

*На правах рукописи*

**ХАРУЗИНА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА**

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ  
СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ И АТЕРОСКЛЕРОЗА  
СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ  
ФАКТОРОВ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА**

14.01.17 – хирургия

14.01.05 – кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Пермь 2016**

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

**Самарцев Владимир Аркадьевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии № 1 ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

**Мишланов Виталий Юрьевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

**Официальные оппоненты:**

**Галимов Олег Владимирович** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Максимов Николай Иванович** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России

**Ведущая организация:**

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита диссертации состоится «    » апреля 2016 г. в    часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990 г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: г. Пермь, ул. Петропавловская, 26; с авторефератом - на сайте университета [www.psmu.ru](http://www.psmu.ru) и [www.vak.ed.gov.ru](http://www.vak.ed.gov.ru).

Автореферат разослан «    » марта 2016 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

*Малютина Наталья Николаевна*

## **Актуальность темы исследования**

Синдром диабетической стопы и облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей являются причинами возникновения трофических нарушений с образованием язв и некрозов, приводящих к ампутации конечности, что является актуальной хирургической проблемой (А.И. Аникин и соавт., 2012; И.В. Гурьева и соавт., 2012; Г.Р. Галастян и соавт., 2015; О.В. Галимов и соавт., 2015; А.А. Щербаков и соавт., 2015; R.M. Brown et al., 2012). По результатам ВОЗ каждые 50 секунд в мире производится одна инвалидизирующая операция, при этом ампутация нижних конечностей у больных с сахарным диабетом проводится в 17–45 раз чаще, чем у больных с ОАНК. Эпидемиологические исследования ученых показали, что 6–30% больных после первой ампутации подвергаются ампутации второй конечности в течение 1–3 лет. Смертность после ампутации в течение 1 года составляет 11–41%, в течение 3 лет 20–50%, а в течение 5 лет 39–68% (Л.А. Бокерия и соавт., 2012; А.В. Гавриленко и соавт., 2013; В.А. Гольбрайх и соавт., 2015; W.S. Jones et al., 2014). Реконструктивные операции на артериях нижних конечностей выполнимы лишь у 60–70% пациентов, у остальных больных при поражении дистальных артерий, имеющих малый диаметр, оперативное лечение сопряжено с техническими трудностями и, как правило, не выполняются. При этом у 30% больных выполняются повторные реконструктивные вмешательства. (А.В. Покровский, 2012; С.В. Доброквашин и соавт., 2015; K. Kotseva et al., 2010; А.М. Abou-Zamzam et al., 2011). Одной из причин, сложившейся ситуации, является позднее выявление поражений артерий в момент клинической манифестации в связи с отсутствием качественной диспансеризации этих групп на амбулаторном этапе в зависимости от факторов сердечно-сосудистого риска (В.Н. Оболенский и соавт., 2012; Ю.И. Павлов, 2012; Н.И. Максимов и соавт., 2013; И.В. Макаров и соавт., 2015; О.А. Поликина и соавт., 2015).

## **Степень разработанности темы исследования**

Для прогнозирования развития осложнений ОАНК и оптимального выбора метода хирургического лечения должны учитываться традиционные и новые факторы сердечно-сосудистого риска. К традиционным факторам относятся курение, ожирение, повышение концентрации общего холестерина, проатерогенные липопротеиды, креатинин, микроальбумин мочи, глюкоза венозной крови. К новым факторам относятся СРП, ЛП(а), ФВ и др. (В.В. Вельков, 2010; В.В. Потемкин и соавт., 2011; В.И. Купаев и соавт., 2012; М.И. Нажева и соавт., 2015; C. Friedrich, 2014). В последние годы активно изучается роль нейтрофилов в развитии

атеросклероза. Изучена и доказана способность лейкоцитов венозной крови к высвобождению белково-липидных комплексов после миграции в сосудистую стенку. У больных с АГ было установлено, что увеличение ЛВСЛ более 0,14 ммоль/л является фактором риска развития ИБС (В.В. Вельков, 2010; Т.В. Бурцева, 2011).

На сегодняшний день нет данных по изучению ЛВСЛ у больных СДС и ОАНК в пред- и послеоперационном периодах. Не разработаны критерии оценки эффективности различных видов хирургического лечения у больных СДС и ОАНК на амбулаторном этапе с учетом новых факторов атерогенеза. Нет алгоритма дифференцированного подхода к ведению данных больных в послеоперационном периоде на амбулаторном этапе с учетом лейкоцитарных факторов риска. Не разработан специфический опросник кардиоваскулярных факторов риска больных с ХАН нижних конечностей после реваскуляризации на амбулаторном этапе для оценки эффективности хирургического лечения и прогнозирования осложнений, что представляет актуальную междисциплинарную научную задачу.

### **Цель исследования**

Улучшить результаты хирургического лечения больных синдромом диабетической стопы и атеросклерозом нижних конечностей с учетом новых лейкоцитарных маркеров воспаления и факторов кардиоваскулярного риска на амбулаторном этапе.

### **Задачи исследования**

1. Изучить состояние артериального кровотока больных синдромом диабетической стопы и облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей в пред- и послеоперационном периодах в зависимости от вида хирургического лечения и способа реваскуляризации.

2. Оценить влияние кардиоваскулярных факторов риска больных синдромом диабетической стопы и облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей на риск развития послеоперационных осложнений.

3. Оценить результаты хирургического лечения и риск развития хронической артериальной недостаточности нижних конечностей в послеоперационном периоде на амбулаторном этапе больных синдромом диабетической стопы и облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей с учётом липидвысвобождающей способности лейкоцитов и белоксинтезирующей функции нейтрофилов.

4. Разработать специфическую шкалу и алгоритм оценки эффективности хирургического лечения и прогнозирования течения хронической артериальной недостаточности нижних конечностей у больных синдромом диабетической стопы и облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей на амбулаторном этапе, изучить динамику качества жизни в до- и послеоперационном периодах.

### **Научная новизна**

Новизна работы заключается в изучении влияния факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на течение послеоперационного периода у больных с поражением артерий при СДС и ОАНК, включая оценку нарушений ЛВСЛ и БСФН за счет изменения синтеза и процессинга молекул СРП и ЛП(а).

Впервые выполнена оценка динамики ЛВСЛ у больных СДС и ОАНК после оперативного лечения. Выявлено, что увеличение ЛВСЛ более 0,15 ммоль/л является прогностически неблагоприятным фактором развития кардиоваскулярных осложнений в послеоперационном периоде. Повышение ЛВСЛ более 0,16 ммоль/л увеличивает вероятность выявления сочетанного атеросклероза различных сосудистых бассейнов в 4 раза (получено положительное решение от 28.01.2016 о выдаче патента на изобретение «Способ диагностики риска сочетанного атеросклероза у больных хронической ишемией нижних конечностей». Авторы: В.А. Самарцев, В.Ю. Мишланов, О.В. Харузина, А.В. Ронзин. Заявка № 2015118388 от 15.05.2015).

