

DOI: <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2018-3-4-83-88>А.С. ПЕТРИКОВ^{1,2}, Д.В. ДУДИН^{1,4}, С.В. ЗАЙЦЕВ^{2,5}, В.Р. ЭЙРИХ³, В.И. БЕЛЫХ¹, Я.Н. ШОЙХЕТ^{1,4}¹ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России² КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края»³ КГБУЗ «Городская больница №4», г. Барнаул⁴ КГБУЗ «Городская больница №5», г. Барнаул⁵ НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Барнаул» ОАО РЖД

ВЛИЯНИЕ ПРОДЛЕННОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА РАЗВИТИЕ ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ПРОКСИМАЛЬНЫМ ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Статья посвящена частоте и тяжести развития посттромботического синдрома (ПТС), отношению шансов (ОШ) развития ПТС у больных с перенесенным проксимальным тромбозом глубоких вен (ТГВ) на фоне продленной антитромботической терапии (АТТ) варфарином и сулодексидом (СД) с учетом безопасности, а также развития клинически значимых кровотечений (КЗК) в течение года. В сравнительное проспективное исследование включено 130 больных в возрасте от 18 до 69 лет с острым проксимальным ТГВ. В первую группу включено 64 пациента (31 мужчина и 33 женщины), получавших терапию антагонистами витамина К (варфарин). Вторую группу составили 66 больных (37 мужчин и 29 женщин), которым после курса стандартной АКТ (гепарины в остром периоде с переходом на АВК) через 3 месяца назначался сулодексид. Изучены ОШ, частота и тяжесть развития ПТС у больных на основе шкалы «Villalta», а также частота развития КЗК на фоне продленной АТТ варфарином и сулодексидом через 12 месяцев. Установлено, что продленная АТТ сулодексидом в течение года после курса стандартной АКТ у больных с проксимальным ТГВ позволяет уменьшить развитие клинических признаков ПТС по сравнению со стандартной терапией варфарином на 22,2%. При этом на фоне терапии сулодексидом наблюдается меньшая частота развития тяжелых форм ПТС у больных, перенесших проксимальный венозный тромбоз, – 17,8%. Таким образом, продленная АТТ сулодексидом ассоциирована с уменьшением риска развития как ПТС, так и ее тяжелых форм в 1,7 раза.

Таким образом, пролонгированное применение сулодексида в течение года у больных с перенесенным проксимальным ТГВ является альтернативой варфарину и ассоциировано с меньшей частотой развития ПТС, включая тяжелые формы. Продленная АТТ сулодексидом является безопасной и не вызывает развития клинически значимых геморрагических осложнений в течение года.

Ключевые слова: проксимальный тромбоз глубоких вен, варфарин, сулодексид, посттромботический синдром, продленная антитромботическая терапия, клинически значимое кровотечение.

A.S. PETRIKOV^{1,2}, D.V. DUDIN^{1,4}, S.V. ZAITSEV^{2,5}, V.R. EIRIKH³, V.I. BELYKH¹, YA.N. SHOIKHET^{1,4}¹ Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation² Diagnostic Center of Altai region³ City hospital No.4, Barnaul⁴ City hospital No.5, Barnaul⁵ Department of Clinical Hospital at Barnaul station

THE INFLUENCE OF PROLONGED ANTITHROMBOTIC THERAPY ON THE DEVELOPMENT OF POST-THROMBOTIC SYNDROME IN PATIENTS WITH PROXIMAL DEEP VEIN THROMBOSIS OF THE LOWER LIMBS

The article is devoted to the incidence and severity of post-thrombotic syndrome (PTS), the odds ratio (OR) of PTS development in patients with previous proximal deep vein thrombosis (DVT) against the background of prolonged antithrombotic warfarin and sulodexide (SD) therapy (ATT) with due account for safety and development of clinically significant bleeding (CSB) during the year.

