

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ • ORIGINAL ARTICLES

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ, УГРОЖАЮЩЕЙ ПОТЕРЕЙ КОНЕЧНОСТИ

Максимкин Д.А.*, Халабузарь В.А., Файбушевич А.Г.,
Гительзон Е.А.

DOI: 10.25881/20728255_2023_19_1_9

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR HEMORRHAGIC
COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC LIMB
THREATENING ISCHEMIAMaximkin D.A.*, Khalabuzar V.A., Faybushevich A.G., Gitelzon E.A.
RUDN University, Moscow

Резюме. Актуальность: геморрагические осложнения развиваются с частотой от 2,0 до 10,5% наблюдений в периоперационном периоде в группе пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности (ХИУПК). Выявление факторов риска геморрагических осложнений позволит уменьшить частоту их возникновения за счет планирования хирургической тактики и медикаментозной поддержки пациента, а также ассоциированных осложнений.

Цель: выявление и анализ факторов риска развития кровотечений в периоперационном периоде у пациентов с ХИУПК.

Методы: ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт 766 оперированных пациентов по поводу ХИУПК с 2006 по 2020 гг. В исследование были включены все пациенты, оперированные по поводу ХИУПК. Критериями исключения являлись: острый коронарный синдром, острая ишемия нижних конечностей, инсульт, сахарный диабет I типа, выраженные гнойно-некротические поражения нижней конечности, требующие выполнения ампутаций. Период наблюдения: госпитальный.

Результаты: у 44 (5,74%) пациентов наблюдались геморрагические осложнения в раннем послеоперационном периоде. В ходе выполнения бинарной логистической регрессии, наиболее значимыми факторами выступили: эндоваскулярное вмешательство плечевым и бедренным доступом ($p = 0,0001$), гибридное вмешательство ($p = 0,0001$), длительность хирургического вмешательства более 60 минут ($p = 0,001$), тройная антитромботическая терапия ($p = 0,001$), выраженный кальциноз сосудистой стенки ($p = 0,023$).

Заключение: выявление наиболее частых факторов риска геморрагических осложнений путем всестороннего анализа клинико-демографических и инструментальных данных, а также изучение влияния их на прогноз пациентов с ХИУПК, позволяет выработать персонализированный подход к лечению таких пациентов и предотвратить развитие указанных осложнений.

Ключевые слова: хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности, кровотечение, факторы риска кровотечения, геморрагические осложнения.

Abstract. Background: hemorrhagic complications develop with a frequency of 2.0 to 10.5% of cases in the perioperative period in the group of patients with chronic limb threatening ischemia (CLTI). Identification of risk factors for hemorrhagic complications will reduce the frequency of their occurrence by planning surgical tactics and medical support for the patient, as well as associated complications.

Aims: identification and analysis of risk factors for bleeding in the perioperative period in patients with chronic limb threatening ischemia.

Methods: a retrospective analysis of the medical histories and outpatient records of 766 patients with chronic limb threatening ischemia who underwent surgical treatment (from 2006 to 2020) in order to identify hemorrhagic complications and possible risk factors for their development. All patients undergoing surgery for CLTI were included in the study. Exclusion criteria were: acute coronary syndrome, acute ischemia of the lower extremities, stroke, diabetes mellitus type I, severe purulent-necrotic lesions of the lower extremity requiring amputations. Observation period: in-hospital.

Results: 44 (5.74%) episodes of hemorrhagic complications in the early post-operative period. During the binary logistic regression, the most significant factors were: endovascular intervention with brachial and femoral access ($p = 0.0001$), hybrid intervention ($p = 0.0001$), duration of surgical intervention over 60 minutes ($p = 0.001$), triple antithrombotic therapy ($p = 0.001$), pronounced calcification of the vascular wall ($p = 0.023$).

Conclusions: identifying the most common risk factors for hemorrhagic complications through a comprehensive analysis of clinical, demographic and instrumental data, as well as studying their impact on the prognosis of patients with CLTI, makes it possible to develop a personalized approach to the treatment of such patients and prevent the development of these complications.

Keywords: chronic limb threatening ischemia, bleeding, bleeding risk factors, hemorrhagic complications.