Проведенные исследования показали, что у больных ОАНК в сочетании с АГ выявлены более высокие значения провоспалительных маркеров, что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом течения заболевания.

Предложена комплексная шкала оценки эффективности результатов лечения у больных с поражением артерий при СДС и ОАНК на основании данных клинических, инструментальных, лабораторных исследований (удостоверение на рационализаторское изобретение № 2675 от 27.05.2015), что позволило повысить точность прогноза риска послеоперационных осложнений и усовершенствовать лечебно-диагностическую тактику больных.

В послеоперационном периоде предложен алгоритм прогнозирования и выбора лечебной тактики у больных СДС и ОАНК, доказана его эффективность (удостоверение на рационализаторское изобретение № 2687 от 14.01.2016).

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

В результате проведенного исследования установлены новые факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (увеличение ЛВСЛ; СРП и ЛП(а)), синтезируемых нейтрофилами у больных с поражением артерий нижних конечностей при СДС и ОАНК. Установлено, что ЛВСЛ снижается в результате эффективного восстановления кровотока после реконструктивных операций у больных ОАНК и не изменяется у больных СДС. Определены перспективы продолжения исследований прогностического значения указанных критериев у больных другими сосудистыми поражениями нижних конечностей, что позволит повысить эффективность хирургического лечения.

Для клинической практики предложено дополнить план диспансерного наблюдения оценкой состояния больных СДС и ОАНК после хирургического лечения с помощью разработанной нами шкалы, определением величины ЛВСЛ и исследованием концентрации СРП в сыворотке крови.

## **Методология и методы исследования**

В диссертационном исследовании использованы современные клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы обследования. Объект исследования – больные СДС и ОАНК в до- и послеоперационном периодах на амбулаторном этапе. Предмет исследования – оценка эффективности хирургического лечения у больных СДС и ОАНК в послеоперационном периоде в зависимости от кардиоваскулярных факторов риска, прогрессирования атеросклероза и ХАН на амбулаторном этапе с использованием специфической шкалы и лечебно-диагностического алгоритма.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Синдром диабетической стопы и облитерирующий атеросклероз нижних конечностей имеет высокий риск кардиоваскулярных осложнений, обусловленный традиционными и новыми прогностическими факторами, включая нарушение липидвысвобождающей способности и белоксинтезирующей функции лейкоцитов.

2. Комплексная шкала оценки эффективности хирургического лечения позволяет оценить риск прогрессирования атеросклероза и хронической артериальной недостаточности у больных синдромом диабетической стопы и облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей в послеоперационном периоде на амбулаторном этапе.

3. Лечебно-диагностический алгоритм оптимизирует хирургическую тактику ведения больных синдромом диабетической стопы и облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей в послеоперационном периоде, включая показания к повторным реваскуляризирующим операциям и/или ампутациям нижних конечностей.

### **Связь работы с научными программами**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО «Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации темы 11503192000.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования больных СДС и ОАНК внедрены в практику хирургической амбулаторной помощи ГАУЗ ПК ГКБ №4 г. Перми. Основные положения, изложенные в диссертации, используются в учебном процессе на кафедре общей хирургии № 1, пропедевтики внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России при проведении практических занятий и лекций со студентами, врачами-интернами, ординаторами. Определение ЛВСЛ, использование комплексной шкалы оценки эффективности хирургического лечения и нового лечебно-диагностического алгоритма внедрены в работу хирургических и сердечно-сосудистых отделений ГАУЗ ПК ГКБ № 4, ГБУЗ ПК ГКБ №2 им. Ф.Х. Граля, ГБУЗ ПК «Ордена «Знак почета» ПМКБ» г. Перми.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Основные положения работы доложены и обсуждены на Международном научно-практическом конгрессе «Сахарный диабет и хирургические инфекции» (г. Москва, 2013, 2015). Результаты исследования были представлены и обсуждены в докладе на XI и XII съезде хирургов России (г. Волгоград, 2010, г. Ростов-на-Дону, 2015). Кроме того, обсуждение результатов работы проходило на следующих мероприятиях: научных сессиях ГБОУ ВПО ПГМУ (г. Пермь, 2011, 2012), научной сессии молодых ученых «Молодые ученые – Здоровоохранению Урала» (г. Пермь, 2012, 2014, 2015), на конференции «Региональный конкурс РФФИ – Пермский край 10 лет и перспективы» (2015), детально обсуждены на межкафедральном совещании и координационном совете по хирургии ПГМУ (2015).

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 7 в изданиях, рецензируемых ВАК РФ. Получены положительное решение о выдаче патента на изобретение и два удостоверения на рационализаторское предложение.

### **Личный вклад автора в исследование**

Автором самостоятельно определена актуальная научная проблема и поиск методов решения задач исследования; проведен анализ медицинской документации, лично проводился осмотр пациентов в предоперационном и послеоперационном периодах. Выполнено общеклиническое обследование пациентов, изучены результаты инструментальных и лабораторных исследований больных, проведен анализ полученных результатов, определен спектр показаний и противопоказаний к хирургическому лечению на амбулаторном этапе, изучена динамика ЛВСЛ. Самостоятельно выполнена статистическая обработка и анализ компьютерной базы данных, сформулированы выводы, положения и практические рекомендации. По опроснику SF-36 изучена динамика качества жизни в до- и послеоперационном периодах.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 246 источника, из них 170 отечественных и 76 зарубежных. Работа иллюстрирована 45 таблицами и 13 рисунками.

Автор и научные руководители признательны за большой вклад, поддержку и ценные замечания по диссертационной работе д.м.н., профессору П.Я. Сандакову

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Работа выполнена на базе городского амбулаторного сосудистого центра, отделений общей хирургии и сердечно-сосудистой хирургии ГАУЗ ПК ГKB № 4 (главный врач к.м.н. А.В. Ронзин) за период с 2010 по 2014 год. В отделении общей хирургии наблюдались пациенты СДС, нуждающиеся в хирургическом лечении трофических язв и некрозов стоп и больные ОАНК, поступающие в сосудистое отделение для выполнения реваскуляризирующих операций. Амбулаторное



наблюдение и комплексное обследование больных осуществлялось в городском сосудистом центре. Исследование проводилось с соблюдением требований приказа № 163 (ОСТ 91500.14.0001-2002) Министерства здравоохранения Российской Федерации и Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации. Получено одобрение этического комитета при ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол № 65 от 26.09.2013).

