

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»

На правах рукописи

Халабузарь Владислав Андреевич

**ОЦЕНКА ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА
КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ,
УГРОЖАЮЩЕЙ ПОТЕРЕЙ КОНЕЧНОСТИ**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Максимкин Даниил Александрович
кандидат медицинских наук, доцент

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ УГРОЖАЮЩЕЙ ПОТЕРЕЙ КОНЕЧНОСТИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1. Хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности (ХИУПК): определение и клинико-эпидемиологическая характеристика проблемы	9
1.2. Основные патофизиологические механизмы развития ХИУПК	10
1.3. Классификации ХИУПК и их обоснование.....	13
1.4. Оптимальная медикаментозная терапия у пациентов с хронической ишемией угрожающей потерей конечности	15
1.5. Эффективность различных методов реваскуляризации у больных ХИУПК ..	19
1.6. Антитромботическая терапия у больных ХИУПК и ассоциированные с ней геморрагические осложнения	26
1.7. Возможные методы профилактики геморрагических осложнений после операций у больных ХИУПК.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Дизайн исследования	35
2.2. Терминология и критерии оценки результатов исследования	38
2.3. Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании.....	39
2.4. Методы обследования и лечения.....	48
2.5. Статистический анализ полученных результатов	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ.....	55
3.1. Ретроспективный этап исследования	55
3.2. Основной этап исследования	59
3.3. Клинические примеры	63
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	77
ВЫВОДЫ	84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	85
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	88

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности (ХИУПК), встречается практически у 40% больных с облитерирующими поражениями артерий нижних конечностей. Отсутствие хирургической коррекции патологии артериального русла ставит под сомнение прогноз сохранения конечности в отдалённой перспективе [38; 133].

Наиболее частым вариантом течения заболевания с момента установления диагноза и до истечения первых шести месяцев является выполнение большой ампутации нижней конечности. Высокая ампутация за этот период выполняется у 15–32% пациентов без сахарного диабета и более чем у 50% пациентов с сахарным диабетом [14; 121; 198].

Смертность от больших сердечно-сосудистых осложнений у данной группы пациентов составляет от 15 до 40% при наблюдении в течение 12 месяцев, а через 5 лет – может превышать 50% [94; 215].

Лечение больных ХИУПК требует мультидисциплинарного подхода [136]. Таким пациентам часто требуется одномоментное назначение антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов, что существенно повышает риск геморрагических осложнений в периоперационном периоде [10; 71; 104; 112; 119; 197].

Частота кровотечений в группе пациентов с ХИУПК в периоперационном периоде, которая требует проведения гемотрансфузии, составляет от 2,0 до 10,5% наблюдений по данным различных авторов. Наиболее часто кровотечения возникают в группе пациентов страдающих хронической болезнью почек, нарушениями функции гемостаза, коагулопатиями различного генеза, хронической печёночной недостаточностью, онкологическими заболеваниями, сопутствующей кардиологической патологией [139; 154; 159; 208].

Возникновение кровотечений приводит к повышению частоты летального исхода до 6,6%, пролонгированию сроков госпитализации и повышению частоты больших сердечно-сосудистых событий [64; 69; 96; 110; 187; 207].

Tsai S. Y. и соавт. (2022) выдвинули тезис о том, что двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) повышает риск только малых кровотечений, и достоверно создаёт более благоприятный фон отдалённых результатов реваскуляризации у больных ХИУПК [196].

Противоположное мнение высказывают авторы крупного исследования VOYAGER PAD, подчёркивая, что риск кровотечений на фоне ДАТТ сохраняется высоким, при этом добавление современных пероральных антикоагулянтов в схемы антитромботической терапии (АТТ), не приводит к увеличению частоты серьёзных кровотечений, которые классифицировали по шкале TIMI. Тем не менее, отмечается низкая частота острой ишемии конечности и большой ампутации, обусловленная сосудистыми причинами, а также инфаркта миокарда, ишемического инсульта или смерти от кардиальных причин на фоне АТТ [74].

Таким образом, к настоящему времени не существует универсального подхода к назначению антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов для больных ХИУПК, вследствие чего пациенты принимают различные комбинации АТТ, геморрагическая безопасность которых весьма неоднозначна.

Большинство таких пациентов нуждаются в срочном хирургическом вмешательстве, при этом прогнозирование кровотечений и связанных с ними осложнений, представляется довольно сложной задачей. Кроме того, анализ существующих исследований показал, что для больных ХИУПК не существует эффективных шкал оценки риска кровотечений.

Данный факт подтверждает актуальность выполнения новых исследований, направленных на изучение частоты кровотечений, а также их взаимосвязи с приёмом различных антитромботических препаратов и сопутствующими заболеваниями пациента, с целью разработки персонифицированного подхода, направленного на повышение безопасности хирургического вмешательства.

Цель исследования

Повышение безопасности хирургических вмешательств у больных ХИУПК, направленное на предотвращение развития кровотечений и связанных с ними осложнений в периоперационном периоде.

Задачи исследования

1. Изучить частоту встречаемости кровотечений и связанных с ними осложнений у больных ХИУПК, которым была выполнена реваскуляризация нижних конечностей.

2. Выявить наиболее значимые факторы риска кровотечений и связанных с ними осложнений у больных ХИУПК, которым выполнялась реваскуляризация нижних конечностей.

3. Проанализировать эффективность существующих шкал оценки риска кровотечений у больных ХИУПК, которым была выполнена реваскуляризация нижних конечностей.

4. Предложить персонифицированный подход к ведению периоперационного периода у больных с факторами риска кровотечений, направленный на профилактику геморрагических осложнений.

5. Оценить эффективность предложенных мер профилактики кровотечений и связанных с ними осложнений в периоперационном периоде у больных ХИУПК.

Научная новизна

Впервые, у больных ХИУПК, которым была выполнена реваскуляризация нижних конечностей:

- проведен анализ комплексного влияния клинико-демографических, ультразвуковых, томографических данных пациентов, применяемых антитромботических препаратов, технических особенностей выполняемых операций, на развитие кровотечений, и выявлены ключевые предикторы геморрагических осложнений;

- изучена валидность существующих шкал оценки периоперационного риска кровотечений в ключе профилактики геморрагических осложнений;

- разработаны и усовершенствованы меры профилактики кровотечений, с учётом имеющихся факторов риска кровотечений, коморбидного фона пациента и антитромботической терапии, составляющие основу персонифицированного подхода к выбору тактики хирургического лечения;

– проведена оценка эффективности и безопасности предложенных мер профилактики кровотечений и связанных с ними осложнений, в раннем и позднем послеоперационном периоде.

Теоретическая и практическая значимость результатов

Выявлены значимые факторы риска кровотечений и связанных с ними осложнений у больных ХИУПК, которым выполнялась реваскуляризация нижних конечностей, что имеет важное практическое значение при планировании тактики хирургического вмешательства и предоперационной подготовки пациентов.

Проведён анализ эффективности различных шкал оценки риска кровотечений, применяемых в кардиологической практике, и изучена возможность их применения при планировании хирургического вмешательства у больных ХИУПК.

Разработаны меры профилактики кровотечений и связанных с ними осложнений, основанные на выявлении факторов риска, технических особенностей выполнения хирургического вмешательства, принимаемой пациентом медикаментозной терапии, в том числе антитромботической, а также анализе сопутствующих заболеваний, что составило основу персонифицированного подхода, направленного на повышение безопасности планируемого хирургического вмешательства.

Показана высокая эффективность и безопасность применения разработанных мер профилактики кровотечений у больных ХИУПК с выявленными индивидуальными факторами риска, что подтверждается снижением частоты их возникновения в ближайшем послеоперационном периоде и связанных с ними сердечно-сосудистых осложнений.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в работу отделения сердечно – сосудистой хирургии и рентгенхирургических методов диагностики и лечения Центральной клинической больницы «РЖД – Медицина», а также в учебный процесс кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Положения, выносимые на защиту

1. Показано, что после выполнения хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации нижних конечностей, у больных ХИУПК наиболее часто возникают кровотечения из операционной раны или места пункции, забрюшинная гематома, желудочно-кишечные кровотечения, макрогематурия, геморрагический инсульт, общая частота которых не превышала 5,74%.

2. Выявлено, что на развитие кровотечений в раннем послеоперационном периоде у больных ХИУПК с высокой долей вероятности влияют: антеградный бедренный доступ, используемый при эндоваскулярном вмешательстве, гибридное хирургическое вмешательство, тройная АТТ, независимо от комбинаций, длительность хирургического вмешательства более 115 мин., хроническая болезнь почек, исходная анемия.

3. Продемонстрировано отсутствие преимуществ какой-либо из существующих шкал оценки риска кровотечений, применяемых в кардиологической практике, в профилактике геморрагических осложнений у больных ХИУПК, возникающих в раннем послеоперационном периоде.

4. Показана высокая эффективность и безопасность применения разработанных индивидуальных мер профилактики кровотечений и связанных с ними осложнений, основанных на выявлении факторов риска на дооперационном этапе, оценке принимаемой пациентом медикаментозной терапии и сопутствующих заболеваний, что подтверждается снижением частоты их возникновения в ближайшем послеоперационном периоде.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается современными методами статистической обработки данных, полученных в ходе проведения клинических, лабораторных и инструментальных исследований, и определяется объективным анализом результатов лечения достаточного количества пациентов.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XXIX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов, Москва (2023). Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры госпитальной хирургии с

курсом детской хирургии и кафедры сердечно-сосудистой хирургии, Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы, протокол № 0300-11-БУП-10 от 11.06.2024. Диссертация рекомендована к защите.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ и соответствующих перечню РУДН для публикаций результатов диссертационных исследований, а также индексируемых в международной базе цитирования SCOPUS.

Личный вклад автора

Автор диссертации самостоятельно разработал дизайн исследования и его задачи, участвовал в отборе и формировании групп больных, выполнял хирургические вмешательства у пациентов на основном этапе исследования, наблюдал и курировал больных в послеоперационном периоде, проводил статистическую обработку, анализ и интерпретацию полученных результатов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 112 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав, в которых отражены обзор литературы, характеристика больных и методов исследования, результаты и их обсуждение, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 219 источников, из них 45 отечественных и 174 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 15 рисунками.

ГЛАВА 1. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ УГРОЖАЮЩЕЙ ПОТЕРЕЙ КОНЕЧНОСТИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности (ХИУПК): определение и клинико-эпидемиологическая характеристика проблемы

Данные общемировой статистики показывают, что около 230 млн пациентов страдают заболеваниями периферических артерий нижних конечностей (ЗПАНК), основным этиологическим фактором которых является атеросклероз [208]. Это третье по распространенности заболевание после ишемической болезни сердца и поражений брахиоцефальных артерий. При этом хроническая ишемия нижних конечностей наблюдается у 4,7% таких пациентов [122].

Терминальной стадией ЗПАНК является хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности (ХИУПК), которая характеризуется наличием ишемической боли в покое, наличием язвы или гангрены на протяжении двух и более недель, а также наличием локальной или системной инфекции [11; 197].

Из определения следует, что одним из ключевых моментов данного процесса является наличие трофического дефекта и инфекционного процесса, локального либо генерализованного. При этом тяжесть состояния больных ХИУПК зависит непосредственно от состояния ишемизированной конечности, сопутствующих заболеваний и возможных осложнений, которые чаще всего диагностируются уже на поздних стадиях заболевания [23; 32; 180].

В Соединенных Штатах Америки общая распространенность ЗПАНК среди мужчин и женщин в возрасте от 40 до 49 лет, составляет 1,3 и 1,7% соответственно, а в возрасте 80 лет и старше – 29,5 и 24,7% соответственно [7; 139; 164]. Следует отметить, что среди указанного количества пациентов, примерно 25% больных страдают ХИУПК [175].

В отечественных источниках официальную статистику, позволяющую выделить ХИУПК из общей когорты пациентов с ЗПАНК, удастся проследить на протя-

жении последних 10 лет, тогда как в более ранние периоды, исследователи не учитывали пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высокими рисками сердечно-сосудистых осложнений, что противоречит современной патофизиологической концепции ХИУПК. Таким образом, согласно литературным данным, ЗПАНК и ХИУПК наблюдаются у 0,8 и 0,13% населения страны соответственно [39; 83].

Было выявлено, что ХИУПК без предшествующей перемежающей хромоты, протекает гораздо тяжелее, а по летальности, опережает большинство агрессивных форм онкологических заболеваний, уступая лишь раку лёгкого [59].

Прогноз таких пациентов ухудшается на фоне декомпенсации сахарного диабета, почечной недостаточности, поражения коронарного и церебрального бассейнов, удлиняются сроки реабилитации, и сохраняется высокий риск ампутации нижней конечности на разных уровнях [103; 154; 159]. Частота инфекционных осложнений, способствующих развитию гангрены, может достигать 40% в течение первого года наблюдения от момента установления диагноза [120]. В том числе, в группе пациентов старше 70 лет, летальный исход после высокой ампутации составляет 44% в течение первого года после операции, в то время как в течение 3 лет наблюдения летальность возрастает до 66%, а через 5 лет – до 85% [94].

В целом, прогноз сохранения конечности при ХИУПК является неблагоприятным, вследствие многочисленных сопутствующих заболеваний у таких пациентов. Так, 20% больных ХИУПК умирают от больших сердечно-сосудистых осложнений в течение первых 6 месяцев после установления диагноза, а при наблюдении в течение 5 лет – кардиальная смертность достигает 50% у таких пациентов [12; 38; 41; 198].

1.2. Основные патофизиологические механизмы развития ХИУПК

В основе патогенеза развития ХИУПК лежит атеротромботическая теория, доказательства которой представили в своем фундаментальном исследовании N. Narula и соавт. в 2018 г. Согласно полученным данным, авторы показали, что примерно в 75% артерий, взятых на патологоанатомическое исследование из ампу-

тированных конечностей у пациентов с ХИУПК, в просвете определялись тромботические массы. Также отмечено, что почти 65% этих артерий не имели выраженных признаков атеросклеротического поражения [162].

В момент разрушения атеросклеротической бляшки, тромбоциты адгезируют к лигандам субэндотелиального матрикса, образуя первичный тромб. Вторая фаза тромбообразования включает активацию тромбоцитов, аутокринную и паракринную стимуляции избыточных рецепторов тромбоцитов, включая P2Y₁₂ рецепторы активируемые протеазой (PAR-1 и PAR-4), и рецепторы тромбоксана (TPα и TPβ). Активация тромбоцитов способствует морфологическим изменениям и экспрессии рецепторов гликопротеина IIb/IIIa, что еще больше увеличивает адгезию тромбоцитов. Следующей стадией, является активация каскада свертывания крови на поверхности тромбоцитов с выработкой тромбина, который катализирует сшивание тромбоцитов фибрином для стабилизации тромба, и является мощным активатором тромбоцитов, за счёт стимуляции рецепторов PAR-1 и PAR-4, провоцируя дальнейшее распространение тромба [186].

Роль тромбоцитарного звена и факторов свертывания в патогенезе прогрессирования атеротромбоза является определяющей. Дисфункция тромбоцитов приводит к высвобождению цитокинов, продуктов окисления липопротеинов низкой плотности и ведет к прямой дисфункции эндотелия [62; 98].

Процессотягощается сопутствующими нарушениями липидного и гликемического профиля, дисбалансом системы гипер- и гипокоагуляции, а также множества других факторов, способствующих прогрессированию атеросклеротического поражения [149; 213].

В исследовании, проведенном А. Zamzam и соавт., было выявлено, что у всех исследуемых пациентов с ХИУПК отмечается склонность к гиперкоагуляции, вследствие чего происходит активизация каскада тромбообразования [219]. Однако, до настоящего времени остается неизвестным, что первично, либо дефицит естественных факторов гипокоагуляции, либо истощения резервов на фоне постоянной необходимости организма использовать собственные гипокоагуляционные ресурсы.

Безусловно, процессы гемостаза невозможно рассматривать изолированно как дисфункцию тромбоцитов либо плазменных факторов свёртывания, значительную роль в патогенезе тромбообразования играет непосредственно дисфункция эндотелия [89; 108; 169]. Поиск роли нарушения функции гликокаликса эндотелиальных клеток в процессе формирования тромботических осложнений является одним из передовых направлений в изучении патофизиологии атеросклероза [173].

Необходимо понимать, что данная теория гемостаза является существенно упрощённой и во многом опирается на базовые принципы патофизиологии. В то же время благодаря возможностям современной молекулярной биологии и генетики, представляется возможным изучение новых механизмов тромбообразования у больных ХИУПК [142].

Cong G. и соавт. при гистологическом исследовании поперечно-полосатой мускулатуры голени выявили, что именно экспрессия гена $TGF\beta$, приводит к развитию ХИУПК среди общей когорты больных ЗПАНК, даже без предшествующей этому перемежающейся хромоты. Отмечено, что в мышечной ткани пациентов с ХИУПК были чрезмерно выражены фиброзные изменения [84]. Кроме того, доказано, что на фоне стойкой ишемии мышц нижних конечностей активизируется тромбоцитарная инфламасома NLRP3 через тромбоцитарный мембранный белок TLR4, которая усиливает агрегацию тромбоцитов и препятствует восстановлению адекватного кровотока в поражённом сосудистом русле [202].

Тем не менее, убедительных данных генетических исследований, направленных на изучение факторов прогрессирования атеросклероза у больных ХИУПК, до настоящего времени не получено. Исследователи объясняют это тем, что атеросклероз является мультифакторным заболеванием, при котором наблюдается перекрестная взаимосвязь множества генов, определяющих исходы заболевания [95].

Поскольку ХИУПК является одной из терминальных стадий повреждения сосудистого русла, существует необходимость в выявлении специфических маркёров, свидетельствующих о степени повреждения сосудистого русла, а также органов-

мишеней. Многие исследования биохимических маркёров, генотипа и других показателей, пытаются предопределить риски развития и прогрессирования ЗПАНК в ХИУПК, однако успехов в этом направлении, в настоящий момент нет.

Так, Kremers В. и соавт. провели мета-анализ, с целью поиска плазменных маркеров, свидетельствующих о степени прогрессирования ЗПАНК. Были изучены высокочувствительный С-реактивный белок, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, фибриноген, D-димер, натрий-уретический пептид и высокочувствительный сердечный тропонин. При этом специфичность какого-либо из маркеров подтвердить не удалось [137; 203].

Таким образом, представленные патофизиологические механизмы, происходящие у больных ХИУПК, подтверждают необходимость выделения таких пациентов в отдельную группу, с целью персонифицированного подхода к лечению, направленного, прежде всего, на коррекцию факторов риска, подбор оптимальной медикаментозной терапии сопутствующих заболеваний и профилактику возможных осложнений [69].

1.3. Классификации ХИУПК и их обоснование

В отечественной практике термин ХИУПК не является обязательным для применения в рутинной практике. Чаще специалисты используют прежний термин – «критическая ишемия нижних конечностей» (КИНК) [11]. При этом следует отметить, что новое определение, акцентирует внимание непосредственно на угрозе потери конечности в течение первого года после установления диагноза, а также необходимости мультидисциплинарного подхода к лечению, основываясь на существующей доказательной базе [86; 210].

Учитывая, что у пациентов с ХИУПК в большинстве наблюдений выявляется многоуровневое поражение артерий нижних конечностей на фоне выраженного кальциноза сосудистой стенки, возникает необходимость в адекватной оценке и интерпретации кровотока, с целью выбора эффективной методики реваскуляризации [18; 65; 118].

Кроме того, необходима подготовка специалистов, способных оказывать качественную, высокотехнологичную помощь и социализировать данную когорту пациентов, учитывая, что заболевание распространено в возрастной группе старше 70 лет [54; 117; 134; 211].

В настоящее время активно ведутся работы по созданию оптимальной схемы оценки состояния пациента с ХИУПК на основе искусственного интеллекта. Данное направление позволит максимального исключить человеческий фактор в выборе оптимальной тактики лечения, учитывая при этом риски вмешательства [82].

Унифицированной классификации ХИУПК в настоящий момент не существует. Степень ишемии больных ХИУПК соответствует III и IV стадиям согласно широко применяемой в настоящее время классификация А. В. Покровского – Фонтейна. Тем не менее, эта классификация лишь частично описывает состояние таких пациентов, не уделяя внимания патофизиологическим процессам, происходящим на данных стадиях в конечности.

Классификация TASC II, разработанная в 2007 году, в настоящий момент устарела и не может в полной мере ответить на вопрос о выборе объема и методики оперативного лечения пациентов с ХИУПК [165].

Наиболее подходящей для пациентов с ХИУПК является классификация GLASS (Global Limb Anatomic Staging System), которая позволяет более точно определиться методом хирургического лечения и объемом реваскуляризации. Классификация включает в себя две новые и важные концепции: ангиосомный принцип реваскуляризации и предполагаемую проходимость сосудов конечности – поддержание кровотока на фоне выполненной реваскуляризации от паховой области к стопе [27; 130; 176]. Данная классификация предлагает упрощенный подход к оценке поражений аорто-подвздошного сегмента, дихотомическое деление тяжелых форм кальциноза в этом сегменте и простую классификацию поражений артерий стопы. На основании предполагаемого технического успеха и проходимости артерий после эндоваскулярного вмешательства, определяется стадия, которая отражает тяжесть поражения артериального русла [209].

Классификация Техасского университета и P. Wagner, применяемые у пациентов с диабетической стопой, также не может в полной мере оценить тяжесть состояния пациента и пораженной конечности. Это побудило исследователей к созданию новой классификации WIfI (Wound, Ischemia, foot Infection), которую Mills J. L. и соавторы предоставили обществу в 2014 году [156]. Данная классификация позволяет оценить степень раневого процесса, ишемии конечности и наличия инфекции, а также определить риск ампутации в течение 1 года наблюдения [40; 199].

1.4. Оптимальная медикаментозная терапия у пациентов с хронической ишемией угрожающей потерей конечности

Оптимальная медикаментозная терапия является основой комплексного лечения больных ХИУПК и должна включать в себя гипотензивную, гиполипидемическую терапию, коррекцию углеводного обмена, а также антитромботическую терапию (антикоагулянтные и антитромбоцитарные препараты) [72]. В отдельную группу можно выделить простагландины [200].

Мета-анализ, включающий в себя 275 670 пациентов с ишемией нижних конечностей показал, что применение статинов позволило снизить частоту сердечно-сосудистой смертности на 43%, что в свою очередь способствовало увеличению выживаемости без ампутации на 56%, при этом общий риск ампутации и потери проходимости сосудистого русла был снижен на 35% и 46% соответственно [178]. Кроме того, терапия статинами позволила снизить суммарный риск больших сердечно-сосудистых событий на 35%, а инфаркта миокарда – на 41% [61].

Согласно последним рекомендациям АСС/АНА по снижению уровня холестерина, терапия с применением исключительно статинов может проявить свою неэффективность в группе пациентов с очень высоким риском, отягощённым анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям атеросклеротического генеза или одного такого заболевания на фоне отягощенного коморбидного фона. В такой ситуации предлагается рассмотреть необходимость применения дополнительных гиполипидемических препаратов – селективных ингибиторов абсорбции холестерина, либо ингибиторов PCSK9 [147; 183; 218].

Применение простагландинов является одним из важных направлений лечения ХИУПК. Зачастую данные препараты применяют в группе пациентов, которым по немедицинским причинам в настоящее время невозможно выполнить реконструкцию сосудистого русла. В свою очередь, систематический обзор, выполненный Cochrane Library выявил, что простагландины не влияют на частоту ампутаций в сравнении с плацебо [177]. Было также показано, что данные препараты способствуют незначительному уменьшению интенсивности болевого синдрома и заживлению трофических дефектов, в сравнении с плацебо. При этом отмечалась большая частота побочных эффектов при применении простаноидов, а также отсутствие влияния простагландинов [51] на сердечно-сосудистую смертность, в сравнении с плацебо. Следует отметить, что ни в одном из включенных исследований не сообщалось об измерениях качества жизни. В связи с этим, вопрос о влиянии данных препаратов на исходы пациентов, которым не выполнялись реконструктивные вмешательства, остается открытым [153].

Обязательным в комплексной терапии больных ЗПАНК является применение гипотензивных препаратов (класс рекомендаций IA) [111]. Однако, чёткого определения нормального артериального давления для таких пациентов не существует. В свою очередь, в исследовании INVEST было выявлено, что у пациентов с ЗПАНК и склонностью к умеренной гипертензии (систолическое артериальное давление от 135 до 145 мм рт. ст. и диастолическое артериальное давление от 60 до 90 мм рт. ст.), наблюдается меньшая частота сердечно-сосудистых осложнений и летальных исходов. При этом более высокая смертность наблюдалась в группе с низким систолическим давлением [87; 140]. Данное исследование подтверждает парадигму поддержки адекватной перфузии тканей на фоне стенозированного сосудистого русла [158]. Очевидно, что контроль артериального давления приводит к снижению рисков со стороны всей сердечно-сосудистой системы [145], однако существует необходимость в проведении дополнительных исследований о возможных дополнительных положительных либо негативных эффектах непосредственно высокого и низкого артериального давления и перфузии тканей конкретно в группе пациентов с ХИУПК [46].

Терапия, направленная на коррекцию углеводного обмена, особенно у пациентов с сахарным диабетом, занимает значимую роль в коррекции состояния пациентов с ХИУПК, так как у этой когорты пациентов примерно в 2 раза возрастает риск больших сердечно-сосудистых осложнений, в сравнении с пациентами без сахарного диабета [15; 190].

Применение современных гипогликемических препаратов из группы агонистов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2i) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1) продемонстрировали свою эффективность в снижении частоты сердечно-сосудистых событий [113]. Несмотря на то, что классическая гипогликемическая терапия доказала свою эффективность, частота снижения микрососудистых осложнений была продемонстрирована на фоне применения агонистов SGLT2i и GLP-1, значительно снижающих сердечно-сосудистую смертность, частоту развития сердечной недостаточности, развития почечной недостаточности, больших событий в нижних конечностях и ампутацию [124]. Такие наблюдения подтверждают недавние изменения в доминирующих принципах, направленных на более раннее применение этой группы препаратов у пациентов с сахарным диабетом, в том числе у пациентов с ХИУПК, и повышают актуальность обеспечения более широкого и систематического применения у данной категории пациентов [51].

Одной из групп препаратов, улучшающих качество жизни пациентов с ЗПАНК, являются периферические вазодилататоры и препараты, улучшающие реологические свойства крови. К таким относятся Цилостазол и Пентоксифиллин [66; 76; 77].

Было выявлено, что Цилостазол помогает увеличить дистанцию безболевого ходьбы у пациентов с перемежающейся хромотой, вторичной по отношению к ЗПАНК [174]. Однако Цилостазол противопоказан пациентам с сердечной недостаточностью. Также, недостаточно исследовано взаимодействие с препаратами, назначаемыми при сопутствующих заболеваниях, таких как сахарный диабет, гиперлипидемия и артериальная гипертензия [91]. Профиль побочных эффектов, противопоказание к применению при сердечной недостаточности, фармакологическая

нагрузка и сомнительная эффективность – причины, по которым Цилостазол и схожие препараты используется редко в группе пациентов с ХИУПК [52].

Одним из перспективных и малоизученных направлений в лечении ХИУПК является клеточная терапия [43; 166]. Предполагается, что терапия стволовыми клетками [24; 212] или клетками-предшественниками более эффективна в сравнении с терапией факторами роста [138] или генной терапией не только из-за их прямых васкулогенных свойств, но и благодаря их паракринному эффекту через секрецию множества биологически активных веществ [6; 56; 63].