Введение

Частота встречаемости пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности (ХИУПК), в структуре сосудистых заболеваний составляет примерно 40% от общей когорты таких больных [1]. При этом, если пациенту не проводится хирургическое лечение, исходом данного заболевания в течение первых 6 месяцев после установления диагноза является высокая ампутация нижней конечности, частота выполнения которой, в зависимости от коморбидного фона пациента, колеблется от 15–32% у пациентов без диабета, до 50% и более — при наличии сахарного диабета 2 типа. Летальность в течение первого года у пациентов с ХИУПК достигает 15–40%, а

при наблюдении в течение 5 лет может превышать 50% [2].

Геморрагические осложнения в группе пациентов с ХИУПК развиваются с частотой от 2,0 до 10,5% наблюдений в периоперационном периоде и способствуют увеличению частоты летальных исходов до 6,6% [3–6]. Кроме того, указанные осложнения увеличивают сроки госпитализации пациентов, приводят к необходимости гемотрансфузии и, в целом, повышают риск развития больших сердечно — сосудистых осложнений [7–9].

В основе известных причин геморрагических осложнений у таких пациентов часто рассматривают сопутствующие заболевания, в особенности, хроническую

* e-mail: e-mail: danmed@bk.ru

болезнь почек, хроническую печёночную недостаточность, коагулопатии различного генеза, онкологические заболевания, отягощенный кардиологический анамнез, часто обуславливающий необходимость применения агрессивной антитромботической терапии [10]. Основу данной антитромботической терапии составляют препараты, одновременно воздействующие как на тромбоцитарное, так и плазменное звено гемостаза [11; 12].

В исследовании, выполненном Takahiro T. и соавт. (2023), указывается, что ХИУПК, в целом, рассматривается как значимый фактор риска геморрагических осложнений. Более того, существует прямая зависимость между геморрагическим осложнением после хирургического вмешательства и повышенным риском летального исхода в течение первых двух лет после операции [13].

Таким образом, учитывая отягощенный коморбидный фон пациентов с ХИУПК, определение факторов риска геморрагических осложнений и их значимость является приоритетным при планировании хирургического вмешательства, а также персонализированного подхода к выбору препаратов и продолжительности терапии [15; 16].

Материал и методы

Исследование выполнено на клинической базе кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского института РУДН имени Патриса Лумумбы в Центральной клинической больнице «РЖД-Медицина».

Ретроспективно изучены истории болезни и амбулаторные карты 766 пациентов, оперированных в клинике с 2006 по 2020 гг. по поводу ХИУПК, с целью выявления частоты геморрагических осложнений, возникших в раннем послеоперационном периоде и факторов риска их развития. Все пациенты были оперированы в одном центре. Анализировались клиничко-демографические и ангиографические показатели пациентов, принимаемая медикаментозная терапия, данные лабораторных методов исследования.

Критериями исключения являлись: острый коронарный синдром, острая ишемия нижних конечностей, инсульт, сахарный диабет I типа, выраженные гнойно-некротические поражения нижней конечности, требующие выполнения ампутаций. Период наблюдения: госпитальный.

Под геморрагическими осложнениями понимали любой эпизод большого кровотечения, соответствующего определению Международного общества тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2020), возникшего в период госпитализации пациента в стационаре [17].

На основании проведенного анализа у 44 (5,74%) пациентов были выявлены геморрагические осложнения.

Все пациенты имели отягощенный коморбидный фон. Так, более 80% пациентов страдали гипертонической болезнью, более 60% — ИБС, у половины пациентов был диагностирован сахарный диабет 2 типа. Практически 30% пациентов были с сочетанным атеросклеротическим

поражением других артериальных бассейнов, нарушением функции почек и ХОБЛ. Также стоит отметить, что у трети пациентов, исходно верифицирована анемия, а у 6,8% — онкологические заболевания, либо на активной фазе, либо с периодом ремиссии менее 5 лет (Табл. 1).

Характеристика выполненных вмешательств и особенности поражения артериального русла, представлены в таблице 2.