В исследование включено 149 человек, из них 44 больных с комбинированным поражением артерий нижних конечностей при СД 2 типа и 72 – ОАНК, 33 – практически здоровых человека. Обследованы 4 группы больных. **В первую группу** вошли 31 больных с нейроишемической формой СДС. **Во вторую группу** – 13 больных ОАНК в сочетании с СД 2 типа (ОАНК + СД 2 типа). **В третью группу** включено 45 больных с ОАНК без АГ. **В четвертую** – 27 больных с ОАНК в сочетании с АГ (ОАНК + АГ). Возраст больных в 1 группе варьировал от 54 до 72 лет ( $64 \pm 8,01$ ), во 2 группе – от 57 до 77 лет ( $66,4 \pm 5,9$ ), в 3 группе – от 44 до 78 лет ( $60,0 \pm 7,03$ ), в 4 группе – от 50 до 76 лет ( $63,4 \pm 8,63$ ). Все группы наблюдений сопоставимы по возрасту, 2-3-4 группы по гендерному типу.

**Критерии включения:** пациенты с комбинированным поражением артерий нижних конечностей в сочетании с СД 2 типа, нейроишемической формой СДС, ОАНК и ХАН IБ, III и IV стадии.

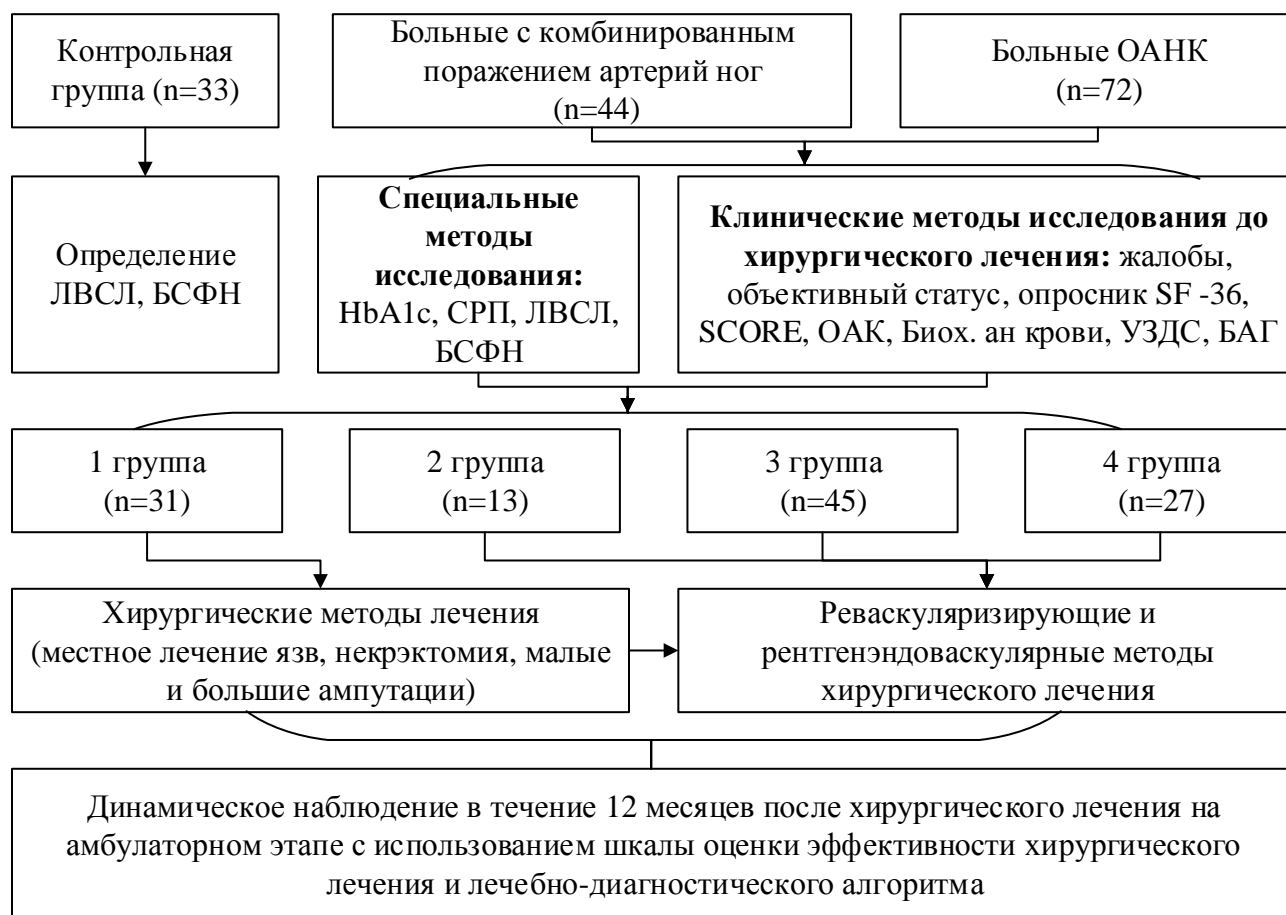
**Критерии исключения:** ХАН I, IIА стадии, системные васкулиты, облитерирующий эндартериит, экстравазальная компрессия, травма артерий нижних конечностей, нейропатическая форма СДС, перенесенный инфаркт миокарда и инсульт менее 6 месяцев до начала обследования, сердечная недостаточность 3-4 ф.к., выраженная дыхательная недостаточность, нарушения функции печени, почек, когнитивные расстройства, психические заболевания.

Проведено простое открытое, сравнительное, проспективное исследование. Больные обследованы до- и после хирургического лечения в период наблюдения до 12 месяцев. При обследовании учитывали данные опроса и объективного обследования. Проводили общеклинические лабораторные исследования, определяли СРП в крови, изучали ЛВСЛ, БСФН с определением ЛП(а), СРП, ФВ. Всем пациентам выполнялось УЗДС артерий нижних конечностей с определением скоростных характеристик кровотока, наличия степени стеноза, ЛПИ. В отделении сосудистой хирургии выполнялась БАГ.

Во всех группах отмечалась высокая частота сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. **У больных 1 группы** в большинстве случаев выявлены АГ – 77,4%, цереброваскулярная болезнь – 70,9%, ИБС наблюдалась в 64,5% случаев. **У больных 2 группы** цереброваскулярная болезнь составила 53,8%, ИБС – 30,8% случаев. **У больных**

**3 группы** цереброваскулярная болезнь выявлена в 31,1% случаев, ИБС – 15,6%. **В 4 группе больных** ИБС выявлена в 18,5% случаев, цереброваскулярная болезнь – 22,2%.

