нарушении регуляции репаративных процессов и нарушении структур внеклеточного матрикса, который играет важную формообразующую роль в заживлении длительно незаживающих ран. В результате этих

нарушений происходит неполноценное заполнение тканевого дефекта с неравномерной и неадекватной неоваскуляризацией, с ранним неравномерным склерозированием стенок капилляров, рубцеванием, отеком и воспалительной инфильтрацией тканей в зоне трофической язвы и, как результат, отсутствие заживления раны. Наиболее выраженные, сложные изменения и полиморфные структуры были выявлены в трофических язвах. Для пациентов с ПТС характерна наиболее выраженная лимфоидная инфильтрация, единичные капилляры были окружены плотными клеточными муфтами, состоящими из лимфоцитов и плазматических клеток, а за пределами этих образований располагалась рыхлая, отечная соединительная ткань (рис. 4).

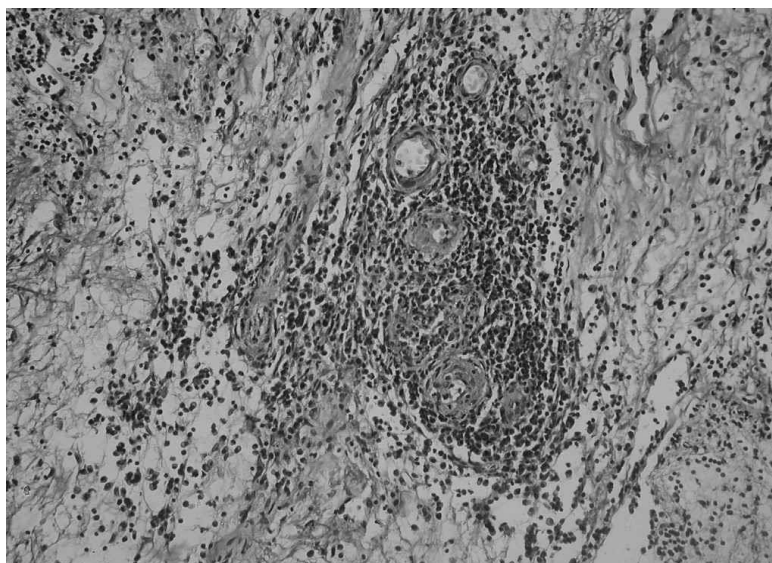


Рис. 4. Трофическая язва голени. Область индурации. Выраженный периваскулярный инфильтрат. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение ок. 10 об. 20. Микроскоп Olympus BX-41.

В результате дальнейшего раннего и быстрого фиброобразования стенок капилляров создавалась своеобразная картина аннулярного фиброза или даже цирроза клетчатки, когда плотные группы склерозированных капилляров были окружены пучками грубых коллагеновых волокон на разных этапах созревания, которые по мере удаления от капилляров приобретали разную ориентировку.

Следует отметить, что строение периферических отделов зоны индукции также имело свои особенности – интенсивность и компактность фибропластической реакции была выше, а инфильтрация распространялась на прилежащие клетчатки.

Таким образом, в результате проведенных морфологических исследований было установлено, что изменения в области трофической язвы и индукции представлены типичными изменениями, характерными для длительно незаживающих ран с нарушением структуры капиллярного русла, ранним фиброобразованием стенок капилляров и клетчатки, отеком, воспалительной инфильтрацией [87].

Морфологические исследования раневой поверхности, произведенные через 7–14 дней после

«иссечения», показали развитие грануляционной ткани с некоторыми отличительными особенностями. Формирование такой грануляционной ткани также происходит в условиях нарушенной гемодинамики, поэтому грануляционная ткань несет черты патологической структуры, главным образом в виде незначительной неравномерности ее строения и полиморфизма капилляров. Однако, в отличие от грануляционной ткани «самоэпителизирующейся» трофической язвы, отсутствуют признаки склерозирования капилляров, а также имеется достаточно выраженная, характерная для обычной грануляционной ткани, клеточная инфильтрация. Для грануляционной ткани, образующейся после «иссечения», было также характерно «приближающееся» к равномерному и геометрически правильному взаимному расположению новообразованных капилляров, что обычно наблюдается при развитии нормальной грануляционной ткани. Учитывая тот факт, что биоптат получен преимущественно из периферической зоны операционного поля, а также клинический результат, можно предположить, что при проведенном хирургическом вмешательстве репаративные процессы в области операционного поля протекают нормально (рис. 5, 6).

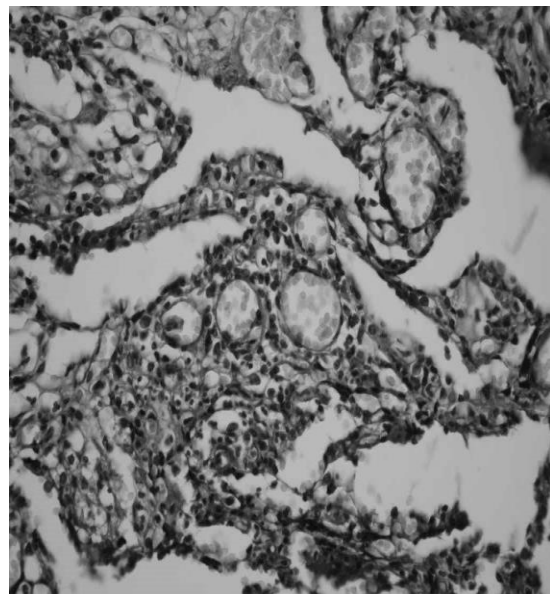
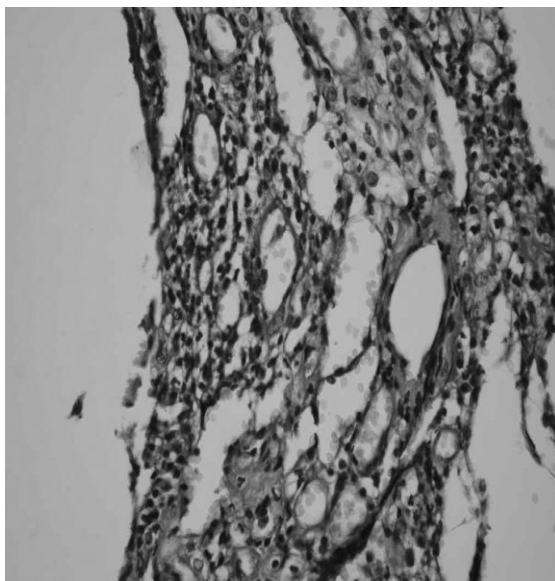


Рис. 5, 6. Трофическая язва голени. Гранулирующая ткань края язвы на 7 сутки после «иссечения» язвы. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение ок. 10 об. 10. Микроскоп Olympus BX-41.