A total of 130 patients aged 18 to 69 years with acute proximal DVT were enrolled in the comparative prospective study. Group I included 64 patients (31 men and 33 women), who received vitamin K antagonists (warfarin) therapy. Group II included 66 patients (37 men and 29 women), who received sulodexide in 3 months after completing a course of standard ACT (heparins in the acute period with the transition to AVK). The studied parameters included OR, incidence and severity of PTS in patients according to the Villalta scale, and the incidence rate of PTS against the background of prolonged warfarin and sulodexide ATT in 12 months' time.

It was established that the prolonged sulodexide ATT within one year after completing a course of standard ACT in patients with proximal DVT reduced the development of clinical signs of PTS by 22.2% compared to the standard warfarin therapy. At the same time, there is a lower incidence of severe forms of PTS in patients, who underwent proximal venous thrombosis, - 17.8% against the background of sulodexide treatment. Thus, the prolonged sulodexide ATT is associated with a 1.7-fold decrease in the risk of the development of both PTS and its severe forms. Therefore, the prolonged use of sulodexide for one year in patients, who underwent proximal DVT, provides an alternative to warfarin and is associated with a lower incidence of PTS, including its severe forms. The prolonged sulodexide ATT is safe and does not cause the development of clinically significant hemorrhagic complications during the year.

Keywords: proximal thrombosis of deep veins, warfarin, Sulodexide, postthrombotic syndrome, prolonged antithrombotic therapy, clinically significant bleeding.

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), объединенные в понятие венозных тромбозомболических осложнений, до сих пор представляют глобальную медицинскую проблему и приводят к инвалидизации и смертности в индустриально развитых странах [1]. Известно, что в течение 3 месяцев при развитии проксимального ТГВ умирает 14% больных, а при развитии ТЭЛА – 17,5% больных [2].

При благоприятном исходе острого периода венозного тромбоза возникает риск развития посттромботического синдрома (ПТС). Было доказано, что перенесенный ТГВ – причина развития ПТС у 35–69% больных в течение первых 3 лет и у 49–100% больных в течение первых 10 лет [3]. Посттромботический синдром может сформироваться даже на фоне адекватной антикоагулянтной терапии у 20–50% больных. Немаловажную роль в развитии ПТС и тяжелых форм ХВН играет локализация тромбоза. Так, ПТС может наблюдаться у 98% больных с проксимальным тромбозом, у 46% пациентов с поражением вен голени и бедра, у 25% больных с дистальным тромбозом [4]. Также известно, что у половины больных с перенесенными венозными тромбозами выше коленного сустава формируются тяжелые трофические нарушения с развитием в течение первых 2 лет длительно не заживающих трофических язв [5]. Таким образом, формирующийся ПТС оказывает значительное влияние на качество жизни и имеет серьезные медико-экономические последствия [6–8].

На развитие ПТС влияет масса факторов риска. К ним относится возраст старше 70 лет, высокий индекс массы тела, варикозная болезнь, илеофemorальный венозный тромбоз, рецидивный ипсилатеральный тромбоз, неадекватная антикоагулянтная терапия ТГВ, отсутствие приверженности к ранней активизации и эластической компрессии, отсутствие попыток ранней тромбэктомии, плохая реканализация глубоких вен (по данным УЗАС) с подъемом D-димеров по истечении 1 месяца после эпизода острого венозного тромбоза, высокий показатель по шкале Villalta после первых проявлений венозного тромбоза и сохраняющаяся обструкция подвздошных вен [9, 10]. При этом отдельные факторы могут существенно оказывать влияние на отношение шансов развития ПТС. Например, наличие ожирения – в 1,1–3,5 раза, исходное хроническое заболевание вен – в 1,5–3,2 раза, рецидив ипсилатерального острого венозного тромбоза повышает риск развития ПТС в 1,6–9,6 раза, наличие проксимальной локализации тромбоза – в 1,5–6,3 раза, резидуальная венозная обструкция – в 1,6–2,1 раза; повышенный уровень

маркеров воспаления – в 1,4–8,0 раза, зрелый возраст – в 0,6–3,9 раза, неадекватная АКТ – в 1,8–2,7 раза [11].