Генная терапия также является одним из перспективных направлений лечения ХИУПК [101]. Согласно данным мета-анализа, проведённого Cochrane Library, не показано четких различий в летальности от сердечно-сосудистых причин и выполненной ампутации в группе тех, кто получал генную терапию, и теми, кто не получал генную терапию. Некоторые данные этого анализа свидетельствуют о том, что генная терапия может привести к уменьшению площади язвы и более быстрому её заживлению. Однако, высокая стоимость и малая изученность принципа, на котором основаны данные методы делает её в настоящий момент менее доступной и менее изученной для рутинного применения [12; 185].

Физические упражнения, а именно тренировочная ходьба, отлично себя зарекомендовали в качестве профилактики прогрессирования ишемии нижних конечностей, однако ввиду тяжести состояния пациентов с ХИУПК и необходимости сохранения конечности данный метод невозможно рассматривать в числе первостепенных [68; 179].

Объективных данных, свидетельствующих о том, что физические упражнения изменяют степень обструкции, либо влияют на изменение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) в настоящий момент не существует. Вероятнее всего, возникает эффект вазодилатации и стимуляции роста коллатерального кровотока на фоне тренировочной ходьбы [58; 189]. При этом надо отметить, что определённой методики тренировочной ходьбы не существует [116]. Также, ввиду тяжёлого состояния пациентов с ХИУПК тренировочная ходьба и физические упражнения не могут быть

одним из основных методов лечения, а всего лишь методом предотвращения данного состояния на ранних стадиях ЗПАНК в комплексе с базовой фармакологической терапией и отказом пациента от курения [21].

Одним из не менее значимых и редко учитываемых факторов успеха комплексного лечения является понимание пациента и его окружения сути заболевания и необходимости комплексного подхода в лечении [136]. Снижение приверженности лечению на 19% отмечается в группах пациентов, где врач недоступно доносит идею необходимости соблюдения назначенной терапии [118]. Опираясь на данные исследования, выполненного Armstrong E. J. с коллегами, выявлено, что у пациентов с ХИУПК, которые придерживались четырёх компонентов терапии (препараты Ацетилсалициловой кислоты, статины, гипотензивные препараты, отказ от курения), отмечалось снижение трехлетних показателей смертности от больших сердечно-сосудистых осложнений [60].

1.5. Эффективность различных методов реваскуляризации у больных ХИУПК

Учитывая тот факт, что у пациентов с ХИУПК крайне редко имеется изолированное поражение магистральных артерий в отличие от неосложнённого течения ЗПАНК, следует рассматривать все возможные варианты реваскуляризации и путей «оттока». Большая роль в лечении пациентов с ХИУПК отводится сохранению кровотока по глубокой артерии бедра (ГАБ) [17; 93; 214]. Ввиду особенностей её морфологического строения, а именно, преобладания гладкомышечных клеток и приближения по строению к висцеральным артериям, поражение атеросклерозом отмечается реже. Наиболее характерна проксимальная локализация атеросклеротических бляшек. В то же время, способность ГАБ в случаях стено-окклюзионного поражения бедренной и подколенной артерии обеспечивать коллатеральный кровоток от верхних «этажей» нижней конечности к тиббиальному сегменту [5], позволяет длительное время избегать ишемии, угрожающей потерей конечности [42; 93].

Лечение ХИУПК требует мультидисциплинарного и в то же время, индивидуального подхода [13; 100; 135]. Основным методом лечения пациентов с ХИУПК

является реваскуляризация [8; 155], которая может быть выполнена классическим открытым [4; 9], эндоваскулярным либо гибридным способом [2; 16].

Во многих центрах спасения конечности эндоваскулярная реваскуляризация является предпочтительным методом у пациентов с ХИУПК ввиду меньшей травматизации, меньшего анестезиологического риска и более быстрой активизации пациента. Однако, оптимальная стратегия лечения (эндоваскулярная или открытая хирургия) будет зависеть от сопутствующих анатомических факторов (преимущественно многоуровневое поражение), предпочтений пациента, опыта и навыков хирурга [155; 170; 192].

Учитывая, что у пациентов с ХИУПК часто наблюдается многоуровневое поражение артерий нижних конечностей, применение исключительно открытой либо эндоваскулярной методики лечения, не позволит достичь адекватной реваскуляризации конечности [48; 193].

Опираясь на опыт таких исследований как BASIL [85], TASC [120], BEST-CLI [99], BASIL-2 [75] можно полагать, что эндоваскулярные методы применяются преимущественно в подвздошном бассейне и на артериях голени. В отношении бедренного сегмента вопрос остается открытым и требует взвешенного индивидуального подхода со стороны хирурга [15].

Следует отметить, что удовлетворительный технический успех реваскуляризации нижних конечностей у больных ХИУПК, не гарантирует благоприятного долгосрочного прогноза таким пациентам. Свидетельством этому является исследование SPINACH (Surgical Reconstruction Versus Peripheral Intervention in Patients With Critical Limb Ischemia), в котором показано, что среди 197 (36%) пациентов, которым была выполнена открытая реконструкция, и 351 (64%) пациента после эндоваскулярных вмешательств по поводу ХИУПК, у 47 (8,6%) – была проведена большая ампутация, а 237 (43%) пациентов умерли в течение трехлетнего периода наблюдения. Основными причинами смерти были сердечно-сосудистые осложнения (48%), а также пневмония (16%), сепсис (14%) и другие (13%) причины [127].

В другом крупном исследовании, где наблюдались 16 800 пациентов после первичной реваскуляризации нижних конечностей, среди которых, у 10 830 (64%)

– реваскуляризация выполнялась эндоваскулярным способом, а у 5970 (36%) пациентов – открытым, также показано, что в общей сложности у 5259 (31%) пациентов была выполнена большая ампутация. При этом 3243 (30%) пациента были из группы эндоваскулярной реваскуляризации, а 2016 (34%) – после реваскуляризации открытым способом. Среднее время до ампутации составило 4,7 и 2,8 месяца соответственно обеим группам. Повторные вмешательства были выполнены 6136 (37%) пациентам, среди которых 4112 (38%) пациентов из группы эндоваскулярной реваскуляризации, а 2024 (34%) – из группы открытой реваскуляризации. При этом среднее время до повторного вмешательства составило 4–7,8 месяца [146].

J. Almasri и коллеги в своём мета-анализе и систематическом обзоре по результатам реваскуляризации артерий ниже паховой связки, продемонстрировали, что периоперационные исходы (смертность, ампутация, большие кардиальные события) были одинаковыми для всех методов лечения. В целом, пациенты с поражением на уровне подколенного сегмента имели более высокие показатели проходимости большой подкожной вены, используемой в качестве шунта, через 1 и 2 года (первичный: 87%, 78%; вторичный: 94%, 87% соответственно) в сравнении со всеми другими кондуитами и методами реваскуляризации [34; 53; 107]. Результаты шунтирования синтетическими кондуитами заметно уступали венозному шунтированию с точки зрения результатов ампутации и проходимости, особенно для применения ниже щели коленного сустава спустя два года и более. Первичная проходимость стентов с лекарственным покрытием была лучше, по сравнению с голометаллическими, при имплантации в подколенную артерию (73 против 50% при наблюдении в течение 1 года), а в более позднем периоде наблюдения, результат был сопоставим с баллонной ангиопластикой (проходимость составила 66%). Выживаемость без ампутации в течение первых 2 лет не имели значимых отличий в группах сравнения эндоваскулярного вмешательства и аутовенозным шунтированием, при этом протезное шунтирование было сопряжено с более высокими показателями потери конечности. Однако авторы ссылаются на низкую достоверность предоставленных данных [31].

Другое исследование, наоборот, показало, что тактика шунтирования в первую очередь была связана с большими событиями в конечности (ОШ 3,8; ДИ 2,18–6,88), по сравнению со стратегией «endovascular first». Стратегия шунтирования была связана с меньшим количеством крупных ампутаций в течение первых 30 дней (ОШ 0,60; ДИ 0,36–0,98), по сравнению со стратегией первичного эндоваскулярного вмешательства (частота ампутаций составила 4,3% в первой группе с шунтированием по сравнению с 7,4% в эндоваскулярной группе [88]).

Тактика первичного шунтирования была связана с более высокими рисками 30-дневной летальности (ОШ 2,77; ДИ 1,26–6,11) и раневых осложнений (ОШ 2,75; ДИ 1,71–4,42). Не было никакой связи между методом операции и повторной госпитализацией (ОШ 0,89; ДИ 0,67–1,17). Частота кровотечений составляла 130 (24,3%) в группе открытой хирургии против эндоваскулярной 59 (7,2%), $p < 0,01$. Тем не менее, полученные данные не отражают преимуществ какой-либо из изучаемых методик [90].

Схожие результаты были выявлены Abd Moain Abu Dabrh и коллегами в мета-анализе по определению преимущества аутовенозного шунтирования и эндоваскулярного вмешательства у пациентов с ХИУПК [47], а также в мета-анализе, выполненном Mohapatra A. и соавт. Авторами не было выявлено статистически значимых различий при сравнении эффективности указанных методик, выполненных на перонеальном сегменте [160].

Другой мета-анализ, выполненный Cochrane Library [57] по сравнению эндоваскулярной методики и шунтированию среди пациентов с ХИУПК, также не смог ответить на вопрос о преимуществе конкретной методики, ввиду отсутствия статистически значимой достоверности предоставленных данных.

При сравнении ангиопластики со стентированием при поражении подколенного сегмента при ХИУПК было выявлено, что непосредственный технический успех восстановления проходимости просвета выше в группе со стентом, но не выявлено четких различий в краткосрочной проходимости через шесть месяцев, после ангиопластики со стентированием, по сравнению ангиопластики без стентирования. Не было выявлено четких различий между группами в периоперационных

осложнениях, обширных ампутациях и смертности. Однако использование различных схем приема антитромбоцитарных/антикоагулянтных препаратов до и после лечения, а также продолжительность их применения в ходе и между испытаниями могли повлиять на результаты [125].

Оптимальным методом хирургического лечения в группе пациентов с ХИУПК является гибридный подход – это хирургическое вмешательство, состоящее из открытого и эндоваскулярного этапов, производимых одновременно (в любой последовательности) в условиях гибридной операционной [22; 36].

Первые гибридные вмешательства были выполнены ещё в 1969 году и представляли собой баллонную ангиопластику поверхностной бедренной артерии [44; 167]. В последующем были описаны случаи вмешательства на подвздошном сегменте и баллонной дилатации подвздошных артерий. И всё же, наиболее активно методика гибридной реваскуляризации применяется в настоящее время ввиду активного развития эндоваскулярных технологий [45; 126].

При многоуровневом поражении сосудистого русла, данная тактика является предпочтительной, так как позволяет одновременно выполнить оптимальную реваскуляризацию при меньшей хирургической травме.

Наиболее часто у пациентов с ХИУПК выполняется открытая эндартерэктомия из общей бедренной артерии с последующей пластикой глубокой артерии бедра и выполнением эндоваскулярного пособия на дистальном либо проксимальном сосудистом русле. В свою очередь, в настоящее время широкое распространение обретает ретроградная механическая реканализация с баллонной ангиопластикой и стентированием, при поражении бедренного и подвздошного сегментов, так как позволяет снизить объём хирургической травмы, интраоперационной кровопотери и связанных с этим рисками [28; 168; 188].

Восстановление дистального русла и путей оттока является обязательной задачей, поставленной перед хирургом [37]. Однако далеко не всегда удаётся достичь полноценной реваскуляризации до уровня стопы. В то же время известно, что восстановление одной из трёх магистральных артерий голени позволяет достичь жела-

емого результата в виде купирования боли в покое и заживления трофического дефекта. К такому выводу пришла и группа исследователей во главе с Lavingia K. S., продемонстрировавшая, что в группе из 10 849 пациентов с ХИУПК и многососудистым поражением тиббиального сегмента нет значимого статистического отличия в течение первого года после реваскуляризации в отдалённых результатах выживаемости, большой ампутации [143].

Попытки достичь реваскуляризации всех артерий тиббиального сегмента часто заканчиваются неудачей и могут повлечь осложнения в виде лимитирующих кровотоков диссекций, что ставит под сомнение глобальный исход реваскуляризации.

Гибридные вмешательства также широко внедряются в последнее время при лечении пациентов с острой ишемией нижней конечности на фоне ХИУПК, когда и так обеднённое русло в какой-то момент утрачивает все пути притока. В таких ситуациях применение гибридной методики повышает в разы успех оперативного вмешательства. Подтверждением этому является исследование Miltiadis Matsagkas, в котором авторам удалось добиться успеха у 96,6% пациентов, при выполнении таких операций на бедренно-подколенном сегменте [3; 150].

Исследование, выполненное Пуздряк П. Д. и соавт. (2023), продемонстрировало, что гибридный подход позволил снизить частоту всех осложнений с 12% в общей группе до 4% в группе гибридной реваскуляризации. Авторы отмечают, что даже такой опасный метод как полужакрытая петлевая эндартерэктомии с последующей эндоваскулярной коррекцией при рентгенологическом контроле является эффективным и безопасным методом [33].

Очевидно, что гибридная методика имеет как свои плюсы, так и недостатки, в виде большей травматизации, в сравнении с исключительно эндоваскулярной методикой, а также интраоперационной кровопотерей, сравнимой с открытым пособием, интерес исследователей в развитии данного направления только лишь возрастает [19].

Одним из малоизученных направлений является артериализация венозного русла, однако данная методика ограничена рядом факторов и является чаще всего

«терапией отчаяния». Результаты исследования так же требует больших статистических данных [123; 184].

Развитие эндоваскулярных методик позволяет выполнять данное вмешательство исключительно эндоваскулярным методом, что и было отображено в исследовании, выполненном Mehdi H. Shishehbor и соавт. и направленном на возможности транскатетерной артериализации глубокой венозной системы в группе пациентов с ХИУПК и отсутствующим дистальным артериальным руслом [26; 184].

Очевидно, что в такой ситуации не стоит рассматривать возможность использования исключительно одного метода реваскуляризации, а необходимо говорить о комплексном гибридном методе реваскуляризации. О чём и свидетельствуют результаты исследования, проведённого Muzzafer A. Chaudery [79] с результатами открытой и гибридной методики лечения патологии ниже уровня щели коленного сустава при ХИУПК. О пользе выполнения гибридной реваскуляризации свидетельствует исследование Toshio Takayama и коллег [191].

Актуальной остаётся необходимость соблюдения ангиосомного принципа реваскуляризации нижних конечностей, с учетом общесоматического статуса, а также выбора наименее травматичного хирургического пособия, с перспективой сохранения пути повторного вмешательства [152].

Таким критериям в наибольшей степени соответствуют эндоваскулярные и гибридные пособия [168].

Пациенты, которым выполнялись операции на периферических артериях, подвержены риску ишемических событий – до 10% возрастает риск инфаркта миокарда или инсульта и более 40% – риск большой ампутации или повторной операции в течение 3 лет [86].

Летальность в группе пациентов с ХИУПК составляет 15% в течение 1 года после установленного диагноза, 24% через 2 года и 43% в течение 5 лет, что свидетельствует об исходно терминальном состоянии всего сосудистого русла и неизбежном прогрессировании сопутствующих патологий даже на фоне адекватной терапии [128].

Полученные данные свидетельствуют о том, что данная группа пациентов является чрезвычайно сложной не только в отношении выбора метода лечения и объема реваскуляризации, но и в плане прогноза, который остается довольно неблагоприятным, учитывая коморбидный фон пациентов. Кроме того, учитывая представленные механизмы нарушения коагуляционного гемостаза у таких пациентов, требуется применение довольно агрессивной антитромботической терапии, в том числе после хирургических вмешательств, включающей воздействие как на тромбоцитарное, так и плазменное звено гемостаза, что сопряжено с риском развития кровотечений в послеоперационном периоде [1; 97].

1.6. Антитромботическая терапия у больных ХИУПК и ассоциированные с ней геморрагические осложнения

Результаты существующих исследований по изучению различных антитромботических препаратов и их комбинаций, применяемых у больных ХИУПК, чрезвычайно разнообразны по своим выводам и результатам. В связи с чем, в настоящее время отсутствуют единые подходы к назначению этих препаратов у данной когорты пациентов, что несомненно отражается на геморрагической безопасности [115; 197].

Так, в наиболее крупных исследованиях CAPRIE и CHARISMA было показано, что на фоне приема монотерапии препаратов Ацетилсалициловой кислоты или Клопидогрела, а также при сочетании этих препаратов, у больных ХИУПК снижается частота повторных госпитализаций по поводу ишемии конечности или кровотечений. При этом достоверно ниже показатели были в группе Клопидогрела, по сравнению с Ацетилсалициловой кислотой. Кроме того, двойная антиагрегантная терапия не оказывала значимого эффекта на финальные результаты исследования по сравнению с монотерапией, однако риск тяжелых кровотечений в группе Клопидогрела имел тенденцию к увеличению по сравнению с группой монотерапии и составил 1,7 против 1,3% соответственно (относительный риск [ОР] 1,25; $p = 0,09$), а частота умеренных геморрагий достоверно различалась и составила 2,1 против 1,3% соответственно (ОР 1,62; $p < 0,001$) [50].

В исследовании EUCLID, где оценивалась безопасность длительной терапии Клопидогрелом в дозе 75 мг/сут и Тикагрелором 90 мг 2 раза в сутки, большие кровотечения наблюдались у 1,6% пациентов в обеих группах (ОР 1,10, 95%, доверительный интервал (ДИ) 0,84–1,43, $p = 0,49$) [205]. При этом отмечается, что в группе Тикагрелора было меньше кровотечений с летальным исходом, но больше наблюдений, приводящих к отмене препарата [131].

В исследовании TRAP2P-TI MI 50 оценивалась безопасность терапии Ворапаксаром в дозировке 2,5 мг/сут по сравнению с плацебо у пациентов с симптомным атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов. Умеренное или сильное кровотечение возникло у 4,2% пациентов, получавших Ворапаксар и 2,5% пациентов, получавших плацебо (отношение рисков 1,66; 95%-й ДИ 1,43–1,93; $p < 0,001$). При этом отмечалось увеличение частоты внутричерепных кровоизлияний в группе Ворапаксара (1,0 против 0,5% в группе плацебо; $p < 0,001$) [161].

В исследовании WAVE изучалось применение антикоагулянта Варфарина в комбинации с препаратами Ацетилсалициловой кислоты у пациентов с симптоматическими ЗПАНК, что также показало увеличение частоты больших кровотечений, включая внутричерепные [55].

Напротив, в исследовании VOYAGER PAD, направленном на оценку послеоперационного периода у пациентов с ХИУПК, которые принимали Ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день, в комбинации с препаратами Ацетилсалициловой кислоты 1 раз в день либо плацебо с препаратами Ацетилсалициловой кислоты 1 раз в день, Аспирин 100 мг, было выявлено, что частота серьезных кровотечений, которые классифицировали по шкале TIMI, существенно не различалась между группами. При этом отмечено, что у пациентов, перенесших реваскуляризацию нижних конечностей, в основной группе отмечалась низкая частота острой ишемии конечностей и большой ампутации, связанной с сосудистыми причинами, инфаркта миокарда, ишемического инсульта или смерти от сердечно-сосудистых осложнений, по сравнению с группой контроля [73].

Таким образом, в настоящий момент не существует единого подхода к назначению антитромботической терапии у больных ХИУПК, которым бы мог бы руководствоваться практикующий врач в ежедневной практике, вследствие чего риск развития кровотечений у таких пациентов остается достаточно высоким.

Стоит отметить, что большая фармакологическая нагрузка у больного ХИУПК, нуждающегося в срочном, а порой и экстренном оперативном вмешательстве, делает невозможным прогнозирование и оценку риска такого грозного осложнения, как кровотечение.

Учитывая данные представленных исследований, очевидно, что перед врачом каждый раз возникает сложная задача персонифицированного подбора данной терапии, учитывая коморбидный фон пациента. При этом в большинстве наблюдений схемы антиагрегантной терапии определяются в зависимости от объема выполненной реконструкции.

Отсутствие единого взгляда на данную проблему, а также потребность в назначении гемостатических препаратов в случае развития кровотечения может подвергать нежелательным исходам ранее выполненную реваскуляризацию конечности. Кроме того, важную роль играет правильное определение объема и вида кровотечения, в связи с чем, целесообразно уточнить критерии, согласно которым в настоящее время принято классифицировать кровотечения.

Так, согласно определению Международного общества по тромбозу и гемостазу у хирургических пациентов, выделяют большие и малые кровотечения. К большим кровотечениям относятся:

- фатальные кровотечения;
- симптоматические кровотечения (внутричерепное, внутриспинальное, внутриглазное, забрюшинное, перикардialное, в неоперированном суставе или внутримышечное с компартмент-синдромом, оцениваемое после консультации хирурга);
- кровотечения не из места операции, вызывающее падение уровня гемоглобина на 2 г/дл (1,24 ммоль/л) и более либо приводящее к переливанию двух и более единиц цельной крови или эритроцитов в течение 24–48 ч от начала кровотечения;

кровотечение в месте операции, требующее повторного вмешательства (открытого, артроскопического, эндоваскулярного), или гемартроз достаточного размера, чтобы препятствовать реабилитации или заживлению раны, что приводит к длительной госпитализации или глубокой раневой инфекции;

– кровотечения в месте операции, которое является неожиданным и продолжительным и/или достаточно большим, чтобы вызвать нестабильность гемодинамики по оценке хирурга.

Малые кровотечения разделены на клинически значимые – это острое или подострое клинически явное кровотечение, которое не соответствует критериям крупного кровотечения и приводит, по крайней мере, к одному из последствий: госпитализация в связи с кровотечением, включая медикаментозное или хирургическое лечение, а также изменению антитромботической терапии (прерывание или отмену антитромботического препарата) и клинически незначимые [181].

По данным D. R. Tavris и соавт., кровотечением после сосудистого вмешательства следует считать кровопотерю в месте артериального или венозного доступа или вследствие перфорации, пересечения артерии или вены, требующую переливания и/или продления пребывания в больнице, и/или вызывающую падение гемоглобина более 3,0 г/дл. Кровотечение, связанное с сосудистым доступом, может быть забрюшинным, локальная гематома более 10 см при бедренном доступе более 2 см при лучевом доступе или более 5 см при плечевом доступе или наружным – кровотечение из места пункции или послеоперационной раны [192].

Ретроспективный анализ исследования, выполненного A. Elbadawi и соавторов, среди 2 401 110 пациентов с ХИУПК, показал, что послеоперационные геморрагические осложнения произошли у 8% женщин и 7% мужчин (ОР 1,16; $p < 0,001$). Переливание крови потребовалось в 18,1% случаях у женщин и 15,6% – у мужчин (ОР 1,19; $p < 0,001$).

В сравнении эндоваскулярной методики и открытого хирургического пособия лечения ХИУПК у женщин послеоперационное кровотечение отмечалось у 10,1% в группе эндоваскулярного лечения и 16,1% в группе открытого хирургического по-

собия (ОР 0,58; $p < 0,001$). Гемотрансфузия понадобилась в 14% в группе эндоваскулярной методики лечения и 29,4% пациентам, оперированным открытым пособием (ОР 0,39; $p < 0,001$) [96].

Основными факторами, ассоциированными с высоким риском развития кровотечения у больных ХИУПК, согласно исследованию В. Bhardwaj и соавт, были: возраст ($70,2 \pm 11,2$), женский пол, сердечная недостаточность, уровень предоперационного гемоглобина ниже 12 г/дл, особенности пункции (бедренный доступ, антеградный доступ), прием двойной антиагрегантной терапии, использование нефракционированного гепарина. При этом отмечается, что использование механических ушивающих устройств во время эндоваскулярных вмешательств отличается меньшей частотой развития кровотечений. Госпитальная летальность от всех причин была выше у пациентов перенесших кровотечение, чем у пациентов без кровотечений (6,6 против 0,3%; $p < 0,001$; скорректированное отношение рисков: 10,9; 95%-й ДИ 6,9–17,0) [71]. Кроме того, F. Baumann и соавт. выявили, что у пациентов с симптоматическим ЗПАНК, в том числе с трофическими нарушениями, что соответствует IV степени по классификации А. В. Покровского – Фонтейна, имеются более высокие показатели по шкале HAS-BLED по сравнению с общей популяцией, что также подтверждает повышенный риск кровотечений у данной когорты больных [64; 216].

В исследовании, проведенном Tokuda T. и соавт., было выявлено, что сам факт наличия ХИУПК у пациента является фактором риска геморрагических осложнений в ближайшем послеоперационном периоде [194].

С целью определения степени риска кровотечения в периоперационном периоде у пациентов с ХИУПК в настоящий момент не существует общепринятой шкалы либо конкретных факторов риска, которые практикующий врач должен был бы учитывать перед оперативным вмешательством и назначением антитромботической терапии на долгосрочном амбулаторном этапе.

В качестве существующих калькуляторов возможно применение следующих шкал оценки риска кровотечений: ISTH, REACH, HAS-BLED, PRECISE-DAPT,

CRUSADE. N. Yoshioka и соавт. в своем исследовании классифицировали кровотечения по шкале ARC-HBR и BARC [217]. При этом факторами риска все так же были пожилой возраст, женский пол, тяжесть ЗПАНК, сердечная недостаточность, ожирение, гипертоническая болезнь, двойная антиагрегантная терапия, антеградный доступ, анемия и процедура, выполненная не по показаниям [201].

Интересными представляются данные исследования, проведенного S. Spiliopoulos и соавт. среди 530 пациентов, которым была выполнена эндоваскулярная реваскуляризация ввиду наличия ЗПАНК. Авторы подчеркивают, что все случаи выявленных забрюшинных кровотечений не приводили к летальному исходу и успешно лечились без необходимости хирургического вмешательства. При этом отмечено, что пациенты, постоянно принимавшие терапию статинами, имели более низкий риск развития кровотечений по сравнению с аналогичной группой пациентов, не принимавших статины. Попытка авторами применить шкалу оценки риска кровотечений HAS-BLED не продемонстрировала свою эффективность [187].

Применение шкалы CRUSADE в большинстве исследований показывает, что данные по риску кровотечения, чаще всего завышены. К примеру, в исследовании, проведенном J. Mimoso и соавт., в группе из 2818 пациентов, частота реально развившихся крупных кровотечений по шкале CRUSADE составила 0,5% в когорте пациентов очень низкого риска (показатель, оцененный по шкале на дооперационном этапе, составил 3,1%), 1,5% – низкого риска (на дооперационном этапе – 5,5%), 1,6% – умеренного риска (8,6%), 5,5% – высокого риска (11,9%) и 4,4% – в категории очень высокого риска (19,5%) [157].

В исследовании, проведенном H. Ki и соавт., оценивалась эффективность применения шкалы PRECISE-DAPT и было отмечено, что шкала умеренно эффективна в прогнозировании кровотечений (95%-й ДИ 0,655–0,854; $p < 0,001$). При этом отмечается, что частота геморрагических осложнений в группе пациентов с ЗПАНК, подлежащих хирургическому лечению, варьирует в пределах 3,8–12,6%, при этом частота летальных исходов может превышать 11% [81].

1.7. Возможные методы профилактики геморрагических осложнений после операций у больных ХИУПК

Проблема профилактики геморрагических осложнений в периоперационном периоде является чрезвычайно актуальной, так как само по себе вмешательство на магистральных и крупных сосудах является фактором риска.