Так какие же факторы могут привести к ТЯ при ПТС и возможно ли повлиять на этот процесс с целью предупреждения такого осложнения? Согласно литературным данным, именно посттромботическая язва – не только наиболее изнурительное осложнение ПТС, но и наиболее тяжелая форма венозной язвы [40], связанная с плохой эпителизацией. Как свидетельствуют данные литературы частота возникновения посттромботической язвы варьирует в зависимости от особенностей пациента (факторов риска), характеристики ТГВ.

Иницирующей причиной возникновения, безусловно, являются нарушения макрогемодинамики вследствие ТГВ, но причиной прогрессирования, согласно нашим исследованиям и данным литературы, безусловно, являются нарушения микроциркуляторного русла. Т.е. на определенном этапе ТЯ может стать самостоятельной единицей, для достижения заживления которой, коррекция гемодинамики, а именно – устранение венозной гипертензии, не сможет оказать достаточного положительного влияния приводящему к заживлению ТЯ.



Следуя логике, очевидно, пациенты, имеющие факторы риска для возникновения, прогрессирования и развития ПТС, могут стать пациентами высокого риска для развития ТЯ.

Как указывают авторы [4] на сегодняшний день факторы риска развития венозных язв у пациентов с ТГВ не выявлены. Авторы использовали международный наблюдательный реестр RIETE для оценки эволюции ПТС – признаки и симптомы в течение 3-летнего периода наблюдения и выявления независимых предикторов ПТС язвы к 1 году у пациентов после острого ТГВ. Были проанализированы данные из Международного Registro Informatizado de la Enfermedad Trombo Embolica venosa (RIETE) реестра пациентов с венозной тромбоземболией (ВТЭ) для оценки исходных независимых предикторов язвы ПТС через 1 год после эпизода острого ТГВ нижних конечностей. Вторичные цели исследования заключались в оценке кумулятивных показателей венозных язв со временем и для описания эволюции признаков и симптомов ПТС через 3 года.

Среди 1866 подходящих пациентов кумулятивные показатели язвы ПТС через 1, 2 и 3 года составили 2,7% (n = 50), 4,3% (n = 54) и 7,1% (n = 60) соответственно. Доля пациентов с симптомами ПТС через 1, 2 или 3 года оставалась стабильной (40%), в то время как доля пациентов с признаками ПТС несколько увеличилась со временем (с 49 до 53%). Наличие в анамнезе венозной тромбоземболии (ВТЭ) (отношение шансов [ИЛИ]  $\frac{1}{4}$  5,5 [2,8–10,9]), диабета (ИЛИ  $\frac{1}{4}$  2,3 [1,1–4,7]), ранее существовавшего варикозного расширения вен нижних конечностей (ИЛИ  $\frac{1}{4}$  3,2 [1,7–6,1]) и мужского пола (ИЛИ  $\frac{1}{4}$  2,5 [1,3–5,1]) независимо увеличивали риск развития ПТС язвы через 1 год. Ожирение также увеличивало риск, но не достигало статистической значимости (ИЛИ  $\frac{1}{4}$  1,8 [0,9–3,3]). Характеристики лечения ТГВ (продолжительность или препарат) не влияли на риск.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что после острого ТГВ, ранее существовавшего варикозного расширения вен нижних конечностей, предшествующего эпизода венозной тромбоземболии, диабета и мужского пола независимо увеличивался риск развития ПТС язвы.

В соответствии с полученными данными исследования встают закономерные вопросы – как предупредить – вопросы первичной профилактики и что делать в дальнейшем – как лечить...

Согласно рекомендациям имеющихся руководств, лучший метод предотвращения ПТС – это предотвращение возникновения ТГВ и его рецидивов [11]. Поэтому предлагается использование фармакологической или механической тромбопрофилактики у пациентов с высоким риском ТГВ [88,89]. В целях предотвращения развития ПТС, на сегодняшний день применяются три основных метода:

- эндоваскулярные методики, в т.ч. тромболитики, если этот метод применяется в пределах оптимального терапевтического окна в острой фазе,

-антикоагулянтные / антитромботические фармакологические меры тромбопрофилактики,

-постоянная компрессионная терапия с адекватными повязками или чулками (механическая тромбопрофилактика) [90].

Для профилактики рецидивов ТГВ и обеспечения максимальной безопасности, в настоящих руководствах рекомендуется длительная антикоагуляция в течение не менее 3 месяцев (класс 1B) и не более 12 месяцев (1B класс). Продолжительность лечения менее 3 месяцев увеличивает риск рецидивов ТГВ после прекращения лечения, в то время как продление долгосрочной терапии – более 12 месяцев значительно увеличивает риск кровотечений [91].

Исходя из этих обстоятельств и сохраняя акцент на долгосрочный подход к лечению, был разработан дизайн двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования SURVET, в котором исследовали действие антитромботического препарата – сулодексид, после отмены антикоагулянта с возможностью контролировать риск рецидивов ТГВ / ВТЭ, но в то же время минимизировать риск кровотечения. Исследование SURVET включало 615 пациентов с первым эпизодом неспровоцированного проксимального ТГВ с легочной эмболией или без нее и тех, кто завершил антикоагуляционную терапию от 3 до 12 месяцев. Пациенты, включенные в это исследование, были выбраны случайным образом в двух параллельных группах, одна из которых получала длительное лечение сулодексидом (Alfa Wassermann) 1000 ULS (2 капсулы по 250 ULS два раза в день), а другие – плацебо. Продолжительность лечения составила 2 года.

Для всех пациентов, включенных в это исследование, эластическая компрессионная терапия была рекомендована в течение всего периода лечения.