В последние годы в клинической практике распространение получили таблетированные антитромботические средства, в частности гепариноиды, влияющие на эндотелий сосудистой стенки и систему гемостаза, способные корректировать процессы микроциркуляции на тканевом уровне. Среди них большой интерес представляет сулодексид (Вессел Дуэ Ф) (СД), который обладает антикоагулянтным действием за счет сродства к кофактору II гепарина и подавлением активированного X фактора, усилением синтеза и секреции простациклина (ПГИ2) и снижением уровня фибриногена в плазме крови [12–14].

Однако сегодня не достаточно изучена частота развития ПТС и степень ее тяжести на фоне продленной антитромботической терапии (АТТ) различными антитромботическими средствами с учетом безопасности в отношении развития клинически значимых кровотечений (КЗК). Все вышперечисленное явилось предпосылкой для проведения сравнительного исследования у больных с проксимальным ТГВ в зависимости от используемой схемы АТТ в отдаленном периоде.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить безопасность, отношение шансов (ОШ), частоту и тяжесть развития посттромботического синдрома у больных с перенесенным проксимальным тромбозом глубоких вен на фоне пролонгированной АТТ варфарином и СД в течение года.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В сравнительное проспективное исследование были включены 130 больных в возрасте от 18 до 69 лет с острым проксимальным ТГВ, находившихся на лечении в отделении сосудистой хирургии КГБУЗ «Городская больница №5» (Барнаул) в 2014–2017 гг. В первую группу включены 64 пациента (31 мужчина и 33 женщины, средний возраст $39,6 \pm 2,1$ лет), получавших терапию антагонистами витамина К. Вторую группу составили 66 больных (37 мужчин и 29 женщин; средний возраст $40,4 \pm 1,9$ лет), которым после курса стандартной АКТ (гепарины в остром периоде с переходом на АВК) через 3 месяца назначался сулодексид.

Критериями включения в исследование являлись наличие проксимального ТГВ, документально подтвержденного по УЗАС, возраст от 18 до 69 лет, длительность заболевания не более 7 суток. Критерии исключения: возраст моложе 18 лет и старше 69 лет, оперативные вмешательства, скелетные травмы и переломы, длительная иммобилизация, онкологические заболевания,

ТАБЛИЦА 1. Характер поражения глубоких вен нижних конечностей при проксимальном тромбозе

| Характер поражения | Больные с ТГВНК | | | | p > |
|---|-------------------|-------|--------------------|-------|------|
| | I группа (n = 64) | | II группа (n = 66) | | |
| | абс. число | % | абс. число | % | |
| Подвздошно-бедренно-подколенно-берцовый | 13 | 20,3 | 17 | 25,7 | 0,05 |
| Подвздошно-бедренный | 4 | 6,3 | 4 | 6,1 | 0,05 |
| Подвздошный | 1 | 1,5 | 3 | 4,5 | 0,05 |
| Бедренно-подколенно-берцовый | 35 | 54,7 | 32 | 48,5 | 0,05 |
| Бедренно-подколенный | 8 | 12,5 | 6 | 9,1 | 0,05 |
| Бедренный | 3 | 4,7 | 4 | 6,1 | 0,05 |
| Всего | 64 | 100,0 | 66 | 100,0 | - |

острые инфекции, авиаперелеты, противопоказания к АКТ, тяжелые сопутствующие заболевания почек, печени и сердца в стадии декомпенсации, а также пациенты, которые на момент госпитализации принимали варфарин в связи с наличием нарушений ритма.