Кроме того, у каждого такого пациента существует либо первичная, либо вторичная коагулопатия, вследствие приёма антитромботических препаратов, сниженной функции печени и почек, на фоне сопутствующих заболеваний, необходимости введения нефракционированного гепарина во время оперативного вмешательства [92].

Тем не менее, анализ отечественных и зарубежных литературных источников демонстрирует отсутствие крупных исследований, которые были бы посвящены непосредственно профилактике кровотечений в периоперационном периоде среди пациентов с ХИУПК. Большинство существующих публикаций посвящены посттравматическим кровотечениям и массивным кровотечениям вызванными разрывом аневризм [80; 204].

Несмотря на приближённые патофизиологические механизмы, обусловленные массивной кровопотерей на фоне травмы либо разрыва аневризмы магистральных сосудов, кровотечения в группе пациентов с ХИУПК имеют свои патогномоничные механизмы и особенности.

Имеются единичные работы, в которых отражена актуальность предоперационной коррекции хронической анемии препаратами железа, как метода профилактики геморрагических осложнений, однако, данный подход требует длительного времени, чего невозможно добиться у пациентов с ХИУПК [182].

Предоперационный забор аутокрови [29] в объёме 300–500 мл с последующей её трансфузией при возникновении кровотечений, что позволяет сократить частоту возможных осложнений гемотрансфузии, по сравнению с использованием компонентов донорской крови [25].

Коррекция антитромботической терапии является важным этапом подготовки пациента к операции, при этом полная отмена антитромботической терапии в

группе пациентов с ХИУПК недопустима, ввиду высоких рисков кардиальных осложнений [171].

Основным методом гемостаза при хирургическом вмешательстве является механическое устранение источника кровотечения при помощи лигирования, прошивания либо коагуляции. Более редкими методами интраоперационного гемостаза является применение специальных клеев на основе альдегидов, фибриновых герметиков, клеев на основе коллагена, полимера полиэтиленгликоля (гидрогель) и цианоакрилата [70]. Применение данных средств не является рутинной методикой, тем не менее актуальность их применения у пациентов с высоким риском кровотечений, не вызывает сомнений.

Применение ушивающих устройств при эндоваскулярном сосудистом доступе также позволяет значительно снизить частоту геморрагических осложнений [148].

При удовлетворительной технике выполнения сосудистого шва, мануальном гемостазе либо применении ушивающих устройств при чрескожных вмешательствах, риск периоперационных кровотечений значительно снижается. При этом интраоперационная гипотермия, ацидоз ($\text{pH} < 7,2$), дисфункция плазменного и тромбоцитарного звена гемостаза, обусловленные функциональным либо стойким нарушением этих звеньев, запускают каскад гипокоагуляции [102; 172].

Таким образом, оценка риска развития кровотечения, особенно с учетом коморбидного портрета пациента, а также проведение своевременных мер профилактики возможных осложнений, возникающих в ближайшем и отдаленном периоде после реваскуляризации конечности, является одним из важных моментов предоперационной подготовки больного ХИУПК. Однако с учетом тяжести процесса и срочностью необходимых вмешательств, в реальной практике подобные меры выполняются не часто [20].

Анализ существующих исследований показывает, что до сих пор не существует универсального подхода к назначению антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов у больных ХИУПК, вследствие чего пациенты принимают различные комбинации АТТ, геморрагическая безопасность которых весьма неоднозначна. Кроме того, для таких пациентов не существует эффективных шкал оценки

риска кровотечений, которые могли бы применяться при планировании хирургического вмешательства. Данный факт подтверждает актуальность выполнения новых исследований, направленных на изучение частоты кровотечений, а также их взаимосвязи с приёмом различных антитромботических препаратов и сопутствующими заболеваниями пациента, с целью разработки персонифицированного подхода, направленного на повышение безопасности хирургического вмешательства.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Работа выполнена на кафедре госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы, в Центральной клинической больнице «РЖД-Медицина», отделение сердечно-сосудистой хирургии, с 2021 г. по 2023 г. Исследование состояло из двух этапов: ретроспективного и основного, Рисунок 1.

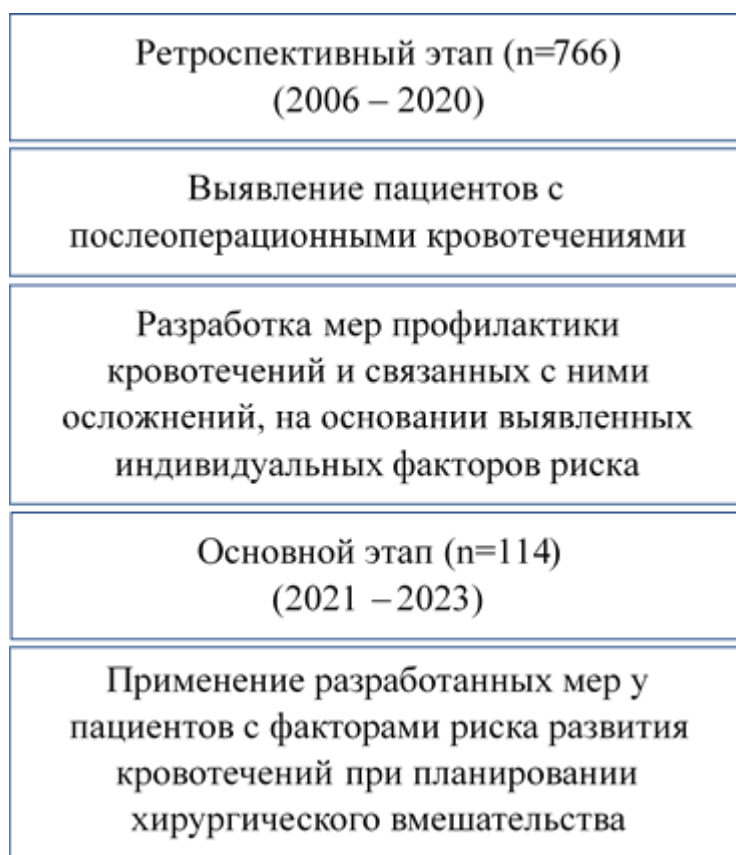


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В ходе ретроспективного этапа исследования были изучены истории болезни и амбулаторные карты 766 пациентов, оперированных по поводу ХИУПК за период с 2006 по 2020 год, с целью выявления частоты послеоперационных кровотечений. Все пациенты были оперированы в условиях одного центра.

Для выявления возможных факторов риска развития кровотечений, анализировались клинико-демографические характеристики пациентов, продолжительность заболевания и коморбидный фон, а также данные

визуализирующих методов исследования – уровень и протяжённость атеросклеротического поражения сосудистого русла нижних конечностей, степень стенозирования просвета сосудов, наличие кальциноза; применяемые схемы антитромботической терапии (АТТ); методика реваскуляризации и её технические особенности (время выполнения вмешательства, дополнительное использование антикоагулянтных препаратов, применение механических ушивающих устройств, для осуществления гемостаза).

Кроме того, всем пациентам была проведена оценка риска кровотечений по 5 существующим в кардиологической практике шкалам: ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis), REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health), HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years)), PRECISE-DAPT (PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSEquent Dual Antiplatelet Therapy), CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines).

В ходе статистического анализа были выявлены значимые и наиболее часто встречающиеся факторы риска, способствующие развитию кровотечений в периоперационном периоде. В отношении каждого из выявленных факторов были предложены меры профилактики кровотечений и связанных с ними осложнений.

На основном этапе в исследование было включено 114 пациентов, имеющих один или несколько факторов риска кровотечений, выявленных в ходе ретроспективного анализа. Всем пациентам данной группы было выполнено оперативное пособие с применением предложенных индивидуальных мер профилактики.

Критерии включения. На I этапе исследования: пациенты, которым выполнялась реваскуляризация нижней конечности по поводу ХИУПК. На II этапе – наличие одного и более факторов риска развития кровотечений в периоперационном периоде у пациентов с ХИУПК, которым показана хирургическая коррекция артериального русла нижней конечности.

Критерии исключения из исследования: острый коронарный синдром; острая ишемия нижних конечностей; острый ишемический или геморрагический инсульт; наличие показаний к первичной большой ампутации нижней конечности.

Все пациенты, включенные в исследование как на I, так и на II этапах, были обследованы согласно единому протоколу, принятому в лечебном учреждении, для пациентов с ХИУПК, которым планировалось хирургическое лечение.

До оперативного вмешательства выполнялись лабораторные исследования (клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма), оценивалась выделительная функция почек путём оценки скорости клубочковой фильтрации. Также пациентам выполнялась электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование периферических артерий, измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), трансторакальная эхокардиография, мультиспиральная компьютерная томография артерий (МСКТ-ангиография), либо прямая ангиография. Пациентам с сопутствующей ХОБЛ – исследование функции внешнего дыхания.

После выполненной операции всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование артерий нижних конечностей, с целью определения скоростных показателей сосудистого русла, а также контрольное измерение ЛПИ.

Медикаментозная терапия включала гипотензивные, гиполипидемические и антиагрегантные препараты (препараты Ацетилсалициловой кислоты и ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов). При наличии нарушений ритма сердца или высокого риска тромботических осложнений, к лечению добавлялись пероральные антикоагулянты. Дополнительная консультация эндокринологом с последующей коррекцией сахароснижающей терапии выполнялась всем больным сахарным диабетом II типа. Производилась оценка целевых уровней глюкозы крови натощак и уровня гликозилированного гемоглобина.

При *повторных визитах пациентов (через 6 и 12 месяцев)*, участвовавших в основном этапе исследования, выполняли измерение ЛПИ, ультразвуковое исследование артерий нижних конечностей, оценивали дистанцию безболевого ходьбы. При необходимости пациенты направлялись на выполнение МСКТ ангиографию

артерий нижних конечностей и дополнительные методы диагностики – ЭКГ-нагрузочные тесты. Кроме того, оценивалось достижение целевых значений артериального давления, показателей липидного и углеводного профиля пациентов.

2.2. Терминология и критерии оценки результатов исследования

В настоящем исследовании за основу было принято определение кровотечений, предложенное Международным научным обществом по тромбозу и гемостазу (ISTH), согласно которому их классифицируют на большие и малые [181].

Под *большим* понимали эпизод кровотечения, повлекший смертельный исход и/или кровотечение в критической области или органе: интракраниальное, интраспинальное, внутриглазное, забрюшинное, внутрисуставное или перикардальное, внутримышечное с компартмент-синдромом, и/или кровотечение, вызывающее снижение уровня гемоглобина на 1,24 ммоль/л (20 г/л или больше) или более, или приводящее к переливанию 2 единиц или более цельной крови или эритроцитарной массы.); кровотечение в месте операции, требующее повторного вмешательства (открытого, артроскопического, эндоваскулярного), или гемартроз достаточных размеров, чтобы препятствовать реабилитации из-за задержки мобилизации или заживления раны, что привело к длительной госпитализации или инфицированию раны.

Малым считали эпизоды кровотечений, которые не соответствовали критериям большого кровотечения, однако являлись поводом для госпитализации и проведения медикаментозного или хирургического гемостаза, а также изменения антитромботической терапии, включая прерывание или отмену соответствующих препаратов.

Для оценки результатов основного этапа исследования применялись следующие критерии:

– на госпитальном этапе: эпизод большого или малого кровотечения; необходимость выполнения экстренного хирургического гемостаза; большие кардиальные осложнения (смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения – ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака); оценка степени ишемии оперированной нижней конечности по данным ЛПИ; большие ампутации.

– при повторных визитах оценивались: большие сердечно-сосудистые осложнения (смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения – ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака); оценка степени ишемии оперированной нижней конечности по данным ЛПИ; большие ампутации.

2.3. Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании

Средний возраст пациентов составлял $67,4 \pm 10,15$ лет, Рисунок 2.

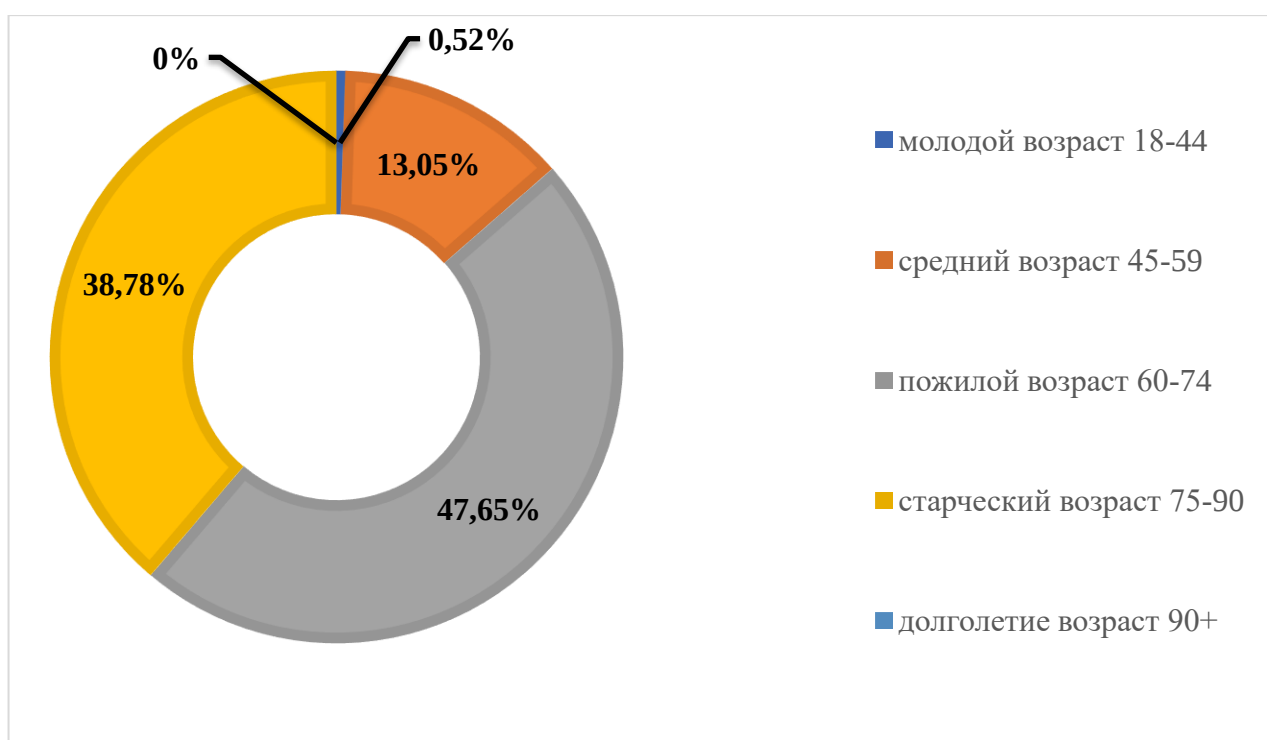


Рисунок 2 – Распределение пациентов по возрасту (I этап)

Преобладали пациенты пожилого и старческого возраста, которые составляли 47,65 и 38,78% соответственно, от общего числа исследуемых. В исследуемой группе не было пациентов старше 90 лет.

Следует подчеркнуть, что пациенты имели отягощённый коморбидный фон. Более чем у 80% пациентов наблюдалась гипертоническая болезнь, у половины пациентов диагностирован сахарный диабет 2 типа, более 60% – страдали ишемической болезнью сердца. Практически 30% пациентов имели в анамнезе сочетанное атеросклеротическое поражение других артериальных бассейнов, нарушение функции почек (ХБП) и хроническую обструктивную болезнь лёгких (ХОБЛ), Таблица 1.

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов (I этап)

<i>Показатель</i>	<i>n = 766 (100%)</i>
Пол:	
Мужской пол (n, %)	556 (72,58)
Женский пол (n, %)	210 (27,42)
Сроки пребывания в стационаре, дней	14±5,7 [5; 44]
Средний возраст, лет (M±σ)	67,4±10,15
Табакокурение (n, %)	261 (34,07)
Гиперхолестеринемия (n, %)	296 (38,64)
Артериальная гипертензия (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 ≤ 18,4 кг/м ² (n, %)	23 (3,00)
ИМТ 18,5–24,9 кг/м ² (n, %)	290 (37,86)
ИМТ 25–29,9 кг/м ² (n, %)	123 (16,05)
ИМТ 30–34,9 кг/м ² (n, %)	192 (25,06)
ИМТ 35–39,9 кг/м ² (n, %)	84 (10,96)
ИМТ ≥40,0 кг/м ² (n, %)	54 (7,07)
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)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей (n, %)	92 (12,01)
Анемия (n, %)	243 (31,72)
Злокачественные новообразования (n, %)	52 (6,78)
<i>Примечание</i> – ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; атеросклероз брахиоцефальных артерий – симптомный и бессимптомный стеноз более 50%	

По данным лабораторных исследований отмечается повышение уровня общего холестерина выше 5 ммоль/л, что выходит за границы рекомендуемых норм для данной когорты пациентов, имеющих высокий риск развития сердечно – сосудистых осложнений, а также уровня гликированного гемоглобина и креатинина плазмы крови, Таблица 2.

Таблица 2 – Результаты лабораторных исследований (I этап)

<i>Показатель</i>	<i>n = 766 (95%-й ДИ)</i>
Общий холестерин, ммоль/л; М [Q1; Q2]	5,75 [5,4–5,9]
ЛПВП, ммоль/л; М [Q1; Q2]	1,17 [1,0–1,4]
ЛПНП, ммоль/л; М [Q1; Q2]	3,8 [3,1–4,1]
Триглицериды, ммоль/л; М [Q1; Q2]	1,8 [1,65–2,1]
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л; М [Q1; Q2]	6,4 [6,2–6,7]
Гликированный гемоглобин, %; М [Q1; Q2]	7,2 [6,8–7,5]
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л; М [Q1; Q2]	102,5 [100,32–103,35]
Протромбиновое время сек; М [Q1; Q2]	11,7 [10,1–12,8]
АЧТВ сек; М [Q1; Q2]	36,8 [30,9 – 39,7]
Фибриноген г/л; М [Q1; Q2]	6,3 [3,4 – 7,5]
<i>Примечание</i> – ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время	

У большинства пациентов наблюдалось многоуровневое поражение с вовлечением двух и более артериальных сегментов 279 (36,4%). Поражение бедренно-подколенного сегмента было у 278 (36,3%) пациентов, тиббиального сегмента – у 139 (18,2%) пациентов, аорто-подвздошного сегмента у 70 (9,1%) пациентов.

Распределение пациентов в зависимости от уровня поражения сосудистого русла по данным дуплексного ультразвукового исследования, МСКТ – ангиографии и прямой ангиографии, представлено в Таблице 3.

Таблица 3 – Уровень поражения сосудистого русла (I этап)

<i>Уровень поражения</i>	<i>n = 766 (100%)</i>
Аорто-подвздошный сегмент, n (%)	70 (9,1)
Бедренно-подколенный сегмент, n (%)	278 (36,3)
Тиббиальный сегмент, n (%)	139 (18,2)
Многоуровневое поражение, n (%)	279 (36,4)

Наибольшее предпочтение отдавалось эндоваскулярному методу реваскуляризации, при этом у 18,3% пациентов вмешательство завершалось имплантацией

стента. В целом, тактикой выбора в инфраингвинальной зоне поражения была баллонная ангиопластика.

Завершение операции имплантацией стента выполнялась в случае наличия протяжённых диссекций, лимитирующих кровотоки. Ввиду многоуровневого поражения артериального русла, 192 (25%) пациентам были выполнены гибридные операции, которые включали в себя сочетание баллонной ангиопластики с возможным стентированием и эндартерэктомии, либо шунтирования при помощи аутовенозного кондуита или синтетического протеза.

При выполнении эндоваскулярных операций, гемостаз с применением механических ушивающих устройств осуществлялся у 16% пациентов из этой группы. Основное количество эндоваскулярных и гибридных операций (59,39%) выполнялись феморальным доступом. У 47,25% пациентов отмечался массивный кальциноз сосудистой стенки. Средняя продолжительность хирургического вмешательства при гибридных операциях составила $262,3 \pm 85,8$ мин., тогда как при эндоваскулярных – $112,7 \pm 62,9$ мин, Таблица 4.

Таблица 4 – Характеристика выполненных оперативных вмешательств (I этап)

<i>Показатель</i>	<i>n = 766 (100%)</i>
Эндоваскулярное вмешательство, n (%)	400 (52,2)
– баллонная ангиопластика	260 (33,9)
– баллонная ангиопластика со стентированием	140 (18,3)
Открытое вмешательство, n (%)	174 (22,7)
– бифуркационное аортобедренное шунтирование	12 (1,6)
– эндартерэктомия, тромбэктомия	83 (10,9)
– бедренно-подколенное шунтирование аутовенозным кондуитом	49 (6,4)
– бедренно-подколенное шунтирование синтетическим протезом	30 (4)
Гибридное вмешательство, n (%)	192 (25,06)
– эндартерэктомия, баллонная ангиопластика	69 (9,01)
– эндартерэктомия, баллонная ангиопластика, стентирование	36 (4,69)
– эндартерэктомия, шунтирование аутовенозным протезом, баллонная ангиопластика	49 (6,39)
– эндартерэктомия, шунтирование синтетическим протезом, баллонная ангиопластика	38 (4,97)
Вид гемостаза, n (%)	
– хирургическое ушивание раны	366 (47,78)
– ушивающее устройство	123 (16,06)
– мануальный гемостаз	277 (36,16)
Доступ при эндоваскулярных вмешательствах (включая гибридные), n (%)	592 (77,28)
– феморальный	455 (59,39)
– радиальный	35 (4,56)
– брахиальный	102 (13,31)

Продолжение таблицы 4

Показатель	n = 766 (100%)
Кальциноз артерий, n (%)	362 (47,25)
Средняя продолжительность операции, мин.	
– эндоваскулярная	112,7±62,9 мин
– открытая	148,6±82,4 мин
– гибридная	262,3±85,8 мин

Антикоагулянтные препараты применялись в основном при наличии нарушений ритма сердца. Самым распространённым антикоагулянтным препаратом был Варфарин, а также прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) – Ривароксабан в дозировке 20 мг однократно и 2,5 мг 2 раза в сутки, Апиксабан 5 мг 2 раза в сутки либо Дабигатрана этексилат 110 мг 2 раза в сутки.

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) на I этапе исследования была назначена 338 (44,13%) пациентам. Комбинация препаратов Ацетилсалициловой кислоты и пероральных антикоагулянтов – 283 (36,95%) пациентам, Таблица 5.

Таблица 5 – Антитромботическая терапия (I этап)

Антитромботическая терапия	n = 766 (100%)
Варфарин, n (%)	62 (8,09)
Ацетилсалициловая кислота + Варфарин, n (%)	50 (6,53)
Ацетилсалициловая кислота + Клопидогрел, n (%)	338 (44,13)
Ацетилсалициловая кислота + ПОАК, n (%)	283 (36,95)
Тройная антитромботическая терапия, n (%)	33 (4,30)
– Ацетилсалициловая кислота + Клопидогрел + Ривароксабан	17 (2,21)
– Ацетилсалициловая кислота + Клопидогрел + Апиксабан	10 (1,31)
– Ацетилсалициловая кислота + Клопидогрел + Дабигатрана этексилат	6 (0,78)
Примечание – ПОАК – пероральные антикоагулянты	

Тройная АТТ включала в себя два антитромбоцитарных препарата в комбинации с одним из пероральных антикоагулянтов.

Выполненный ретроспективный анализ позволил выявить наиболее частые причины кровотечений. Была изучена их взаимосвязь с сопутствующими заболеваниями, особенностями выполненного оперативного пособия, коморбидного фона

пациента и принимаемой АТТ. Полученные данные легли в основу мер профилактики кровотечений, которые были разработаны с учетом каждого выявленного значимого фактора риска.

Предложенные индивидуальные меры профилактики применялись в рамках предоперационной подготовки на II этапе исследования, в который были включены 114 пациентов, оперированных по поводу ХИУПК, имеющих один или несколько значимых факторов риска развития кровотечений, Таблица 6.

Таблица 6 – Клинико-демографическая характеристика пациентов (II этап)

<i>Показатель</i>	<i>n = 114 (100%)</i>
Пол:	
Мужской пол (n, %)	78 (68,42)
Женский пол (n, %)	36 (31,58)
Сроки пребывания в стационаре, дней ($M \pm \sigma$)	12,9 $\pm$ 5,7
Средний возраст, лет ($M \pm \sigma$)	62,12 $\pm$ 9,45
Табакокурение (n, %)	36 (31,57)
Гиперхолестеринемия (n, %)	47 (41,22)
Артериальная гипертензия (n, %)	98 (85,96)
Фибрилляция предсердий (n, %)	22 (19,29)
ИБС, стенокардия напряжения II–IV ФК (n, %)	81 (71,05)
Сахарный диабет 2-го типа (n, %)	62 (54,38)
ИМТ $\leq 18,4$ кг/м ² (n, %)	4 (3,50)
ИМТ 18,5–24,9 кг/м ² (n, %)	33 (28,95)
ИМТ 25–29,9 кг/м ² (n, %)	24 (21,06)
ИМТ 30–34,9 кг/м ² (n, %)	30 (26,32)
ИМТ 35–39,9 кг/м ² (n, %)	14 (12,28)
ИМТ $\geq 40,0$ кг/м ² (n, %)	9 (7,89)
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (n, %)	11 (9,64)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий (n, %)	32 (28,07)
Хроническая болезнь почек, СКФ < 60 мл/мин (n, %)	36 (31,57)
Хроническая болезнь печени (n, %)	5 (4,38)
Хроническая обструктивная болезнь легких (n, %)	29 (25,43)
Коагулопатия (n, %)	7 (6,14)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей (n, %)	14 (12,28)

Продолжение таблицы 6

Показатель	n = 114 (100%)
Анемия (n, %)	41 (35,96)
Злокачественные новообразования (n, %)	8 (7,01)
<i>Примечание</i> – ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, Атеросклероз брахиоцефальных артерий – симптомный и бессимптомный стеноз более 50%	

Клинико-демографические показатели пациентов на втором этапе исследования были схожи по частоте встречаемости с пациентами, исследуемыми на I этапе.

Средний срок пребывания пациентов в стационаре составил на данном этапе $12,9 \pm 5,7$ суток. У 41,22% пациентов отмечалось наличие гиперхолестеринемии. Более чем у 70% пациентов была выявлена ишемическая болезнь сердца со стенокардией напряжения различного функционального класса. У половины включенных пациентов был диагностирован сахарного диабета 2-го типа, а у трети – хроническая болезнь почек (31,57%).

Возрастное распределение пациентов на II этапе исследования также было схожим с I этапом – более 40% пациентов были пожилого возраста, Рисунок 3.