Целью исследования было оценить, является ли назначение длительного лечения с Vessel Due F (4 капсулы / день) в течение 2 лет, сочетанного с назначением эластической компрессии у пациентов с первым эпизодом ТГВ / ВТЭ эффективным и безопасным (определение безопасности длительного лечения с точки зрения минимизирования риска кровотечений, связанных с приемом препарата), способным уменьшить риск рецидивов ТГВ / ВТЭ.

С точки зрения эффективности, результаты показали, что ВТЭ вернулся только к 15 из 307 пациентов, получавших лечение, по сравнению с 30 из 308 пациентов, получавших плацебо. Эти результаты доказывают, что 2-летнее длительное лечение с использованием Vessel Due F может снизить на 50% риск рецидивов ТГВ / ВТЭ (отношение рисков – ЧСС: 0,49; доверительный интервал 95% – IC: 0,27–0,92, p=0,02).

С точки зрения безопасности, результаты показали наличие клинически значимых эпизодов кро-

вотечения только у 2 пациентов из каждой группы, что означает сходный риск кровотечения для Vessel Due F и плацебо (HR: 0,97, IC: 0,14-6,88,  $p=0,98$ ). Случаев клинически значимых кровотечений не наблюдали.

Заключение исследования SURVET состояло в том, что Veseel DueF 1000 ULS / день (2 капсулы по 250 ULSx 2 = 4 капсулы / день), в сочетании с компрессионной терапией, можно назначать в течение 2 лет пациентам с ВТЭ в анамнезе после длительного (от 3 до 12 месяцев) перорального применения антикоагулянтной терапии [92].

Как известно, Сулодексид (Vessel Due F – оригинальная марка, выпускаемая Alfasigma) – это биологический продукт с уникальной и особенной архитектурой, состоящей изсульфатного полисахаридного комплекса, выделенного из слизистой оболочки кишечника свиньи и структурированный на 2 фракции – гликозаминогликаны (GAG): гепаринсульфат (HS; 80%), быстро движущаяся гепариноподобная фракция и дерматансульфат (DS; 20%) [93].

Результаты ряда клинических исследований подтверждают эффективность сулодексида в лечении или профилактике сосудистых заболеваний, связанных с повышенным тромботическим риском, включая окклюзионные заболевания периферических артерий [94, 95], состояние после инфаркта миокарда [96], рецидивирующий тромбоз глубоких вен [97, 98] и посттромботический синдром [99, 100].

Кроме того, появились убедительные доказательства антитромбоцитарной [101] и противовоспалительной [102] активности препарата, а также его значительного защитного эффекта на гликокаликс [103]. Результаты исследований сулодексида при заболеваниях вен свидетельствуют о том, что у больных с ХЗВ сулодексид влияет на патогенез венозных поражений не только при анамнезе тромбоза глубоких вен (вторичное ХЗВ или посттромботический синдром), но и в случае первичного заболевания вен: благоприятное влияние на клинические признаки и симптомы ХЗВ после применения сулодексида регистрировалось независимо от этиологии заболевания вен [104, 105].

По данным, собранным в обзоре Munari et al. [106], воздействие сулодексида на патогенез ХЗВ реализуется одновременно в нескольких следующих направлениях [107–113].

1. Восстановление объема гликокаликса с увеличением размера слоя до нормальных значений [110].

2. Подавление воспалительного ответа со стороны эндотелиальных клеток с предотвращением избыточного высвобождения свободных радикалов, белка хемотаксиса моноцитов 1 и интерлейкина (ИЛ) 6 и восстановлением способности клеток к делению, что благоприятно сказывается на заживлении ран и язв [111,112].

3. Подавление высвобождения интерлейкинов (ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-17), цитокинов (ФНО-, ИЛ-8), хемокинов (белок хемотаксиса моноцитов 1 и макрофагальный воспалительный белок 1 и колониестимулирующих факторов (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор макрофагами [113].

4. Уменьшение секреции ММП-9 макрофагами [106].

Существует биологическое обоснование эффективности сулодексида в случаях ХЗВ и перенесенного ВТЭ (после острой фазы). Как свидетельствуют данные литературы, воспаление и нарушение целостности эндотелия могут играть важную роль как в развитии ВТЭ, так и ХЗВ. Процесс высвобождения протромботических агентов, наблюдаемый при данных состояниях, может нивелироваться или смягчаться при применении сулодексида. Влияние сулодексида на воспаление, тромбоз и протеолиз, а также защита и реконструкция эндотелия, подчеркивает не только фундаментальную роль патологии эндотелия при сосудистых заболеваниях, но и патогенетичность лечения [114–118].

Таким образом, высокая концентрация сулодексида в сосудистой эндотелии позволяет являться в т.ч. активным биологическим агентом, который восстанавливает, сохраняет и защищает целостность и проницаемость эндотелиальных клеток, регулирует взаимодействие между эндотелиальными клетками и кровью клеток и значительно уменьшает воспалительные и пролиферативные изменения [11].

Возвращаясь к тематике венозных трофических язв, а именно – акценту на ведущую роль микроциркуляторных нарушений в прогрессировании трофических изменений тканей, назначение тропных препаратов является важной составляющей применяемого лечения.

При венозных язвах продемонстрирована высокая концентрация множественных провоспалительных цитокинов, таких как различные интерлейкины, гранулоциты и гранулоцитарно-моноцитарные колониестимулирующие факторы, моноциты, хемотаксический белок-1, интерфероны  $\gamma$  и  $\alpha$  и др. Как показали исследования, показатели многих из них снижаются после 4 недель лечения. Воспалительная активность связана с высокими концентрациями ММП-9, особенно при наличии длительно незаживающих язв [115].

Несколько рандомизированных контролируемых исследований сулодексида при ХЗВ, осложненной образованием трофической язвы, показали, что 2–3-месячное лечение комбинацией сулодексида + стандартное лечение (компрессионная терапия и местное лечение) ускоряет заживление язвы по сравнению с использованием только стандартной терапии. Так, в исследовании Scondotto et al. [119] ( $n=94$ , больные с трофической язвой на фоне

ПТС) полное заживление язвы отмечалось у 58% пациентов в группе комбинированной терапии (сулодексид 60 мг в/м 30 дней, затем 25 мг 2 раза в день внутрь 30 дней + стандартное лечение) по сравнению с 36% в группе изолированной стандартной терапии ( $p=0,003$ ). Время до заживления язвы было меньшим в группе сулодексида, чем в контрольной группе (72 vs 110 дней), и пропорциональным исходной тяжести поражения: для эпидермального дефекта среднее время заживления составило 25 vs 50 дней ( $p<0,0001$ ), для дермального дефекта – 85 vs 134 дня соответственно ( $p<0,02$ ).