### Дизайн исследования



Хирургическое лечение **больных 1 группы** (n=31) с язвенно-некротическими поражениями стоп включало в себя хирургическую санацию гнойно-некротического очага (обработка ран, некрэктомия). У 3 (9,6%) пациентов выполнена рентгенэндоваскулярная дилатация большеберцовых артерий. Большие ампутации на уровне с/3 бедра выполнены 5 (16,1%) больным, голени – 3 (9,7%), малые ампутации на уровне стопы по Шопару – 2 (6,5%), пальцев стопы с резекцией головки плюсневых костей – 7 (22,6%), пальца – 9 (29,0%).

У **больных 2 группы** (n=13) были выполнены следующие реваскуляризирующие операции: бедренно-подколенное протезирование у 2 (15,4%) больных, аутовенозное бедренно-подколенное шунтирование у 3 (23,1%), аутовенозное бедренно-подколенно-большеберцовое шунтирование у 2 (15,4%), пластика артерий с применением ксеноперикарда у 2 (15,4%), поясничная симпатэктомия у 2 (15,4%), рентгенэндоваскулярная дилатация у 5 (38,5%), стентирование у 2 (15,4%) человек.

**У больных 3 группы** (n=45) были выполнены: аорто-бедренное шунтирование у 7 (13,9%) больных, подвздошно-бедренное протезирование у 5 (11,1%) человек, бедренно-подколенное протезирование у 9 (20,0%), аутовенозное бедренно-подколенное шунтирование у 27 (60,0%), пластика артерий с применением ксеноперикарда у 8 (17,8%), профундопластика по Вейблу у 2 (4,4%), поясничная симпатэктомия у 7 (15,6%), рентгенэндоваскулярная дилатация у 4 (8,9%), стентирование у 2 (4,4%).

**У больных 4 группы** (n=27) были выполнены: аорто-бедренное шунтирование у 4 (14,8%) больных, подвздошно-бедренное протезирование у 1 (3,7%), бедренно-подколенное протезирование у 5 (18,6%), аутовенозное бедренно-подколенное шунтирование у 13 (48,1%), пластика артерий с применением ксеноперикарда у 7 (25,9%), профундопластика по Вейблу у 1 (3,7%), поясничная симпатэктомия у 1 (3,7%), рентгенэндоваскулярная дилатация у 2 (7,4%). Большая ампутация на уровне с/3 бедра выполнена у 1 больного (3,7%).

Всем пациентам проводилось анкетирование для оценки физического и психологического компонента здоровья по опроснику SF-36.

Собранный материал был обработан с помощью статистической программы «Statistica 8.0». Определение объема выборок производили с учетом мощности исследования. Изучаемые количественные признаки, имеющие нормальное распределение, представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее. Признаки, не имеющие нормального распределения, учитывались по величине  $Me$  и квартилей (25, 75%). Сравнение двух признаков, имеющих нормальное распределение, выполняли с применением парного Т-критерия. Сравнение признаков, имеющих неправильное распределение, выполняли с расчетом критерия Манна-Уитни. Для выявления значимых различий при повторных исследованиях ненормального распределения, учитываемых парных признаков, использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Различие показателей считали значимым при  $p < 0,05$ . Для выявления взаимосвязи признаков применяли корреляционный анализ, вычисляли коэффициенты корреляции Спирмена ( $R$ ). Различия значений и корреляционные связи считали достоверными при  $p < 0,05$ . Для анализа чувствительности и специфичности использовали принцип построения ROC-кривых (Receiver Operator Characteristic) и определения AUC - площади под кривой (Area Under Curve). Для оценки суммарного показателя использовали логистическую функцию:  $p = 1 / (1 + e)$ , для проведения многофакторного анализа – уравнение множественной линейной регрессии:  $y_1 = b_0 + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + b_3 \cdot x_3$ .

Для изучения эффективности комплексного хирургического лечения использовали разработанную нами балльную шкалу (Таблица 1).

Результаты оценивали в баллах: низкая эффективность соответствовала 0–13 баллам; средняя 14–23; высокая 24–33 (рационализаторское предложение № 2675 от 27.05.2015).

Таблица 1

**Шкала оценки эффективности хирургического лечения больных СД 2 типа и ОАНК на амбулаторном этапе**

Параметр	«0 баллов»	«1 балл»	«2 балла»	«3 балла»
ДБХ	боли в покое	<50м	<200м	>200м
Стадия ХАН	IV	III А, III Б	II Б	II А
Трофические нарушения	язвы, некрозы стоп	стопа холодная	стопа прохладная	стопа теплая
Изменение пульсации артерий	отсутствие пульсации в подколенной области и на стопе	снижение пульсации в подколенной области, отсутствие пульсации на стопе	снижение пульсации на стопе	пульсация восстановлена до периферии
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	>10	8 – 10	7 – 8	<7
СОЭ (мм/ч)	>30	15 – 20	10 – 15	<10
ЛВСЛ (ммоль/л)	>0,16	0,15 – 0,16	0,14 – 0,15	0,13 – 0,14
Степень стеноза пораженной артерии	окклюзия	стеноз 70% – 100%	стеноз 50 – 70%	стеноз <50%
ЛСК (см/с)	<10	10 – 20	20 – 40	>40
ЛПИ	<0,4	0,4 – 0,7	0,7 – 0,9	0,9 – 1,0
Степень социальной адаптации	не способен к физическому труду и самообслуживанию	не способен к физическому труду, способен к самообслуживанию	способен к физическому труду и самообслуживанию	трудоспособен

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До хирургического лечения между группами наблюдения были выявлены клинические и лабораторно-инструментальные достоверные патогенетические различия. У больных 1 и 2 групп отмечено поражение преимущественно дистального артериального сегмента. Особенностью больных 3 и 4 групп являлось распространенное атеросклеротическое поражение артерий бедренно-подколенного сегмента обеих нижних конечностей.

При изучении результатов общего и биохимического анализа крови было выявлено увеличение концентрации ОХС во всех группах, увеличение лейкоцитов и СОЭ у больных 1 группы, что связано с распространенностью трофических нарушений, в 1 и 2 группе отмечено увеличение концентрации глюкозы и гликированного гемоглобина.

Сравнительная оценка нарушения кровотока в артериях нижних конечностей по результатам УЗДС представлена снижением ЛСК по бедренным, подколенным и берцовым артериям у больных 2, 3 и 4 группы, а снижение ЛСК по берцовым артериям и артериям тыла стопы у больных 1 группы. Во всех группах отмечено увеличение толщины КИМ, снижение ЛПИ. При рентгенографии стоп у больных 1 группы у 16 (51,7%) выявлены рентгенологические признаки остеопороза плюсневых и плюснефаланговых суставов стоп, у 5 (16,1%) - периостит костей стопы.