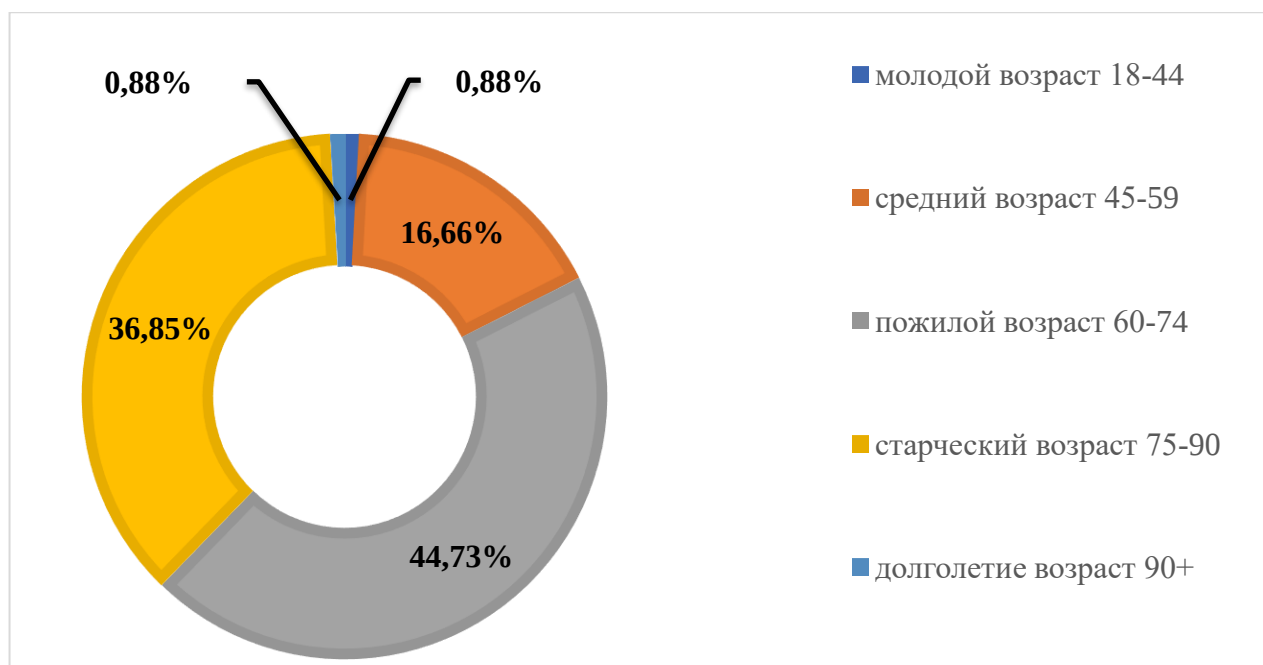


Рисунок 3 – Распределение пациентов по возрасту (II этап)

Так же, как и на I этапе, наблюдалось повышение значений уровня общего холестерина, гликированного гемоглобина и креатинина плазмы крови, Таблица 7.

Таблица 7 – Результаты лабораторных исследований (II этап)

<i>Показатель</i>	<i>n = 114 (95%-й ДИ)</i>
Общий холестерин, ммоль/л; М [Q1; Q2]	6,02 [5,5–6,1]
ЛПВП, ммоль/л; М [Q1; Q2]	1,10 [1,09–1,32]
ЛПНП, ммоль/л; М [Q1; Q2]	4,1 [3,3–4,4]
Триглицериды, ммоль/л; М [Q1; Q2]	1,64 [1,42–2,3]
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л; М [Q1; Q2]	6,8 [6,3–6,9]
Гликированный гемоглобин, %; М [Q1; Q2]	7,1 [6,75–7,4]
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л; М [Q1; Q2]	103,62 [101,28–104,72]
Протромбиновое время сек; М [Q1; Q2]	11,32 [10,32–13,1]
АЧТВ сек; М [Q1; Q2]	36,2 [31,2–39,3]
Фибриноген г/л; М [Q1; Q2]	6,42 [3,28–7,23]

Распределение пациентов по уровню поражения сосудистого русла на II этапе представлено в Таблице 8.

Таблица 8 – Уровень поражения сосудистого русла (II этап)

<i>Уровень поражения</i>	<i>n = 114 (100%)</i>
Аорто-подвздошный сегмент, n (%)	9 (7,89)
Бедренно-подколенный сегмент, n (%)	32 (28,07)
Тиббиальный сегмент, n (%)	24 (21,06)
Многоуровневое поражение, n (%)	49 (42,98)

Отмечается рост числа пациентов с многоуровневым поражением сосудистого русла – 42,98%, а также поражением тиббиального сегмента – 21,06%. При этом количество открытых реконструктивных вмешательств, а также применение синтетических протезов в качестве кондуита для шунтирующих операций, было значительно ниже, по сравнению с I этапом, Таблица 9.

Во время выполнения шунтирующих операций, преимущественно использовалась аутовена, а во время эндоваскулярных вмешательств, чаще применялись механические ушивающие устройства.

Таблица 9 – Характеристика выполненных оперативных вмешательств (II этап)

<i>Показатель</i>	<i>n = 114 (100%)</i>
Эндоваскулярное вмешательство, n (%)	75 (65,78)
– баллонная ангиопластика	47 (41,22)
– баллонная ангиопластика со стентированием	28 (24,56)
Открытое вмешательство, n (%)	17 (14,91)
– бифуркационное аортобедренное шунтирование	2 (1,75)
– эндартерэктомия, тромбэктомия	9 (7,90)
– бедренно-подколенное шунтирование аутовенозным кондуитом	4 (3,51)
– бедренно-подколенное шунтирование синтетическим протезом	2 (1,75)
Гибридное вмешательство, n (%)	22 (19,31)
– эндартерэктомия, баллонная ангиопластика	7 (6,14)
– эндартерэктомия, баллонная ангиопластика, стентирование	3 (2,64)
– эндартерэктомия, шунтирование аутовенозным кондуитом, баллонная ангиопластика	9 (7,89)
– эндартерэктомия, шунтирование синтетическим протезом, баллонная ангиопластика	3 (2,64)
Вид гемостаза, n (%)	
– хирургическое ушивание раны	39 (34,21)
– ушивающее устройство	49 (42,98)
– мануальный гемостаз	26 (22,81)
Доступ при эндоваскулярных вмешательствах (включая гибридные), n (%)	97 (85,08)
– феморальный	67 (58,77)
– радиальный	8 (7,02)
– брахиальный	22 (19,29)
Кальциноз артерий, n (%)	69 (60,52)
Средняя продолжительность операции, мин.	
– эндоваскулярная	118,4±54,3 мин
– открытая	138,5±72,7 мин
– гибридная	245,2±67,4 мин

Тройную АТТ на данном этапе исследования принимали 29 (25,44%) пациентов, при этом следует отметить, что среди этих пациентов значительно сократилось количество принимавших Варфарина в монотерапии, а также в комбинации с антиагрегантными препаратами. Чаще всего у пациентов наблюдалась комбинация препаратов Ацетилсалициловой кислоты в сочетании с прямыми пероральными антикоагулянтами – 44 (38,59%) наблюдения, Таблица 10.

В целом, группы пациентов, участвовавших в обоих этапах исследования, достоверно не различались по распространенности сопутствующих заболеваний, а также степени поражения сосудистого русла. В то же время следует отметить, что на II этапе чаще применялась эндоваскулярная методика реваскуляризации и предпочтительным методом гемостаза были ушивающие устройства. Кроме того, значительно снизилось количество пациентов, принимающих Варфарин, в пользу

ПОАК, при этом количество пациентов принимавших тройную антитромботическую терапию, ввиду наличия нарушений ритма сердца, на данном этапе было больше, по сравнению с I этапом.

Таблица 10 – Анти тромботическая терапия (II этап)

<i>Анти тромботическая терапия</i>	<i>n = 114 (100%)</i>
Варфарин, n (%)	2 (1,76)
Препараты Ацетилсалициловой кислоты + Варфарин, n (%)	2 (1,76)
Ацетилсалициловая кислота + Клопидогрел, n (%)	37 (32,45)
Препараты Ацетилсалициловой кислоты + ПОАК, n (%)	44 (38,59)
Тройная анти тромботическая терапия, n (%)	29 (25,44)
– Ацетилсалициловая кислота + Клопидогрел + Ривароксабан	15 (13,16)
– Ацетилсалициловая кислота + Клопидогрел + Апиксабан	9 (7,89)
– Ацетилсалициловая кислота + Клопидогрел + Дабигатрана этексилат	5 (4,39)

2.4. Методы обследования и лечения

Лабораторные методы. Клинический анализ крови, кислотно-щелочного состояния, биохимическая оценка показателей липидного, углеводного обмена и гемостаза, проводились всем пациентам при поступлении в стационар и на каждом последующем этапе наблюдения, согласно протоколу исследования на анализаторах Coulter LH 500 («Beckman Coulter», США), Olympus AU400 («Beckman Coulter», США) и SA-600 («Sysmex», Япония).

Электрокардиография выполнялась по стандартной методике всем пациентам и заключалась в регистрации в 12 грудных отведениях (три стандартных, три усиленных и шесть грудных отведений I, II, III, aVL, aVR, aVF, V1-V6). ЭКГ регистрировалась в положении пациента лежа на спине, после 10–15 минутного отдыха. В каждом отведении регистрировалось не менее 4 сердечных циклов, при скорости движения бумаги 25 или 50 мм/сек. Оценивалась степень гипертрофии камер сердца, нарушения сердечного ритма, анализ сегмента ST и зубца Т в левых грудных отведениях.

Трансторакальная эхокардиография проводилась всем пациентам перед операцией на аппарате «Vivid 3 Pro» («General Electric», США), фазированным секторным датчиком 1,5–3,6 МГц по стандартной методике, при поступлении больного в стационар с целью оценки морфологических и функциональных параметров сердца. Производилась оценка линейных размеров левых и правых камер сердца, ударного объема, фракции выброса левого желудочка, толщина стенок ЛЖ и ПЖ. Глобальная сократимость миокарда левого желудочка определялась по методике, предложенной Симпсоном [141].

Рентгенография органов грудной клетки проводилась всем пациентам на аппарате «Siregraph CF» («Siemens», Германия) по стандартной общепринятой методике, в двух проекциях, при поступлении в стационар, с целью исключения или подтверждения очагово-инфильтративных изменений в легких.

Ультразвуковое дуплексное сканирование артерий и вен выполнялось с помощью цветного дуплексного сканирования на ультразвуковой системе экспертного класса «VIVID iq 7» (фирмы «General Electric», США) при поступлении пациента в стационар, в качестве скринингового метода диагностики атеросклероза различных артериальных бассейнов, а также непосредственно и через сутки после операции, при выписке пациента из стационара, а также при повторных визитах. Учитывались такие параметры как: расположение сосуда, характер поражения сосудистой стенки и просвета – наличие стеноза и оценка процента сужения, наличие окклюзии и её протяжённость. Проводилась оценка линейной скорости кровотока, и его характер: магистральный, ослабленный, коллатеральный. Кроме того, исследование проводилось при возникновении геморрагических осложнений.

Лодыжечно-плечевой индекс оценивался для объективной оценки степени ишемии нижних конечностей с применением стандартного механического тонометра, фонендоскопа и ультразвукового линейного датчика на аппарате экспертного класса «VIVID iq 7» (фирмы «General Electric», США) в режиме постоянного волнового Доплера при поступлении пациента в стационар, в первые сутки после операции, при выписке пациента и при повторных визитах, для оценки степени ишемии нижней конечности.

Прямая ангиография выполнялась с целью визуализации сосудистого русла на дооперационном этапе у пациентов, которым не представлялось возможным выполнить КТ-ангиографию, а также непосредственно во время эндоваскулярного вмешательства и оценки результатов открытой реконструкции. Исследование выполняли на аппарате экспертного класса «INNOVA 3100» и «INNOVA IGS 520» фирмы «General Electric» (США). Для исследования использовались водорастворимые, йодсодержащие, неионные, изо- и низкоосмолярные контрастные вещества («Омнипак 350», «Визипак 320», «Ультравист»). Применялся весь спектр диагностических катетеров для периферических интервенций.

Мультиспиральная компьютерная томоангиография проводилась с целью более точной визуализации сосудистого русла и протяженности поражения при поступлении пациента в стационар, а также при повторных визитах, когда у пациента наблюдалось прогрессирование ишемии нижних конечностей и решался вопрос о возможной повторной реваскуляризации. Исследование выполнялось на аппарате экспертного уровня Siemens SOMATOM Perspective (128 срезов) с применением низкоосмолярных контрастных веществ («Омнипак 350», «Визипак 320», «Ультравист») введённых через кубитальный либо подключичный катетер. Оценка изображений проводилась в режиме 3D реконструкции, а также на многочисленных срезах.

Хирургическое лечение. В ходе выполнения хирургического пособия у всех пациентов, придерживались стандартных требований, направленных на предупреждение осложнений инфекционного характера и предотвращение геморрагических осложнений. Применялись методы регионарной, проводниковой, спинальной, тотальной ингаляционной и внутривенной анестезии. Открытые хирургические вмешательства были выполнены с применением как общехирургического, так и специализированного инструментария. При работе непосредственно с кровеносными сосудами и окружающими их тканями применялись атравматичные хирургические инструменты. Наложение сосудистых анастомозов выполнялось с применением микрохирургических инструментов, шовным материалом из полипропилена и атравматичными иглами. Протезирование магистральных артерий выполнялось с применением искусственных синтетических протезов из политетрафторэтилена

либо вязаных синтетических протезов из дакрона (полиэстера) с антибактериальной и коллагеновой пропиткой. Материалом выбора аутовенозного материала являлась большая подкожная вена, малая подкожная вена и их притоки с предоперационной оценкой их проходимости и пригодности методом ультразвуковой визуализации. Контроль зоны сосудистой реконструкции всегда сопровождался оставлением в зоне сосудистой реконструкции активного дренажа ниже паховой связки и пассивным дренажом при вмешательстве в забрюшинном пространстве.

Под гибридной реконструкцией понималось вмешательство в условиях одной операционной и одного анестезиологического пособия. Во всех случаях при гибридном вмешательстве выполнялся гемостаз методом наложения сосудистого шва в зоне реконструкции. В случае установки контрольного диагностического катетера трансрадиальным либо брахиальным методом выполнялся мануальный гемостаз места пункции, при установке контралатерального феморального доступа применялись, как мануальный, так и механические методы гемостаза.

Эндоваскулярные вмешательства включали в себя механическую реканализацию, баллонную ангиопластику и стентирование, в зависимости от вида и уровня поражений артериального русла. На подвздошных артериях преимущественно выполнялось стентирование. Предпочтительным методом реваскуляризации ниже уровня общей бедренной артерии была баллонная ангиопластика. Имплантация стента после баллонной ангиопластики выполнялась только в случае наличия выраженных диссекций, лимитирующих кровотоки. Если эндоваскулярное вмешательство выполнялось как самостоятельный этап, то его проводили под местной анестезией, если как один из этапов гибридного вмешательства – под эндотрахеальным наркозом, либо проводниковой, спинальной, внутривенной анестезией. Операции выполнялись на аппарате экспертного класса «INNOVA 3100» и «INNOVA IGS 520» фирмы «General Electric» (США). Использовались водорастворимые, йодсодержащие, неионные, изо- или низкоосмолярные контрастные вещества («Омнипак 350», «Визипак 320», «Ультравист»).

Артериальный доступ планировался в зависимости от поражённого сегмента. Применялись контралатеральный, антеградный и ретроградный доступы.

Основные этапы эндоваскулярного вмешательства выполнялись по общепринятой методике. Под местной анестезией производился артериальный доступ. По стандартному проводнику диаметром 0,035 или 0,038 дюймов устанавливался интродьюсер диаметром 5F, 6F либо 7F. Далее выполнялась селективная ангиография артерий нижних конечностей.

Следующим этапом выполнялось уточнение анатомии поражения, путём введения внутриаартериально контрастного вещества и введения гепарина натрия 5000 ЕД. В случае отсутствия окклюзирующего поражения в дистальный сегмент пораженного сосуда заводится 0,035 гидрофильный проводник (Merit Laureate, Terumo Radiofocus), различной степени жесткости и поддержки. Далее выполняется баллонная ангиопластика баллонным катетером Armada 35, Mustang, Coyote (Abbot Vasculare, Boston Scientific США) с последующей контрольной ангиографией. В случае отсутствия кровотока-лимитирующей диссекции процедура завешается. При выявлении окклюзии в бедренном сегменте выполнялась реканализация окклюзированного участка гидрофильным 0,035 проводником при поддержке баллонного катетера, возможен вариант интралюминарного прохождения проводника либо петлевая реканализация путем создания субинтимальной диссекции с последующим «выходом» в истинный просвет ниже окклюзии. При возникновении затруднений выведения инструментария в истинный просвет могут использоваться проводники Astat 0.018 30 (ASAHI) либо устройство для возвращения в истинный просвет OUTBACK LTD (CORDIS, США).

Далее, после подготовки пораженного бедренно-тибиального сегмента баллонным катетером, совпадающим по диаметру с диаметром артерии, возможно применение различных баллонов, выделяющих лекарственное вещество, к примеру, Ranger (Boston Scientific, США).

В случае выявления кровотока-лимитирующей диссекции на контрольной ангиографии необходимо прибегнуть к имплантации периферического стента. В случае необходимости имплантации стента бедренно-подколенного сегмента выбор падает на нитиновые саморасширяемые стенты INNOVA (Boston Scientific,

США), SUPERA (Abbot Vasculare, США), также выбор может пасть на стент EverFlex (Medtronic).

Если необходима имплантация стента в подвздошном сегменте стоит сделать выбор в сторону баллонорасширяемых стентов, так как они обладают большей радиальной силой, что уменьшит риск рекойла – OMNILINK ELITE (Abbot Vasculare, США), либо VISI-PRO (MEDTRONIC). Также можно рассмотреть саморасширяемые стенты, например, WALLSTENT (Boston Scientific, США).

При выявлении окклюзирующе-стенотического поражения на уровне голени и стопы необходимо воспользоваться периферическими проводниками 0.014–0.018 COMMAND, COMMAND ES (AbbottVascular, США) либо 0.018 V–18 (Boston Scientific, США), и при поддержке баллонных катетеров ARMADA 14, 18 (AbbottVascular, США) выполнить прохождение пораженных участков по методикам, описанным выше. При необходимости пункции артерий стопы можно воспользоваться комплектом для транспедальной пункции Pedal Access Kits (MERIT PAK).

В случае выраженного кальциноза сосудистого русла возможно применение системы Jetstream (Boston Scientific, США) для атерэктомии.

В случае выполнения трансфemorального доступа, интродьюсер удалялся сразу после окончания вмешательства. Гемостаз выполнялся мануальным способом с последующим наложением на область пункции давящей повязки либо применением механических ушивающих устройств (Per Close Proglide, фирмы «Abbott Vascular» – США, AngioSeal VIP «Terumo» – Япония; «EXOSEAL», Cordis – США).

2.5. Статистический анализ полученных результатов

Статистический анализ выполнялся при помощи программы SPSS v.23.0.0.0 (IBM, США). Применялись методы вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M), среднего квадратического отклонения (δ), средней ошибки средней арифметической (m). Качественные признаки описывали простым указанием количества и доли в процентах по каждому показателю. Проверка нормальности распределения количественных признаков выполнялась с использованием критерия Шапиро – Уилка. Если закон распределения измеряемых величин

было нормальным, использовали t-критерий Стьюдента. Для признаков, не отвечающих требованиям нормального распределения, применялся непараметрический тест Манна – Уитни (U-тест). Сопоставление групп по изучаемым параметрам проводили, используя критерии: U-критерий Манна – Уитни, точный Фишера, критерий Вальда – Вольфовица. Для анализа сопряженности применялся критерий χ^2 Пирсона, для оценки достоверности различий между двумя группами – t-критерий, а для множественного сравнения использовались F-критерий и критерий Ньюмена – Кейлса. Сравнительный анализ показателей выживаемости проводили с помощью теста Гехана – Вилкоксона, с учетом времени наступления неблагоприятного исхода. Статистически достоверными считали различия при величине $p < 0,05$. Для выявления факторов риска, применяли метод многофакторной линейной регрессии, основываясь показателями относительного и абсолютного риска осложнений, отношения шансов.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

3.1. Ретроспективный этап исследования

Анализированы истории болезни и амбулаторные карты 766 пациентов, которым было выполнено оперативное вмешательство по поводу ХИУПК.

По результатам проведенного анализа выявлено, что у 44 (5,74%) из 766 оперированных пациентов развился эпизод большого кровотечения, а у 272 (35,5%) пациентов развился эпизод малого кровотечения в соответствии с определением Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Hemostasis – ISTH) [181]. Чаще всего у пациентов наблюдались желудочно-кишечные кровотечения (31,8%), кровотечения из послеоперационной раны, забрюшинная гематома и пульсирующая гематома в месте пункции артерии – по 7 (15,9%) эпизодов, макрогематурия – 6 (13,7%) наблюдений, геморрагический инсульт – 3 (6,8%) наблюдения, Рисунок 4.

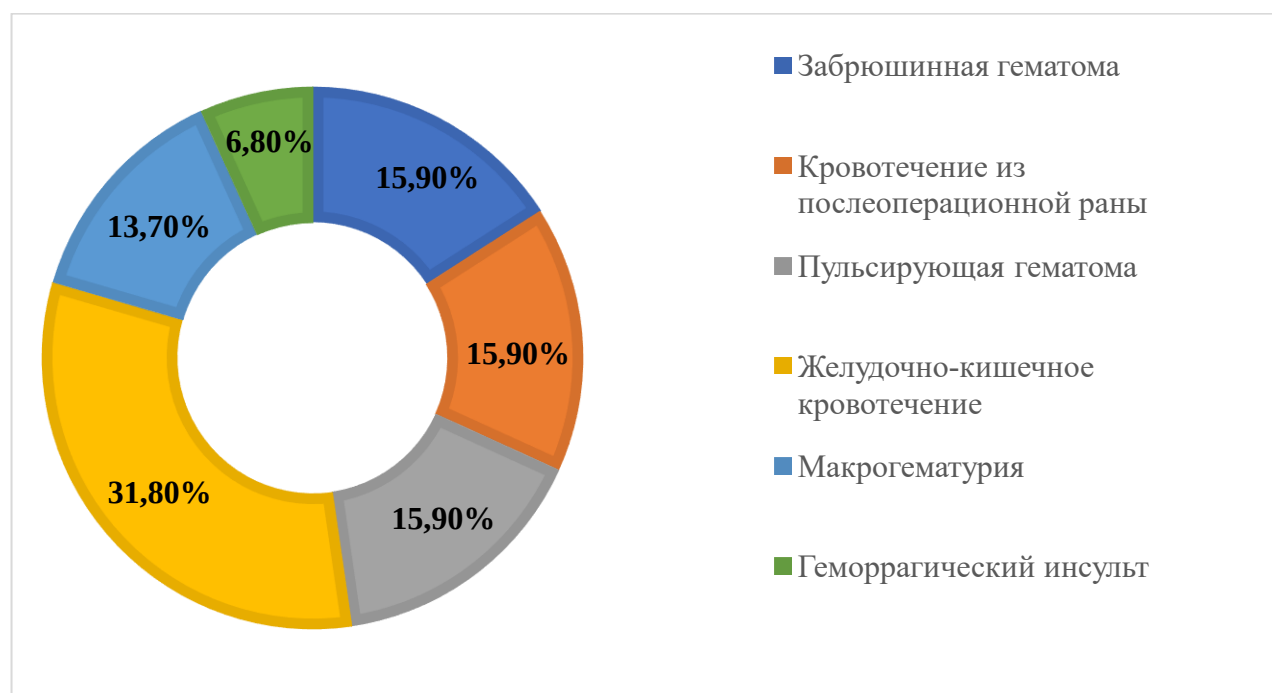


Рисунок 4 – Структура кровотечений (I этап)

Кроме того, изучались клинико-демографические характеристики, данные инструментальных методов исследования, схемы медикаментозной терапии, технические особенности выполняемых операций, с целью выявления факторов, ассоциированных с высоким риском развития кровотечений, Таблица 11.

Таблица 11 – Факторы риска кровотечений

Фактор риска		Кровотечение, n = 44 (5,74%)		
		n (%)	ОШ (95%-й ДИ)	p
Пол	м	29 (3,78)	0,74 (0,864–6,277)	0,637
	ж	15 (1,95)	1,35 (0,624–0,953)	0,032
Индекс массы тела >25		22 (2,87)	1,55 (0,191–12,888)	0,462
Табакокурение		32 (4,17)	1,67 (0,354–16,243)	0,065
Гиперхолестеринемия		24 (3,13)	2,04 (0,453–14,324)	0,073
Сахарный диабет		11 (1,43)	1,42 (3,254–9,136)	0,435
Сердечная недостаточность		7 (0,91)	0,99 (0,119–8,326)	0,988
Ишемическая болезнь сердца		29 (3,78)	2,00 (0,253–15,932)	0,262
Фибрилляция предсердий		18 (2,34)	3,95 (2,542–19,734)	0,018
Гипертоническая болезнь		44 (5,74)	1,08 (0,131–8,982)	0,320
Хроническая болезнь почек		38 (4,96)	1,23 (3,231–17,536)	0,014
Хроническая болезнь печени		3 (0,39)	1,47 (4,526–18,437)	0,004
Коагулопатия		6 (0,78)	2,7 (0,344–21,121)	0,087
Исходная анемия		7 (0,91)	2,34 (2,326–14,746)	0,043
Злокачественные новообразования		2 (0,26)	1,75 (3,264–12,436)	0,236
Эндоваскулярное вмешательство плечевым и бедренным доступом		25 (3,26)	0,09 (5,753–24,743)	0,000
Открытое вмешательство		4 (0,52)	8,32 (0,547–27,938)	0,617
Гибридное вмешательство		15 (1,95)	12,89 (5,436–32,243)	0,000
Антеградный доступ		7 (0,91)	36,2 (13,627–97,252)	0,000
Выраженный кальциноз сосудистой стенки		24 (54,54)	2,37 (7,243–31,436)	0,023
Длительность хирургического вмешательства > 115 мин		43 (97,72)	5,78 (5,725–24,745)	0,001

В ходе бинарной логистической регрессии были выявлены наиболее значимые факторы риска кровотечений:

– антеградный бедренный доступ, используемый при эндоваскулярном вмешательстве (ОШ 36,2, 95%-й ДИ 13,627–97,252, $p = 0,000$);

– гибридное хирургическое вмешательство (ОШ 26,7, 95%-й ДИ 10,242–69,099, $p = 0,000$);

– тройная антитромботическая терапия, независимо от комбинаций (ОШ 15,8, 95%-й ДИ 7,017–35,437, $p = 0,001$);

- длительность хирургического вмешательства более 115 мин (ОШ 19,4, 95%-й ДИ 8,754–43,102, $p = 0,001$);
- хроническая болезнь почек (ОШ 1,47, 95%-й ДИ 4,526–18,437, $p = 0,014$);
- исходная анемия (ОШ 2,34, 95%-й ДИ 2,326–14,746, $p = 0,043$), Таблица 12.

Таблица 12 – Наиболее значимые факторы риска кровотечений

Фактор риска	Кровотечение, $n = 44$		
	n (%)	ОШ (95%-й ДИ)	P
Антеградный бедренный доступ при эндоваскулярном вмешательстве	7 (0,91)	36,2 (13,627–97,252)	< 0,001
Гибридное вмешательство	15 (34,09)	26,7 (10,242–69,099)	< 0,001
Тройная антитромботическая терапия	9 (20,45)	15,8 (7,017–35,437)	< 0,001
Длительность хирургического вмешательства более 115 мин.	43 (97,72)	19,4 (8,754–43,102)	< 0,001
Хроническая болезнь почек	38 (4,96)	1,47 (4,526–18,437)	0,014
Исходная анемия	7 (0,91)	2,34 (2,326–14,746)	0,043

Ретроспективно на данном этапе исследования, путем сопоставления полученных баллов с эпизодом возникшего кровотечения, у всех пациентов была проведена оценка риска возникновения кровотечений в соответствии с действующими шкалами оценки риска геморрагических осложнений – ISTH, REACH, HAS-BLED, PRECISE-DAPT и CRUSADE. Все 5 шкал сопоставлялись у каждого конкретного пациента, Таблица 13.