Эти результаты получили подтверждение в исследовании SUAVIS (Sulodexide Arterial Venous Italian Study) [120]. В венозной ветви исследования (230 пациентов с ХЗВ) пациенты, получавшие сулодексид (60 мг в/м 20 дней, затем 50 мг 2 раза в сутки внутрь 70 дней), показали высокую частоту заживления язвы: через 2 мес частота заживления составила 35 vs 21% в группах сулодексида и плацебо ( $p<0,018$ ), через 3 мес – 53 vs 33% соответственно ( $p<0,004$ ). Скорость заживления дефекта также была значительно выше в группе активной терапии ( $p=0,004$ ). Аналогичные результаты были получены в исследовании Kucharzewski et al. [121], проведенном у пациентов с обширными трофическими венозными язвами (средняя площадь поверхности язвы 12,4 см<sup>2</sup>). Частота заживления язвы после 7 нед терапии составила 70% в группе сулодексида (60 мг в/м 20 дней, затем 25 мг 2 раза в день внутрь до заживления язвы) и 35% – в контрольной группе ( $p<0,05$ ); среднее время до заживления составило 70 vs 100 дней соответственно.

Проведенный в 2008 г. Nelson et al. систематический обзор четырех рандомизированных клинических исследований сулодексида с участием 482 пациентов [52] подтвердил более высокую эффективность комбинации сулодексид + компрессионная терапия по сравнению с изолированной компрессионной терапией у больных с трофическими венозными язвами нижних конечностей. Согласно опубликованным данным, показатель NNT (количество больных, которых необходимо пролечить, чтобы добиться заживления язвы) для сулодексида равен 4 и является самым низким значением среди медикаментозных препаратов для лечения трофических язв [122]. Более поздний похожий мета-анализ, выполненный Wu et al. (2015) на данных 463 участников исследовательских программ, показал 66% увеличение шансов на полное заживление трофической язвы на фоне применения сулодексида (частота полного заживления язвы при использовании комбинации сулодексид + местное лечение и изолированном применении местной терапии составила 49,4 и 29,8% соответственно, ОР 1,66, 95% ДИ 1,30–2,12) [123].

Таким образом, патогенетические изменения, возникающие у пациентов с ПТС в системе гемо-

стаза и системе микроциркуляторного русла нижних конечностей в совокупности являются постоянным поддерживающим механизмом, вызывающим не только образование и прогрессирование трофических нарушений, но и возникновение самой трофической язвы. Выявление таких пациентов с учетом факторов риска, а также принимая во внимание возможность развития выраженных патогенетических нарушений, необходимо для назначения патогенетически направленного лечения. Предотвращение рецидива ВТЭ, тщательный мониторинг пациентов с факторами риска (наличие в анамнезе венозной тромбоэмболии, ранее существовавшего варикозного расширения вен нижних конечностей и мужского пола независимо от увеличивающих риск развития ПТС язвы через 1 год, ожирения), а также назначение патогенетически обоснованного медикаментозного лечения – современная стратегия, требующая внедрения в повседневную практику сосудистых хирургов, ангиологов, кардиологов, дерматологов, эндокринологов, а также, при необходимости других специалистов, учитывая возможную коморбидность данных пациентов.

**Выводы.** 1. ТГВ – проявляется тяжелыми нарушениями в системе гемостаза и, в большинстве случаев, сопровождается развитием ПТС. Наличия таких факторов риска как анамнез венозной тромбоэмболии, ранее существовавшего варикозного расширения вен нижних конечностей и мужского пола, а также ожирения независимо увеличивают риск развития ПТС язвы через 1 год.

2. У больных с ПТС и трофическими нарушениями тканей нижних конечностей отмечаются морфофункциональные нарушения в системе нейтрофильных гранулоцитов крови, что может свидетельствовать о снижении репаративной функции организма и возможности возникновения осложнений, в т.ч. в виде развития трофических нарушений и образования трофической язвы.

3. Длительно существующая венозная гипертензия, сопровождающаяся нарушениями регуляции сосудистого тонуса, приводит к выраженным изменениям микроциркуляторного русла со снижением кровотока через питающий слой капилляров. Ведущее значение в прогрессировании трофических нарушений тканей при ХВН имеют изменения микроциркуляторного русла, проявляющиеся нарушением его реактивности.

4. Проведенные морфологические исследования тканей трофической язвы у пациентов с ПТС, установили неполноценное заполнение тканевого дефекта с неравномерной и неадекватной неоваскуляризацией, с ранним неравномерным склерозированием стенок капилляров, рубцеванием, отеком и воспалительной инфильтрацией тканей в зоне трофической язвы

5. Внедрение стратегии профилактики возникновения ПТС, знание патогенетических предпосылок для развития наиболее тяжелых форм ХВН,

внедрение мероприятий, направленных на проведение корректной вторичной профилактики ТГВ у пациентов с ПТС, в т.ч. применение патогенетически обоснованного лечения – сулодексида, могут

не только предотвратить рецидивы ТГВ, но и, учитывая факторы риска, предотвратить развитие трофических нарушений и появление трофических язв.