Многоуровневое поражение артерий наблюдалось у 279 (36,43%) пациентов. Среди выполненных вмешательств, чаще всего предпочтение отдавалось эндоваскулярной реваскуляризации, при этом у 18,3% пациентов, вмешательство завершалось имплантацией стента. В целом, тактикой выбора в инфраингвинальной зоне поражения, была баллонная ангиопластика. Имплантация стента выполнялась в случае лимитирования кровотока вследствие тяжелых диссекций. Гибридные вмешательства у пациентов с многоуровневым поражением выполнялись в 25% наблюдений. Во время эндоваскулярных вмешательств механические ушивающие устройства применялись у 16% пациентов из этой группы. Основное количество 455 (59,39%) эндоваскулярных и гибридных операций выполнялось феморальным доступом. У 362 (47,25%) пациентов отмечался кальциноз артерий. Средняя продолжительность вмешательства была наибольшей при гибридных операциях и составила ($M \pm \sigma$) 262,3 \pm 85,8 мин.

Табл. 1. Клиничко-демографическая характеристика пациентов

Показатель	n = 766 (100%)
Пол:	
Мужской пол (n, %)	556 (72,58%)
Женский пол (n, %)	210 (27,42%)
Сроки пребывания в стационаре, дней ($M \pm \sigma$)	14 \pm 5,7 [5; 44]
Средний возраст, лет ($M \pm \sigma$)	65,53 \pm 9,19
Табакокурение (n, %)	261 (34,07%)
Гиперхолестеринемия (n, %)	296 (38,64%)
Артериальная гипертония (n, %)	644 (84,07%)
Фибрилляция предсердий (n, %)	172 (22,45%)
ИБС, стенокардия напряжения II-IV ФК (n, %)	522 (68,14%)
Сахарный диабет 2 типа (n, %)	435 (56,78%)
ИМТ > 25 кг/м ² (n, %)	453 (59,13%)
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (n, %)	87 (11,35%)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий (n, %)	192 (25,06%)
Хроническая болезнь почек, СКФ < 60 мл/мин. (n, %)	226 (29,50%)
Хроническая болезнь печени (n, %)	34 (4,43%)
Хроническая обструктивная болезнь легких (n, %)	174 (22,71%)
Коагулопатия (n, %)	35 (4,56%)
Анемия (n, %)	243 (31,72%)
Злокачественные новообразования (n, %)	52 (6,78%)

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца. ФК — функциональный класс. ИМТ — индекс массы тела. СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Табл. 2. Характеристика выполненных вмешательств и уровня поражений артерий нижних конечностей

Показатель	n = 766 (100%)
Уровень поражения:	
• аорто-подвздошный сегмент	70 (9,1%)
• бедренно-подколенный	278 (36,3%)
• голень	139 (18,2%)
• многоуровневое поражение	279 (36,4%)
Эндоваскулярное вмешательство	400 (52,2%)
• баллонная ангиопластика	260 (33,9%)
• баллонная ангиопластика со стентированием	140 (18,3%)
Открытое вмешательство	174 (22,7%)
• бифуркационное аортобедренное шунтирование	12 (1,6%)
• эндартерэктомия, тромбэктомия	83 (10,9%)
• бедренно-подколенное шунтирование аутовенозным протезом	49 (6,4%)
• бедренно-подколенное шунтирование синтетическим протезом	30 (4%)
Гибридное вмешательство	192 (25,06%)
• эндартерэктомия, баллонная ангиопластика	69 (9,01%)
• эндартерэктомия, бап, стентирование	36 (4,69%)
• эндартерэктомия, шунтирование аутовенозным протезом, баллонная ангиопластика,	49 (6,39%)
• эндартерэктомия, шунтирование синтетическим протезом, баллонная ангиопластика	38 (4,97%)
Вид гемостаза:	
• хирургическое ушивание раны	366 (47,78%)
• ушивающее устройство	123 (16,06%)
• мануальный	277 (36,16%)
Доступ при эндоваскулярных вмешательствах (включая гибридные):	592 (77,28%)
• феморальный	455 (59,39%)
• радиальный	35 (4,56%)
• брахиальный	102 (13,31%)
Кальциноз артерий	362 (47,25%)
Средняя продолжительность операции, мин.	
• эндоваскулярная	112,7±62,9 мин.
• открытая	148,6±82,4 мин.
• гибридной	262,3±85,8 мин.