Таблица 13 – Валидность изучаемых шкал оценки риска геморрагических осложнений

Шкала оценки	Пациенты ($n = 766$)	
	ОШ (95%-й ДИ)	p
ISTH	0,89 (0,115–7,593)	$p = 0,949$
REACH	0,55 (0,061–5,038)	$p = 0,374$
HAS-BLED	1,12 (0,136–9,209)	$p = 0,871$
PRECISE-DAPT	2,88 (0,369–18,597)	$p = 0,073$
CRUSADE	0,48 (0,051–4,536)	$p = 0,454$

Согласно полученным данным, в периоперационном периоде у пациентов с ХИУПК ни одна из шкал не продемонстрировала свою эффективность в оценке риска кровотечений.

Выявленные наиболее значимые факторы риска кровотечений были объединены в 3 группы: хирургические – непосредственно связанные с техническими особенностями вмешательства, медикаментозные – характеризующие комбинации применяемых антитромботических препаратов и клинические – отражающие коморбидный фон пациента. Следует отметить, что практически у каждого пациента наблюдалось сочетание двух или трех выявленных факторов риска, что позволило разработать и предложить единый комплекс мер профилактики кровотечений, которые отражены в Таблице 14.

Таблица 14 – Меры профилактики кровотечений и связанных с ними осложнений у больных ХИУПК

Планирование хирургического вмешательства:

- применение монополярной и биполярной диатермокоагуляции в рутинной практике при выделении анатомических структур и хирургическом гемостазе;
- контроль гемостаза зоны реконструкции и операционной раны при достижении контролируемой умеренной гипертонии (sist АД 140–150 мм рт. ст.);
- пункция сосуда под ультразвуковой навигацией (в особенности, при антеградном доступе во время эндоваскулярного вмешательства);
- рутинное применение механических ушивающих устройств с целью достижения гемостаза во время эндоваскулярного вмешательства;
- интраоперационная нормотермия (не допускать падения температуры тела ниже 35 °С), по возможности, контроль ректальным датчиком;
- контроль показателей кислотно-основного состояния организма на предоперационном этапе, интраоперационном и послеоперационном этапах с обязательной коррекцией;
- контроль показателей коагулограммы на дооперационном этапе с последующей их коррекцией, в зависимости от уровня фибриногена – при значениях < 1,0 г/л – заместительная терапия свежезамороженной плазмой 15 мл/кг массы тела, либо криопреципитатом (из расчета 1 единица криопреципитата на каждые 5 кг массы тела) при его наличии;
- контроль уровня ионизированного Ca^{2+} с последующей его коррекцией при значении < 1,16 ммоль/л.

Медикаментозная антитромботическая терапия:

- у пациентов, которые находятся на ДАТТ, отмена ингибиторов P2Y₁₂ за 5 дней до планируемого открытого хирургического вмешательства. При наличии нарушений ритма сердца, либо выполненного коронарного стентирования в сроки менее 1 месяца – перевод на низкомолекулярные гепарины под контролем АЧТВ каждые 4 часа. Препараты ацетилсалициловой кислоты не отменять. Возобновление ДАТТ при открытом вмешательстве через 12 часов после операции и достижении стойкого гемостаза;
- у пациентов, принимающих ПОАК в комбинации с препаратами ацетилсалициловой кислоты – отмена ПОАК за 48 часов до открытого вмешательства. В день операции – перевод на низкомолекулярные гепарины, которые также продолжить в течение первых суток после операции. По окончании первых суток, при достижении стойкого гемостаза, возобновление ПОАК. Препараты ацетилсалициловой кислоты не отменять

Продолжение таблицы 14

<i>Сопутствующие заболевания:</i> – при наличии хронической анемии в анамнезе, определение уровня ферритина с последующим введением препаратов железа Fe^{3+} в максимально допустимой разовой дозе при значении ферритина у женщин ниже 10 мкг/л и ниже 20 мкг/л у мужчин; – при анемии средней или тяжелой степени, а также впервые выявленной анемии, хирургическое вмешательство целесообразно выполнять после верификации причины (выполнение ЭГДС и колоноскопии) и предоперационной коррекции анемии; – при анемии тяжелой степени (уровень гемоглобина менее 70 г/л) – инфузия двух доз эритроцитарной массы и одномоментная коррекция уровня ферритина; – при анемии средней степени – инфузия одной дозы эритроцитарной массы и одномоментная коррекция уровня ферритина; – при анемии легкой степени тяжести коррекция уровня ферритина. – при наличии анемии у пациентов с ХБП последующая её коррекция введением эритропоэтина; пациентам, находящимся на заместительной почечной терапии, обязательное проведение планового гемодиализа перед операцией. Целесообразна периоперационная инфузионная терапия, а также введение Десмопрессина (0,3 мг/кг) <i>Примечание</i> – АД – артериальное давление; ОЦК – объём циркулирующей крови; ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия; ПОАК – пероральные антикоагулянты; ЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПТВ – протромбиновое время; ХБП – хроническая болезнь почек
--

Данные методы профилактики были внедрены в качестве локальных протоколов ведения пациентов с ХИУПК в периоперационном периоде и рутинно применены у всех пациентов на II этапе исследования.

3.2. Основной этап исследования

На II этапе исследования большие кровотечения развились в 5 (4,38%) случаях из 114 пациентов, а малые – у 17 (14,91%) пациентов, Таблица 15.

Таблица 15 – Геморрагические осложнения (II этап)

Осложнения	I этап n = 766	II этап n = 114	ОШ (95%-й ДИ)	p
Большие кровотечения, n (%)	44 (5,7)	5 (4,38)	26,0 (2,24–303)	0,009
Малые кровотечения, n (%)	272 (35,5)	17 (14,9)	0,96 (0,92–1,00)	0,028

Полученные данные демонстрируют высокую эффективность предложенных мер профилактики, которые способствуют снижению частоты геморрагических осложнений, по сравнению с I этапом исследования.

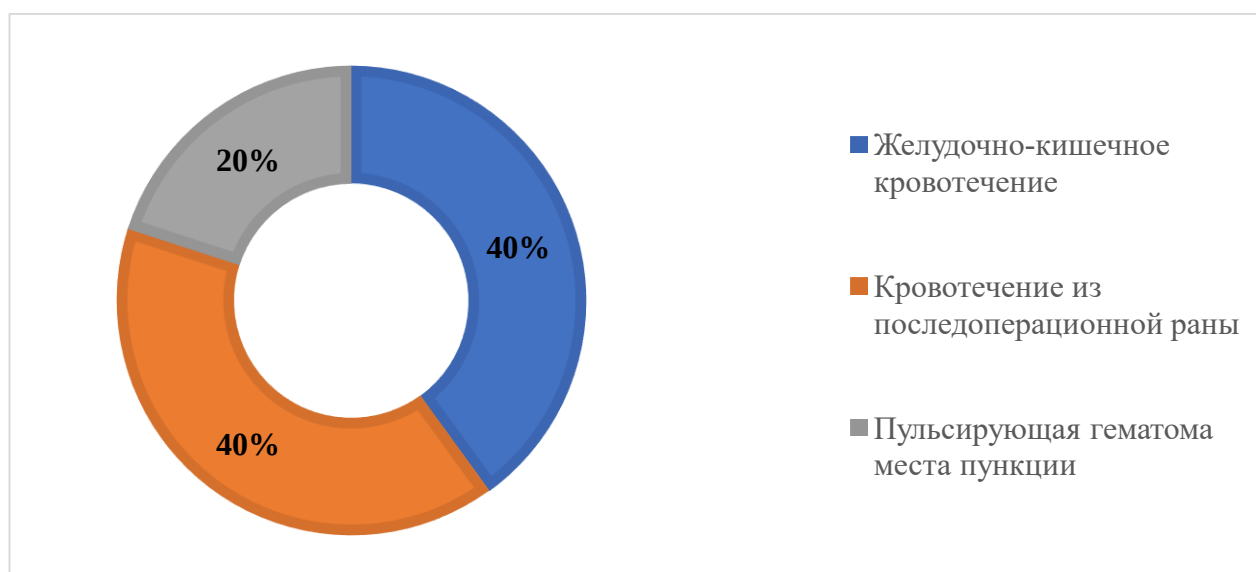
Анализ результатов лечения пациентов в раннем послеоперационном периоде представлен в «Таблице 16».

Таблица 16 – Непосредственные результаты лечения на I и II этапах исследования

Осложнения	I этап	II этап	ОШ (95%-й ДИ)	p
	n = 766	n = 114		
Большая ампутация, n (%)	168 (21,93)	14 (12,28)	26,7 (2,53–196,99)	0,006
ОИМ, n (%)	16 (2,08)	2 (1,75)	1,05 (0,51–2,16)	0,895
ОНМК, n (%)	4 (0,52)	1 (0,87)	0,59 (0,22–1,54)	0,282
Смерть, n (%)	17 (2,21)	2 (1,75)	0,96 (0,93 0,99)	0,062
<i>Примечание</i> – ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения				

В ходе сравнения результатов исследования по конечным точкам выявлены достоверные различия частоты выполнения больших ампутаций, которых было больше на I этапе исследования, в сравнении со II этапом – 21,93 и 12,28% соответственно ($p = 0,006$). Частота развития острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения и смерти от сердечно – сосудистых осложнений, достоверно не различались. Тем не менее, следует отметить, что предложенные меры профилактики позволили снизить частоту больших сердечно – сосудистых осложнений, связанных с кровотечениями на 8,3%, по сравнению с ретроспективным этапом исследования.

Структура кровотечений, возникших на II (основном) этапе исследования, представлена на Рисунке 5.

**Рисунок 5** – Структура кровотечений (II этап)

У 2 (1,75%) пациентов развилось желудочно-кишечное кровотечение, 2 эпизода кровотечения из послеоперационной раны с падением гемоглобина до 70 и 65 г/л (1,75%) и 1 эпизод (0,88%) развития пульсирующей гематомы места пункции, требующей оперативного вмешательства.

Частота развития больших кровотечений в зависимости от применяемой АТТ на II этапе исследования представлена в Таблице 17.

Таблица 17 – Большие кровотечения (II этап)

<i>Антитромботическая терапия</i>	<i>Кровотечение, n = 5 (4,38%)</i>		
	<i>n (%)</i>	<i>ОШ (95%-й ДИ)</i>	<i>p</i>
Варфарин	0 (0)	1,08 (0,554–2,126)	0,999
Ацетилсалициловая кислота + Варфарин	0 (0)	2,87 (0,673–3,402)	0,758
Двойная антиагрегантная терапия	1 (0,87)	0,79 (0,875–1,091)	0,158
Ацетилсалициловая кислота + ПОАК	1 (0,87)	3,62 (1,692–7,764)	0,078
Тройная антитромботическая терапия	3 (2,63)	4,82 (2,124–10,613)	0,003
<i>Примечание</i> – ПОАК – пероральные антикоагулянты; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения			

У 3 (2,63%) пациентов развитие послеоперационного кровотечения было ассоциировано с приёмом тройной АТТ, еще у 2 (1,74%) пациентов – с приёмом ДАТТ, а также комбинации препаратов ацетилсалициловой кислоты и ПОАК.

Малые кровотечения на II этапе возникли у 17 (14,91%) пациентов и чаще всего наблюдались среди пациентов, принимающих тройную АТТ, Таблица 18.

Таблица 18 – Малые кровотечения (II этап)

<i>Антитромботическая терапия</i>	<i>Кровотечение, n = 5 (4,38%)</i>		
	<i>n (%)</i>	<i>ОШ (95%-й ДИ)</i>	<i>p</i>
Варфарин	1 (0,88)	3,46 (0,153–10,463)	0,516
Ацетилсалициловая кислота + Варфарин	0 (0)	0,443 (0,127–1,596)	0,216
Двойная антиагрегантная терапия	5 (4,38)	0,954 (0,794–1,043)	0,163
Ацетилсалициловая кислота + ПОАК	2 (1,76)	11,03 (0,435–16,254)	0,265
Тройная антитромботическая терапия	9 (7,89)	30,22 (22,143–50,637)	0,029

Преимущественно, малые кровотечения возникали на госпитальном этапе в раннем послеоперационном периоде. Возникшие кровотечения не требовали повторного хирургического вмешательства, с целью остановки кровотечения, а также инфузии эритроцитарной массы.

Таким образом, применение предложенных мер профилактики кровотечений, разработанных в ходе исследования, позволило достоверно снизить частоту больших кровотечений и ассоциированных с ними осложнений на госпитальном этапе (ОШ 12,7; 95%-й ДИ 1,54–105; $p = 0,018$).

При динамическом наблюдении за пациентами, участвовавшими во II этапе исследования, во время повторных амбулаторных визитов, проводилась оценка ЛПИ, с целью объективной оценки эффективности выполненной реваскуляризации нижней конечности, Рисунок 6.

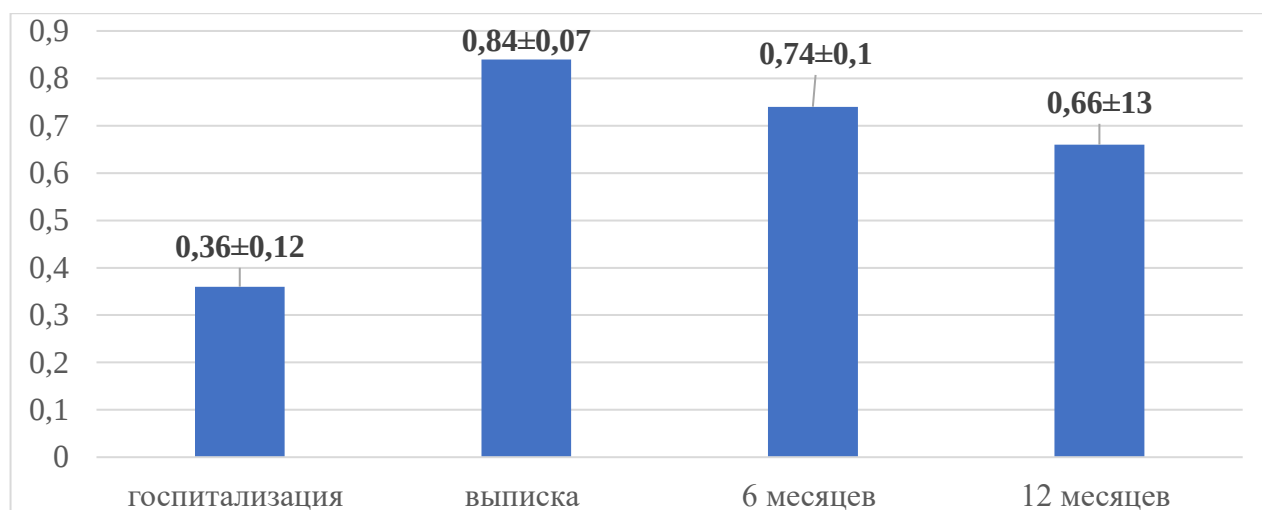


Рисунок 6 – Динамика ЛПИ у пациентов на II этапе исследования

Следует отметить некоторое снижение показателя ЛПИ к 12-му месяцу наблюдения ($p > 0,05$), что, вероятнее всего, связано с исходным тяжёлым многоэтажным поражением артерий нижних конечностей, в сочетании с неблагоприятным коморбидным фоном пациентов, при этом повторных эпизодов возникновения ХИУПК не наблюдалось ни у одного пациента.

Отдаленные результаты хирургического лечения больных ХИУПК, участвовавших в основном этапе исследования, были прослежены у 107 пациентов через 6 месяцев наблюдения и у 99 пациентов – через 12 месяцев наблюдения.

Частота больших сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде наблюдения, через 6 и 12 месяцев, представлена на Рисунке 7.

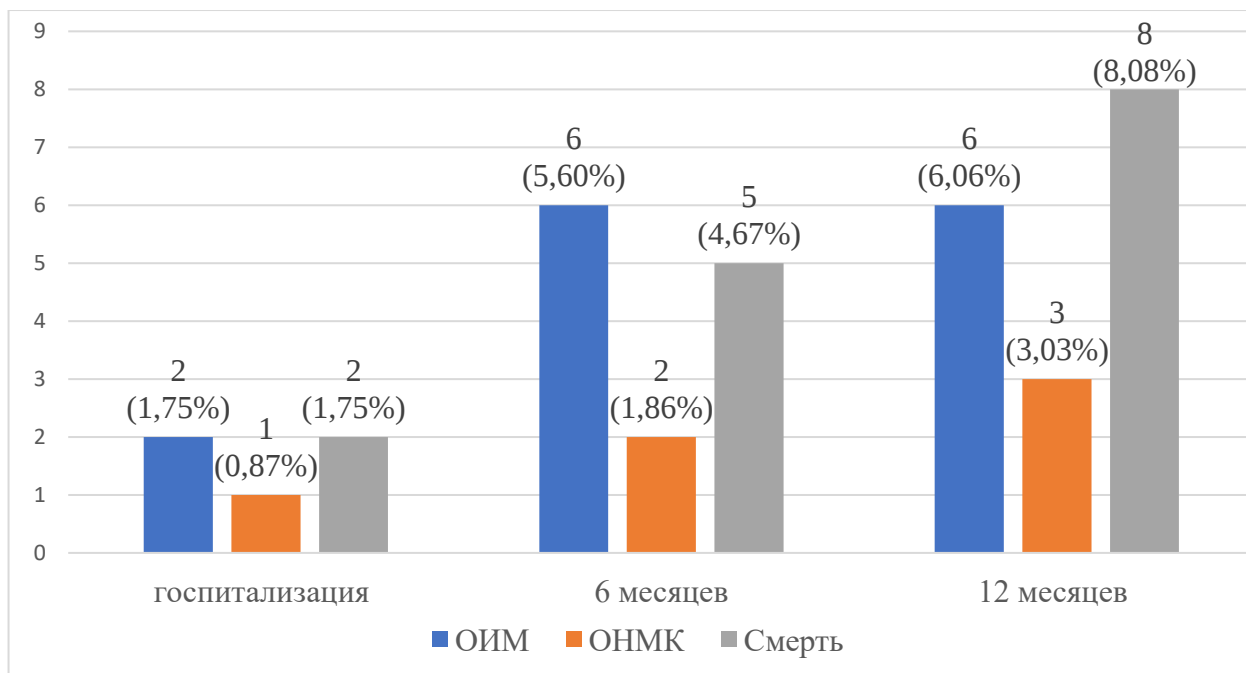


Рисунок 7 – Частота сердечно-сосудистых осложнений в отдалённом периоде после операции

Через 6 месяцев наблюдения у 6 (5,60%) пациентов произошел инфаркт миокарда, у 2 (1,86%) пациентов – ишемический инсульт, при этом 5 (4,67%) пациентов умерло вследствие сердечно – сосудистых осложнений.

Через 12 месяцев после выписки из стационара, у 6 (6,06%) пациентов произошёл инфаркт миокарда и еще у 3 (3,03%) пациентов – ишемический инсульт. В промежутке между контрольными осмотрами через 6 и 12 месяцев 8 (8,08%) пациентов умерло вследствие сердечно – сосудистых осложнений.

3.3. Клинические примеры

Клинический пример № 1 (ретроспективный этап)

Пациент М., 62 лет, поступил в отделение сердечно-сосудистой хирургии ЦКБ «РЖД – Медицина» с жалобами на боли в покое в левой нижней конечности в течение 1 месяца, изменение цвета кожных покровов стопы и голени, наличие длительно незаживающего трофического дефекта тыльной поверхности левой стопы.

Анамнез заболевания: атеросклероз артерий нижних конечностей диагностирован впервые в 2017 году. На протяжении нескольких лет отмечал постепенное сокращение дистанции безболевого ходьбы. Около 6 месяцев назад появился трофический дефект кожных покровов на тыле левой стопы, на месте ранее перенесённого ожога (более 20 лет назад), Рисунок 8.



Рисунок 8 – Трофический дефект левой стопы

За медицинской помощью не обращался. Самостоятельно принимал нестероидные противовоспалительные препараты. Также наблюдается периодическое повышение систолического артериального давления, максимально до 180–190 мм рт. ст. Медикаментозные препараты не принимает. Курит сигареты, в среднем 1–1,5 пачка/день.

Объективно: кожные покровы обеих нижних конечностей обычной окраски в области бёдер, голени и стопы – багрово-цианотичного цвета, холодные на ощупь. Выражен гиперкератоз голеней. Артериальная пульсация: справа - определяется отчётливо в проекции общей бедренной артерии и подколенной артерии, в дистальных отделах – не определяется; слева – в типичных точках не определяется. Активные и пассивные движения в нижних конечностях сохранены. При пальпации левой стопы отмечается выраженная болезненность. На тыльной поверхности левой стопы определяется 2 трофических дефекта, частично под струпом, частично покрыты фибрином. Из раны скудное серозное отделяемое.

По данным УЗДС артерий нижних конечностей: стеноз глубокой бедренной артерии (ГБА) слева до 70%. Тромбированная аневризма общей бедренной артерии

слева. Окклюзия поверхностной бедренной артерии слева. Множественные стенозы подколенной артерии передней большеберцовой и задней большеберцовой артерии (ЗББА). ЛПИ слева – 0,3, справа – 0,65.

МСКТ ангиография брюшной аорты и артерий нижних конечностей: тромбированная аневризма общей бедренной артерии (ОБА), окклюзия левой поверхностной бедренной артерии (ПБА) кальцинированными атеросклеротическими бляшками. Стеноз устья глубокой бедренной артерии (ГБА) слева до 65%. Субтотальный стеноз устья ПББА слева «Рисунок 9».

Диагноз. Мультифокальный атеросклероз. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, многоуровневое поражение. Тромбированная аневризма общей бедренной артерии слева. Стеноз глубокой бедренной артерии слева, окклюзия поверхностной бедренной артерии, передней большеберцовой артерии слева. Хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности. Wifl (2-3-1), стадия 4.

Сопутствующие заболевания: Стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, стеноз внутренней сонной артерии слева до 55%. ИБС, стенокардия напряжения 2-го ФК. Гипертоническая болезнь 2-й степени, 3-й стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 3. Анемия лёгкой степени тяжести.



А.



Б.

Рисунок 9 – МСКТ ангиография нижних конечностей: **А** – окклюзия общей, поверхностной бедренной артерии слева, стеноз устья ГБА; **Б** – окклюзия ПББА слева

Диагноз. Мультифокальный атеросклероз. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, многоуровневое поражение. Тромбированная аневризма общей бедренной артерии слева. Стеноз глубокой бедренной артерии слева, окклюзия поверхностной бедренной артерии, передней большеберцовой артерии слева. Хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности. WIfI (2-3-1), стадия 4.

Сопутствующие заболевания: стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, стеноз внутренней сонной артерии слева до 55%. ИБС, стенокардия напряжения 2-го ФК. Гипертоническая болезнь 2-й степени, 3-й стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 3. Анемия лёгкой степени тяжести.

На предоперационном этапе пациент получал однокомпонентную антитромбоцитарную терапию – Ацетилсалициловая кислота 100 мг. Выполнена коррекция гипотензивной, гиполипидемической терапии.

По данным коагулограммы: АЧТВ 45,6 сек; МНО 1,6; Фибриноген 5 г/л.

По данным клинического анализа крови: Гемоглобин 9,8 г/дл; Эритроциты 3,37 млн/мкл; Лейкоциты 12,05 тыс/мкл; Тромбоциты 188 тыс/мкл.

Ввиду наличия многоуровневого поражения артерий левой нижней конечности было принято решение о выполнении гибридного оперативного пособия. Первым этапом принято решение о выполнении протезирования общей бедренной артерии синтетическим протезом дакрон 10 мм, с имплантацией устья глубокой артерии бедра, бедренно-подколенное шунтирование ниже щели коленного сустава реверсированным аутовенозным шунтом, Рисунок 10.



Рисунок 10 – Вид из раны. Синтетический протез ОБА. Зона анастомоза с бедренной артерией аутовенозного бедренно-подколенного шунта

Вторым этапом интраоперационно в устье ПБА установлен интродьюсер и выполнена механическая реканализация и баллонная ангиопластика ПББА, Рисунок 11.

Интраоперационная кровопотеря составила 650 мл. Продолжительность оперативного вмешательства 325 минут. В рану установлено два активных дренажа – в зоне реконструкции ОБА и дистального анастомоза между подколенной артерией и аутовенозным шунтом.

В раннем послеоперационном периоде в условиях отделения реанимации пациенту проводилась инфузия нефракционированного гепарина под контролем АЧТВ с достижением целевых значений (повышение АЧТВ до 76,7 сек). По данным

клинического анализа крови – гемоглобин 7,6 г/дл, эритроциты 2,9 млн./мкл, лейкоциты 14,05 тыс./мкл, тромбоциты 205 тыс./мкл.



Рисунок 11– Эндоваскулярный этап операции: **А** – до операции – окклюзия ПББА слева; **Б** – после баллонной ангиопластики

Через 3 часа после перевода пациента из операционной наблюдалось снижение АД до 80/50 мм рт. ст., повышение ЧСС до 125 ударов в минуту, рвота алой кровью, боль в животе и области послеоперационных ран. При выполнении эзофагогастродуоденоскопии, желудок заполнен кровью, после аспирации и отмывания выявлена язва антрального отдела желудка с источником кровотечения. Эндоскопический гемостаз – аргонно-плазменная коагуляция.

По данным контрольного анализа крови – гемоглобин 5,4 г/дл, эритроциты 2,3 млн./мкл, лейкоциты 16,05 тыс./мкл, тромбоциты 230 тыс./мкл, АЧТВ – 98,2 сек., МНО 1,43, фибриноген 18 г/л.

Инотропная поддержка. Трансфузия двух доз эритроцитарной массы. Через 2 часа после гемотрансфузии – гемоглобин 7,6 г/дл, эритроциты 3,4 млн./мкл, лейкоциты 17,05 тыс./мкл, тромбоциты 225 тыс./мкл, АЧТВ 98,2 сек., МНО 1,43, фибриноген 18 г/л.

Пациент переведён из реанимации в общую палату на 3-и сутки, после чего возобновлена двойная антитромбоцитарная терапия, включающая в себя препараты Ацетилсалициловой кислоты и Клопидогрел 75 мг.

После выполненной реваскуляризации пациент стал отмечать уменьшение болевого синдрома. Выполнена санация трофического дефекта в пределах здоровых тканей. Пациент выписан из отделения на четырнадцатые сутки в удовлетворительном состоянии, швы удалены через один. Трофический дефект полностью очистился, выражены признаки краевой эпителизации. Вторым этапом рекомендована госпитализация с целью закрытия трофического дефекта методом аутодермопластики.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует пациента с неблагоприятным коморбидным фоном, наличием хронической анемии, причину которой не диагностировали на этапе подготовки к гибридной операции, которая сама по себе ассоциируется с высоким риском геморрагических осложнений. Коррекция анемии на предоперационном этапе не проводилась. Черeda событий по пренебрежению факторами риска повлекла за собой развитие острого кровотечения из антрального отдела желудка и необходимости выполнения экстренного эндоскопического гемостаза и переливания эритроцитарной массы. На фоне перенесённого хирургического вмешательства и интраоперационной кровопотери, исходной анемии и массивной кровопотери во время кровотечения из антрального отдела желудка у пациента развилась сердечная недостаточность, потребовавшая инотропной поддержки и продлённого нахождения пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Клинический пример № 2 (основной этап)

Пациентка К., 72 года, поступила в отделение сердечно – сосудистой хирургии ЦКБ «РЖД – Медицина» с жалобами на боль покоя в правой и левой нижней конечности, наличие длительно незаживающего трофического дефекта на месте клиновидной резекции 2-го и 3-го пальцев левой стопы, по поводу гангрены, изменения окраски 1-го пальца левой стопы.