#### Список использованной литературы

1. Rabinovich A., Kahn S.R. How I treat the postthrombotic syndrome *Blood*. 2018;131(20):2215-2222.
2. Jeffrey J. Farrell, Sutter C., Tavri S., Patel S. Incidence and interventions for post-thrombotic syndrome *Cardiovasc Diagn Ther* 2016;6(6):623-631
3. Polak M., Siudut J., Plens K., Undas A. Prothrombotic clot properties can predict venous ulcers in patients following deep vein thrombosis: a cohort study *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* (2019) 48:603–609.
4. Galanaud J., Bertolotti L., Amitrano M., Fernández-Capitán C. Predictors of Post-Thrombotic Ulcer after Acute DVT: The RIETE Registry José María Pedrajas<sup>6</sup> Vladimir Rosa<sup>7</sup> Manuel Barrón<sup>8</sup> Alicia Lorenzo<sup>9</sup> Olga Madridano<sup>10</sup> Isabelle Quéré<sup>1</sup> Susan R. Kahn<sup>11</sup> Paolo Prandoni<sup>12</sup> Manuel Monreal<sup>13</sup> for the RIETE registry Investigators.
5. Yamaki T. Post-thrombotic syndrome – Recent aspects of prevention, diagnosis and clinical management / *Reviews in Vascular Medicine* 6-7(2016)10–19.
6. Susan R. Kahn, MD, MSc, FRCPC, Chair; Anthony J. Comerota, MD; Mary Cushman, MD, MSc, FAHA; Natalie S. Evans, MD, MS; Jeffrey S. Ginsberg, MD, FRCPC; Neil A. Goldenberg, MD, PhD; Deepak K. Gupta, MD; Paolo Prandoni, MD, PhD; Suresh Vedantham, MD; M. Eileen Walsh, PhD, APN, RN-BC, FAHA; Jeffrey I. Weitz MD, FAHA; The Postthrombotic Syndrome: Evidence-Based Prevention, Diagnosis, and Treatment Strategies A Scientific Statement From the American Heart Association on behalf of the American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing *Circulation*. 2014;130:1636-1661.
7. Jeffrey J. Farrell, Christopher Sutter, Sidhartha Tavri, Indravadan Patel Department of Radiology, University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, Ohio 44106, USA Incidence and interventions for post-thrombotic syndrome Contributions: (I) Conception and design: All authors; (II) Administrative support: None; (III) Provision of study materials or patients: None; (IV) Collection and assembly of data: All authors; (V) Data analysis and interpretation: None; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.  
Correspondence to: Jeffrey J. Farrell. Department of Radiology, University Hospitals Cleveland Medical Center, 11100 Euclid Avenue, Cleveland, Ohio 44106, USA. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016;6(6):623-631
8. A. Ashrani, J. A. Heit Incidence and Cost Burden of Post-Thrombotic Syndrome *J Thromb Thrombolysis*. 2009 November; 28(4): 465–476. doi:10.1007/s11239-009-0309-3.
9. Jean-Philippe Galanaud, Manuel Monreal, Susan R. Kahn Epidemiology of the post-thrombotic syndrome *Thrombosis Research* 164 (2018) 100–109.
10. J.P. Galanaud, S.R. Kahn, The post-thrombotic syndrome: a 2012 therapeutic update, *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 15 (2013) 153–163.
11. LA GHEUCĂ-SOLOVĂSTRU\*\*, DAN VÂÎĂ\*\*, LAURA STĂTESCU\*\*, ELENA PORUMB-ANDRESE\*\*, ALINA STÎNCANU\*\*, ADRIANA-IONELA PĂTRA\*\*CU\*\*, IOANA-ALINA GRĂJDEANU\*\* SULODEXID FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF POST-THROMBOTIC SYNDROME *Dermato Venerol. (Buc.)*, 63(2): 17–22.
12. Atul Jain, Adam S. Cifu. Prevention, Diagnosis and Treatment of Postthrombotic Syndrome. *JAMA*. 2016;315(10).
13. Susan R. Kahn, Jean-Philippe Galanaud, Suresh Vedantham, Jeffrey S. Ginsberg. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41:144–153.
14. Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. *J Thromb Haemost* 2009; 7:879–883.
15. MacDougall DA, Feliu AL, Boccuzzi SJ, Lin J. Economic burden of deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, and post-thrombotic syndrome. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(20, suppl 6):S5–S15.
16. Kachroo S, Boyd D, Bookhart BK, et al. Quality of life and economic costs associated with postthrombotic syndrome. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69(7):567–572.
17. Kahn SR, Hirsch A, Shrier I. Effect of postthrombotic syndrome on health-related quality of life after deep venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2002;162(10):1144–1148.
18. Kahn SR, M’Lan CE, Lamping DL, Kurz X, Be’rard A, Abenhaim L; Veines Study Group. The influence of venous thromboembolism on quality of life and severity of chronic venous disease. *J Thromb Haemost*. 2004;2(12):2146–2151.
19. Roberts LN, Patel RK, Donaldson N, Bonner L, Arya R. Post-thrombotic syndrome is an independent determinant of health-related quality of life following both first proximal and distal deep vein thrombosis. *Haematologica*. 2014;99(3):e41–e43.