### Результаты хирургического лечения групп наблюдения

В результате проведенного лечения у 23 больных 1 группы выявлено уменьшение площади язвы и местного воспаления, у 21 – снижение интенсивности боли в области язвенных дефектов. У больных 2 группы пульсация артерий до периферии восстановлена в 76,9% случаев, в 3 группе – у 91,1%, в 4 группе – у 74,1%. После хирургического лечения у больных 2, 3 и 4 группы отмечено достоверное уменьшение степени хронической ишемии нижних конечностей до ХАН IIА ст. и увеличение ДБХ. При изучении лабораторных показателей у всех больных отмечалось увеличение СОЭ и лейкоцитов. В 2, 3 и 4 группах больных после реваскуляризации артерий отмечалось небольшое уменьшение концентрации гемоглобина и содержания эритроцитов в крови.

При изучении отдаленных результатов в послеоперационном периоде на амбулаторном этапе у **больных 1 группы в 51,6%** случаев отмечалось неблагоприятное течение атеросклероза и ХАН, которое проявлялось болями в области трофических язв, увеличением диаметра язвенных дефектов

у 8 больных (25,8%). Летальность составила 25,8%. Причинами послужили острый инфаркт миокарда у 5 больных (16,2%), у 3 – инсульт (9,6%).

**У больных 2 группы** осложнения возникли в 23,1% случаев. Тромбоз шунтов выявлен у 2 больных (15,4%). Летальность составила 7,7%. Причиной послужило развитие острого инфаркта миокарда.

**У больных 3 группы** осложнения возникли в 15,5% случаев. Тромбоз шунтов возник у 4 больных (8,8%). Летальность составила 6,7%. Причиной послужило развитие острого инфаркта миокарда.

**У больных 4 группы** осложнения возникли в 34,7% случаев. Тромбоз шунтов выявлен у 5 больных (18,5%), у одного больного (1,4%) была выполнена ампутация нижней конечности на уровне с/3 бедра. Ампутация была связана с тромбозом берцовых артерий оперированной ноги. Летальность составила 14,8%. Причиной послужило развитие острого инфаркта миокарда.

При изучении влияния традиционных факторов кардиоваскулярного риска на развитие ХАН во всех группах наблюдения было отмечено повышение ИМТ (у 68% больных наблюдалось увеличение ИМТ более  $25\text{кг}/\text{м}^2$ ). Значительное снижение ЛПИ до 0,46 было выявлено у больных 3 группы. Увеличение концентрации глюкозы было обнаружено в 1 и 2 группах больных. Высокий ИКЧ был выявлен у больных 2 и 3 групп, повышение АД было отмечено в 1, 2, 4 группах больных. По шкале оценки риска любых фатальных осложнений – SCORE все пациенты входили в группу высокого и очень высокого риска, т.е. риск смерти в течение ближайших 10 лет составил более 10–15% (Таблица 2).

Для изучения влияния АГ на течение ХАН была выделена группа больных ОАНК в сочетании с АГ. Средние величины САД у больных 4 группы составили  $157,55 \pm 17,64$ , в 3 группе  $128,54 \pm 6,83$  ( $p=0,0002$ ); ДАД у больных 4 группы составило  $90,93 \pm 7,79$ , в 3 группе  $-78,41 \pm 3,23$  ( $p=0,0001$ ). В 3 группе больных на 6,5% выявлено больше больных ХАН III и IV ст., чем во 2 группе. При УЗДС артерий нижних конечностей было установлено достоверное значительное увеличение толщины КИМ у пациентов 4 группы –  $1,4 \pm 0,03$  мм по сравнению с больными 3 группы –  $1,2 \pm 0,06$  мм ( $p=0,0001$ ). При изучении лабораторных показателей в 4 группе больных было отмечено более выраженное увеличение СОЭ ( $21,1 \pm 11,58$  мм/ч). Кроме этого изучена концентрация СРП в сыворотке крови. В 4 группе больных средняя величина показателя превышала нормальные значения и составила  $5,8 \pm 04,16$  мг/мл, у больных 3 группы –  $4,5 \pm 03,89$  мг/мл. Различия между группами были достоверными ( $p=0,003$ ).

**Результаты оценки факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей**

Показатель	СДС (n=31) 1 группа	ОАНК + СД 2 типа (n=13) 2 группа	ОАНК без АГ (n=45) 3 группа	ОАНК + АГ (n=27) 4 группа	р - уровень 1-2	р - уровень 3-4
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	29,4 ±3,46	27,6±2,51	27,3±2,34	28,1±4,29	0,5810	0,1850
<b>ИКЧ</b>	<b>11,5±4,38</b>	<b>16,6±6,13</b>	<b>39,9±11,17</b>	<b>27,5±9,67</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0012</b>
САД (мм.рт.ст.)	151,5±14,08	152,2±3,94	128,5±6,83	157,5±17,64	0,8636	0,0002
ДАД (мм.рт.ст.)	90,0±7,02	83,1±6,47	78,4±3,23	90,9±7,79	0,0010	0,0001
ЛПИ	0,7±0,11	0,6±0,18	0,4±0,27	0,5±0,24	0,1227	0,3074
ОХС (ммоль/л)	6,28±0,15	6,8±0,69	6,5±1,06	7,5±2,12	0,0001	0,0144
SCORE (%)	10,5±3,14	12,5±4,54	10,1±4,18	13,3±6,78	0,0001	0,0001

Помимо оценки традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний было проведено исследование динамики величины ЛВСЛ.

В контрольной группе практически здоровых лиц величина ЛВСЛ составила 0,13±0,03 ммоль/л. Повышение величины ЛВСЛ до 0,15 ммоль/л и выше было выявлено у 81% больных СДС, а при ОАНК – у 68%. Наиболее высокие значения ЛВСЛ отмечались у больных ОАНК в сочетании с АГ (0,16±0,01 ммоль/л). В динамике после оперативного лечения отмечалось достоверное снижение величины ЛВСЛ в 3 и 4 группах больных, в 1 и 2 группах пациентов ЛВСЛ осталась неизменной.

При изучении рисков развития сочетанного поражения артерий было выявлено, что при увеличении ЛВСЛ более 0,16 ммоль/л, мы можем подтвердить наличие сочетанного атеросклероза в 63% случаев. При проведении корреляционного анализа была получена прямая взаимосвязь между повышением ЛВСЛ и наличием сочетанного течения атеросклероза ( $R=0,31$ ,  $p=0,0380$ ).