Впервые возникший венозный тромбоз в первой группе наблюдался у 61 (95,3%) больного, во второй группе – у 63 (95,5%) больных ($p > 0,05$). Рецидивный тромбоз исходно в первой группе установлен у 3 (4,7%) больных, во второй группе – у 3 (4,5%) больных ($p > 0,05$). На момент поступления у всех больных с проксимальным ТГВ установлен окклюзионный характер поражения венозного русла нижних конечностей. По данным ультразвукового ангиосканирования (УЗАС) выявлено преобладание проксимальных тромбозов (поражение бедренной вены в сочетании с подколенной и берцовыми венами): в первой группе – у 35 (54,7%), во второй – у 32 (48,5%) пациентов ($p > 0,05$). На втором месте по частоте встречаемости наблюдались тромбозы подвздошного сегмента в сочетании с поражением бедренной, подколенной и берцовых вен (табл. 1). Таким образом, анализируемые группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим проявлениям, течению заболевания, характеру поражения венозного русла.

Согласно российским клиническим рекомендациям больные с проксимальным ТГВ в остром периоде получали стандартную терапию, включающую нефракционированный гепарин (НФГ) [15]. В первой группе переход на АВК (варфарин) в стартовой дозе 5 мг начинался на 3–5-е сутки от начала гепаринотерапии. На 3-и сутки с момента назначения варфарина определялось международное нормализованное отношение (МНО). В дальнейшем осуществлялся контроль МНО с коррекцией дозы варфарина до оптимальных значений 2,0–3,0. Амбулаторно контроль за уровнем МНО

осуществлялся в поликлинике по месту жительства в течение года с коррекцией дозы варфарина до оптимальных значений 2,0–3,0. Во второй группе перевод больных на СД осуществлялся амбулаторно через 2,5–3,0 месяца от начала лечения проксимального ТГВНК [14]. Показаниями для назначения СД являлись невозможность приема и передозировка АВК, отсутствие реканализации на фоне приема АВК и сохраняющийся отечно-болевого синдром, нарушение в системе протеина С, снижение антитромбина III и развитие тромбоцитопении, угнетение фибринолиза. СД назначался по 600 ЛПЕ в/м в течение 10–15 дней. В дальнейшем препарат продленно принимался перорально по 2 раза в сутки 250 ЛПЕ в течение года. Лечение больных на амбулаторном этапе включало применение компрессионного трикотажа II класса и флеботоников (МОФФ, диосмин, кверцетин).

Срок наблюдения больных в анализируемых группах составил 1 год. Изучена частота развития геморрагических осложнений на фоне приема пролонгированной АТТ. Оценка частоты развития, тяжести ПТС и качества жизни больных через год проводилась при помощи шкалы «Villalta» [16].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью лицензионных программ Microsoft Office 365 и Statistica, version 10 фирмы StatSoft Inc. (США), включающих оценку достоверности различия данных анализируемых групп для дитохомных данных (критерий «z» Фишера) и расчет коэффициента «отношения шансов» (OR – oddis ratio) с 95% доверительным интервалом (CI – confidence interval). Статистически значимыми различия принимались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В анализируемых группах изучена частота развития геморрагических осложнений на фоне приема АТТ.

ТАБЛИЦА 2. Характер клинически значимых кровотечений на фоне применения. АТТ через 12 месяцев

| Клинически значимое кровотечение | I группа (n = 53) | | III группа (n = 42) | | p |
|-------------------------------------|-------------------|-----|---------------------|---|-------|
| | n | % | n | % | |
| Маточное кровотечение | 2 | 3,8 | - | - | >0,05 |
| Кровотечение из мочевыводящих путей | 4 | 7,5 | - | - | >0,05 |
| Желудочно-кишечное кровотечение | 3 | 5,7 | - | - | >0,05 |

В первой группе в течение года развитие клинически значимого кровотечения (КЗК) отмечено у 9 (17,0%) пациентов: из мочевыводящих путей – у 4 (7,5%) больных, маточное – у 2 (3,8%), желудочно-кишечное кровотечение – у 3 (5,7%) больных. Во второй группе пролонгированное применение СД на протяжении всего срока наблюдения не вызвало развития КЗК. Летальных исходов на фоне АТТ не зарегистрировано. Частота встречаемости и характер КЗК у больных при проведении антитромботической терапии представлены в *таблице 2*.