20. Tick LW, Doggen CJ, Rosendaal FR, et al. Predictors of the post-thrombotic syndrome with non-invasive venous examinations in patients 6 weeks after a first episode of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2010;8(12):2685–2692.
21. Labropoulos N, Waggoner T, Sammis W, Samali S, Pappas PJ. The effect of venous thrombus location and extent on the development of post-thrombotic signs and symptoms. *J Vasc Surg.* 2008;48(2):407–412.
22. Stain M, Schöner V, Minar E, et al. The postthrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J Thromb Haemost.* 2005;3(12):2671–2676.
23. Enden T, Resch S, White C, Wik HS, Kløw NE, Sandset PM. Cost-effectiveness of additional catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2013;11(6):1032–1042.
24. Roumen-Klappe EM, den Heijer M, van Uum SH, van der Ven-Jongekrijg J, van der Graaf F, Wollersheim H. Inflammatory response in the acute phase of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2002;35(4):701–706.
25. Deatrick KB, Elflin M, Baker N, et al. Postthrombotic vein wall remodeling: preliminary observations. *J Vasc Surg.* 2011;53(1):139–146.
26. Johnson BF, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE Jr. Relationship between changes in the deep venous system and the development of the postthrombotic syndrome after an acute episode of lower limb deep vein thrombosis: a one- to six-year follow-up. *J Vasc Surg.* 1995;21(2):307–313.
27. Schulman S, Granqvist S, Juhlin-Dannfelt A, et al. Long-term sequelae of calf vein thrombosis treated with heparin or low-dose streptokinase. *Acta Med Scand* 1986;219:349–57.
28. McLafferty RB, Moneta GL, Passman MA, et al. Late clinical and hemodynamic sequelae of isolated calf vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1998;27:50–6; discussion 56–7.
29. Susan R. Kahn, Jean-Philippe Galanaud, Suresh Vedantham, Jeffrey S. Ginsberg. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41:144–153.
30. Rabinovich A, Cohen JM, Kahn SR. The predictive value of markers of fibrinolysis and endothelial dysfunction in the postthrombotic syndrome. A systematic review. *Thromb Haemost* 2014;111(6):1031–1040.
31. Kahn SR, Kearon C, Julian JA, et al. Predictors of the post-thrombotic syndrome during long-term treatment of proximal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;3:718–23.
32. van Dongen CJ, Prandoni P, Frulla M, et al. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome. *J Thromb Haemost* 2005;3:939–42.
33. Tick LW, Doggen CJ, Rosendaal FR, et al. Predictors of the post-thrombotic syndrome with non-invasive venous examinations in patients 6 weeks after a first episode of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2010;8(12):2685–2692.
34. Galanaud JP, Holcroft CA, Rodger MA, et al. Predictors of post-thrombotic syndrome in a population with a first deep vein thrombosis and no primary venous insufficiency. *J Thromb Haemost.* 2013;11(3):474–480.
35. Ten Cate-Hoek AJ, Ten Cate H, Tordoir J, Hamulya' k K, Prins MH. Individually tailored duration of elastic compression therapy in relation to incidence of the postthrombotic syndrome. *J Vasc Surg.* 2010;52(1):132–138.
36. Tick LW, Kramer MH, Rosendaal FR, Faber WR, Doggen CJ. Risk factors for postthrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2008;6(12):2075–2081.
37. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2008;149(10):698–707.
38. van Dongen CJ, Prandoni P, Frulla M, Marchiori A, Prins MH, Hutten BA. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2005;3(5):939–942.
39. Stain M, Schöner V, Minar E, et al. The postthrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J Thromb Haemost.* 2005;3(12):2671–2676.
- 40(1). Chitsike RS, Rodger MA, Kovacs MJ, et al. Risk of post-thrombotic syndrome after subtherapeutic warfarin anticoagulation for a first unprovoked deep vein thrombosis: results from the REVERSE study. *J Thromb Haemost.* 2012;10(10):2039–2044.
41. Hull RD, Liang J, Townshend G. Long-term low-molecular-weight heparin and the postthrombotic syndrome: a systematic review. *Am J Med.* 2011;124(8):756–765.
42. Cheung YW, Middeldorp S, Prins MH, et al; Einstein PTS Investigators Group. Postthrombotic syndrome in patients treated with rivaroxaban or enoxaparin/vitamin K antagonists for acute deep-vein thrombosis. A post hoc analysis. *Thromb Haemost.* 2016;116(4):733–738.
43. Jeraj L, Jezovnik MK, Poredos P. Rivaroxaban versus warfarin in the prevention of postthrombotic syndrome. *Thromb Res.* 2017;157:46–48.
44. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2004;141(4):249–256.
45. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125(1):1–7.
46. Roberts LN, Patel RK, Chitongo PB, Bonner L, Arya R. Presenting D-dimer and early symptom severity are independent predictors for post-thrombotic syndrome following a first deep vein thrombosis. *Br J Haematol.* 2013;160(6):817–824.

47. Prandoni P, Frulla M, Sartor D, Concolato A, Girolami A. Vein abnormalities and the postthrombotic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2005;3(2):401-402.
48. Vedovetto V, Dalla Valle F, Milan M, Pesavento R, Prandoni P. Residual vein thrombosis and trans-popliteal reflux in patients with and without the post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost.* 2013;110(4):854-855.
49. Sartori M, Favaretto E, Cini M, Legnani C, Palareti G, Cosmi B. D-dimer, FVIII and thrombotic burden in the acute phase of deep vein thrombosis in relation to the risk of postthrombotic syndrome. *Thromb Res.* 2014;134(2):320-325.
50. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, et al. The impact of residual thrombosis on the long-term outcome of patients with deep venous thrombosis treated with conventional anticoagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(2):133-140.
51. Haenen JH, Janssen MC, van Langen H, et al. The postthrombotic syndrome in relation to venous hemodynamics, as measured by means of duplex scanning and strain-gauge plethysmography. *J Vasc Surg.* 1999;29(6):1071-1076.
52. Haenen JH, Janssen MC, Wollersheim H, et al. The development of postthrombotic syndrome in relationship to venous reflux and calf muscle pump dysfunction at 2 years after the onset of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 2002;35(6):1184-1189.
53. Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, Takeuchi M, Soejima K, Kono T. High peak reflux velocity in the proximal deep veins is a strong predictor of advanced post-thrombotic sequelae. *J Thromb Haemost.* 2007;5(2):305-312.
54. van Rij AM, Hill G, Krysa J, et al. Prospective study of natural history of deep vein thrombosis: early predictors of poor late outcomes. *Ann Vasc Surg.* 2013;27(7):924-931.
55. Rabinovich A, Cohen JM, Cushman M, et al. Inflammation markers and their trajectories after deep vein thrombosis in relation to risk of post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2015;13(3):398-408.
56. Roumen-Klappe EM, Janssen MC, Van Rossum J, et al. Inflammation in deep vein thrombosis and the development of post-thrombotic syndrome: a prospective study. *J Thromb Haemost.* 2009;7(4):582-587.
57. Bouman AC, Smits JJ, Ten Cate H, Ten Cate-Hoek AJ. Markers of coagulation, fibrinolysis and inflammation in relation to postthrombotic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2012;10(8):1532-1538.
58. Shbaklo H, Holcroft CA, Kahn SR. Levels of inflammatory markers and the development of the post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost.* 2009;101(3):505-512.
59. de Franciscis S, Gallelli L, Amato B, et al. Plasma MMP and TIMP evaluation in patients with deep venous thrombosis: could they have a predictive role in the development of postthrombotic syndrome? *Int Wound J.* 2016;13(6):1237-1245.
60. Kahn SR. How I treat postthrombotic syndrome. *Blood.* 2009;114(21):4624-4631.
61. Kahn SR, Ginsberg JS. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. *Arch Intern Med.* 2004;164(1):17-26.
62. Prandoni P, Kahn SR. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br J Haematol.* 2009;145(3):286-295.
63. Villalta S, Bagatella P, Piccioli A, Lensing AWA, Prins MH, Prandoni P. Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for the post-thrombotic syndrome. *Haemostasis.* 1994;24(suppl 1):158a.
64. Nelzen O (2008) Prevalence of venous leg ulcer: the importance of the data collection method. *Phlebology* 15:143-150.
65. Lal BK (2015) Venous ulcers of the lower extremity: definition, epidemiology, and economic and social burdens. *Semin Vasc Surg* 28:3-5. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2015.05.002>
66. Crawford JM, Lal BK, Durón WN, Pappas PJ (2017) Pathophysiology of venous ulceration. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 5:596-605. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2017.03.015>
67. Lim CS, Baruah M, Bahia SS (2018) Diagnosis and management of venous ulcers. *BMJ* 20:82-85. <https://doi.org/10.1177/1531003507313218>.
67. Kahn SR (2016) The post-thrombotic syndrome. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* 1:413-418
68. O'Donnell TF, Passman MA, Marston WA et al (2014) Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery® and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 60:3S-59S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.04.049>
69. Nelzen O (2008) Prevalence of venous leg ulcer: the importance of the data collection method. *Phlebology* 15:143-150. Lal BK (2015) Venous ulcers of the lower extremity: definition, epidemiology, and economic and social burdens. *Semin Vasc Surg* 28:3-5. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2015.05.002>.
70. Nelson EA, Adderley U (2016) Venous leg ulcers. *BMJ. Clin Evid* 2016:1-36.
71. Abelyan G, Abrahamyan L, Yenokyan G (2018) A case-control study of risk factors of chronic venous ulceration in patients with varicose veins. *Phlebology* 33:60-67. <https://doi.org/10.1177/0268355516687677>.
72. Robertson L, Lee AJ, Gallagher K et al (2009) Risk factors for chronic ulceration in patients with varicose veins: a case-control study. *J Vasc Surg* 49:1490-1498. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.02.237>.
73. Vlajinac H, Marinkovic J, Maksimovic M, Radak D (2014) Factors related to venous ulceration: a cross-sectional study. *Angiology* 65:824-830. <https://doi.org/10.1177/0003319713508218>.