Анамнез заболевания: атеросклероз артерий нижних конечностей диагностирован более 10 лет назад. Неоднократно проводились курсы консервативной сосудистой

терапии с непродолжительными эффектами. На протяжении нескольких лет отмечала постепенное сокращение дистанции безболевого ходьбы. С июня 2021 года, ввиду критической ишемии левой нижней конечности, была выполнена механическая реканализация и стентирование дистальной трети поверхностной бедренной артерии слева. В течение года пациентку ничего не беспокоило. Ухудшение состояния с августа 2022 года, появилась боль покоя в левой нижней конечности и трофические дефекты 2-го и 3-го пальцев левой стопы. В октябре 2022 года выполнена клиновидная резекция 2-го и 3-го пальцев левой стопы, по поводу гангрены. Лечилась амбулаторно в течение 3 месяцев. Трофический дефект без тенденции к заживлению.

На протяжении многих лет страдает сахарным диабетом 2-го типа, уровень гликемии контролирует нерегулярно. Принимает гипогликемические препараты. Периодически отмечает повышение артериального давления до 180 мм рт. ст. Наблюдается у гематолога по поводу тромбоцитопенической пурпуры. Хроническая болезнь почек 3-й стадии.

Ранее перенесённые оперативные вмешательства: гистерэктомия, стентирование передней нисходящей коронарной артерии, механическая реканализация, стентирование поверхностной бедренной артерии слева (2021), клиновидная резекция 2-го и 3-го пальцев левой стопы (2022).

Объективно: кожные покровы обеих стоп и голеней багрово-цианотичные, прохладные на ощупь в области голеней и стоп. Пульсация на артериях нижних конечностей определяется отчётливо в проекции общих бедренных артерий, резко ослабленная в проекции подколенных артерий. В дистальных отделах пульсация не определяется с обеих сторон. Активные и пассивные движения в нижних конечностях сохранены. При пальпации левой стопы отмечается выраженная болезненность. На месте клиновидной резекции 2 и 3 пальцев определяется рана покрытая частично фибрином, частично струпом. Края раны представлены плюсневыми костями и сухожилиями, из раны умеренное серозно-гнойное отделяемое, Рисунок 12.

По данным УЗДС артерий нижних конечностей: пролонгированная субокклюзия поверхностной бедренной артерии стеноз глубокой бедренной артерии (ГБА) слева до 50%. Субокклюзия подколенной артерии слева. Окклюзия задней

большеберцовой артерии (ЗББА) слева. Пролонгированная субокклюзия передней большеберцовой артерии (ПББА). ЛПИ на ПББА слева 0,3; 0,5 справа.



Рисунок 12 – Трофический дефект левой стопы

МСКТ ангиография брюшной аорты, подвздошных артерий и артерий нижних конечностей: стеноз левой общей подвздошной артерии (ОПА) 45% и наружной подвздошной артерии (НПА) 55% кальцинированными атеросклеротическими бляшками. Пролонгированная окклюзия поверхностной бедренной артерии (ПБА) от средней трети бедра до уровня подколенной артерии с переходом в окклюзию подколенной артерии (ПКА). Окклюзия задней большеберцовой артерии и тибιο-перонеального ствола, ретроградное заполнение малой берцовой артерии в средней трети голени. Пролонгированные субокклюзии передней большеберцовой артерии, Рисунок 13.

Диагноз. Мультифокальный атеросклероз. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, многоуровневое поражение. Окклюзия поверхностной бедренной артерии, подколенной артерии слева. Тромбоз стента поверхностной бедренной артерии слева. Окклюзия тibiоперонеального ствола, задней большеберцовой артерии слева, окклюзия передней большеберцовой артерии слева. Хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности. WifI (2-3-1), стадия 4.



Рисунок 13 – МСКТ ангиография нижних конечностей:
 А – фронтальная проекция, Б – дорсальная проекция.

Сопутствующая патология: ИБС, стенокардия напряжения 2-го ФК. Баллонная ангиопластика и стентирование передней нисходящей артерии. Гипертоническая болезнь 3-я ст., 3-й стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Сахарный диабет 2-го типа. Целевой уровень HbA1c < 7,5%. Хроническая болезнь почек С3б стадии. Тромбоцитопеническая пурпура, тяжелое течение. Анемия неясного генеза лёгкой степени тяжести.

На предоперационном этапе пациентке выполнена подготовка в соответствии с разработанными мерами профилактики. По данным эзофагогастродуоденоскопии – поверхностный гастрит.

Пациентка консультирована гематологом, выполнена инъекция Ромиплостима. Проведена коррекция гипотензивной терапии.

Коагулограмма: АЧТВ 30,2 сек., МНО 1,4, фибриноген 12 г/л.

Клинический анализ крови: гемоглобин 10,2 г/дл, эритроциты 3,35 млн./мкл, лейкоциты 11,05 тыс./мкл, тромбоциты 14 тыс./мкл.

Биохимический анализ крови: креатинин 136 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации 34 мл/мин/1,73м²), мочевины 12 ммоль/л.

Учитывая уровень поражения, клинические данные пациентки, было принято решение о выполнении эндоваскулярного вмешательства антеградным доступом.

В предоперационном периоде выполнена трансфузия тромбоцитарной массы, инфузионная нагрузка с целью профилактики контрастиндуцированного острого почечного повреждения. Определение уровня ферритина плазмы крови, общей железосвязывающей способности сыворотки. Выполнено введение препаратов железа.

Антитромботическая терапия в предоперационном периоде – двойная антиромбоцитарная терапия – Клопидогрел 75 мг, Ацетилсалициловая кислота 100 мг.

Антеградная пункция общей бедренной артерии слева выполнена под ультразвуковой навигацией. Интраоперационно однократное введение гепарина натрия 10000 ЕД. Выполнена механическая реканализация и баллонная ангиопластика поверхностной бедренной артерии, подколенной артерии, передней большеберцовой артерии слева. Пункционное отверстие закрыто ушивающим устройством в сочетании с давящей повязкой в месте пункции, Рисунок 14.

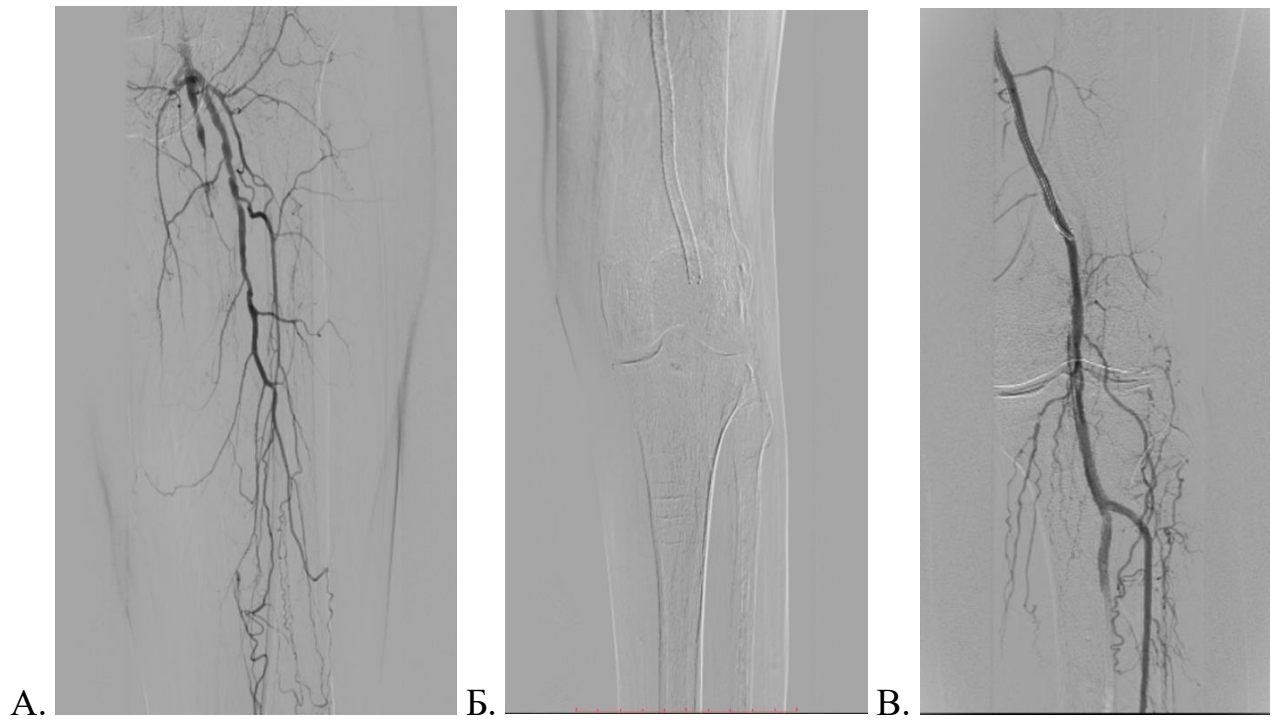


Рисунок 14 – Ангиограмма бедренно-тибиального сегмента: **А, Б** – до операции; **В** – после выполнения ангиопластики

По данным коагулограммы через 2 часа после операции: АЧТВ 50,2 сек., МНО 1,5, фибриноген 11,5 г/л.

Клинический анализ крови: гемоглобин 11,0 г/дл, эритроциты 3,3 млн./мкл, лейкоциты 12,06 тыс./мкл, тромбоциты 85 тыс./мкл.

В послеоперационном периоде назначение тройной АТТ: двойная антиагрегантная терапия, Ривароксабан 2,5 мг 2 р/д.

Ранний послеоперационный период протекал гладко. Давящая повязка удалена через сутки. При контрольном УЗДС артерий нижних конечностей – пульсирующей гематомы не выявлено, кровоток в реканализированном русле магистральный.

При переводе в отделение: АЧТВ 31,2 сек., МНО 1,35, фибриноген 11,5 г/л, гемоглобин 10,9 г/дл, эритроциты 3,35 млн./мкл, лейкоциты 10,5 тыс./мкл, тромбоциты 75 тыс./мкл.

Следующим этапом на 3-и сутки после отграничения зоны некроза выполнена трансметатарзальная резекция стопы слева с одномоментным закрытием дефекта подошвенным кожным лоскутом. Послеоперационный период протекал гладко. На 7-е сутки повторно введён Ромиплостим.

Пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии на десятые сутки. Культи состоятельны, кожный лоскут васкуляризирован, тёплый, швы лежат ровно, без признаков воспаления, Рисунок 15.



Рисунок 15 – Результаты трансметатарсальной резекции стопы: **А** – на 3-и сутки после операции, **Б** – через 30 дней после операции, **В** – через 60 дней

Данное клиническое наблюдение демонстрирует коморбидного пациента, с тромбоцитопенической пурпурой, хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2-го типа, анемией лёгкой степени и выполненным антеградным доступом. Фактически, у пациента имеются все 3 фактора риска кровотечений, подтвержденные данными нашего исследования. Хроническая болезнь почек и анемия являлись выявленными факторами риска и подверглись своевременной коррекции в раннем предоперационном периоде и тщательно оценивались на всех этапах периоперационного ведения пациента. Также изменениям подвергалась АТТ, что в свою очередь позволило достичь желаемого результата в ходе оперативного лечения и избежать нежелательных осложнений.

На фоне адекватных подготовительных предоперационных мероприятий удалось выполнить оперативное вмешательство в полном запланированном объеме и добиться желаемого клинического результата.

Предложенные меры профилактики – коррекция уровня тромбоцитов, профилактика уремической тромбоцитопатии, пункция сосуда под контролем УЗИ и применение механического ушивающего устройства позволили избежать нежелательных осложнений в периоперационном периоде.

Данное клиническое наблюдение подтверждает необходимость чёткого соблюдения предложенных мер профилактики для данной когорты пациентов и обуславливает обоснованность предоперационной коррекции всех факторов риска развития геморрагических осложнений.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным различных исследователей, количество пациентов с ХИУПК в настоящий момент в мировой популяции стремительно растёт, и составляет от 0,20% до 0,26% [139]. Согласно данным мета-анализа Jehad A. и соавт., количество пациентов с ХИУПК составляет в среднем 500–1000 случаев на 1 миллион человек [53]. Учитывая высокую частоту распространённости ЗПАНК и прогрессирование процесса до состояния ХИУПК, актуальным является обеспечение доступности оказания высокотехнологичной хирургической помощи таким пациентам.

Многие исследователи отмечают, что практически все пациенты с ХИУПК имеют отягощённый коморбидный фон [114; 163]. Подтверждением этому являются и данные нашего исследования, в котором более чем 80% пациентов страдали гипертонической болезнью, более чем 60% пациентов – ишемической болезнью сердца различного функционального класса на фоне гиперхолестеринемии. Сахарный диабет 2-го типа диагностирован более чем у половины пациентов, а у 30% пациентов наблюдалось сочетанное атеросклеротическое поражение других артериальных бассейнов и хроническая болезнь почек. Кроме того, более чем у трети пациентов выявлена анемия, зачастую неясного генеза, практически 7% пациентов страдали онкологическими заболеваниями, либо в активной фазе, либо с периодом ремиссии менее 5 лет.

Планирование хирургических вмешательств у такой сложной когорты пациентов, особенно открытых реконструкций, требующих наркоза, не представляется без медикаментозной коррекции сопутствующих заболеваний, на что уходит порой довольно много времени, при этом ишемия нижних конечностей неуклонно прогрессирует [30; 109]. Данный факт нашел свое доказательство в исследовании EUCLID, где наблюдалось увеличение частоты больших кардиальных осложнений и ишемии нижних конечностей, вследствие длительной коррекции артериальной гипертензии у пациентов [105].

Особой группой являются пациенты с онкологическими заболеваниями в активной фазе, когда выполнение реваскуляризации нижних конечностей у пациентов с

ХИУПК сопряжено с возможными осложнениями со стороны других органов и систем. При этом существует обратное мнение, что даже активный процесс не должен быть препятствием к реваскуляризации ишемизированной конечности, поскольку последствия ампутации требуют затраты больших ресурсов организма для восстановления [129]. В то же время хорошо известно, что у таких пациентов часто наблюдается нарушение системы гемостаза, как по типу гипер, так и гипокоагуляции [144].

Основным методом лечения больных ХИУПК является реваскуляризация нижних конечностей [35; 136]. Учитывая, что в основе прогрессирования ХИУПК лежит процесс микротромбообразования, с целью сохранения функциональной активности артериального русла в течение длительного время, что в последующем помогает заживлению трофических дефектов и полноценной активизации пациента, пациентам назначаются различные комбинации антитромботических препаратов [206]. Это существенно повышает риск развития кровотечений, которые являются частым осложнением периоперационного периода и наблюдаются примерно у 5% оперированных пациентов [71; 112; 198].

В настоящее время не существует универсальных схем антитромботической терапии для больных ХИУПК, нуждающихся в хирургическом лечении, в связи с чем, проблема геморрагической безопасности остается до конца нерешенной и вызывает множество вопросов, касающихся тактики ведения таких пациентов.

Основной задачей представленного исследования было изучение всевозможных причин развития кровотечений у больных ХИУПК в периоперационном периоде, учитывая различные комбинации АТТ и особенности выполнения операций, а также повышение безопасности хирургических вмешательств, направленное на профилактику кровотечений и связанных с ними осложнений.

Учитывая крайнюю неоднородность группы пациентов с ХИУПК, из более 16 предполагаемых факторов риска кровотечений, в ходе статистического анализа было выявлено 6 наиболее значимых: антеградный бедренный доступ, используемый при эндоваскулярном вмешательстве (ОШ 36,2; 95%-й ДИ 13,627–97,252; $p = 0,000$); гибридное хирургическое вмешательство (ОШ 26,7; 95%-й ДИ 10,242–

69,099; $p = 0,000$); тройная антитромботическая терапия, независимо от комбинаций (ОШ 15,8; 95%-й ДИ 7,017–35,437; $p = 0,001$); длительность хирургического вмешательства более 115 мин (ОШ 19,4; 95%-й ДИ 8,754–43,102; $p = 0,001$), хроническая болезнь почек (ОШ 1,47; 95%-й ДИ 4,526–18,437; $p = 0,014$), исходная анемия (ОШ 2,34; 95%-й ДИ 2,326–14,746; $p = 0,043$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что вероятность развития геморрагических осложнений напрямую зависит от выбора тактики оперативного пособия, применяемых методов гемостаза, длительности непосредственно выполняемого оперативного пособия. Использование малотравматичных хирургических инструментов, совершенствование мануальных навыков хирурга при открытом и гибридном оперативном пособии, рутинное выполнение пункции сосуда под ультразвуковой навигацией, это лишь небольшой перечень мер, которые достоверно способствуют снижению геморрагических осложнений хирургического лечения таких пациентов [106].

В то же время известно, что высокий риск кровотечений сохраняется и при эндоваскулярных вмешательствах, особенно если они выполняются феморальным или брахиальным доступом (56,8%, $\chi^2 = 16,980$, $p = 0,001$), при этом суммарная частота таких осложнений меньше, чем при открытых и гибридных вмешательствах [132; 151].

Кальциноз сосудистой стенки, независимо от степени его выраженности, целесообразно рассматривать в качестве одной из главных причин неадекватной компрессии места пункции при выполнении мануального гемостаза или использовании специальных ушивающих устройств после эндоваскулярного вмешательства, а также при наложении сосудистого шва во время открытой и гибридной операции.

Особое внимание следует уделять показателям свертывающей системы крови, как на дооперационном этапе, так и на всех этапах периоперационного ведения пациента, особенно при их изменении, что напрямую ассоциируется с высоким риском кровотечений. Так, например, увеличение длительности операции приводит к истощению резервов коагуляционного звена гемостаза. Интраоперационное снижение температуры тела пациента значительно уменьшает активность факторов

свёртывания крови, приводит к развитию метаболического ацидоза и, как следствие, нарушению процессов коагуляции [49; 142].

Неоспоримым остаётся тот факт, что увеличение сроков приема и количества антитромботических препаратов, которые составляют основу медикаментозной терапии у больных ХИУПК, неуклонно ведёт к повышению рисков геморрагических осложнений [197].

В настоящее время наблюдается тенденция к большей приверженности пациентов к ПОАК, тогда как количество пациентов, принимающих антагонист витамина К, значимо сокращается. В нашем исследовании частота применения ПОАК в различных комбинациях составила 41,25% на I этапе исследования, тогда как на II этапе, ПОАК применялись уже у 64,03% пациентов. Данное обстоятельство продиктовано, вероятнее всего, большей геморрагической безопасностью и простотой применения ПОАК, ввиду отсутствия необходимости регулярного контроля уровня МНО и иных лабораторных показателей.

Впервые в представленной работе проведён анализ геморрагической безопасности различных схем АТТ у пациентов с ХИУПК с отягощённым коморбидным фоном, что помогло выявить наиболее неблагоприятные схемы, и разработать персонализированный подход к лечению, направленный на профилактику кровотечений и связанных с ними осложнений.

Так, на I этапе исследования, низкая геморрагическая безопасность отмечалась при применении комбинаций Ацетилсалициловой кислоты с Варфарином (ОШ 3,59; 95%-й ДИ 1,570–8,208; $p = 0,012$), Ацетилсалициловой кислоты и Клопидогрела (ОШ 1,754 95%-й ДИ 1,112–3,360; $p = 0,014$) и тройной антитромботической терапии (ОШ 20,22; 95%-й ДИ 6,202–65,921; $p = 0,001$). Наибольшее число кровотечений на данном этапе наблюдалось среди пациентов, которые развивались в основном на фоне приёма тройной антитромботической терапии, в состав которой входил Варфарин (ОШ 4,82; 95%-й ДИ 6,202–65,921; $p = 0,001$).

На II этапе исследования наиболее распространёнными схемами антитромботической терапии являлись комбинация Ацетилсалициловой кислоты с ПОАК (38,59%) и тройная АТТ (25,44%). Из особенностей стоит отметить, что на II этапе

исследования к минимуму свелось применение Варфарина – 1,76% вместо 8,09% на I этапе.

Следует отметить, что комбинация ДАТТ и ПОАК была самой безопасной в случае необходимости применения тройной терапии, что напрямую перекликается с данными исследования Canónico M. E. и соавторов [78].

Частота кровотечений в периоперационном периоде при ретроспективном анализе на I этапе исследования составила 5,74%. Наибольшее количество кровотечений наблюдалось из желудочно-кишечного тракта (31,8%). Данные показатели сопоставимы с общемировой статистикой [96]. В то же время, на втором этапе, благодаря предложенным мерам профилактики, удалось снизить частоту больших и малых кровотечений на 23,7 и 58% соответственно, по сравнению с ретроспективным этапом, что также способствовало снижению потребности в гемотрансфузиях и сокращению сроков пребывания пациентов в стационаре.

Применение различных шкал оценки периоперационного риска кровотечений является неотъемлемым процессом в ходе назначения, либо коррекции АТТ у пациентов кардиологического профиля. При этом для больных ХИУПК в настоящее время нет каких-либо специфических шкал, которые могли бы помочь практикующему хирургу в оценке риска кровотечений. Исходя из этого, мы провели анализ эффективности всех существующих шкал (ISTH, REACH, HAS-BLED, PRECISE-DAPT, CRUSADE), применяя их у каждого пациента, участвовавшего в исследовании, с целью определения наиболее валидной шкалы, которую можно применить для пациентов с ХИУПК.

Достоверных преимуществ в оценке риска кровотечений у больных ХИУПК не показала ни одна из изучаемых шкал. Данное обстоятельство вероятнее всего обусловлено неоднородностью пациентов, прежде всего, в отношении сопутствующих заболеваний, различной степени сложности поражения артериального русла, требующего неоднозначного хирургического подхода, а также агрессивных схем АТТ.

Аналогичные попытки изучения отдельных шкал (REACH, HEMORR2HAGES, HAS-BLED) проводили Behrendt С.А. и соавт. среди 81 930 пациентов, страдающих ЗПАНК. При этом авторы также не выявили преимуществ какой-либо шкалы в прогнозировании риска кровотечений [67].

Отсутствие надежного калькулятора, прогнозирующего возможные риски геморрагических осложнений, не позволяет объективно планировать тактику хирургического лечения и анестезиологического пособия.

Основываясь полученными данными о факторах риска кровотечений, которые затрагивали технические особенности выполнения хирургического вмешательства, особенности принимаемой пациентом медикаментозной терапии, в том числе антитромботической, а также коморбидный фон пациента, нами были разработаны и унифицированы меры профилактики, которые составили основу персонифицированного подхода, направленного на повышение безопасности планируемого хирургического вмешательства.

При отборе пациентов для II этапа исследования, указанные меры применялись в отношении каждого пациента, что позволило добиться снижения частоты периоперационных кровотечений, которые наблюдались на данном этапе у 5 пациентов. У 2 (1,75%) пациентов было зафиксировано желудочно-кишечное кровотечение, еще у 2 пациентов – кровотечение из послеоперационной раны с падением гемоглобина до 70 и 65 г/л (1,75%), а также 1 (0,88%) эпизод кровотечения, вследствие развития пульсирующей гематомы места пункции, требующей оперативного вмешательства.

У 3 (2,63%) пациентов эпизоды послеоперационных кровотечений были ассоциированы с приёмом тройной АТТ, включающей варфарин, а у 2 (1,74%) пациентов – с приёмом ДАТТ и комбинацией Ацетилсалициловой кислоты с ПОАК.

Малые кровотечения на II этапе произошли у 17 (14,91%) пациентов и чаще возникали на фоне приема тройной АТТ. При этом малые кровотечения не требовали оперативного вмешательства по выполнению гемостаза, а также трансфузии эритроцитарной массы.

Хорошо известно, что любое большое кровотечение требует безотлагательного повторного вмешательства, применения дополнительных методов диагностики, гемотрансфузии, коррекции либо полного отказа от АТТ, что, в свою очередь, утяжеляет течение основного заболевания и может привести к нарушению проходимости реконструированного артериального русла, а также большим сердечно-сосудистым осложнениям [195; 207].

Предложенные меры профилактики позволили на основном этапе исследования снизить частоту больших и малых кровотечений в раннем послеоперационном периоде на 23,7 и 58% соответственно, а также связанных с ними больших сердечно – сосудистых осложнений на 8,3%, по сравнению с ретроспективным этапом исследования. Убедительность полученных данных подтверждается тем, что все исследуемые пациенты наблюдались согласно чёткому протоколу, с обязательной явкой на амбулаторный приём в стационар, где была выполнена операция, что позволяло своевременно выявлять возможные осложнения и оказывать пациентам необходимую помощь. В то же время, представлялось возможным контролировать динамику артериальной недостаточности в оперированной ранее конечности, что помогало снизить количество ампутаций.

Лимитирующими факторами исследования следует считать невозможность оценки всех скрытых факторов нарушения системы гемостаза, таких как генетические тромбоцитопатии, коагулопатии – ранее не диагностированные и требующие детального генетического, лабораторного анализа. Безусловно, рутинное выполнение данного спектра исследований пациентам с ХИУПК не представляется возможным. Учитывая разнообразие вариантов поражения сосудистого русла у пациентов с ХИУПК невозможно строго структурировать подход к выбору тактики оперативного вмешательства. Неуклонное прогрессирование сопутствующих патологий даже на фоне адекватной терапии создаёт фон для больших сердечно-сосудистых событий. Однако, соблюдение предложенных мер профилактики в рутинной клинической практике, особенно при наличии у пациентов факторов риска кровотечений, позволяет повысить безопасность выполняемых хирургических вмешательств.

ВЫВОДЫ

1. Кровотечения в периоперационном периоде у больных ХИУПК возникали в 5,74% наблюдений и проявлялись в виде забрюшинной гематомы (15,9%), пульсирующей гематомы (15,9%), макрогематурии (13,7%), геморрагического инсульта (6,8%), из желудочно-кишечного тракта (31,8%), послеоперационной раны (15,9%).

2. Значимыми факторами риска кровотечений и связанных с ними осложнений у больных ХИУПК, которым выполнялась реваскуляризация нижних конечностей являлись: антеградный бедренный доступ, используемый при эндоваскулярном вмешательстве (ОШ 36,2; 95%-й ДИ 13,627–97,252; $p = 0,000$); гибридное хирургическое вмешательство (ОШ 26,7; 95%-й ДИ 10,242–69,099; $p = 0,000$); тройная антитромботическая терапия, независимо от комбинаций (ОШ 15,8; 95%-й ДИ 7,017–35,437; $p = 0,001$); длительность хирургического вмешательства более 115 мин (ОШ 19,4; 95%-й ДИ 8,754–43,102; $p = 0,001$), хроническая болезнь почек (ОШ 1,47; 95%-й ДИ 4,526–18,437; $p = 0,014$), исходная анемия (ОШ 2,34; 95%-й ДИ 2,326–14,746; $p = 0,043$).

3. Анализ существующих шкал оценки риска кровотечений, применяемых в кардиологической практике (ISTH, REACH, HAS-BLED, PRECISE-DAPT, CRUSADE), не показал достоверных преимуществ ни одной из изучаемых шкал в оценке риска кровотечений у больных ХИУПК, что подчёркивает нецелесообразность их использования у данной когорты пациентов.

4. Предложен персонифицированный подход к ведению периоперационного периода у больных ХИУПК, основанный на выявлении факторов риска кровотечений перед операцией, анализе общесоматического статуса пациента, принимаемой антитромботической терапии, особенностей выполнения хирургического вмешательства, направленный на повышение геморрагической безопасности выполняемых операций.