Таким образом, пролонгированное применение СД в течение года у больных с перенесенным проксимальным ТГВ является безопасным в отношении развития КЗК по сравнению со стандартной терапией АВК. Полученные данные согласуются с результатами зарубежных исследований, в которых доказано, что пролонгированный прием ДЭ и СД сопровождается низким риском геморрагических осложнений по сравнению с терапией АВК, при которой риск развития больших и клинически значимых кровотечений составляет 13,3–15,0% [17, 18].

В первой группе через год на фоне пролонгированного приема варфарина ПТС развился у 37 больных (69,8%), а во второй группе – у 20 больных (47,6%) (p < 0,05). Установлено, что выраженность клинических проявлений у больных в анализируемых группах через год от начала рандомизации значительно уменьшилась, но интенсивность их снижения была различной (*табл. 3*).

Отсутствие клинических признаков ПТС через год наблюдалось у 16 больных первой группы (30,2%), тогда как во второй группе – у 22 пациентов (52,4%), что было статистически значимо выше на 22,2% (p < 0,05). Тяжелая степень ПТС развилась у 12 пациентов первой группы (22,6%), что статистически значимо отличалось от второй группы на 17,8% (p < 0,05). При этом установлено уменьшение отношения шансов развития ПТС на фоне пролонгированной антиромботической терапии сулодексидом в течение года по сравнению с группой варфарина в 1,7 раза (OR = 1,7; 95% CI: 1,06–2,57; p = 0,027). Кроме того, выявлено уменьшение отношения шансов развития тяжелых форм ПТС на фоне пролонгированной АТТ сулодексидом в течение года по сравнению с варфарином в 1,7 раза (OR = 1,7; 95% CI: 1,25–2,29; p = 0,006).