74. Meulendijks AM, de Vries FMC, van Dooren AA et al (2018) Asystematic review on risk factors in developing a first time Venous Leg Ulcer. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 33(7):1241–1248. <https://doi.org/10.1111/jdv.15343>.
75. Galanaud JP, Bertolotti L, Amitrano M et al (2018) Predictors of post-thrombotic ulcer after acute DVT: the RIETE registry. *Thromb Haemost* 118:320–328. <https://doi.org/10.1160/TH17-08-0598>.
76. Undas A, Ariens RAS (2011) Fibrin clot structure and function: a role in the pathophysiology of arterial and venous thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:88–99. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.23063>.
77. Zabczyk M, Plens K, Wojtowicz W, Undas A (2017) Prothrombotic fibrin clot phenotype is associated with recurrent pulmonary embolism after discontinuation of anticoagulant therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 37:365–373. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.30825>.
78. Cieslik J, Mrozinska S, Broniatowska E, Undas A (2018) Altered plasma clot properties increase the risk of recurrent deep vein thrombosis: a cohort study. *Blood* 131:797–807. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-798306>.
79. Sumaya W, Wallentin L, James SK et al (2018) Fibrin clot properties independently predict adverse clinical outcome following acute coronary syndrome: a PLATO substudy. *Eur Heart J* 39:1078–1085. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy013>.
80. Siudut J, Grela M, Wypasek E et al (2016) Reduced plasma fibrin clot permeability and susceptibility to lysis are associated with increased risk of postthrombotic syndrome. *J Thromb Haemost* 14:784–793. <https://doi.org/10.1111/jth.13264>.
81. Гомоляко І.В., Тумасова К.П., Швадчин І.О., Донцова Л.С., Клочкова Н.С., Григорова І.В. Визначення діагностичної ефективності морфометричних параметрів // Вісник морфології. 2004. №10 (1). С. 35.
82. Герасимов И.Г. Функциональная неоднородность нейтрофилов // Клиническая лабораторная диагностика. 2006. №2. С.34–36. Ishikawa F. New biodefense strategies by Neutrophils // Arch. Immunol. Ther. Exp. 2005. Vol. 11. С.226–233.
83. Бухало В.А., Сисолятина Е.В., Нагурская Е.В. Регуляция врожденного иммунитета в очаге хронического воспаления // Иммунология. 2009. №3. С.184–188.
84. Гомоляко І.В., Тумасова К.П., Донцова Л.С., Самсонова Г.В., Швадчин І.О. Герпесвірусні інфекції і стан системи нейтрофільних гранулоцитів крові // Лабораторна діагностика, 2014. №3(65). С. 28–33.
85. Гомоляко І.В., Тумасова К.П., Клочкова Н.С., Самсонова Г.В., Калюжка А.С., Дубович Т.О. Прогнозування післяопераційних ускладнень методом визначення індексу пошкодження системи нейтрофільних гранулоцитів крові // Клінічна хірургія. 2014. № 1, 2. С. 85–88.
86. Чернуха Л.М. «Тяжелые формы хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Патоморфологическое обоснование «активной» хирургической тактики» // Вісник морфології Т.9. №2. С. 325–327, 2003 р.
87. Schulman S, Lindmarker P, Holmström M, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost.* 2006;4(4):734–742.
88. Gould MK, Garcia DA, Wren SM et al. Prevention of VTE in non-orthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. (American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 9th ed.) *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e227S–e277S.
89. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, (American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 9th ed.) *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e278S–e325S.
90. Takashi Yamaki. Post-thrombotic syndrome – Recent aspects of prevention, diagnosis and clinical management. *Reviews in Vascular Medicine* 2016; (6-7):10–19.
91. C. Kearon, E.A. Akl, J. Ornias et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST J. *Thromb. Haemost* guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 149:315–352.
92. Giuseppe M. Andreozzi, Angelo A. Bignamini et al. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism. *Circulation* 2015;132:1891-1897.
93. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther* 2013;24(8):49–65.
94. Gaddi A., Galetti C., Illuminati B., Nascetti S. Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *J Int Med Res.* 1996; 24 (5): 389–406.
95. Coccheri S., Scondotto G., Agnelli G. et al. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Eur Heart J.* 2002; 23 (13): 1057–65.
96. Condorelli M., Chiariello M., Dagianti A. et al. IPO-V2: a prospective, multicenter, randomized, comparative clinical investigation of the effects of sulodexide in preventing cardiovascular accidents in the first year after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 23 (1): 27–34