5. Разработанные меры профилактики кровотечений позволили на основном этапе исследования снизить частоту больших и малых кровотечений в раннем послеоперационном периоде на 23,7 и 58% соответственно, а также связанных с ними

больших сердечно-сосудистых осложнений на 8,3%, по сравнению с ретроспективным этапом исследования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ХИУПК и наличием факторов риска кровотечений, пункцию артерии во время эндоваскулярного вмешательства, в том числе, при антеградном доступе, целесообразно выполнять под контролем ультразвукового исследования, с последующим применением ушивающих устройств для механического гемостаза.

2. При выделении анатомических структур во время открытого или гибридного хирургического вмешательства, необходимо использовать монополярный режим коагуляции, с целью обеспечения эффективно гемостаза, особенно во время работы в забрюшинном пространстве. Обязательным условием является контроль гемостаза зоны сосудистой реконструкции и доступа при достижении контролируемой умеренной гипертензии – систолическое АД = 140–150 мм рт. ст.

3. Целесообразно поддержание интраоперационной нормотермии (по возможности контролировать ректальным датчиком), с целью сохранения системы гемостаза в активном состоянии во время открытого или гибридного хирургического вмешательства.

4. Необходимо оценивать показатели кислотно-основного состояния, коагулограммы, уровня ионизированного Ca^{2+} на дооперационном этапе, а также интраоперационно, особенно при продолжительности операций более 115 минут, с целью раннего выявления и предотвращения гипокоагуляционных состояний.

5. У пациентов, которые находятся на ДАТТ, отмена ингибиторов P2Y₁₂ за 5 дней до планируемого открытого хирургического вмешательства. При наличии нарушений ритма сердца, либо выполненного коронарного стентирования в сроки менее 1 месяца – перевод на низкомолекулярные гепарины под контролем АЧТВ каждые 4 часа. Препараты ацетилсалициловой кислоты не отменять. Возобновление ДАТТ при открытом вмешательстве через 12 часов после операции и достижения стойкого гемостаза.

6. У пациентов, принимающих ПОАК в комбинации с препаратами ацетилсалициловой кислоты – отмена ПОАК за 48 часов до открытого вмешательства. В день операции – перевод на низкомолекулярные гепарины, которые также продолжить в течение первых суток после операции. По окончании первых суток, при достижении стойкого гемостаза, возобновление ПОАК. Препараты ацетилсалициловой кислоты не отменять.

7. Всем пациентам с впервые выявленной анемией рекомендовано выполнять хирургическое лечение после верификации причины (выполнение ЭГДС и колоноскопии) и предоперационной коррекции анемии.

8. Пациентам с хронической анемией в анамнезе рекомендовано определение уровня ферритина с последующим введением препаратов железа Fe^{3+} в максимально допустимой дозе. Анемия тяжёлой и средней степени тяжести требует переливания эритроцитарной массы и коррекции уровня ферритина. Анемия лёгкой степени тяжести требует коррекции уровня ферритина. Анемия у пациентов с ХБП требует коррекции путём введения эритропоэтина.

9. Всем пациентам, находящимся на заместительной почечной терапии, рекомендовано проведение планового гемодиализа перед оперативным вмешательством. Целесообразна периоперационная инфузионная терапия, а также введение Десмопрессина (0,3 мг/кг) с целью повышения активности тромбоцитов и их способности к адгезии. Наличие постоянного сосудистого доступа у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, является обязательным.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

АТТ – антитромботическая терапия

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия

ДИ – доверительный интервал

ЗПАНК – заболевания периферических артерий нижних конечностей

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

КИНК – критическая ишемия нижних конечностей

ЛПВП – липопротеины высокой плотности;

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь

ПОАК – пероральные антикоагулянты

ПТВ – протромбиновое время

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХИУПК – хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алекян, Б. Г. Непосредственные результаты рентгенэндоваскулярного лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей в сочетании с поражением коронарных артерий / Б. Г. Алекян, А. В. Покровский, Н. Г. Карапетян [и др.] // Эндоваскулярная хирургия. – 2020. – Т. 7, № 1. – С. 24–33.
2. Аракелян, В. С. Успешное хирургическое лечение критической ишемии нижних конечностей гибридным методом / В. С. Аракелян, Р. Г. Букацелло, В. Г. Папиташвили [и др.] // Бюллетень НЦССХ ИМ. А. Н. БАКУЛЕВА РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2020. – Т. 21, № 5. – С. 552–558.
3. Ахмедов, Ш. Г. Гибридные вмешательства на сосудах нижних конечностей у пациентов с критической ишемией нижних конечностей и коморбидной патологией / Ш. Г. Ахмедов, М. К. Мусаев, В. С. Аракелян // Бюллетень НЦССХ ИМ. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2024. – Т. 25, № 2. – С. 114–130.
4. Гавриленко, А. В. Выбор метода хирургического лечения при критической ишемии нижних конечностей / А. В. Гавриленко, О. А. Омаржанов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2006. – № 11. – С. 8–13.
5. Гавриленко, А. В. Значение глубокой артерии бедра при повторных реконструкциях / А. В. Гавриленко, А. Э. Котов, М. К. Лепшонов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 98–107.
6. Гавриленко, А. В. Лечение больных с критической ишемией нижних конечностей: эндоваскулярные методы или реконструктивные операции / А. В. Гавриленко, А. А. Кравченко, А. Э. Котов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. журнал им. академика А. В. Покровского. – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 145–151.
7. Глушков, Н. И. Гендерные особенности критической ишемии нижних конечностей / Н. И. Глушков, П. Д. Пузряк, А. Н. Агурбаш [и др.] // Вестник Северо-западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 47–52.
8. Глушков, Н. И. Сравнительная оценка различных методов реваскуляризации при многоуровневой периферической артериальной болезни / Н. И. Глушков,

- В. В. Шломин, М. А. Иванов [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 11, № 2. – С. 24–30.
9. Закрыев, А. Б. Прогнозирование развития тромбоза бедренноподколенного шунта в отдаленном периоде наблюдения / А. Б. Закрыев, Р. А. Виноградов, П. В. Сухоручкин [и др.] // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2023. – Т. 12, № 3. – С. 386–396.
 10. Калинин, Р. Е. Возможности комбинированного подхода к лечению пациентов с критической ишемией нижних конечностей при фоновом сахарном диабете / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, Р. В. Деев [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2018 – Т. 13, № 2. – С. 12–17.
 11. Клинические рекомендации: «Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК)» / Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов. – 2023. – 79 с.
 12. Кожаметов, Ж. О. Проблема ампутации нижних конечностей у пациентов с критической ишемией: обзор литературы / Ж. О. Кожаметов, Е. Т. Сабитов, Т. А. Толеутаев [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2022. – Т. 24, № 6. – С. 161–169.
 13. Козловский, Б. В. Оценка эффективности оперативного лечения больных с хронической критической ишемией нижних конечностей в стадии трофических осложнений / Б. В. Козловский, И. П. Михайлов, Г. А. Исаев [и др.] // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н. В. Склифосовского. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 545–550.
 14. Кудыкин, М. Н. Выживаемость при выполнении первичных и вторичных ампутаций у больных с критической ишемией нижних конечностей / М. Н. Кудыкин, Р. А. Дерябин, А. Н. Васягин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал им. Академика А. В. Покровского. – 2017 – Т. 23, № 2. – С. 126–129.
 15. Кучай, А. А. Критическая ишемия нижних конечностей и ее лечение / А. А. Кучай, А. Н. Липин, Н. Н. Груздев [и др.] // Российские биомедицинские исследования. – 2024. – Т. 9, № 1. – С. 34–47.
 16. Кучай, А. А. Преимущества техники гибридной реваскуляризации при лечении протяженных окклюзий поверхностной бедренной артерии и многоуровневых

- поражений артерий нижних конечностей / А. А. Кучай, А. Н. Липин, П. С. Курьянов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2024. – Т. 23, № 2. – С. 60–66.
17. Лепшоков, К. М. Эффективность профундопластики у пациентов с критической ишемией нижних конечностей : специальность 14.01.26. «Сердечно-сосудистая хирургия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Лепшоков Мурат Кималович ; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского». – Москва, 2019. – 99 с.
 18. Ливадняя, Е. С. Комплексное лечение больных критической ишемией нижних конечностей атеросклеротической этиологии : специальность 14.01.17. «Хирургия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ливадняя Екатерина Сергеевна ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации». – Ростов-на-Дону, 2019. – 155 с.
 19. Майтесян, Д. А. Гибридный подход реваскуляризации при хронической критической ишемии нижних конечностей / Д. А. Майтесян, Ш. А. Хазамов, С. А. Папоян [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2024. – Т. 19, № 2. – С. 108–114.
 20. Максимкин Д. А. Анализ факторов риска геморрагических осложнений у больных хронической ишемией, угрожающей потерей конечности / Д. А. Максимкин, В. А. Халабузарь, А. Г. Файбушевич // Вестник НМХЦ им. Н. И. Пирогова. – 2024. – Т. 19, № 1. – С. 9–13.
 21. Михайлов, И. П. Комплексное лечение пациентов с хронической критической ишемией нижних конечностей при многоуровневом поражении в стадии трофических осложнений / И. П. Михайлов, Б. В. Козловский, Н. Е. Кудряшова [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 14, № 6. – С. 505–511.

22. Мусалов, А. Ю. Госпитальные результаты эндоваскулярных вмешательств у пациентов с критической ишемией нижних конечностей / А. Ю. Мусалов, М. К. Мусаев, В. С. Аракелян [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2024. – Т. 66, № 2. – С. 211–222.
23. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей / Р. С. Акчурин, Б. Г. Алекян, Т. В. Апханова [и др.] // Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева. – 2019. – 89 с.
24. Орехов, П. Ю. Стволовые клетки костного мозга в лечении критической ишемии нижних конечностей: биологические аспекты и клиническое применение / П. Ю. Орехов, М. Коноплянников, В. П. Баклаушев [и др.] // Гены и клетки. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 20–34.
25. Панфилов, Д. С. Профилактика геморрагических осложнений при операциях на грудной аорте / Д. С. Панфилов, Б. Н. Козлов, В. В. Затолокин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 11. – С. 70–76.
26. Петровский, Б. В. Артериализация венозного кровотока стопы и голени в лечении больных с критической ишемией нижних конечностей / Б. В. Петровский, А. В. Гавриленко, С. И. Скрылев [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал им. академика А. В. Покровского. – 1998. – Т. 4, № 2. – С. 197.
27. Платонов, С. А. Ангиосомный принцип реваскуляризации: роль при критической ишемии нижних конечностей, ограничения, альтернативы (обзор литературы) / С. А. Платонов, В. В. Завацкий, Д. В. Кандыба [и др.] // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2017 – Т. 11, № 4. – С. 55–61.
28. Платонов, С. А. Первичный ретроградный дистальный доступ при эндоваскулярных вмешательствах у пациентов с ишемией нижних конечностей / С. А. Платонов, В. В. Завацкий, В. Н. Жигало [и др.] // Хирургия. журнал им. Н. И. Пирогова. – 2021 – № 6. – С. 54–62.
29. Подоксенов, Ю. К. Способ предоперационной заготовки аутокрови у кардиохирургических больных / Ю. К. Подоксенов, Ю. С. Свирко, В. М. Шипулин // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2006. – Т. 1, № 4. – С. 581–590.

30. Покровский, А. В. Критическая ишемия нижних конечностей. Инфраингинальное поражение / А. В. Покровский, Ю. И. Казаков, И. Б. Лукин. – Тверь : Ред.-изд. центр Твер. гос. ун-та, 2018. – 225 с.
31. Покровский, А. В. Результаты использования комбинированных шунтов с дистальным анастомозом ниже щели коленного сустава / А. В. Покровский, Д. И. Яхонтов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20, № 2. – С. 140–147.
32. Полянцев, А. А. Профилактика желудочно-кишечных кровотечений у больных, оперированных на артериях нижних конечностей по поводу критической ишемии / А. А. Полянцев, Д. В. Фролов, А. М. Линченко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 11. – С. 160–170.
33. Пуздряк, П. Д. Гибридное хирургическое лечение многоуровневого поражения артерий нижних конечностей: «золотой стандарт»? / П. Д. Пуздряк, В. В. Шломин, М. А. Иванов [и др.] // Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 30-летию со дня образования СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» / под редакцией В. А. Волчкова. – Санкт-Петербург. – 2023. – С. 278–287.
34. Салимзянова, Т. Е. Особенности периоперационного периода у пациентов с критической ишемией нижней конечности / Т. Е. Салимзянова, Д. С. Сабирова // FORCIPE. – 2019. – Т. 2. – С. 229.
35. Симакова, И. А. Место экстраанатомического шунтирования у пациентов высокого анестезиологического и операционного риска с критической ишемией нижних конечностей / И. А. Симакова, В. С. Аракелян, В. Г. Папиташвили [и др.] // Бюллетень НЦССХ ИМ. А. Н. Бакулева РАМН. сердечно-сосудистые заболевания. – 2024. – Т. 25, № S3. – С. 104.
36. Троицкий, А. В. Гибридная хирургия – перспективное направление в лечении сложных сердечно-сосудистых поражений / А. В. Троицкий, А. Г. Бехтев, А. С. Азарян [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 18, № 4. – С. 42–49.

37. Турсунов, Б. З. Эффективность малоберцовой реваскуляризации при критической ишемии нижних конечностей у больных сахарным диабетом / Б. З. Турсунов, С. Н. Темиров, Х. Х. Усманов // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2024. – № S1–1. – С. 64–65.
38. Федоренко, С. В. Анализ причин летальности после высоких ампутаций нижних конечностей по поводу критической ишемии / С. В. Федоренко // Военная медицина. – 2021 – № 3 (60). – С. 68–73.
39. Хазаров, А. Ф. Распространенность симптомной ишемии нижних конечностей в Российской Федерации / А. Ф. Хазаров, А. О. Каляев, А. А. Исаев // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2016. – № 7. – С. 58–61.
40. Червяков, Ю. В. Возможности использования системной классификации WIfI у больных с критической ишемией нижних конечностей / Ю. В. Червяков, Х. Н. Ха, А. В. Гавриленко [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. журнал имени академика Б. В. Петровского. – 2019. – Т. 7, № 1 (23). – С. 54–61.
41. Червяков, Ю. В. Отдаленные результаты лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей методами непрямой реваскуляризации и генотерапии / Ю. В. Червяков, И. Н. Староверов, О. Н. Власенко [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – № 1. – С. 29–37.
42. Чернявский, М. А. Непосредственные результаты повторных открытых и эндоваскулярных вмешательств у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей на фоне окклюзии аутовенозных бедренно-подколенных шунтов / М. А. Чернявский, А. В. Чернов, А. С. Артемова [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 15, № 4. – С. 430–435.
43. Чуган, Г. С. Применение клеточных препаратов для лечения критической ишемии нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом: обзор литературы / Г. С. Чуган, А. В. Люндуп, О. Н. Бондаренко [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2024. – Т. 70, № 4. – С. 4–14.
44. Шугушев, З. Х. Опыт гибридных вмешательств у больных критической ишемией нижних конечностей / З. Х. Шугушев, Д. А. Максимкин, А. Г. Чепурной [и др.] // Инновационная кардиоангиология. Сборник тезисов II Всероссийской

- научно-практической конференции с международным участием. – 2017. – С. 32–33.
45. Щеголев, А. А. Роль гибридных вмешательств при атеросклеротическом поражении артерий нижних конечностей / А. А. Щеголев, С. А. Папоян, М. М. Мутаев [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2023. – Т. 9. – С. 103–109.
 46. Abraham, A. T. Hypertension in patients with peripheral artery disease: an updated literature review / A. T. Abraham, S. Mojaddedi, I. H. Loseke [et al.] // Cureus. – 2024. – Vol. 16, № 6. – P. e62246.
 47. Abu Dabrh, A. M. Bypass surgery versus endovascular interventions in severe or critical limb ischemia / A. M. Abu Dabrh, M. W. Steffen, N. Asi [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2016. – Vol. 63, № 1. – P. 244–253.
 48. Abualhin, M. Open surgery as first-line treatment of infrainguinal multilevel TASC D arterial disease with critical limb ischemia / M. Abualhin, M. Gargiulo, A. Sonetto [et al.] // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2019. – Vol. 58, № 6. – P. 53–54.
 49. Achneck, H. E. Pathophysiology of bleeding and clotting in the cardiac surgery patient: from vascular endothelium to circulatory assist device surface / E. H. Achneck, B. Sileshi, A. Parikh // Circulation. – 2010. – Vol. 122, № 20. – P. 2068–2077.
 50. Aday, A. W. Antiplatelet therapy following peripheral arterial interventions: the choice is yours / A. W. Aday, J. A. Gutierrez // Circ. Cardiovasc. Interv. – 2020. – Vol. 13, № 8. – 5 p.
 51. Ahmad, A. Effectiveness and safety of the combination of sodium-glucose transport protein 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of observational studies / A. Ahmad, H. Sabbour // Cardiovasc Diabetol. – 2024. – Vol. 23, № 1. – 99 p.
 52. Alameddine, D. The use and impact of Cilostazol on patients undergoing endovascular peripheral interventions / D. Alameddine, F. A. Damara, P. P. Rodriguez [et al.] // Ann. Vasc. Surg. – 2024. – Vol. 103. – P. 47–57.

53. Almasri, J. A. Systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb-threatening ischemia / J. A. Almasri, J. Adusumalli, N. Asi [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2018. – Vol. 68, № 2. – P. 624–633.
54. Altin, S. E. Seasonal variation in U.S. hospitalizations for chronic limb-threatening ischemia / S. E. Altin, Y. G. Kim, H. D. Aronow [et al.] // *Catheter Cardiovasc. Interv.* – 2020. – Vol. 96, № 7. – P. 1473–1480.
55. Anand, S. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease / S. Anand, S. Yusuf, D. Phil [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, № 3. – P. 217–227.
56. Annex, B. H. New directions in therapeutic angiogenesis and arteriogenesis in peripheral arterial disease / B. H. Annex, J. P. Cooke // *Circ. Res.* – 2023. – Vol. 128, № 12. – P. 1944–1957.
57. Antoniou, G. A. Bypass surgery for chronic lower limb ischaemia / G. A. Antoniou, G. S. Georgiadis, S. A. Antoniou [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 4, № 4. – 74 p.
58. Arima, Y. Identification of the characteristic collateral source in patients with arteriosclerosis obliterans / Y. Arima, S. Hokimoto, N. Tabata [et al.] // *Circulation.* – 2017. – Vol. 136, № 1. – 12 p.
59. Armstrong, D. G. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer / D. G. Armstrong, M. A. Swerdlow, A. A. Armstrong [et al.] // *J. Foot Ankle Res.* – 2020. – Vol. 13, № 1. – 16 p.
60. Armstrong, E. J. Adherence to guideline-recommended therapy is associated with decreased major adverse cardiovascular events and major adverse limb events among patients with peripheral arterial disease / E. J. Armstrong, D. C. Chen, G. G. Westin [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2019. – Vol. 3, № 2. – P. 11.
61. Arya, S. Association of statin dose with amputation and survival in patients with peripheral artery disease / S. Arya, A. Khakharia, Z. O. Binney [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 137, № 14. – P. 1435–1446.
62. Barale, C. PCSK9 Biology and its role in atherothrombosis / C. Barale, E. Melchionda, A. Morotti [et al.] // *Int. J. Mol Sci.* – 2021. Vol. 22, № 11. – P. 22.

63. Barć, P. Treatment of critical limb ischemia by pIRES/VEGF165/HGF administration / P. Barć, M. Antkiewicz, B. Śliwa [et al.] // *Ann. Vasc. Surg.* – 2019. – Vol. 60. – P. 346–354.
64. Baumann, F. Bleeding risk profile in patients with symptomatic peripheral artery disease / F. Baumann, M. Husmann, J. F. Benenati [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2016. – Vol. 23, № 3. – P. 468–471.
65. Beckman, J. A. Advances in revascularization for peripheral artery disease: revascularization in PAD / J. A. Beckman, P. A. Schneider, M. S. Conte // *Circ. Res.* – 2021. – Vol. 128, № 12. – P. 1885–1912.
66. Bedenis, R. Cilostazol for intermittent claudication / R. Bedenis, M. Stewart, M. Cle-anthis [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 2014, № 10. – P. 61.
67. Behrendt, C. A. The OAC3-PAD risk score predicts major bleeding events one year after hospitalisation for peripheral artery disease / C. A. Behrendt, T. Kreutzburga, J. Nordanstig [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2022. – Vol. 63, № 3. – P. 503–510.
68. Bendermacher, B. L. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication / B. L. Bendermacher, E. M. Willigendael, J. A. Teijink [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – Vol. 2. – P. 60.
69. Bevan, G. H. Evidence-based medical management of peripheral artery disease / G. H. Bevan, K. T. White Solaru // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2020. – Vol. 40, № 3. – P. 541–553.
70. Bhamidipati, C. M. BioGlue in 2011: what is its role in cardiac surgery? / C. M. Bhamidipati, J. S. Coselli, S. A. LeMaire // *J. Extra Corpor Technol.* – 2012. – Vol. 44, № 1. – P. 6–12.
71. Bhardwaj, B. Bleeding complications in lower-extremity peripheral vascular interventions: insights from the NCDR PVI registry / B. Bhardwaj, J. A. Spertus, K. F. Kennedy [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2019. – Vol. 12, № 12. – P. 1140–1149.
72. Bonaca, M. P. Antithrombotic strategies for patients with peripheral artery disease: JACC scientific statement / M. P. Bonaca, G. D. Barnes, R. Bauersachs [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2024. – Vol. 38, № 10. – P. 936–952.

73. Bonaca, M. P. Contemporary medical management of peripheral artery disease / M. P. Bonaca, N. M. Hamburg, M. A. Creager // *Circ. Res.* – 2021. – Vol. 128, № 12. – P. 1868–1884.
74. Bonaca, M. P. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization / M. P. Bonaca, R. M. Bauersachs, S. S. Anand [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 21. – P. 1994–2004.
75. Bradbury, A. W. A vein bypass first versus a best endovascular treatment first revascularisation strategy for patients with chronic limb threatening ischaemia who required an infra-popliteal, with or without an additional more proximal infra-inguinal revascularisation procedure to restore limb perfusion (BASIL-2): an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial / A. W. Bradbury, C. A. Moakes, M. Popplewell [et al.] // *Lancet.* – 2023. – Vol. 401, № 10390. – P. 1798–1809.
76. Broderick, C. Pentoxifylline for intermittent claudication / C. Broderick, R. Forster, M. Abdel-Hadi [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2020. – Vol. 10, № 10. – 76 p.
77. Brown, T. Cilostazol for intermittent claudication / T. Brown, R. B. Forster, M. Cle-anthis [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2021. – Vol. 6, № 6. – 89 p.
78. Canonico, M. E. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: current evidence and future directions / M. E. Canonico, R. Piccolo, M. Avvedimento [et al.] // *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* – 2023. – Vol. 13, № 1. – 47 p.
79. Chaudery, M. A. Outcomes of open and hybrid treatments in below the knee pathology for critical limb threatening ischemia / M. A Chaudery, S. D. Patel, H. Zayed // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* – 2021. – Vol. 62, № 2. – P. 111–117.
80. Chee, Y. E. Management of bleeding in vascular surgery / Y. E. Chee, S. E. Liu, M. G. Irwin // *Br. J. Anaesth.* – 2016. – Vol. 117, № 2. – P. 1185–1194.
81. Choi, K. H. Clinical usefulness of PRECISE-DAPT score for predicting bleeding events in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: an analysis from the SMART-DATE randomized trial / K. H. Choi, Y. B. Song, J. M. Lee [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2020. – Vol. 13, № 5. – 12 p.

82. Chung, J. Analysis of a machine learning-based risk stratification scheme for chronic limb-threatening ischemia / J. Chung, N. L. Freeman, M. R. Kosorok [et al.] // JAMA Netw Open. – 2022. – Vol. 5, № 3. – e223424.
83. Cimminiello, C. The PANDORA study: peripheral arterial disease in patients with non-high cardiovascular risk / C. Cimminiello, S. Kownator, J. C. Wautrecht [et al.] // Intern. Emerg. Med. – 2011. – Vol. 6, № 6. – P. 509–519.
84. Cong, G. Fibrosis distinguishes critical limb ischemia patients from claudicants in a transcriptomic and histologic analysis / G. Cong, X. Cui, R. Ferrari [et al.] // J. Clin. Med. – 2020. – Vol. 12, № 9. – 16 p.
85. Conte, M. S. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL) and the (hoped for) dawn of evidence-based treatment for advanced limb ischemia / M. S. Conte // J. Vasc. Surg. – 2010. – Vol. 51, № 5. – P. 69–75.
86. Conte, M. S. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia / M. S. Conte, A. W. Bradbury, P. Kolh [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2019. – Vol. 69, № 6 – P. 3–125.
87. Cooper-DeHoff, R. M. INVEST revisited: review of findings from the International Verapamil SR-Trandolapril study / R. M. Cooper-DeHoff // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. – 2009. – Vol. 7, № 11. – P. 1329–1340.
88. Darling, J. D. Results for primary bypass versus primary angioplasty/stent for lower extremity chronic limb-threatening ischemia / J. D. Darling, J. C. McCallum, P. A. Soden [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2017. – Vol. 66, № 2. – P. 466–475.
89. Davì, G. Platelet activation and atherothrombosis / G. Davì, C. Patrono // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 24, № 357. – P. 2482–2494.
90. Dayama, A. Clinical outcomes of bypass-first versus endovascular-first strategy in patients with chronic limb-threatening ischemia due to infrageniculate arterial disease / A. Dayama, N. Tsilimparis, S. Kolakowski [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2019. – Vol. 69, № 1. – P. 156–163.
91. Desai, K. Literature review and meta-analysis of the efficacy of cilostazol on limb salvage rates after infrainguinal endovascular and open revascularization / K. Desai, B. Han, L. Kuziez [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2021. – Vol. 73, № 2. – P. 711–721.