Увеличение ЛВСЛ отражает нарушения БСФН, стимуляцию синтеза белков, связывающих холестерин и принимающих участие в атеросклеротическом поражении артерий. С целью подтверждения данного предположения мы определили некоторые белки в культурах нейтрофилов у больных ОАНК в возрасте 41-77 лет (60,3±7,04 лет).

Среднее значение ЛВСЛ в экспериментальной группе больных составило  $0,17 \pm 0,14$  ммоль/л. Установлено увеличение синтеза белков ЛП(а) и СРП в культуре лейкоцитов по отношению к контрольной группе практически здоровых лиц ( $n=17$ ), (Таблица 3). При корреляционном анализе была выявлена взаимосвязь между величиной ЛВСЛ и концентрацией СРП в культуре нейтрофилов ( $R=0,5$ ;  $p=0,019$ ).

Таблица 3

**Концентрации белков и пептидов, синтезируемых нейтрофилами**

Показатель	ОАНК (n=15)	Контрольная группа	p - уровень
ЛП(а) нг/мл	<b>55,2±4,03</b>	<b>25,7±8,75</b>	<b>0,0001</b>
СРП нг/л	<b>58,1±11,05</b>	<b>17,2±5,26</b>	<b>0,0001</b>
ФВ Ед/мл	0,04±0,15	0,04±0,02	0,8600

Роль новых дополнительных факторов риска в развитии поражения артерий нижних конечностей была подтверждена путем применения метода многофакторного анализа. Достоверное влияние на величину ДБХ оказывали ИМТ, ОХС и ЛВСЛ. Коэффициент значимости ИМТ составил –  $-7,172$ , концентрации ОХС –  $-22,431$ , ЛВСЛ –  $-457,937$ , свободный член уравнения –  $-486,900$ . При этом отрицательное влияние ЛВСЛ было в несколько раз более значительным, чем роль других изученных факторов.

С целью изучения качества жизни больных до и после хирургического лечения использовался опросник SF-36 (The Short Form-36). Установлено, что худшие показатели по физическому и психическому компоненту здоровья имели пациенты 1 группы. После реваскуляризации артерий нижних конечностей у больных 2 группы отмечалось улучшение общего состояния, повышение уровня ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием. В группах больных в зависимости от АГ установлено, что после реваскуляризации артерий нижних конечностей в обеих группах отмечалось повышение уровня общего здоровья, обусловленного физическим и психологическим функционированием, увеличилась жизненная активность.

На основании результатов исследования сформированы 3 группы больных, различающиеся по прогнозу течения заболевания в послеоперационном периоде, между которыми установлены существенные различия клинического состояния и выраженности важнейших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (комплексная балльная оценка, характеристика качества жизни, концентрация ОХС, значение величины ЛВСЛ).



В клинической практике применение предложенной стратификации по группам риска выглядит следующим образом. В послеоперационном периоде оценивали ДБХ, стадию ХАН, трофические нарушения нижних конечностей, пульсацию артерий, линейную скорость кровотока, ЛПИ, степень артериального стеноза, количество лейкоцитов, СОЭ, концентрацию ОХС в крови и величину ЛВСЛ, затем определяли балльную оценку эффективности хирургического лечения, используя разработанную нами шкалу, и устанавливали группу риска прогрессирования течения атеросклероза и ХАН (Таблица 4).

Таблица 4.

**Стратификация больных по прогностическим факторам кардиоваскулярного риска и эффективности хирургического лечения**

Группа		Шкала комплексной балльной оценки клинического состояния, Ме (25;75)	ОХС после хирургического лечения (ммоль/л)	ЛВСЛ после хирургического лечения (ммоль/л)	SF-36 после хирургического лечения
1	СДС (n=31)	11 (7,75;14)	5,7±0,64	0,17 ± 0,02	РН: 25,8
					МН: 19,3
2	ОАНК + СД 2 типа (n=13)	22 (20;23)	7,05±2,11	0,18 ± 0,01	РН: 37,2
	ОАНК + АГ (n=27)	25 (21;26)	4,6±1,12	0,14 ± 0,04	МН: 47,3
3	ОАНК без АГ (n=45)	26 (25;28)	4,7±0,85	0,13 ± 0,02	РН: 39,2
					МН: 55,2
					РН: 41,0
					МН: 79,2

На основе проведенного комплексного исследования разработан лечебно-диагностический алгоритм прогнозирования течения атеросклероза и ХАН у больных СДС и ОАНК на амбулаторном этапе. Эффективность лечебно-диагностического алгоритма доказана полученными в исследовании отдаленными результатами лечения больных ХАН (рационализаторское предложение № 2687 от 14.01.2016).

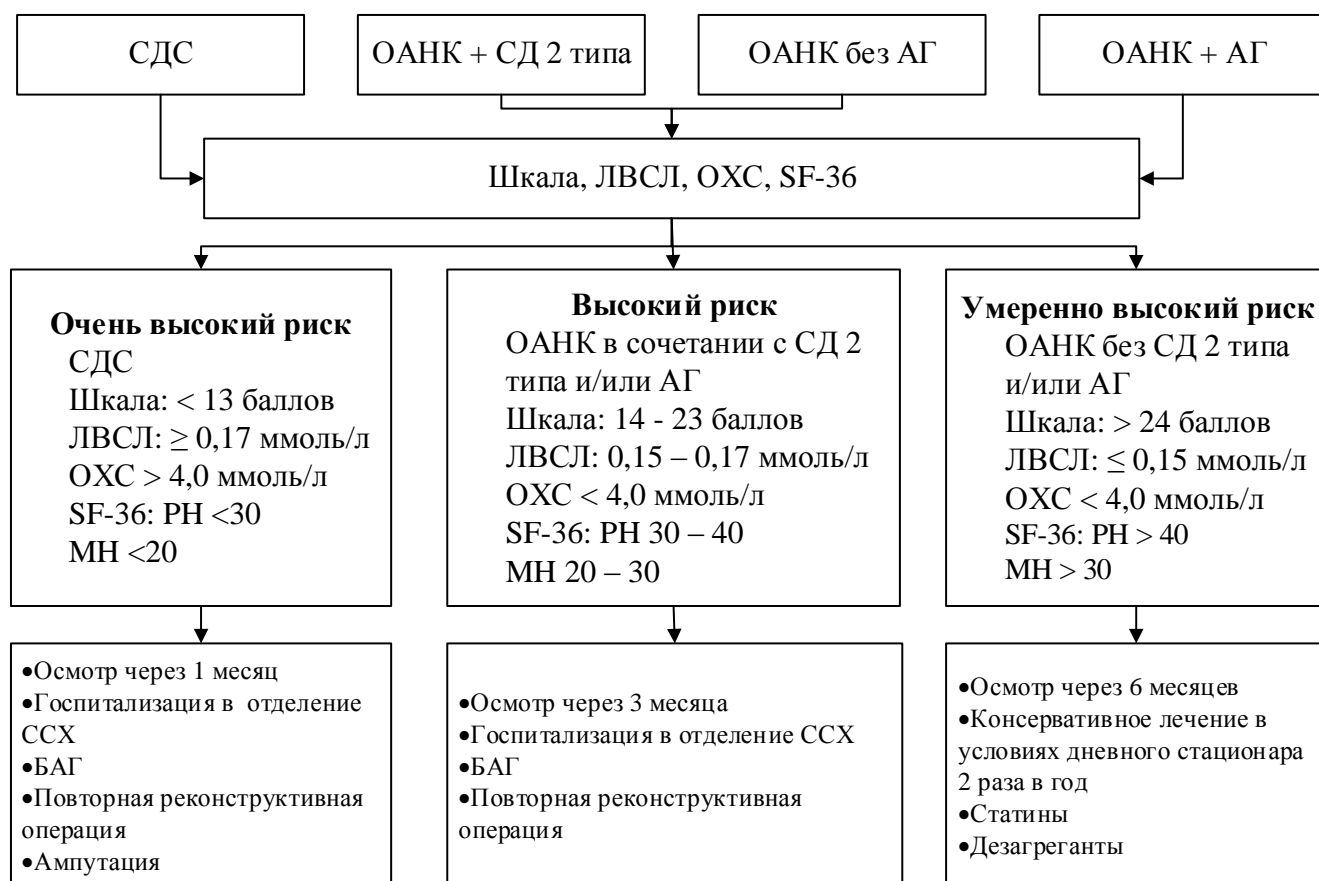
Больным с очень высоким риском прогрессирования течения атеросклероза и ХАН рекомендован ежемесячный осмотр ангиохирурга с плановой лабораторной диагностикой биохимических показателей (концентрации ОХС, глюкозы, величины ЛВСЛ) и дуплексным сканированием артерий ног с определением ЛПИ. Коррекция факторов риска (лечение СД 2 типа, нормализация АД, медикаментозная терапия с целью предупреждения тромбофилии и др.). При нарастании критической артериальной недостаточности, трофических повреждений конечности была

рекомендована госпитализация в стационар хирургического профиля для последующего оперативного лечения.

Больным с высоким риском прогрессирования течения атеросклероза и ХАН рекомендован осмотр ангиохирурга каждые 3 месяца с плановой диагностикой лабораторных биохимических показателей (концентрации ОХС, глюкозы, величины ЛВСЛ), проведение дуплексного сканирования артерий ног, определение ЛПИ. Коррекция факторов риска (лечение СД 2 типа, нормализация АД, применение антиагрегантов и др.). При выявлении гемодинамически значимых стенозов давались рекомендации к госпитализации в сосудистое отделение для повторных реваскуляризирующих операций.

Больным с умеренно высоким риском прогрессирования течения атеросклероза и ХАН рекомендован осмотр ангиохирурга каждые 6 месяцев для проведения консервативного лечения в условиях хирургического дневного стационара, а также плановое обследование концентрации ОХС, глюкозы, величины ЛВСЛ, дуплексное сканирование артерий ног, определение ЛПИ. Коррекция факторов риска (нормализация АД, концентрации ОХС в крови и др.).

### Лечебно-диагностический алгоритм прогнозирования течения атеросклероза и хронической артериальной недостаточности у больных СДС и ОАНК на амбулаторном этапе



Таким образом, хирургическое лечение СДС и ОАНК является сложной мультидисциплинарной проблемой. На амбулаторном этапе лечения у больных СДС и ОАНК необходимо проводить динамическое диспансерное наблюдение с целью своевременного выявления факторов кардиоваскулярного риска и послеоперационных осложнений.

## ВЫВОДЫ

1. Пациенты с синдромом диабетической стопы и облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей имеют очень высокий риск кардиоваскулярных и окклюзионных послеоперационных осложнений, обусловленный влиянием артериальной гипертензии, СД 2 типа, увеличением индекса массы тела и концентрации общего холестерина крови.

2. В послеоперационном периоде у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей в сочетании с СД 2 типа окклюзионные послеоперационные осложнения наблюдались в 15,4% случаев, летальность составила 7,7%, у больных артериальной гипертензией окклюзионные послеоперационные осложнения отмечались в 18,5%, летальность – 14,8%, без артериальной гипертензии окклюзионные послеоперационные осложнения были выявлены в 8,8% случаев, летальность – 6,8%. Самая высокая летальность была отмечена в группе больных синдромом диабетической стопы и составила 25,8%.

3. Низкая эффективность хирургического лечения отмечена в группе больных синдромом диабетической стопы, медиана составила 11 (7,7;14) баллов; средняя эффективность – с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей в сочетании с СД 2 типа, медиана – 22 (20;23) балла; высокая эффективность наблюдается у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей без артериальной гипертензии, медиана – 26 (25;28) баллов и облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей в сочетании с артериальной гипертензией, медиана – 25 (21;26) баллов.

4. Нарушение липидвысвобождающей способности, обусловленное избыточным синтезом лейкоцитами С-реактивного белка и липопротеина(а), является новым фактором риска неблагоприятного развития хронической артериальной недостаточности нижних конечностей. Увеличение липидвысвобождающей способности лейкоцитов более 0,16 ммоль/л в 63% случаев сочеталось с атеросклеротическим поражением различных артериальных бассейнов.

5. На основании шкалы оценки эффективности хирургического лечения, включающей клинично-инструментальные и лабораторные показатели, величины липидвысвобождающей способности лейкоцитов, концентрации общего

холестерина и опросника SF-36 разработан лечебно-диагностический алгоритм прогнозирования течения атеросклероза и хронической артериальной недостаточности. Очень высокий риск выявлен у 26,7%, высокий риск – у 34,5%, умеренно высокий риск – у 38,8% больных синдромом диабетической стопы и облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В обследование больных синдромом диабетической стопы и облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей рекомендовано включать динамическое исследование липидвысвобождающей способности лейкоцитов в крови для прогнозирования течения атеросклероза и хронической артериальной недостаточности нижних конечностей.

2. При увеличении ЛВСЛ более 0,16 ммоль/л рекомендовано проведение ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий для выявления сочетанного атеросклероза.

3. Для оценки эффективности хирургического лечения и прогнозирования риска послеоперационных окклюзионных осложнений на амбулаторном этапе у больных синдромом диабетической стопы и облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей рекомендовано применять балльную шкалу оценки.

4. На этапе диспансерного наблюдения больных синдромом диабетической стопы и облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей при очень высоком риске прогрессирования течения атеросклероза и хронической артериальной недостаточности нижних конечностей рекомендован осмотр ангиохирурга через 1 месяц, при высоком риске прогрессирования – через 3 месяца, при умеренно высоком риске прогрессирования – через 6 месяцев с плановым назначением УЗДС артерий нижних конечностей и определением дальнейшей диагностической и лечебной тактики у этих групп больных.

### ***Список работ, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки РФ***

1. Результаты диспансерного наблюдения больных, оперированных по поводу хронической артериальной недостаточности нижних конечностей в г. Перми / А.В. Ронзин, П.Я. Сандаков, В.Ю. Мишланов, А.Ю. Опарин, **О.В. Харузина**, Е.В. Панькова // Перм. мед. журн. - 2011. - Т.28. - №1. - С. 31-34.

2. Липидвысвобождающая способность лейкоцитов и провоспалительные биомаркеры у больных с сочетанным течением артериальной гипертензии и

ишемической болезни сердца в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности / В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский, Л.И. Сыромятникова, Т.В. Бурцева, **О.В. Харузина** // Здоровье семьи-XXI век. Электронное научное издание. - 2012. - № 1. - С. 12.

3. Липидвысвобождающая способность лейкоцитов – фактор риска развития атеросклероза и маркер активности атеросклеротического процесса у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и синдромом диабетической стопы / О.В. Харузина, П.Я. Сандаков, В.Ю. Мишланов, Н.Н. Середенко, В.Е. Владимирский // Перм. мед. журн. - 2013. - Т. 30. - № 4. - С. 49-55.

4. Протеинсинтезирующая функция нейтрофилов и липидвысвобождающая способность лейкоцитов у больных атеросклерозом / В.Ю. Мишланов, П.Я. Сандаков, А.В. Ронзин, В.Е. Владимирский, Л.И. Сыромятникова, Т.А. Половинкина, Н.Н. Середенко, **О.В. Харузина**, С.Л. Мишланова // Клиническая медицина. - 2013. - Т. 91. - № 12. - С. 17-20.

5. Assessment of the Effectiveness of Treatment and Some Prognostic Factors in Patients with Diabetic Foot Syndrome in the Postoperative Period of Outpatient / **O. V. Haruzina**, P. Y. Sandakov; V.Y. Mishlanov // World Journal of Medical Sciences. – 2013. - № 11. - Vol. 9. – P. 231.

6. Дефензины – альфа, пептиды и белки, синтезируемые и высвобождаемые нейтрофилами при атеросклерозе разной локализации / В.Ю. Мишланов, С.Г. Суханов, П.Я. Сандаков, А.В. Ронзин, В.Е. Владимирский, Л.И. Сыромятникова, Т.А. Половинкина, Н.Н. Середенко, **О.В. Харузина** // Клиническая лабораторная диагностика. - 2014. - Т. 59. - № 5. - С. 13-17.

7. Этапность хирургической помощи у больных с синдромом диабетической стопы / В.А. Самарцев, В.Ю. Мишланов, **О.В. Харузина** // Здоровье семьи - 21 век. Электронное научное издание. - 2015. - № 2. - С. 110-111.

### ***Работы, опубликованные в других изданиях***

1. Липидвысвобождающая способность лейкоцитов фактор риска развития атеросклероза и маркер активности атеросклеротического процесса у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и сахарным диабетом 2 типа / П.Я. Сандаков, **О.В. Харузина** // Тезисы XI Съезда хирургов России, Волгоград, 25-27 мая 2011 г. Альманах хирургии им. А.В. Вишневого. – 2011. - № 1. – С. 658.

2. Липидвысвобождающая способность лейкоцитов и сывороточные биомаркеры системной воспалительной реакции у больных с сочетанным течением

артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, проявляющейся стенокардией напряжения, в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности / Т.А. Половинкина, О.В. Харузина, Т.В. Бурцева, В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский.- Материалы межрегион. научн. конф. - Пермь, 2012. - С. 123-127.

3. Этапы хирургического лечения больных с синдромом диабетической стопы / В.А. Самарцев, О.В. Харузина // Тезисы XII Съезда хирургов России, Ростов-на-Дону, 7-9 октября 2015 г. Альманах хирургии института имени А.В. Вишневского. - 2015. - № 2 - С. 763.

### ***Изобретения и рационализаторские предложения***

1. Способ диагностики риска сочетанного атеросклероза у больных хронической ишемией нижних конечностей. Авторы: В.А. Самарцев, В.Ю. Мишланов, ***О.В. Харузина***, А.В. Ронзин. Получено положительное решение от 28.01.2016 о выдаче патента на изобретение. Заявка № 2015118388 от 15.05.2015.

2. Способ оценки эффективности хирургического лечения у больных с хронической ишемией нижних конечностей. Удостоверение на рационализаторское предложение № 2675 от 27.05.2015 / В.А. Самарцев, В.Ю. Мишланов, ***О.В. Харузина***.

3. Лечебно-диагностический алгоритм прогнозирования течения атеросклероза и хронической артериальной недостаточности у больных синдромом диабетической стопы и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Удостоверение на рационализаторское предложение № 2687 от 14.01.2016 / В.А. Самарцев, В.Ю. Мишланов, ***О.В. Харузина***.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АБШ	-	Аорто-бедренное шунтирование
АВБПШ	-	Аутовенозное бедренно-подколенное шунтирование
АВБПББШ	-	Аутовенозное бедренно-подколенно-большеберцовое шунтирование
АГ	-	Артериальная гипертензия
БАГ	-	Брюшная аортография
БСФН	-	Белоксинтезирующая функция нейтрофилов
БПП	-	Бедренно-подколенное протезирование
ДАД	-	Диастолическое артериальное давление
ДБХ	-	Дистанция без болевой ходьбы

ИКЧ	-	Индекс курящего человека
КИМ	-	Толщина комплекса интима-медиа
ЛВСЛ	-	Липидвысвобождающая способность лейкоцитов
ЛП(а)	-	Лipoproteин(а)
ОАНК	-	Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей
ОХС	-	Общий холестерин
САД	-	Систолическое артериальное давление
СДС	-	Синдром диабетической стопы
СРП	-	С-реактивный протеин
ЛПИ	-	Лодыжечно-плечевой индекс
УЗДС	-	Ультразвуковое дуплексное сканирование
ФВ	-	Фактор Виллебранта
ХАН	-	Хроническая артериальная недостаточность