97. Errichi B., Cesarone M., Belcaro G. et al. Prevention of recurrent deep venous thrombosis with sulodexide: the SanVal registry. *Angiology*. 2004; 55 (3): 243–9.
98. Cirujeda J., Granado P. A study on the safety, efficacy, and efficiency of sulodexide compared with acenocoumarol in secondary prophylaxis in patients with deep venous thrombosis. *Angiology*. 2006; 57 (1): 53–64.
99. Cospite M., Milio G., Ferrara F. et al. Haemodynamic effects of sulodexide in post-thrombophlebitic syndromes. *Acta Ther*. 1992; 18: 149–61.
100. Luzzi R., Belcaro G., Dugall M. et al. The efficacy of sulodexide in the prevention of postthrombotic syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014; 20 (6): 594–9.
101. Adiguzel C., Iqbal O., Hoppensteadt D. et al. Comparative anti-coagulant and platelet modulatory effects of enoxaparin and sulodexide. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009; 15 (5): 501–11.
102. Mannello F., Ligi D., Raffetto J. Glycosaminoglycan sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease. *Int Angiol*. 2014; 33 (3): 236–42.
103. Broekhuizen L., Lemkes B., Mooij H. et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2010; 53 (12): 2646–55.
104. Saviano M., Maleti O., Liguori L. Double-blind, double-dummy, randomized, multi-centre clinical assessment of the efficacy, tolerability and dose-effect relationship of sulodexide in chronic venous insufficiency. *CurrMed Res Opin*. 1993; 13 (2): 96–108.
105. Coccheri S., Scondotto G., Agnelli G. et al. Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost*. 2002; 87 (6): 947–52.
106. Munari A., Cervera L. Inflammation, Metalloproteinases, Chronic Venous Disease and Sulodexide. *J Cardiovasc Dis Diagn* 3: 203. doi:10.4172/2329-9517.1000203.
107. Hoppensteadt D., Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol* 2014; 33: 229–235.
108. Mannello F., Ligi D., Raffetto J. Glycosaminoglycan sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease. *Int Angiol* 2014; 33: 236–242.
109. Frati-Munari A. Glicosaminoglicanos en las enfermedades vasculares. *RevMexAngiol* 2012; 40: 89–99.
110. Broekhuizen L., Lemkes B., Mooij H. et al. (2010) Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 53: 2646–2655.
111. Ciszewicz M., Polubinska A., Antoniewicz A. et al. Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity. *Transl Res* 2009; 153: 118–123.
112. Suminska-Jasinska K., Polubinska A., Ciszewicz M. et al. Sulodexide reduces senescence-related changes in human endothelial cells. *Med Sci Monit* 2011; 17: CR222–226.
113. Mannello F., Ligi D., Canale M., Raffetto J. Sulodexide down-regulates the release of cytokines, chemokines, and leukocyte colony stimulating factors from human macrophages: role of glycosaminoglycans in inflammatory pathways of chronic venous disease. *CurrVascPharmacol* 2014; 12: 173–185.
114. Carroll BJ, Piazza G, Goldhaber SZ. Sulodexide in venous disease. *J Thromb Haemost* 2019; 17:31–8.
115. Inflammation, Metalloproteinases, Chronic Venous Disease and Sulodexide Alberto C. Frati Munari<sup>1\*</sup> and Luis Fernando Flota Cervera<sup>2</sup> <sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Médica Sur Hospital, Puente de Piedra 150-1-929, Toriello Guerra, Tlalpan, México D.F. 14050, México <sup>2</sup>Director CEDIME Instituto Vascular, Calle 33 – 138, Mérida Yuc. 97129, México *Journal of Cardiovascular Diseases & Diagnosis* Munari and Cervera, *J Cardiovasc Dis Diagn* 2015, 3:4 DOI: 10.4172/2329-9517.1000203.
116. Sulodexide Reduces the Proinflammatory Effect of Serum from Patients with Peripheral Artery Disease in Human Arterial Endothelial Cells Patrycja Sosińska Ewa Bauma Beata Maćkowiaka Magdalena Majb Katarzyna Sumińska-Jasińska Ryszard Staniszewski Andrzej Bręborowicz Cell Physiol Biochem 2016;40:1005-1012 DOI: 10.1159/000453157 Published online: December 12, 2016.
117. Sulodexide reduces the inflammatory reaction and senescence of endothelial cells in conditions involving chronic venous disease Tomasz URBANEK <sup>1\*</sup>, Zbigniew KRASIŃSKI <sup>2</sup>, Katarzyna SUMIŃSKA-JASIŃSKA <sup>3</sup>, Ewa BAUM <sup>4</sup>, Grazyna BOREJ-NOWICKA <sup>4</sup>, Beata BEGIER-KRASIŃSKA <sup>5</sup>, International Angiology 2016 April;35(2):140–7.
118. Sulodexide in the treatment of vascular disease: Its therapeutic action on the endothelium Karolina Jarząbek, Bożena Gabryel, Tomasz Urbanek *Phlebological Review* 2016; 24, 4: 51–59.
119. Scondotto G., Aloisi D., Ferrari P., Martini L. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Angiology* 1999; 50: 883–889.
120. Coccheri S., Scondotto G., Agnelli G. et al. Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost* 2002; 87: 947–952.
121. Kucharzewski M., Franec A., Hoziolek H. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Phlebologie* 2003; 32: 115–120.
122. Nelson E., Jones J. Venous leg ulcers. *Clin Evid (Online)*; 2008.
123. Wu B., Lu J., Yang M., Xu T. Sulodexide for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun 2; 6: CD010694. Epub ahead of print.

Стаття надійшла до редакції: 20.02.2020 р.