Результаты лабораторных исследований, которые представлены в таблице 3.

Следует отметить, что данная группа больных может быть отнесена к пациентам высокого риска сердечно — сосудистых осложнений, в связи с чем, показатели липидного профиля, в особенности ЛПНП и триглицериды, были выше нормальных значений, повышенные значения фибриногена, что вероятнее всего свидетельствует о наличии системной воспалительной реакции у данной категории пациентов.

Распределение количества пациентов в зависимости от схемы принимаемой антитромботической терапии, представлено в табл. 4.

Кроме эпизодов возникновения кровотечений, анализировались клинично-демографические и ангиографические характеристики пациентов, принимаемые медикаментозные препараты, особенности выполненных хирургических вмешательств, данные УЗИ и КТ арте-

Табл. 3. Показатели лабораторных исследований

Показатель	n = 766 95% ДИ
Общий холестерин, ммоль/л; M[Q1;Q2]	5,75 [5,4–5,9]
ЛПВП, ммоль/л; M[Q1;Q2]	1,17 [1,0–1,4]
ЛПНП, ммоль/л; M[Q1;Q2]	3,8 [3,1–4,1]
Триглицериды, ммоль/л; M[Q1;Q2]	1,8 [1,65–2,1]
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л; M[Q1;Q2]	6,4 [6,2–6,7]
Гликозилированный гемоглобин, %; M[Q1;Q2]	7,2 [6,8–7,5]
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л; M[Q1;Q2]	102,5 [100,32–103,35]
Протромбиновое время с; M[Q1;Q2]	11,7 [10,1–12,8]
АЧТВ с; M[Q1;Q2]	36,8 [30,9–39,7]
Фибриноген г/л; M[Q1;Q2]	6,3 [3,4–7,5]

Примечание: ЛПВП — липопротеины высокой плотности. ЛПНП — липопротеины низкой плотности. АЧТВ — активированное частичное тромбластиновое время.

Табл. 4. Антитромботическая терапия

Антитромботическая терапия	n = 766 (100%)
Варфарин	62 (8,1%)
Ацетилсалициловая кислота + Варфарин	50 (6,5%)
Двойная антитромбоцитарная терапия (препараты ацетилсалициловой кислоты+клопидогрел)	338 (44,1%)
Препараты ацетилсалициловой кислоты + НОАК (ривароксабан, или дабигатран, или апиксабан)	283 (36,9%)
Тройная антитромботическая терапия	33(4,3%)

рий нижних конечностей, лабораторных исследований крови, с целью выявления факторов риска их развития (Табл. 5).

Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS v. 23.0.0.0 (IBM). Данные представлены в виде средних±стандартных отклонений или медиан (межквартильный диапазон, 1-й-3-й квартили) для непрерывных переменных и в виде частот (в процентах) для категориальных переменных, если не указано иное. Анализ различий между группами проводили с использованием критерия χ^2 . Рассчитывали отношение шансов (Odds Ratio — OR) и 95% доверительный интервал (Confidence Interval — CI). Двустороннее значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты

Среди 44 (5,74%) пациентов в раннем послеоперационном периоде наблюдались геморрагические осложнения. Структура кровотечений: по 15,9% — забрюшинная гематома, кровотечение из операционной раны и пульсирующая гематома; желудочно-кишечные кровотечения — 31,8%; макрогематурия — 13,7%; геморрагический инсульт — 6,8%.

Наиболее значимыми факторами риска кровотечения являлись: режим антитромбоцитарной терапии, вид