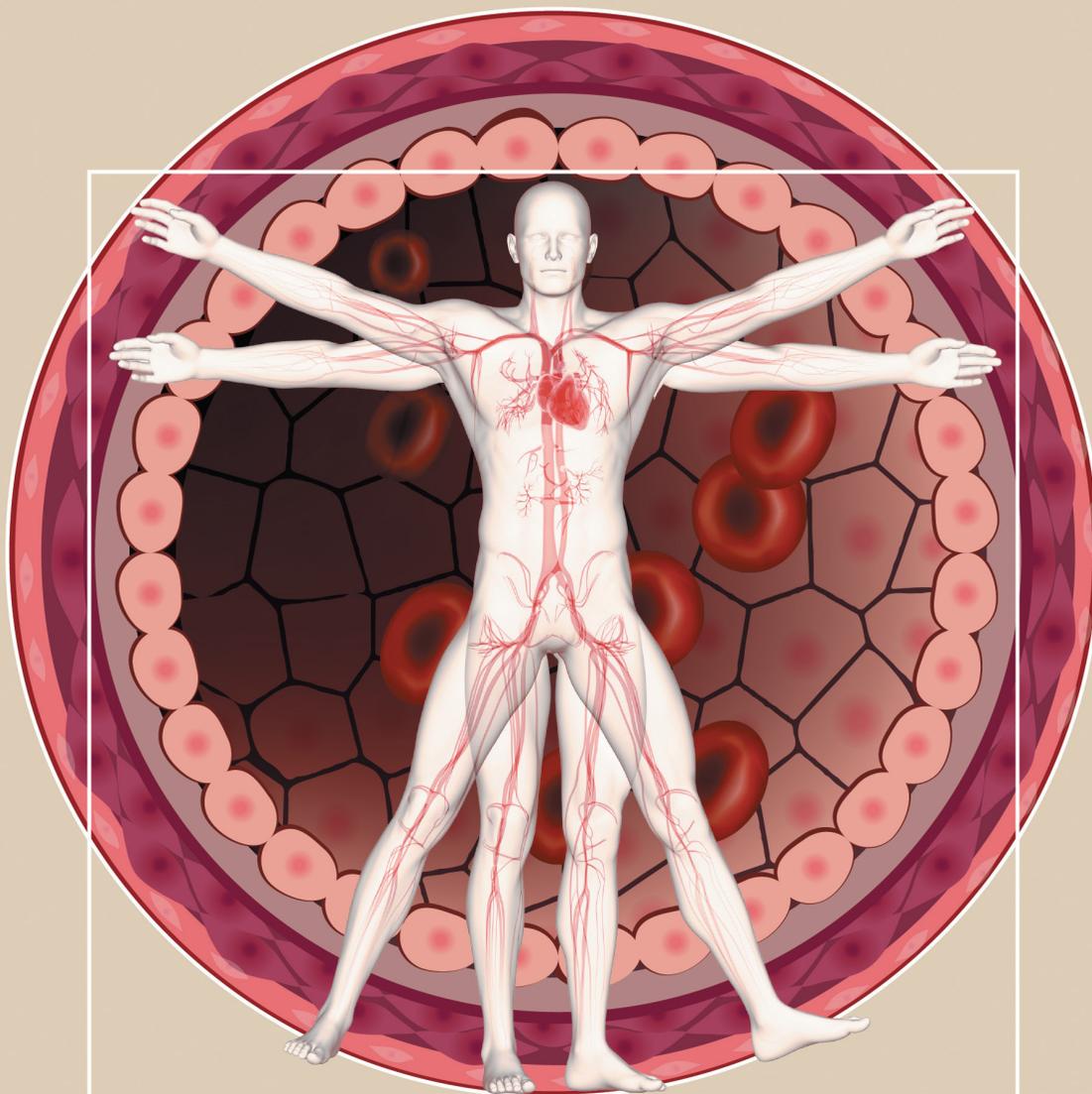
Таким образом, проведенный анализ клинических признаков на основе шкалы Villalta свидетельствует о более благоприятном течении проксимального ТГВ с учетом развития ПТС при меньшей частоте развития тяжелых форм у больных, перенесших проксимальный тромбоз на фоне пролонгированного приема СД в течение года по сравнению с варфарином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пролонгированное применение СД в течение года у больных с перенесенным проксимальным ТГВ является альтернативой стандартной терапии АВК – варфарину и ассоциировано с меньшей частотой развития ПТС,

ТАБЛИЦА 3. Частота встречаемости и степень тяжести ПТБ на фоне АТТ через 12 месяцев у больных с перенесенным проксимальным тромбозом по шкале Villalta

| Степень тяжести ПТС | I группа, варфарин | | II группа, сулодексид | | p |
|---------------------|--------------------|-------|-----------------------|-------|-------|
| | абс. число | % | абс. число | % | |
| Отсутствует | 16 | 30,2 | 22 | 52,4 | <0,05 |
| Легкая | 15 | 28,3 | 13 | 30,9 | >0,05 |
| Средняя | 10 | 18,9 | 5 | 11,9 | >0,05 |
| Тяжелая | 12 | 22,6 | 2 | 4,8 | <0,05 |
| Всего: | 53 | 100,0 | 42 | 100,0 | |