92. Dick, F. Delayed volume resuscitation during initial management of ruptured abdominal aortic aneurysm / F. Dick, G. Erdoes, P. Opfermann [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2013. – Vol. 57, № 4. – P. 943–950.
93. Diehm, N. Does deep femoral artery revascularization as an isolated procedure play a role in chronic critical limb ischemia? / N. Diehm, H. Savolainen, F. Mahler [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2004. – Vol. 11, № 2. – P. 119–124.
94. Duff, S. The burden of critical limb ischemia: a review of recent literature / S. Duff, M. S. Mafilios, P. Bhounsule [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2019. – Vol. 15. – P. 187–208.
95. Dziedzic, A. Variations in the gene expression profile in atherosclerotic patients with non-fatal ACS: a preliminary study / A. Dziedzic, R. Szelenberger, M. Kacprzak [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 9. – 16 p.
96. Elbadawi, A. Sex differences in trends and in-hospital outcomes among patients with critical limb ischemia: a nationwide analysis / A. Elbadawi, K. Barssoum, M. Megaly [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10, № 18. – 20 p.
97. Espinola-Klein, C. Antithrombotic therapy in peripheral arterial disease / C. Espinola-Klein, G. Weißer, V. Schmitt [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 9. – P. 10.
98. Estevez, B. New Concepts and mechanisms of platelet activation signaling / B. Estevez, X. Du // *Physiology (Bethesda)*. – 2017. – Vol. 32, № 2. – P. 162–177.
99. Farber, A. Surgery or endovascular therapy for chronic limb-threatening ischemia / A. Farber, M. T. Menard, M. S. Conte [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2022. – Vol. 387, № 25. – P. 2305–2316.
100. Farber, A. The BEST-CLI trial: a multidisciplinary effort to assess which therapy is best for patients with critical limb ischemia / A. Farber, K. Rosenfield, M. Menard // *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* – 2014. – Vol. 17, № 3. – P. 221–224.
101. Forster, R. Gene therapy for peripheral arterial disease / R. Forster, A. Liew, V. Bhattacharya [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 10, № 10. – 80 p.
102. Frankel, T. L. Risk factors for hemorrhage-related reexploration and blood transfusion after conventional versus coronary revascularization without cardiopulmonary

- bypass / T. L. Frankel, S. C. Stamou, R. C. Lowery [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2005. – Vol. 27, № 3. – P. 494–500.
103. Fridh Baubeta, E. Amputation rates, mortality, and pre-operative comorbidities in patients revascularised for intermittent claudication or critical limb ischaemia: a population based study / E. Fridh Baubeta, M. Andersson, M. Thuresson [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2017. – Vol. 54, № 4. – P. 480–486.
 104. Fridh, E. B. Impact of comorbidity, medication, and gender on amputation rate following revascularisation for chronic limb threatening ischaemia / E. B. Fridh, M. Anderson, M. Thuresson [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2018. – Vol. 68, № 6. – P. 1959–1960.
 105. Fudim, M. Association of hypertension and arterial blood pressure on limb and cardiovascular outcomes in symptomatic peripheral artery disease: the EUCLID trial / M. Fudim, C. W. Hopley, Z. Huang [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. – 2020. – Vol. 13, № 9. – P. e006512.
 106. Fukuda, K. Ultrasound-guided puncture reduces bleeding-associated complications, regardless of calcified plaque, after endovascular treatment of femoropopliteal lesions, especially using the antegrade procedure: a single-center study / K. Fukuda, S. Okazaki, M. Shiozaki [et al.] // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, № 3. – P. e0248416.
 107. Garbaisz, D. Comparison of arterial and venous allograft bypass in chronic limb-threatening ischemia / D. Garbaisz, P. Osztrogonácz, A. M. Boros [et al.] // *PLoS One*. – 2022. – Vol. 17, № 10. – P. e0275628.
 108. Gimbrone, M. A. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis / M. A. Gimbrone, G. García-Cardena // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 118, № 4. – P. 620–636.
 109. Gomez-Sanchez, C. M. The importance of optimal medical therapy in patients undergoing lower extremity bypass / C. M. Gomez-Sanchez, M. S. Conte // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2024. – Vol. 39, № 5. – P. 451–456.
 110. Goodney, P. A systematic review of patient-reported outcome measures patients with chronic limb-threatening ischemia / P. Goodney, S. Shah, Y. D. Hu [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2022. – Vol. 75, № 5. – P. 1762–1775.

111. Gottsäter, A. Antihypertensive treatment in critical limb Ischaemia / A. Gottsäter, P. Nilsson // *Arterial Hypertension*. – 2016. – Vol. 20, № 4. – P. 195–197.
112. Gottsäter, A. Antithrombotic treatment in lower extremity peripheral arterial disease / A. Gottsäter // *Front Cardiovasc. Med*. – 2021. – Vol. 8. – P. 7.
113. Gourdy, P. Combining glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) / P. Gourdy, P. Darmon, F. Dievart [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol*. – 2023. – Vol. 22, № 1. – 14 p.
114. Grubman, S. Examining outcomes in patients admitted with comorbid peripheral artery disease and microvascular disease / S. Grubman, M. Algara, K. G. Smolderen [et al.] // *J. Am. Heart Assoc*. – 2024. – Vol. 13, № 1. – P. e030710.
115. Gupta, A. A Review of antithrombotic treatment in critical limb ischemia after endovascular intervention / A. Gupta, M. S. Lee, K. Gupta [et al.] // *Cardiol. Ther*. – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. 193–209.
116. Hallak, A. O. Exercise therapy in the management of peripheral arterial disease / A. O. Hallak, F. Z. Hallak, Y. O. Hallak [et al.] // *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes*. – 2023. – Vol. 7, № 5. – P. 476–489.
117. Harris, K. M. Increasing prevalence of critical limb ischemia hospitalizations with distinct mental health burden among younger adults / K. M. Harris, C. Mena-Hurtado, A. Arham [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2021. – Vol. 78, № 21. – P. 2126–2128.
118. Haskard Zolnieriek, K. B. Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis / K. B. Haskard Zolnieriek, M. R. Dimatteo // *Med. Care*. – 2009. – Vol. 47, № 8. – P. 826–834.
119. Hess, C. N. 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 / C. N. Hess, L. Norgren, G. M. Ansel [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135, № 25. – P. 2534–2555.

120. Hess, C. N. Long-Term outcomes and associations with major adverse limb events after peripheral artery revascularization / C. N. Hess, T. Y. Wang, J. W. Fu [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2020. – Vol. 75, № 5. – P. 498–508.
121. Hess, C. N. Major adverse limb events and 1-year outcomes after peripheral artery revascularization // C. N. Hess, R. K. Rogers, T. Y. Wang [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2018. – Vol. 72, № 9. – P. 999–1011.
122. Hiramoto, J. S. Interventions for lower extremity peripheral artery disease / J. S. Hiramoto, M. Teraa, G. J. de Borst [et al.] // Nat. Rev. Cardiol. – 2018. – Vol. 15, № 6. – P. 332–350.
123. Ho, V. T. Open, percutaneous, and hybrid deep venous arterialization technique for no-option foot salvage / V. T. Ho, R. Gologorsky, P. Kibrik [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2020. – Vol. 71, № 6. – P. 2152–2160.
124. Hsiao, F. C. Major adverse limb events in type 2 diabetes patients receiving glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a retrospective multi-institutional study / F. C. Hsiao, C. P. Lin, Y. C. Tung [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2021. – Vol. 180. – P. 109076.
125. Hsu, C. C. Angioplasty versus stenting for infrapopliteal arterial lesions in chronic limb-threatening ischaemia / C. C. Hsu, G. N. Kwan, D. Singh [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2018. – Vol. 12, № 12. – 56 p.
126. Huffman, J. Current hybrid interventions in vascular surgery: merging past and present / J. Huffman, W. K. Nichols, J. Bath // Mo Med. – 2021. – Vol. 118, № 4. – P. 381–386.
127. Iida, O. Three-year outcomes of surgical versus endovascular revascularization for critical limb ischemia / O. Iida, M. Takahara, Y. Soga [et al.] // Circ. Cardiovasc. Interv. – 2017. – Vol. 10, № 12. – 10 p.
128. James, S. L. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017 / S. L. James // Lancet. – 2018. – Vol. 392, № 10159. – P. 1789–1858.

129. Jessen, M. L. Cancer should not contravene the revascularization of chronic limb-threatening ischaemia / M. L. Jessen, J. Eiberg, H. Sillesen [et al.] // *Vascular*. – 2024. – Vol. 32, № 2. – P. 330–336.
130. Jongsma, H. Angiosome-directed revascularization in patients with critical limb ischemia / H. Jongsma, J. A. Bekken, G. P. Akkersdijk [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2009. – Vol. 65, № 4. – P. 1208–1219.
131. Kansal, A. Impact of procedural bleeding in peripheral artery disease: an analysis from EUCLID trial / A. Kansal, Z. Huang, F. W. Rockhold [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2019. – Vol. 12, № 10. – e008069.
132. Kei-Yan, A. Association between radial versus femoral access for percutaneous coronary intervention and long-term mortality / A. Kei-Yan, P. Yeung, A. Ip [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10, № 15. – 24 p.
133. Kim, W. Critical determinants of chronic limb threatening ischemia after endovascular treatment / W. Kim // *Korean Circ. J.* – 2022. – Vol. 52, № 6. – P. 441–443.
134. Kinlay, S. Management of critical limb ischemia / S. Kinlay // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2016. – Vol. 9, № 2. – P. e001946.
135. Kolte, D. Vascular teams in peripheral vascular disease / D. Kolte, S. A. Parikh, G. Piazza [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 73, № 19. – P. 2477–2486.
136. Komai, H. Multidisciplinary treatment for critical limb ischemia in peripheral arterial disease / H. Komai // *Ann. Vasc. Dis.* – 2019. – Vol. 12, № 2. – P. 151–156.
137. Kremers, B. Plasma biomarkers to predict cardiovascular outcome in patients with peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis / B. Kremers, L. Wübbeke, B. Mees [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2020. – Vol. 40, № 9. – P. 2018–2032.
138. Kuroda, Y. Clinical application of injectable growth factor for bone regeneration: a systematic review / Y. Kuroda, T. Kawai, K. Goto [et al.] // *Inflammation and Regeneration*. – 2019. – Vol. 39, № 20. – 10 p.
139. Kwong, M. Updated estimates for the burden of chronic limb-threatening ischemia in the Medicare population / M. Kwong, G. Rajasekar, G. H. Utter [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2023. – Vol. 77, № 6. – P. 1760–1775.

140. Lane, D. A. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease / D. A. Lane, G. Y. Lip // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol. 12, № CD003075. – 48 p.
141. Lang, R. M. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 1–39.
142. LaPelusa, A. Physiology, hemostasis / A. LaPelusa, H. D. Dave. – PMID: 31424847 // *StatPearls.* – 2023.
143. Lavingia, K. S. Multivessel tibial revascularization does not improve outcomes in patients with critical limb ischemia / K. S. Lavingia, K. Tran, A. Dua [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2020. – Vol. 71, № 6. – P. 2083–2088.
144. Leader, A. Anticoagulant and antiplatelet treatment in cancer patients with thrombocytopenia / A. Leader, A. Gurevich-Shapiro, G. Spectre // *Thromb. Res.* – 2020. – Vol. 191, № 1. – P. 68–73.
145. Liberman, A. L. Risk of major adverse cardiovascular events after emergency department visits for hypertensive urgency / A. L. Liberman, J. Razzak, R. I. Lappin [et al.] // *Hypertension.* – 2024. – Vol. 81, № 7. – P. 1592–1598.
146. Lin, J. H. Endovascular-first treatment is associated with improved amputation-free survival in patients with critical limb ischemia / J. H. Lin, A. Brunson, P. S. Romano [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2019. – Vol. 12, № 8. – 15 p.
147. Luquero, A. PCSK9 functions in atherosclerosis are not limited to plasmatic LDL-cholesterol regulation / A. Luquero, L. Badimon, M. Borrell-Pages // *Front Cardiovasc. Med.* – 2021. – Vol. 8. – 13 p.
148. Marquis-Gravel, G. Femoral vascular closure devices and bleeding, hemostasis, and ambulation following percutaneous coronary intervention / G. Marquis-Gravel, L. A. Boivin-Proulx, Z. Huang [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 588–594.
149. Massberg, S. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation / S. Massberg, K. Brand, S. Grüner [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2002. – Vol. 7, № 196. – P. 887–896.

150. Matsagkas, M. Hybrid procedures for patients with critical limb ischemia and severe common femoral artery atherosclerosis / M. Matsagkas, G. Kouvelos, E. Arnaoutoglou [et al.] // *Ann. Vasc. Surg.* – 2011. – Vol. 25, № 8. – P. 1063–1069.
151. Maximus, S. Radial arterial access is a safe alternative to brachial artery and femoral artery access for endovascular lower extremity peripheral arterial disease / S. Maximus, M. Kwong, J. Harding [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2023. – Vol. 77, № 3. – P. 870–876.
152. McCallum, J. C. Angiosome-directed revascularization for critical limb ischemia / J. C. McCallum, J. S. Lane // *Semin. Vasc. Surg* – 2014. – Vol. 27, № 1. – P. 32–37.
153. Meini, S. Prostanoids for critical limb ischemia: a clinical review and consideration of current guideline recommendations / S. Meini, F. Dentali, E. Melillo [et al.] // *Angiology.* – 2020. – Vol. 71, № 3. – P. 226–234.
154. Melillo, E. Long-term clinical outcomes in critical limb ischemia – a retrospective study of 181 patients / E. Melillo, L. Micheletti, M. Nuti [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2016. – Vol. 20, № 3. – P. 502–508.
155. Menard, M. T. Design and rationale of the best endovascular versus best surgical therapy for patients with critical limb ischemia (BEST-CLI) trial / M. T. Menard, A. Farber, S. F. Assmann [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5, № 7. – 21 p.
156. Mills, J. L. The society for vascular surgery lower extremity threatened limb classification system: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI) / J. L. Mills, M. S. Conte, D. G. Armstrong [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2014. – Vol. 59, № 1. – P. 220–234.
157. Mimoso, J. The CRUSADE score and bleeding in acute coronary syndrome / J. Mimoso // *Rev. Port Cardiol. (Engl Ed).* – 2018. – Vol. 37, № 11. – P. 899–900.
158. Misra, S. Perfusion assessment in critical limb ischemia: principles for understanding and the development of evidence and evaluation of devices: a scientific statement from the American Heart Association / S. Misra, M. H. Shishehbor, E. A. Takahashi [et al.] // *Circulation.* – 2019. – Vol. 140, № 12. – P. 657–672.
159. Mizzi, A. The progression rate of peripheral arterial disease in patients with intermittent claudication: a systematic review / A. Mizzi, K. Cassar, C. Bowen [et al.] // *J. Foot Ankle Res.* – 2019. – Vol. 12, № 1. – 9 p.

160. Mohapatra, A. Peroneal bypass versus endovascular peroneal intervention for critical limb ischemia / A. Mohapatra, A. Boitet, O. Malak [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2019. – Vol. 69, № 1. – P. 148–155.
161. Morrow, D.A. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events / D. A. Morrow, E. Braunwald, M. P. Bonaca [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366, № 15. – P. 1404–1413.
162. Narula, N. Pathology of peripheral artery disease in patients with critical limb ischemia / N. Narula, A. J. Dannenberg, J. W. Olin [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2018. – Vol. 72, № 18. – P. 2152–2163.
163. Naveh, S. Lipid management in peripheral artery disease: a focus on recent and evolving data / S. Naveh, M. E. Canonico, R. K. Rogers [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2024. – Vol. 21, № 1. – 7 p.
164. Nehler, M. R. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population / M. R. Nehler, S. Duval, L. Diao [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2014. – Vol. 66, № 3. – P. 686–695.
165. Norgren, L. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II) / L. Norgren, W. R. Hiatt, J. A. Dormandy [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2007. – Vol. 45, № 1. – P. S5–S67.
166. Osipova, O. Cell therapy of critical limb ischemia-problems and prospects / O. Osipova, S. Saaya, A. Karpenko [et al.] // Vasa. – 2019. – Vol. 6, № 48. – P. 461–471.
167. Palayew, M. J. Occlusive peripheral arteriosclerosis: treatment by percutaneous transluminal recanalization – "the Dotter procedure" / M. J. Palayew, I. Sedlezky, H. H. Sigman // Can. Med. Assoc. J. – 1969. – Vol. 101, № 11. – P. 66–72.
168. Pecoraro, F. Simultaneous hybrid treatment of multilevel peripheral arterial disease in patients with chronic limb-threatening ischemia / F. Pecoraro, D. Pakeliani, S. Bruno [et al.] // J. Clin. Med. – 2021. – Vol. 10, № 13. – 12 p.
169. Petros, S. Pathophysiology of bleeding / S. Petros // Med. Klin. Intensivmed. Notfmed. – 2021. – Vol. 116, № 6. – P. 475–481.
170. Pitoulas, A. G. Use of rotational atherectomy-assisted balloon angioplasty in the treatment of isolated below-the-knee atherosclerotic lesions in patients with chronic

- limb-threatening ischemia / A. G. Pitoulas, G. T. Taneva, K. Avranas [et al.] // J. Clin. Med. – 2024. – Vol. 13, № 5. – 10 p.
171. Polania Gutierrez, J. J. Perioperative anticoagulation management / J. J. Polania Gutierrez, K. R. Rocuts // StatPearls. – 2024. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557590/> (дата обращения 30.03.2025).
 172. Poucke, S. V. Hypothermia: effects on platelet function and hemostasis / S. V. Poucke, K. Stevens, A. E. Marcus [et al.] // Thromb. J. – 2014. – Vol. 12, № 1. – P. 5.
 173. Qu, J. Glycocalyx impairment in vascular disease: focus on inflammation / J. Qu, Y. Cheng, W. Wu [et al.] // Front Cell. Dev. Biol. – 2021. – Vol. 9, № 13. – 9 p.
 174. Real, J. Safety of cilostazol in peripheral artery disease: a cohort from a primary healthcare electronic database / J. Real, M. C. Serna, M. Giner-Soriano [et al.] // BMC Cardiovasc. Disord. – 2018. – Vol. 18, № 1. – 7 p.
 175. Ricco, J. B. Chronic limb threatening ischaemia: Hits and Misses / J. B. Ricco, J. L. Mills, P. Kolh // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2020. – Vol. 60, № 5. – P. 643–644.
 176. Ricco, J. B. Impact of angiosome- and nonangiosome-targeted peroneal bypass on limb salvage and healing in patients with chronic limb-threatening ischemia / J. B. Ricco, M. Gargiulo, A. Stella [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2017. – Vol. 66, № 5. – P. 1479–1487.
 177. Ruffolo, A. J. Prostanoids for critical limb ischaemia / A. J. Ruffolo, M. Romano, A. Ciapponi // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – Vol. 20, № 1. – 72 p.
 178. Sagris, M. Statins and statin intensity in peripheral artery disease / M. Sagris, I. Katsaros, S. Giannopoulos [et al.] // Vasa. – 2022. – Vol. 51, № 4. – P. 198–211.
 179. Saxon, J. T. Adherence to guideline-recommended therapy-including supervised exercise therapy referral-across peripheral artery disease specialty clinics: insights from the international PORTRAIT registry / J. T. Saxon, D. M. Safley, C. Mena-Hurtado [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. e012541.
 180. Schanzer, A. Impact of comorbidities on decision-making in chronic critical limb ischemia / A. Schanzer // Semin. Vasc. Surg. – 2009. – Vol. 22, № 4. – P. 209–215.

181. Schulman, S. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients / S. Schulman, U. Angerås, D. Bergqvist [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 8, № 1. – P. 202–204.
182. Shander, A. Recommendations from the international consensus conference on anemia management in surgical patients (ICCAMS) / A. Shander, H. L. Corwin, J. Meier [et al.] // *Ann. Surg.* – 2023. – Vol. 277, № 6. – P. 36–39.
183. Shin, D. PCSK9 stimulates Syk, PKC δ , and NF- κ B, leading to atherosclerosis progression independently of LDL receptor / D. Shin, S. Kim, H. Lee [et al.] // *Nat. Commun.* – 2024. – Vol. 15, № 1. – 22 p.
184. Shishehbor, M. H. Transcatheter arterialization of deep veins in chronic limb-threatening ischemia / M. H. Shishehbor, R. J. Powell, M. F. Montero-Baker [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2023. – Vol. 388, № 13. – P. 1171–1180.
185. Simon, F. Gene therapy of chronic limb-threatening ischemia: vascular medical perspectives / F. Simon, M. Duran, W. Garabet [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2022. – Vol. 11, № 5. – 13 p.
186. Smith, S. A. How it all starts: initiation of the clotting cascade / S. A. Smith, R. J. Travers, J. H. Morrissey // *Crit. Rev. Biochem Mol. Biol.* – 2015. – Vol. 50, № 4. – P. 326–336.
187. Spiliopoulos, S. A New Preprocedural score to predict bleeding complications of endovascular interventions for peripheral artery disease / S. Spiliopoulos, A. Tsochatzis, G. Festas [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2019. – Vol. 26, № 6. – P. 816–825.
188. Stahlberg, E. Retrograde revascularization of tibial arteries in patients with critical limb ischemia: plantar-arch versus transpedal approach / E. Stahlberg, A. Stroth, A. Haenel [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2022. – Vol. 29, № 2. – P. 181–192.
189. Szymczak, M. The impact of walking exercises and resistance training upon the walking distance in patients with chronic lower limb ischaemia / M. Szymczak, G. Oszkinis, M. Majchrzycki // *Biomed. Res. Int.* – 2016. – Vol. 2016, № 7515238. – P. 8.
190. Takahara, M. Diabetes mellitus and lower extremity peripheral artery disease / M. Takahara // *JMA J.* – 2021. – Vol. 4, № 3. – P. 225–231.

191. Takayama, T. Complete lower extremity revascularization via a hybrid procedure for patients with critical limb ischemia / T. Takayama, J. S. Matsumura // *Vasc. Endovascular Surg.* – 2018. – Vol. 52, № 4. – P. 255–261.
192. Tavaris, D. R. Bleeding and vascular complications at the femoral access site following percutaneous coronary intervention (PCI): an evaluation of hemostasis strategies / D. R. Tavaris, Y. Wang, S. Jacobs [et al.] // *J. Invasive Cardiol.* – 2012. – Vol. 24, № 7. – P. 328–334.
193. Tawfik, A. M. Surgical bypass versus hybrid approach for management of multilevel critical limb ischemia a randomized clinical study / A. M. Tawfik, A. Salem, A. Salem [et al.] // *The Egyptian Journal of Surgery.* – 2021. – Vol. 40, № 3. – P. 859–864.
194. Tokuda, T. Chronic limb-threatening ischemia is a residual bleeding risk factor among patients with lower extremity artery disease / T. Tokuda, N. Yoshioka, A. Koyama [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 100–108.
195. Troisi, N. International union of angiology position statement on perioperative drug and hemostasis management in vascular surgery / N. Troisi, D. Baccellieri, F. Biscetti [et al.] // *Int. Angiol.* – 2022. – Vol. 41, № 5. – P. 420–432.
196. Tsai, S. Y. Mono or dual antiplatelet therapy for treating patients with peripheral artery disease after lower extremity revascularization: a systematic review and meta-analysis / S. Y. Tsai, Y. S. Li, C. H. Lee [et al.] // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2022. – Vol. 15, № 5. – 14 p.
197. Twine, C. P. Editor's choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 clinical practice guidelines on antithrombotic therapy for vascular diseases / C. P. Twine, S. K. Kakkos, V. Aboyans [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2023. – Vol. 65, № 5. – P. 627–689.
198. Uccioli, L. Critical limb ischemia: current challenges and future prospects / L. Uccioli, M. Meloni, V. Izzo [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2023. – Vol. 14. – P. 63–74.
199. VanReijen, N. S. Editor's choice – the prognostic value of the WIfI classification in patients with chronic limb threatening ischaemia: a systematic review and meta-

- analysis / N. S. VanReijen, K. Ponchant, D. T. Ubbink [et al.] // *Eur J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2019. – Vol. 58, № 3. – P. 362–371.
200. Vietto, V. Prostanoids for critical limb ischaemia / V. Vietto, J. V. Franco, V. Saenz [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 1, № 1. – 103 p.
201. Visonà, A. Bleeding risk in patients with peripheral arterial disease / A. Visonà, C. Zurlo, C. Panzavolta [et al.] // *Life (Basel)*. – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 11.
202. Vogel, S. TLR4-dependent upregulation of the platelet NLRP3 inflammasome promotes platelet aggregation in a murine model of hindlimb ischemia / S. Vogel, P. Murthy, X. Cui [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2018. – Vol. 508, № 2. – P. 614–619.
203. Vrsalovic, M. Cardiac troponins predict mortality and cardiovascular outcomes in patients with peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis of adjusted observational studies / M. Vrsalovic, A. Vrsalovic Presecki, V. Aboyans // *Clin. Cardiol.* – 2022. – Vol. 45, № 2. – P. 198–204.
204. Wang, C. H. Liberal versus restricted fluid resuscitation strategies in trauma patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies / C. H. Wang, W. H. Hsieh, H. C. Chou [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 42, № 4. – P. 954–961.
205. Ward, R. Major bleeding in patients with peripheral artery disease: Insights from the EUCLID trial / R. Ward, Z. Huang, F. W. Rockhold [et al.] // *Am. Heart J.* – 2020. – Vol. 220. – P. 51–58.
206. Warkentin, T. E. Limb ischemic necrosis secondary to microvascular thrombosis: a brief historical review / T. E. Warkentin // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2024. – Vol. 50, № 5. – P. 760–772.
207. Weissler, E. H. Cardiovascular and limb events following endovascular revascularization among patients ≥ 65 years old: an American college of cardiology PVI registry analysis / E. H. Weissler, Y. Wang, J. M. Gales [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2022. – Vol. 11, № 12. – P. e024279.

208. Weissler, E. H. Clinician specialty, access to care, and outcomes among patients with peripheral artery disease / E. H. Weissler, C. B. Ford, I. N. Dennis [et al.] // *Am. J. Med.* – 2022. – Vol. 135, № 2 – P. 219–227.
209. Wijnand, J. G. J. The Global Limb Anatomic Staging System (GLASS) for CLTI: improving inter-observer agreement / J. G. J. Wijnand, D. Zarkowsky, B. Wu [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, № 16. – 9 p.
210. Wolf, H. Using multidisciplinary teams to improve outcomes for treating chronic-limb threatening ischemia / H. Wolf, N. Singh // *Ann. Vasc. Surg.* – 2024. – Vol. 107. – P. 37–42.
211. Wübbeke, L. F. Editor's choice – mortality and major amputation after revascularisation in octogenarians versus non-octogenarians with chronic limb threatening ischaemia: a systematic review and meta-analysis / L. F. Wübbeke, C. C. Naves, J. W. Daemen [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2020. – Vol. 60, № 2. – P. 231–241.
212. Xie, B. Autologous stem cell therapy in critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized controlled trials / B. Xie, H. Luo, Y. Zhang [et al.] // *Stem Cells Int.* – 2018. – Vol. 2018, № 7528464. – P. 12.
213. Yadav, A. Dyslipidemia and peripheral arterial disease / A. Yadav, V. Sawant, V. S. Bedi [et al.] // *Indian Heart J.* – 2024. – Vol. 76, № 1. – P. 86–89.
214. Yan, Q. Deep venous arterialization for chronic limb threatening ischemia in atherosclerosis patients - a meta-analysis / Q. Yan, S. Prasla, D. C. Carlisle [et al.] // *Ann. Vasc. Surg.* – 2022. – Vol. 81. – P. 1–21.
215. Ying, A. F. Diabetes and other vascular risk factors in association with the risk of lower extremity amputation in chronic limb-threatening ischemia: a prospective cohort study / A. F. Ying, T. Y. Tang, A. Jin [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2022. – Vol. 21, № 1. – 7 p.
216. Yoshioka, N. Association between high bleeding risk and 2-year mortality in patients with chronic limb-threatening ischemia / N. Yoshioka, T. Tokuda, A. Koyama [et al.] // *J. Atheroscler Thromb.* – 2023. – Vol. 30, № 11. – P. 1674–1686.
217. Yoshioka, N. Bleeding events and mid-term mortality in the patients undergoing endovascular interventions for peripheral artery disease of the lower limbs based on

- the academic research consortium high bleeding risk criteria / N. Yoshioka, K. Takagi, Y. Morita [et al.] // Heart Vessels. – 2021. – Vol. 36, № 9. – P. 1336–1349.
218. Yurtseven, E. An update on the role of PCSK9 in atherosclerosis / E. Yurtseven, D. Ural, K. Baysal [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. – 2020. – Vol. 27, № 9. – P. 909–918.
219. Zamzam, A. Altered coagulation profile in peripheral artery disease patients / A. Zamzam, M. H. Syed, M. L. Rand [et al.] // Vascular. – 2020. – Vol. 4, № 28. – P. 368–377.