Табл. 5. Факторы риска

Фактор риска		Кровотечение n 44 (5,74%)			
		n (%)	χ^2	p-value	OR
Пол	м	29 (3,78%)	0,199	p = 0,637	0,74
	ж	15 (1,95%)	0,705	p = 0,032	1,35
Индекс массы тела > 25		22 (2,87%)	0,541	p = 0,462	1,55
Сердечная недостаточность		7 (0,91%)	0,0011	p = 0,988	0,99
Ишемическая болезнь сердца		29 (3,78%)	1,257	p = 0,262	2,00
Фибрилляция предсердий		18 (2,34%)	5,614	p = 0,018	3,95
Гипертоническая болезнь		44 (5,74%)	0,990	p = 0,320	1,08
Хроническая болезнь почек		38 (4,96%)	0,0329	p = 0,014	1,23
Хроническая болезнь печени		3 (0,39%)	0,255	p = 0,004	1,47
Коагулопатия		7 (0,91%)	1,657	p = 0,043	2,34
Исходная анемия		6 (0,78%)	2,933	p = 0,087	2,7
Эндоваскулярное вмешательство плечевым и бедренным доступом		25 (3,26%)	16,980	p = 0,000	0,09
Открытое вмешательство		4 (0,52%)	0,250	p = 0,617	8,32
Гибридное вмешательство		15 (1,95%)	20,678	p = 0,000	12,89
Антеградный доступ		7 (0,91%)	0,094	p = 0,759	1,39
Ацетилсалициловая кислота+НОАК		4 (0,52%)	0,576	p = 0,448	0
Двойная антитромбоцитарная терапия		29 (3,78%)	5,995	p = 0,014	0,24
Тройная антитромботическая терапия		9 (1,17%)	11,376	p = 0,001	6,71
Выраженный кальциноз сосудистой стенки		24 (54,54%)	13,256	p = 0,023	2,37
Длительность хирургического вмешательства >60 мин.		43 (97,72%)	7,028	p = 0,001	5,78

Примечание: НОАК — новые преоральные антикоагулянты.

хирургического вмешательства, женский пол (p = 0,032, ОР 1,35), фибрилляция предсердий (p = 0,018, ОР 3,95), хроническая болезнь почек (p = 0,014, ОР 1,23), хроническая болезнь печени (p = 0,004, ОР 1,47), коагулопатия (включала в себя установленные функциональные нарушения и дефицит факторов свёртываемости, нарушения тромбоцитарного звена) (p = 0,034, ОР 2,34) (Табл. 6).

В ходе выполнения бинарной логистической регрессии, количество значимых факторов сократилось (Табл. 7).

Наиболее значимыми факторами выступили: эндоваскулярное вмешательство плечевым и бедренным доступом (p = 0,0001), гибридное вмешательство (p = 0,0001), длительность хирургического вмешательства более 60 мин. (p = 0,001), тройная антитромботическая терапия (p = 0,001), выраженный кальциноз сосудистой стенки (p = 0,023) (Табл. 6).

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что риск кровотечений напрямую зависит от выбора тактики хирургического лечения, применяемых методов гемостаза, длительности непосредственно выполняемого оперативного пособия. Для минимизации риска кровоте-

Табл. 6. Факторы риска развития кровотечения

Фактор риска	Кровотечение n 44			
	n (%)	χ^2	P value	OR
Фибрилляция предсердий	18 (40,90%)	5,614	p = 0,018	3,95
Хроническая болезнь почек	38 (86,36%)	0,0329	p = 0,014	1,23
Хроническая болезнь печени	3 (6,81%)	0,255	p = 0,004	1,47
Коагулопатия	7 (15,90%)	1,657	p = 0,043	2,34
Эндоваскулярное вмешательство	25 (56,81%)	16,980	p = 0,000	0,09
Гибридное вмешательство	15 (34,09%)	20,678	p = 0,000	12,89
Двойная антитромбоцитарная терапия	29 (65,90%)	5,995	p = 0,014	0,24
Тройная антитромботическая терапия	9 (20,45%)	11,376	p = 0,001	6,71
Выраженный кальциноз сосудистой стенки	24 (54,54%)	13,256	p = 0,023	4,36
Длительность хирургического вмешательства >60 мин.	43 (97,72%)	7,028	p = 0,001	5,78

Табл. 7. Наиболее значимые факторы риска кровотечений

Фактор риска	Кровотечение n 44		
	n (%)	χ^2	P value
Эндоваскулярное вмешательство плечевым и бедренным доступом	25 (56,81%)	16,980	p = 0,000
Гибридное вмешательство	15 (34,09%)	20,678	p = 0,000
Тройная антитромботическая терапия	9 (20,45%)	11,376	p = 0,001
Выраженный кальциноз сосудистой стенки	24 (54,54%)	13,256	p = 0,023
Длительность хирургического вмешательства >60 мин.	43 (97,72%)	7,028	p = 0,001

чений при открытом и гибридном оперативном пособии целесообразно внедрение и малотравматичных хирургических инструментов, совершенствования мануальных навыков хирурга с целью сокращения продолжительности операции.