Информация о препарате ВЕССЕЛ® ДУЭ Ф (сулодексид)*

Регистрационные удостоверения П N012490/01 и П N012490/02 от 04.04.2008. Антикоагулянтное средство прямого действия. Капсулы. Каждая капсула для приёма внутрь содержит: сулодексид 250 ЛЕ (липопротеинлипазная единица) Ампулы. Раствор для внутривенного и внутримышечного введения. Каждая ампула (2 мл) содержит: сулодексид 600 ЛЕ. Показания к применению: Ангиопатии с повышенным риском тромбообразования, в том числе и после перенесённого инфаркта миокарда; нарушение мозгового кровообращения, включая острый период ишемического инсульта и период раннего восстановления; дисциркуляторная энцефалопатия, обусловленная атеросклерозом, сахарным диабетом, гипертонической болезнью; сосудистая деменция; окклюзионные поражения периферических артерий как атеросклеротического, так и диабетического генеза; флебопатии, тромбозы глубоких вен; микроангиопатии (нефропатия, ретинопатия, нейропатия) и макроангиопатии при сахарном диабете (синдром диабетической стопы, энцефалопатия, кардиопатия); тромбофилические состояния, антифосфолипидный синдром (назначают совместно с ацетилсалициловой кислотой, а также вслед за низкомолекулярными гепаринами); лечение гепарин-индуцированной тромботической тромбоцитопении, поскольку не вызывает и не усугубляет её. При беременности назначается под строгим наблюдением врача. Имеется положительный опыт применения сулодексид с целью лечения и профилактики сосудистых осложнений у больных диабетом типа 1 во II и III триместрах беременности, при развитии позднего токсикоза беременных. Противопоказания: Гиперчувствительность; геморрагический диатез и заболевания, сопровождающиеся пониженной свертываемостью крови; беременность (I триместр). Способ применения и дозы: Лечение начинается с ежедневного внутримышечного введения содержимого 1 ампулы препарата или внутривенного введения болюсно или капельно предварительно растворённого в 150–200 мл физиологического раствора в течение 15–20 дней. Затем в течение 30–40 дней препарат назначают внутрь по 1 или 2 капсулы 2 раза в день между приёмами пищи. Полный курс лечения повторяют не менее 2 раз в год. В зависимости от результатов обследования пациента по усмотрению врача режим дозирования может быть изменён.

* См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.

Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в ООО «Альфасигма Рус».

ООО Альфасигма Рус, 125009, Москва, Тверская улица, 22/2,
корпус 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1, Тел./факс (495) 225-36-26
www.alfasigma.com.ru

АС-РУС-ВДФ-01(02-2018) Для специалистов здравоохранения



включая тяжелые формы. Следует отметить, что АТТ СД является безопасной и не вызывает развития геморагических осложнений на протяжении всего периода наблюдения.

АТТ СД в течение года после 3-месячной стандартной АКТ у больных с проксимальным ТГВ сопровождается более благоприятным течением при отсутствии клинических признаков ПТС по сравнению