Учитывая, что кровотечения возникали также и при чрескожных вмешательствах, особенно бедренным и плечевым доступом (56,8%, ($\chi^2 = 16,980$, p = 0,0001), которые отличаются по данным литературы меньшей геморрагической безопасностью, по сравнению с радиальным не лишены осложнений [18], данное обстоятельство можно объяснить необходимость применения жестких схем антитромбоцитарной терапии, рекомендованных для выполнения данных вмешательств и способствующих гипокоагуляции. Кроме того, выполнение вмешательств у пациентов с протяженными и многоэтажными поражениями артерий нижних конечностей, при которых назначается антитромбоцитарная терапия на более длительный срок, что в свою очередь, с учетом сопутствующих заболеваний пациента, может выступать в качестве фактора, отягчающего течение послеоперационного периода в плане геморрагической безопасности.

Высокая степень кальцификации сосудистой стенки также могут являться причиной некачественного гемо-

стаза, вследствие невозможности создания адекватной компрессии в зоне пункции при эндоваскулярных вмешательствах — мануального гемостаза и при использовании специальных ушивающих устройств, а также при наложении сосудистого шва во время открытых или гибридных вмешательствах.

Особое внимание следует уделять показателям свертывающей системы крови еще на дооперационном этапе, так как это является основным фактором риска, влияющим на развитие кровотечений. Так, при увеличении длительности оперативного вмешательства, а именно: истощение резервов коагуляционного звена гемостаза, снижение температуры тела, снижается активность факторов свертывания, развивается метаболический ацидоз и, как следствие, нарушения коагуляции [19; 20].

В настоящее время нет однозначного ответа по безопасности той или иной схемы антитромбоцитарной терапии у больных ХИУПК, в том числе, прописанных в национальных и международных клинических рекомендациях [21; 22]. При этом однозначным остаётся тот факт, что увеличение количества антитромботических препаратов и сроков их приема, неуклонно ведёт к повышению рисков геморрагических осложнений. Данное утверждение было подтверждено и в нашем исследовании.

Заключение

Таким образом, выявление наиболее частых факторов риска геморрагических осложнений путем всестороннего анализа клинико-демографических и инструментальных данных, а также изучение влияния их на прогноз пациентов с ХИУПК, позволяет выработать персонализированный подход к лечению таких пациентов и предотвратить развитие указанных осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wonho K. Critical determinants of chronic limb threatening ischemia after endovascular treatment. *Korean Circ J.* 2022; 52(6): 441–443. doi: 10.4070/kcj.2022.0064.
2. Steve D, Michael S, Prajakta B, James T. The burden of critical limb ischemia: a review of recent literature. *Vasc Health Risk Manag.* 2019; 15: 187–208. doi: 10.2147/VHRM.S209241.
3. Drachman D, Hawkins B. Complications of peripheral vascular intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019; 12(12): 1150–1152. doi: 10.1016/j.jcin.2019.04.021.
4. Stavros S, Athanasios T, Georgios F, Lazaros R, Foteini C. A new preprocedural score to predict bleeding complications of endovascular interventions for peripheral artery disease. *Journal of Endovascular Therapy. J Endovasc Ther.* 2019; 26(6): 816–825. doi: 10.1177/1526602819866191.
5. Ayman E, Kirolos B, Michael M, Devesh R, Ahmed E, Hend M. Sex differences in trends and in-hospital outcomes among patients with critical limb ischemia: a nationwide analysis. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10(18): e022043. doi: 10.1161/JAHA.121.022043.
6. Bhaskar B, John A, Kevin K, Schuyler W, David S, Thomas T. Bleeding complications in lower extremity peripheral vascular interventions: insights from the NCDR PVI registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019; 12(12): 1140–1149. doi: 10.1016/j.jcin.2019.03.012.
7. Nawwar A, Stephen J, Nadine J, Sameer M, Ena G. Impact of bleeding complications on length of stay and critical care utilization in cardiac surgery patients in England. *J Cardiothorac Surg.* 2019; 14(1): 64. doi: 10.1186/s13019-019-0881-3.
8. Michael E, Xin Y, Manan S, Katie M, Matthew W. Impact of bleeding-related complications and/or blood product transfusions on hospital costs in inpatient surgical patients. *BMC Health Serv Res.* 2011; 11: 135. doi: 10.1186/1472-6963-11-135.
9. Hope W, Manesh R, Nishant S, Abigail P, Jennifer A, Matthew M. Limb and cardiovascular events at 6 months among CLTI patients receiving routine care at BEST-CLI sites: an interim report from the BEST-Registry. *Circulation.* 2022; 146: A12458. doi: 10.1161/circ.146.suppl_1.12458.
10. Erik B, Manne A, Marcus T, Birgitta S, Björn K. Editor's choice — impact of comorbidity, medication, and gender on amputation rate following revascularisation for chronic limb threatening ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018; 56(5): 681–688. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.06.003.
11. Connie N, Lars N, Gary M, Warren H, John P. A structured review of antithrombotic therapy in peripheral artery disease with a focus on revascularization: a TASC (InterSociety Consensus for the Management of Peripheral Artery Disease) Initiative. *Circulation.* 2017; 135(25): 2534–2555. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.024469.
12. Christopher P, Stavros K, Victor A, Iris B, Christian-Alexander B. Editor's choice — European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical practice Guidelines on antithrombotic therapy for vascular diseases. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2023; 65(5): 627–689. doi: 10.1016/j.ejvs.2023.03.042.
13. Takahiro T, Naoki Y, Akio K, Takehiro Y, Kiyotaka S. Chronic limb-threatening ischemia is a residual bleeding risk factor among patients with lower extremity artery disease. *J Atheroscler Thromb.* 2023; 31(1): 100–108. doi: 10.5551/jat.64242.
14. Naoki Y, Takahiro T, Akio K, Takehiro Y, Kiyotaka S. Association between high bleeding risk and 2-year mortality in patients with chronic limb-threatening ischemia. *J Atheroscler Thromb.* 2023; 30(11): 1674–1686. doi: 10.5551/jat.64157.
15. Салагаев Г.И., Лысенко А.В., Леднев П.В., Белов Ю.В. Методы контроля кровотечения в реконструктивной хирургии корня аорты // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2021. — №11. — С.83–87. [Salagaev GI, Lysenko AV, Lednev PV, Belov YuV. Hemostatic measures in reconstructive aortic root surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2021; 11:83–87. (In Russ.)] doi: 10.17116/hirurgia202111183.
16. Shah A, Palmer A, Klein A. Strategies to minimize intraoperative blood loss during major surgery. *Br J Surg.* 2020; 107(2): e26–e38. doi: 10.1002/bjs.11393.
17. Laura F, Cecilia B, Jan BW, Simone V, Cinzia N. Definition of major bleeding: prognostic classification. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(11): 2852–2860. doi: 10.1111/jth.15048.
18. Bhaskar B, John A, Kevin F, Schuyler W, David S. Bleeding complications in lower extremity peripheral vascular interventions: Insights from the NCDR PVI registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019; 12(12): 1140–1149. doi: 10.1016/j.jcin.2019.03.012.
19. Andrew LaPelusa, Heeransh D. Physiology, Hemostasis. *StatPearls.* 2023.
20. Hardean E, Bantayehu S, Amar P, Carmelo A, Ian J. Welsby pathophysiology of bleeding and clotting in the cardiac surgery patient. from vascular endothelium to circulatory assist device surface. *Circulation.* 2010; 122: 2068–2077. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.936773.
21. Paul A, Keith A, Udaya S, Hugo T, Jeffrey I. Combination antiplatelet and oral anticoagulant therapy in patients with coronary and peripheral artery disease. *Circulation.* 2019; 139(18): 2170–2185. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033580.
22. Sebastian D, Mark R, Nicholas G, Rupert M, Sonia S. Effect of Rivaroxaban and Aspirin in patients with peripheral artery disease undergoing surgical revascularization: insights from the VOYAGER PAD trial. *Circulation.* 2021; 144(14): 1104–1116. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054835.