со стандартной терапией варфарином (развитие клинических признаков уменьшается на 22,2%). При этом наблюдается меньшая частота развития тяжелых форм ПТС у больных, перенесших проксимальный венозный тромбоз, на фоне терапии СД (17,8%). Таким образом, продленная АТТ СД ассоциирована с уменьшением риска развития как ПТС, так и ее тяжелых форм в 1,7 раза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kearon C, Akl AE, Comerota AJ et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. *Chest*, 2012, 141: 419–494.
2. Vaitkus PT, Leizorovicz A, Cohen AT et al. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb Haemost*, 2005, 93: 76–79.
3. Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Лебедев И.С. Лечение тромбоза в системе нижней полой вены. Как избежать ошибок? *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2007, 13 (4): 99–102. /Kirienko AI, Leontyev SG, Lebedev IS. Treatment of thrombosis in the inferior vena cava system. How to avoid mistakes? *Angiologiya i Sosudistaya Khirurgiya*, 2007, 13 (4): 99–102.
4. Zhang Z, Tang L, Hu Y. Progress in the research on venous thromboembolism. *Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2017, 37 (6): 811–815.
5. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М. Основы клинической флебологии. 2-е изд. М.: ЗАО «Шико», 2013. /Shevchenko YuL, Stoyko YuM. Basics of clinical phlebology. 2nd ed. M.: Shiko ZAO, 2013.
6. Baldwin MJ, Moore HM, Rudarakanchana N, Gohel M, Davies AH. Post-thrombotic syndrome: a clinical review. *J Thromb Haemost*, 2013 May, 11 (5): 795–805. doi: 10.1111/jth.12180.
7. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PD, Nicolaidis AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med*, 2006, 355 (5): 488–98.
8. Vazquez SR, Freeman A, VanWoerkom RC, Rondina MT. Contemporary issues in the prevention and management of postthrombotic syndrome. *Ann Pharmacother*, 2009 Nov, 43 (11): 1824–35. doi: 10.1345/aph.1M185.
9. Jeraj L, Jezovnik MK, Poredos P. Insufficient Recanalization of Thrombotic Venous Occlusion-Risk for Postthrombotic Syndrome. *J Vasc Interv Radiol*, 2017 Jul, 28 (7): 941–944. doi: 10.1016/j.jvir.2017.03.031.
10. Khryshchanovich VJa. Post-thrombotic disease: diagnostics, treatment, prevention. *Novosti Khirurgii*, 2013 May-Jun, 21 (3): 120–128.
11. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M et al. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2014, 130: 1636–1661. doi: 10.1161/CIR.0000000000000130.
12. Borawski J, Dubowski M, Rydzewska-Rosolowska A, Mysliwiec M. Intravenous and oral sulodexide versus coagulation activation markers in humans. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2009, 5: 596–598.
13. Петриков А.С., Бельх В.И., Шойхет Я.Н. Особенности реканализации глубоких вен нижних конечностей у больных с тромбозом при пролонгированном лечении сулодексидом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*, 2015, 6: 58–64. /Petrov AS, Belykh VI, Shoykhet JN. Features of recanalization of the deep veins of the lower extremities in patients with thrombosis, who received the prolonged sulodexide therapy. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*, 2015, 6: 58–64.
14. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, Palareti G, Matuska J, Holy M, Pawlaczyk-Gabriel K, Dzubina A, Sokurenko GY, Didenko YP, Andrei LD, Lessiani G, Visona A. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation*, 2015 Nov 17, 132 (20): 1891–1897.
15. Андрияшкин А.В., Арутюнов Г.П., Бритов А.Н. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений (ВТЭО). *Флебология*, 2015, 2, 4 (2): 10–17. /Andriyashkin AV, Arutyunov GP, Britov AN. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTE). *Phlebologia*, 2015, 2, 4 (2): 10–17.
16. Андрияшкин В.В., Богачев В.Ю., Сапелкин С.В., Стойко Ю.М., Чупин А.В. Посттромботическая болезнь в клинической практике. Реалии и перспективы. М.: Ремдер, 2017: 17–19. /Andriyashkin VV, Bogachev VYu, Sapelkin SV, Stoyko YuM, Chupin AV. Post-thrombotic disease in clinical practice. Realities and prospects. M.: Remder, 2017: 17–19.
17. Lasiera J, Coronel P, Cuevas B. Is sulodexide an alternative treatment in the prophylaxis of thromboembolic disease? *Journal of Thrombosis and Hemostasis*, 2003, 1 (1): 14–22.
18. Cirujeda JL, Granado PC. 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.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

ПЕТРИКОВ АЛЕКСЕЙ СЕРГЕЕВИЧ – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии им. проф. И.И. Неймарка, госпитальной хирургии с курсом хирургии дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

ДУДИН ДЕНИС ВАЛЕРЬЕВИЧ – аспирант, ассистент кафедры факультетской хирургии им. проф. И.И. Неймарка, госпитальной хирургии с курсом хирургии дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

ЗАЙЦЕВ СЕРГЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ – врач ультразвуковой диагностики, Диагностический центр Алтайского края, НУЗ «Отдельная клиническая больница на ст. Барнаул» ОАО РЖД, Барнаул, Россия

ЭЙРИХ ВЛАДИМИР РУДОЛЬФОВИЧ – врач ультразвуковой диагностики, Городская больница №4, Барнаул, Россия

БЕЛЫХ ВЛАДИМИР ИВАНОВИЧ – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. З.С. Баркагана ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

ШОЙХЕТ ЯКОВ НАХМАНОВИЧ – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, завкафедрой факультетской хирургии им. проф. И.И. Неймарка, госпитальной хирургии с курсом хирургии дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия