

А. Р. Обухович¹, Н. Н. Иоскевич¹, Д. Ф. Якимович²

**ИСХОДЫ АРТЕРИАЛЬНЫХ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЙ
ПРИ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ АРТЕРИЙ
НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ, СОЧЕТАЮЩЕМСЯ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА,
ГОМОЦИСТЕИНА И ЭНДОТЕЛИНА-1**

УО «Гродненский государственный медицинский университет»¹
УЗ «Гродненская университетская клиника»²

Введение. Ежегодно увеличивается количество пациентов в мире, страдающих облитерирующим атеросклерозом и сахарным диабетом. Оба вышеупомянутые заболевания являются многофакторными. Наиболее подробно изучаемыми механизмами их развития являются эндотелиальная дисфункция, гипергомоцистеинемия, а также их связь с костным метаболизмом.

Цель. Изучение показателей эндотелина-1, гомоцистеина и остеопротегерина у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, сочетающимся с сахарным диабетом 2 типа, влияние их динамики в послеоперационном периоде на исходы реваскуляризирующих операций.

Материалы и методы. Определение остеопротегерина, эндотелина-1 и гомоцистеина выполнялось у 129 пациентов с хронической ишемией нижних конечностей вследствие сочетания облитерирующего атеросклероза с сахарным диабетом 2 типа (группа 1). Группу сравнения составили условно здоровые пациенты ($n = 51$). В группе 1 78 пациентов наблюдались 24 месяца после выполнения реваскуляризирующей операции. В зависимости от исхода операции, пациенты этой группы были разделены на подгруппу 1А (пациенты, которым потребовалось повторное оперативное вмешательство или ампутация на оперированной нижней конечности, $n = 31$; 39,74 %) и 1Б (без такой необходимости, $n = 47$; 60,26 %).

Результаты. Концентрации остеопротегерина, эндотелина-1 и гомоцистеина оказались выше в группе 1. Анализируя данные таблицы 2, следует отметить, что исходные показатели концентрации ОПГ, ЭТ-1 и ГЦ были выше в подгруппе 1Б. В послеоперационном периоде у пациентов подгруппы 1А концентрация ОПГ постепенно снижалась через 14 дней и 3 месяца, в то время как у пациентов подгруппы 1Б она увеличивалась в вышеуказанные сроки ($P < 0,05$ как через 14 дней, так и через 3 месяца). Показатели ЭТ-1 в подгруппе 1А постепенно снижались в вышеуказанные промежутки, в то время, как в подгруппе 1Б после значительного снижения (на 15,67 %) в первые 14 дней этот показатель увеличивался и через 3 месяца превысил дооперационные значения ($P < 0,05$ для всей измерений). В послеоперационном периоде в подгруппе 1А наблюдается незначительное увеличение концентрации ГЦ в первые 14 дней. Однако, в течение последующих 3 месяцев его концентрация снижается, в то время как в подгруппе 1Б наблюдается обратная зависимость. Наибольшее влияние на исход реваскуляризации оказывает динамика показателя ГЦ в первые две недели и 3 месяца после операции ($P < 0,05$ для разницы 1 и 2).

Заключение. На исход реваскуляризирующей операции при хронической ишемии нижних конечностей у пациентов облитерирующим атеросклерозом, сочетающимся с сахарным диабетом 2 типа влияют не только исходные показатели концентрации остеопротегерина, эндотелина-1 и гомоцистеина, но также их динамика в раннем и отдаленном послеоперационном периодах. Разработанное уравнение оценки вероятности неблагоприятного исхода реваскуляризации при хронической ишемии нижней конечности у пациентов облитерирующим атеросклерозом, сочетающимся с сахарным диабетом 2 типа позволит спрогнозировать его с чувствительностью 88,89 %, специфичностью 85 % и точностью 86,21 %.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, остеопротегерин, эндотелин-1, гомоцистеин, реваскуляризация.

A. R. Obuhovich¹, N. N. Ioskevich¹, D. F. Yakimovich²

OUTCOMES OF ARTERIAL REVASCULARIZATION IN OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS, COMBINED WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS, DEPENDING ON THE OSTEOPROTEGERIN, HOMOCYSTEINE AND ENDOTHELIN-1

Educational Institution «Grodno State Medical University»¹
Healthcare institution «Grodno University Clinic»²

Introduction. The number of patients worldwide suffering from obliterating atherosclerosis and diabetes mellitus increases annually. Both of the above-mentioned diseases are multifactorial. The most thoroughly studied mechanisms of their development are endothelial dysfunction, hyperhomocysteinemia, as well as their relationship with bone metabolism.

Objective. To study endothelin-1, homocysteine, and osteoprotegerin levels in patients with obliterating atherosclerosis of the lower extremity arteries combined with type 2 diabetes mellitus, and the impact of their dynamics in the postoperative period on the outcomes of revascularization operations.

Materials and methods. Osteoprotegerin, endothelin-1 and homocysteine were determined in 129 patients with chronic lower limb ischemia due to a combination of obliterating atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus (group 1). The comparison group consisted of conditionally healthy patients ($n = 51$). In group 1, 78 patients were observed for 24 months after revascularization surgery. Depending on the outcome of the surgery, patients in this group were divided into subgroup 1A (patients who required repeated surgery or amputation on the operated lower limb, $n = 31$; 39.74 %) and 1B (without such need, $n = 47$; 60.26 %).

Results. The concentrations of osteoprotegerin, endothelin-1 and homocysteine were higher in group 1. Analyzing the data in Table 2, it should be noted that the initial concentrations of OPG, ET-1 and HC were higher in subgroup 1B. In the postoperative period, in patients of subgroup 1A, the concentration of OPG gradually decreased after 14 days and 3 months, while in patients of subgroup 1B it increased at the above-mentioned times ($p < 0.05$ both after 14 days and after 3 months). The ET-1 values in subgroup 1A gradually decreased at the above-mentioned intervals, while in subgroup 1B, after a significant decrease (by 15.67 %) in the first 14 days, this indicator increased and exceeded the preoperative values after 3 months ($p < 0.05$ for all measurements). In the postoperative period, in subgroup 1A, an insignificant increase in the concentration of HC is observed in the first 14 days. However, over the next 3 months, its concentration decreases, while in subgroup 1B an inverse relationship is observed. The greatest impact on the outcome of revascularization is provided by the dynamics of the HC index in the first two weeks and 3 months after surgery ($p < 0.05$ for the difference of 1 and 2).

Conclusion. The outcome of revascularization surgery for chronic lower limb ischemia in patients with obliterating atherosclerosis combined with type 2 diabetes mellitus is influenced not only by the initial values of the concentration of osteoprotegerin, endothelin-1 and homocysteine, but also by their dynamics in the early and late postoperative periods. The developed equation for assessing the probability of an unfavorable outcome of revascularization in chronic lower limb ischemia in patients with obliterating atherosclerosis combined with type 2 diabetes mellitus will allow predicting it with a sensitivity of 88.89 %, a specificity of 85 % and an accuracy of 86.21 %.

Key words: obliterating atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus, osteoprotegerin, endothelin-1, homocysteine, revascularization.

На протяжении ряда десятилетий сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) неизменно лидируют среди причин смертности в мире. Одним из них является облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОА). В мире ОА страдает более 200 млн. человек [1]. В Республике Беларусь общая заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями составляет 30000 случаев на 100000 населения, ежегодно более 3300 случаев регистрируется впервые [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения хроническими облитерирующими

заболеваниями артерий нижних конечностей страдают в различных странах 5–10 % жителей [3].

Одновременно с этим неуклонно растет проблема инвалидизации и смертности населения от сахарного диабета (СД). Тенденция к снижению двигательной активности, изменение образа и типа питания, стрессовый образ жизни являются признаками того, что количество пациентов с нарушениями углеводного обмена будет увеличиваться. Численность пациентов в мире, страдающих СД, к концу 2021 г. превысила 537 млн. человек [4]. В Республике Бела-

русь на 1 января 2021 г. на диспансерном учете находилось 356 945 пациентов, основную группу которых составляет СД 2 типа – 94 %.

СД является одним из важнейших факторов риска ОА. В группе пациентов с СД распространенность ОА достигает 29 % [5], а вероятность развития хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК) увеличивается в 3,5 раза у мужчин и в 8,6 раз у женщин [6]. Уровень гликемического контроля является независимым фактором риска развития ОА. Увеличение гликированного гемоглобина на каждый 1 % увеличивает частоту встречаемости ОА на 28 % [7].

Оба вышеупомянутые заболевания являются многофакторными. Наиболее подробно изучаемыми механизмами их развития являются эндотелиальная дисфункция (ЭД), гипергомоцистеинемия (ГГЦ), а также их связь с костным метаболизмом.

В патогенезе ЭД, важная роль отводится эндотелину-1 (ЭТ-1). Данный пептид ускоряет прогрессирование атеросклероза за счет активации макрофагов и кальцификации бляшки [8]. Вместе с тем, по сути, неизвестно является ли ЭТ-1 ключевым патогенетическим компонентом развития атеросклероза или только маркером поврежденного сосудистого эндотелия [9].

Гомоцистеин (ГЦ) — это аминокислота, которая образуется в промежуточных реакциях обмена и не используется в процессах синтеза белков. В норме ГЦ содержится в организме в минимальных количествах [10]. Негативное влияние ГГЦ связано с воздействием не только на клетки эндотелия, но также на гладкомышечные клетки стенок сосудов, тромбоциты, липиды крови, оксид азота и систему коагуляции. ГЦ стимулирует синтез коллагена фибробластами гладкомышечных клеток сосудистой стенки, тем самым повышая ее плотность [11].

В контексте связи ОА и СД 2 типа с костным метаболизмом ведутся исследования концентрации остеопротегерина (ОПГ). Это гликопротеин, относящийся к рецепторам ФНО- α [12]. ОПГ вовлечен в систему RANKL-RANK-OPG, участвующую в созревании и дифференцировке остеокластов и тем самым развитии остеопороза [13]. Исследования о связи ОПГ с развитием ОА и СД носят противоречивый характер.

Цель

Изучение показателей эндотелина-1, гомоцистеина и остеопротегерина у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, сочетающимся с сахарным диабетом 2 типа, влияние их динамики в послеоперационном периоде на исходы реваскуляризирующих операций.

Материалы и методы

В период с 2021 по 2024 гг. в отделении гнойной хирургии учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника» были обследованы

129 пациентов с ОА, сочетающимся с СД 2 типа (группа 1). Из них мужчин 77 (59,7 %), женщин 52 (40,3 %). Медиана возраста обследуемых пациентов равнялась 65 годам (58;73). Лечение пациентов осуществлялось согласно рекомендуемым клиническим протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

В группу сравнения были включены условно здоровые пациенты, госпитализированные в отделение гнойной хирургии в плановом порядке без ОА, СД 2 типа и ишемической болезни сердца (ИБС) (группа 2, $n = 51$).

Критериями включения в группу 1 являлись: верифицированный диагноз ОААНК в стадии хронической артериальной недостаточности 2б, 3 и 4 стадии (по Фонтейну-А. В. Покровскому), СД 2 типа, отсутствие сопутствующих заболеваний в фазе обострения, наличие информированного согласия на участие в исследовании, возраст – старше 18 лет.

Критерии исключения в данных группах являлись: наличие СД 1 типа, декомпенсации СД 2 типа, острого коронарного синдрома, печеночной и почечной недостаточности, заболеваний щитовидной железы с нарушением функции, сопутствующих соматических и инфекционных заболеваний в стадии обострения или декомпенсации патологического процесса.

На проведение исследования получено положительное решение этической комиссии УО «Гродненский государственный медицинский университет», УЗ «Гродненская университетская клиника» и письменное согласие пациентов.

В группе 1 в 78 из 129 случаев выполнялась реваскуляризирующая операция, в том числе 48 ренгенэндоваскулярных вмешательств (58,97 %) и 30 открытых реконструктивных операций (41,03 %). В послеоперационном периоде пациенты наблюдались в течение 24 месяцев с целью клинической оценки результата оперативного лечения.

Содержание ОП, ГЦ, ЭТ-1 определялось в плазме крови из локтевой вены, полученной утром натощак до реваскуляризации, через 14 дней и 3 месяца после операции.

Количественное определение уровня ОПГ в плазме венозной крови проводилось с помощью набора для иммуноферментного анализа Human OPG (Osteoprotegerin) ELISA Kit Cat. № EH0247, уровня ЭТ-1 – набора для иммуноферментного анализа Human Endothelin 1 ELISA Kit Cat. № E1238 Hu, а ГЦ – набора Human Homocysteine ELISA Kit Cat. № E3292 Hu.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatSoft STATISTICA 10,0 для Windows и языка программирования «R». Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, представлялись в виде медианы (Me), нижней (Q25) и верхней (Q75) квартилей. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10,0 для Windows. Для попарного сравнения показателей в группах применялся

критерий Манна-Уитни, а для сравнения динамики показателей в различные промежутки времени – критерий знаков. Построение регрессионных моделей было выполнено с помощью программы «Rstudio 1.2» языка «R» (версия 3.4), характеристики моделей определялись с помощью стандартного пакета «stats» расширения языка «R», ROC-анализ проводился с помощью пакетов расширения «pROC» и «ROCR». Различия считались достоверными при пороговом значении $P < 0,05$.

Исследование выполнено в рамках гранта БРФФИ «Наука М-23» № М23М-098 от 02.05.2023 г. (№ гос. регистрации 20231274) по теме: «Роль остеопротегерина, эндотелина-1 и полиморфизма их генов в развитии хронической критической ишемии нижних конечностей при облитерирующем атеросклерозе, сочетающемся с сахарным диабетом, и исходах артериальных реконструкций».

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены сравниваемые показатели в обеих обследованных группах.

Как видно из табл. 1, пациенты в группе сравнения были моложе, среди них преобладали мужчины. Концентрации ОПГ, ЭТ-1 и ГЦ оказались выше в группе 1.

Согласно данным, представленным выше, 78 пациентам группы 1 выполнялся один из видов реваскуляризирующей операции. У этих лиц медиана концентрации ОПГ составила 214,08 (158,38; 263,53) пг/мл, ЭТ-1 – 64,21 (54,29; 77,68) нг/л, ГЦ – 5,63 (4,48; 6,68) нмоль/мл.

В течение послеоперационного наблюдения (24 месяца) в этой группе пациентов потребовалось выполнение ампутации нижней конечности в 18 случаях (23,08 %): в 6 на уровне голени и в 12 – на уровне бедра. Медиана срока ампутации составила 2 месяца (0,75; 5).

В зависимости от исхода оперативного вмешательства пациенты были разделены на две подгруппы: подгруппа 1А – лица с благоприятным исходом (сохраненной нижней конечностью) и подгруппа 1Б – лица с неблагоприятным исходом (ампутированной нижней конечностью вследствие прогрессирования ОА).

Обе подгруппы были сравнимы по полу, возрасту, стадии ишемии, гликированному гемоглобину и характеру произведенной операции ($p > 0,05$). Характеристика подгрупп пациентов, а также показатели концентрации ОПГ, ЭТ-1 и ГЦ в плазме венозной крови в до- и послеоперационном периоде отражены в табл. 2.

Анализируя данные таблицы 2, следует отметить, что исходные показатели концентрации ОПГ, ЭТ-1 и ГЦ были выше в подгруппе 1Б.

В послеоперационном периоде у пациентов подгруппы 1А концентрация ОПГ постепенно снижалась через 14 дней и 3 месяца, в то время как у пациентов подгруппы 1Б она увеличивалась в вышеуказанные сроки ($P < 0,05$ как через 14 дней, так и через 3 месяца).

Установленные нами изменения отражены в виде разницы через упомянутые промежутки времени: разница 1 – концентрация ОПГ через 14 дней по сравнению с исходной, разница 2 – концентрация ОПГ через 3 месяца по сравнению с исходной.

Показатели ЭТ-1 в подгруппе 1А постепенно снижались в вышеуказанные промежутки, в то время, как в подгруппе 1Б после значительного снижения (на 15,67 %) в первые 14 дней этот показатель увеличивался и через 3 месяца превысил дооперационные значения ($P < 0,05$ для всей измерений).

В послеоперационном периоде в подгруппе 1А наблюдается незначительное увеличение концентрации ГЦ в первые 14 дней. Однако, в течение последующих 3 месяцев его концентрация снижается, в то время как в подгруппе 1Б наблюдается обратная

Таблица 1. Характеристика групп обследованных пациентов, Ме (Q25-Q75)

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
Возраст, годы	65 (58;73)	50 (31;57)	< 0,001
Мужчины, n (%)	77 (59,7)	37 (71,2)	< 0,05
Стадия хронической ишемии нижней конечности, n (%) 2б			
стадия	7 (5,4)	–	–
стадия	3 (2,3)		
стадия	119 (92,2)		
Длительность СД2, годы	10 (9;15)	–	–
Концентрация гликированного гемоглобина, %	7,55 (6,21;8,98)	–	–
Концентрация остеопротегерина, пг/мл	237,06 (167,57; 311,05)	121,96 (100,69; 169,52)	< 0,001
Концентрация эндотелина-1, нг/л	66,49 (54,89; 77,73)	57,29 (45,88; 72,22)	0,01
Концентрация гомоцистеина, нмоль/мл	5,67 (4,64; 6,83)	5,03 (3,67; 5,95)	0,00

Примечание: n – количество, СД2 – сахарный диабет 2 типа.

Таблица 2. Характеристика групп обследованных пациентов

Показатель	Подгруппа 1А (с сохраненной нижней конечностью), <i>n</i> = 60	Подгруппа 1Б (с выполненной ампутацией нижней конечности), <i>n</i> = 18	<i>p</i>
Мужчины, <i>n</i> (%)	39 (65)	8 (44,4)	>0,05
Возраст, гг	62,5 (57,75; 68,5)	62,0 (56,5; 67,0)	>0,05
ХАН нижней конечности 4 стадии, <i>n</i> (%)	52 (86,67)	18 (100)	>0,05
Длительность диабета, годы	10 (6; 12)	10 (6,25; 14,5)	>0,05
Гликированный гемоглобин, %	7,8 (6,2; 9,2)	6,6 (6,03; 8,23)	>0,05
РЭВ операции, <i>n</i>	38 (63,33)	10 (55,55)	>0,05
Концентрация ОПГ до операции, пг/мл	194,85 (156,23; 262,37)	220,7 (199,22; 255,41)	>0,05
Концентрация ОПГ на 14 день после операции, пг/мл	157,81 (115,1; 206,54)	232,42 (226,16; 280,69)	< 0,05*
Концентрация ОПГ через 3 месяца после операции, пг/мл	123,69 (107,73; 133,24)	309,81 (290,44; 329,18)	< 0,05*
Разница 1 (ОПГ _{14 дней} – ОПГ исходное), %	-22,3 (-35,34; -11,82)	9,89 (5,31; 10,44)	< 0,05*
Разница 2 (ОПГ _{3 месяца} – ОПГ исходное), %	-27,75 (-39,76; -11,03)	18,72 (16,67; 20,77)	< 0,05*
Концентрация ЭТ-1 до операции, нг/л	54,89 (49,88; 64,26)	70,11 (62,13; 82,41)	< 0,05*
Концентрация ЭТ-1 на 14 день после операции, нг/л	52,77 (44,71; 61,66)	65,95 (59,76; 83,42)	< 0,05*
Концентрация ЭТ-1 через 3 месяца после операции, нг/л	52,72 (49,32; 69,64)	72,78 (69,93; 94,58)	< 0,05*
Разница 1 (ЭТ-1 _{14 дней} – ЭТ-1исходное), %	-10,46 (-24,95; 1,27)	-15,67 (-26,53; -7,15)	< 0,05*
Разница 2 (ЭТ-1 _{3 месяца} – ЭТ-1исходное), %	-10,48 (-37,78; -7,02)	21,13 (14,97; 30,83)	< 0,05*
Концентрация ГЦ до операции, нмоль/мл	5,32 (4,31; 5,98)	5,97 (4,89; 6,77)	< 0,05*
Концентрация ГЦ на 14 день после операции, нмоль/мл	5,51 (4,40; 6,66)	4,36 (3,54; 5,81)	< 0,05*
Концентрация ГЦ через 3 месяца после операции, нмоль/л	4,73 (4,03; 5,11)	4,61 (4,33; 5,01)	>0,05
Разница 1 (ГЦ _{14 дней} – ГЦисходное), %	0,35 (-13,46; 26,82)	-25,68 (-37,78; -19,57)	< 0,05*
Разница 2 (ГЦ _{3 месяца} – ГЦ исходное), %	-29,91 (-40,25; -18,21)	-9,04 (-11,37; -4,49)	< 0,05*

Примечание: *n* – количество, ХАН 4 – 4-я стадия хронической артериальной недостаточности нижней конечности по Фонтейну-А. В. Покровскому, РЭВ – рентгенэндоваскулярные операции, ОПГ – остеопротегерин, ЭТ-1 – эндотелин-1, ГЦ – гомоцистеин, * – достоверная разница.

зависимость. Наибольшее влияние на исход реваскуляризации оказывает динамика показателя ГЦ в первые две недели и 3 месяца после операции ($P < 0,05$ для разницы 1 и 2).

Для определения порогового значения вероятности, превышение которого позволяет отнести испытуемого к группе 1Б строились модели логистической бинарной регрессии с одной независимой численной переменной, для каждой из построенных моделей далее проводился ROC-анализ. По результатам последнего для указанных переменных были выбраны пороги отсечения с оптимальными значениями чувствительности, специфичности, точности классификации. Полученные нами пороги представлены в табл. 3.

Таким образом, исходя из таблицы 3 концентрация ОПГ выше 174,61 пг/мл через 14 дней после артериальной реконструкции увеличивает шанс неблагоприятного ее исхода в 4,141 раз, а увеличение более, чем на 2,9 % от исходных показателей – в 10 раз.

Концентрация ЭТ-1 до операции выше, чем 63,58 нг/л увеличивает шанс неблагоприятного исхода операции в 6,531 раз; выше, чем 60,22 нг/л через 14 дней после операции – в 4,250 раз; выше, чем 69,64 нг/мл через 3 месяца после операции – в 8,750 раз. Концентрация ГЦ более 5,86 нмоль/мл перед операцией увеличивает шанс неблагоприятного исхода артериальной операции в 4,928 раз, а более 4,75 нмоль/мл через 14 дней после операции – снижает шанс неблагоприятного исхода в 4,8 раз. Разница более минус 5,7 % через 14 дней по отношению к исходным показателям снижает шанс неблагоприятного исхода артериальной операции в 7,5 раза.

Далее был выполнен прямой перебор и фильтрация всех возможных регрессионных моделей с числом независимых переменных, не превышающим заданного. По результатам данного перебора нами было определено оптимальное уравнение бинарной логистической регрессии. В сводной табл. 4 представлены оценки этого уравнения и их характеристики.

Таблица 3. Результаты ROC-анализа

Показатель	Порог отсечения	ОШ	95 % ДИ для ОШ	<i>p</i>	Se, %	Sp, %	Асс, %	Влияние
Концентрация ОПГ на 14 день после операции, пг/мл	174,61	4,141	1,504–12,784	0,0084	75	59,4	63,8	+
Разница 1 (ОПГ14 дней – ОПГ исходное), %	2,9	10	1,878–67,265	0,01	66,7	83,3	78,8	+
Концентрация ЭТ-1 до операции, нг/л	63,58	6,531	1,697–29,827	0,0092	73,3	70,4	71,4	+
Концентрация ЭТ-1 на 14 день после операции, нг/л	60,22	4,250	1,629–11,961	0,0041	71,4	64,3	66,7	+
Концентрация ЭТ-1 через 3 месяца после операции, нг/л	69,64	8,750	1,593–71,563	0,0205	77,8	71,4	73,3	+
Концентрация ГЦ до операции, нмоль/мл	5,86	4,928	1,778–15,314	0,0033	75	63,6	66,7	+
Концентрация ГЦ на 14 день после операции, нмоль/мл	4,75	4,8	1,933–12,966	0,0011	75	60,6	65,3	–
Разница 1 (ГЦ14 дней–ГЦисходное), %	–5,7	7,5	1,785–40,689	0,0098	80	65,2	71,1	–

П р и м е ч а н и е. ОПГ – остеопротегерин, ЭТ-1 – эндотелин-1, ГЦ – гомоцистеин, ОШ – отношение шансов, ДИ – 95 %-й доверительный интервал, Se – чувствительность, Sp – специфичность, Асс – точность, «+» – увеличивает шанс неблагоприятного исхода, «–» – снижает шанс.

Таблица 4. Оценки коэффициентов регрессионной модели

Показатель	Оценка	Стандартная ошибка	z-значение	<i>p</i>
Свободный член	–9.799	4.702	–2.084	0.04
Концентрация ОПГ на 14 день после операции, пг/мл	0.015	0.007	2.062	0.04
Концентрация ЭТ-1 на 14 день после операции, нг/л	0.208	0.081	2.559	0.01
Концентрация ГЦ на 14 день после операции, нмоль/мл	–1.256	0.634	–1.982	0.04

Таблица 5. Отношения шансов для каждого из регрессоров, включенных в модель

Показатель	ОШ	пГДИ	вГДИ	<i>p</i>
Концентрация ОПГ на 14 день после операции, пг/мл	1.0147	1.0031	1.0337	0.04
Концентрация ЭТ-1 на 14 день после операции, нг/л	1.2314	1.0958	1.5707	0.01
Концентрация ГЦ на 14 день после операции, нмоль/мл	0.2847	0.0552	0.7842	0.04

В табл. 5 для каждого из регрессоров указанного уравнения приведены отношения шансов и их 95 %-е доверительные интервалы.

Примечания: ОШ – отношения шансов, пГДИ и вГДИ – нижняя и верхняя границы 95 %-го доверительного интервала для ОШ, соответственно.

Линейный предиктор *Z* уравнения логистической регрессии, согласно данной модели будет иметь вид:

$$Z = -9.799 + 0.015a + 0.208b - 1.256c,$$

где *Z* – линейный предиктор уравнения логистической регрессии для вероятности неблагоприятного исхода после реваскуляризирующей операции; *a* – концентрация ОПГ на 14 день после операции, пг/мл; *b* – концентрация ЭТ-1 на 14 день после операции, нг/л, *c* – концентрация ГЦ на 14 день после операции, нмоль/мл.

Отнесение испытуемого к группе 1А или группе 1Б выполняется следующим образом: если $P > P_0$, то принимается решение об отнесении испытуемого к группе 1Б (с высокой вероятностью неблагоприятного исхода после реваскуляризации). *P* находится через обратное логит-преобразование по формуле:

$$P = 1/[1 + \exp(-z)],$$

где *z* – линейный предиктор логистической регрессии, P_0 – порог отсечения.

Выбор порога отсечения определяется по результатам ROC-анализа. На графиках ниже приведены ROC-кривая модели (рис. 1) и зависимость точности классификации от порога отсечения (рис. 2).

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила (с 95 % ДИ) AUC = 0.967 (0.911–1.000). В качестве порога отсечения была выбрана вероятность $P_0 = 0.5711$. При данном пороге отсечения чувствительность равна

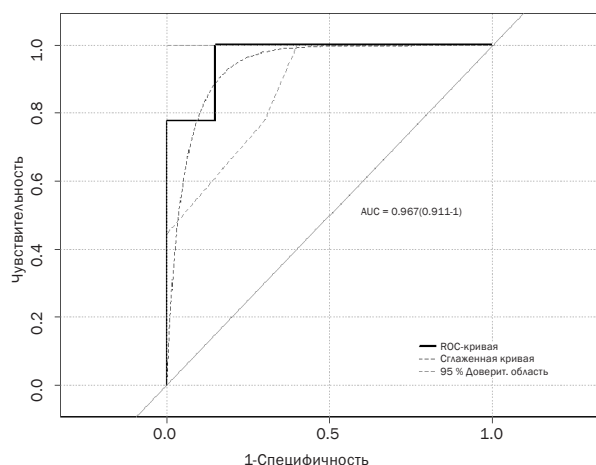


Рис. 1. ROC-кривая модели

Se = 88.89 %, специфичность Sp = 85 %, точность Acc = 86.21. Логит-преобразование для пороговой вероятности даёт нам порог отсечения по линейному предиктору: $z_0 = \ln[P_0/(1 - P_0)] = -1.341$.

Через логит-преобразование для пороговой вероятности можно определить порог отсечения по линейному предиктору: $z_0 = \ln[P_0/(1 - P_0)] = -1.341$.

Таким образом, если линейный предиктор для конкретного испытуемого больше чем $z_0 = -1.341$, то принимается решение об отнесении испытуемого к подгруппе 1Б.

Сравнение результатов консервативного и оперативного лечения ишемий нижних конечностей у пациентов ОА, сочетающимся с СД, указывают на необходимость выполнения реваскуляризации.

Для СД характерны гликемические и метаболические нарушения, повышенная агрегация тромбоцитов, гиперкоагуляция. В совокупности они обуславливают худшие исходы первичных артериальных реконструкций. Повторные реваскуляризации у них по сравнению с пациентами ОА без СД выполняются в 3–4 раза чаще [14]. Кроме того, критическая ишемия нижней конечности (КИНК) сама по себе приводит к состоянию тромбофилии.

Согласно литературным источникам после выполнения эффективной реваскуляризации 60 % пациентов с КИНК теряют нижнюю конечность в ранние сроки, а у 80–90 % наступает ее рецидив в течение года ввиду ретромбоза [15]. Необходимость в повторной реваскуляризации или выполнении ампутации нижней конечности свидетельствуют о прогрессировании атеросклероза артерий нижних конечностей, несмотря на восстановление в них кровотока.

Постоянно ведутся поиски причины неудачных реваскуляризаций у пациентов с ОА, сочетающимся с СД, а также высоких показателей негативных сердечно-сосудистых событий (MACE) и неблагоприятных исходов для конечности (MALE) в данной группе пациентов.

Повышение уровня ОПГ характерно для пациентов с инфарктом миокарда и напрямую зависит от распространенности ишемических изменений [16, 17].

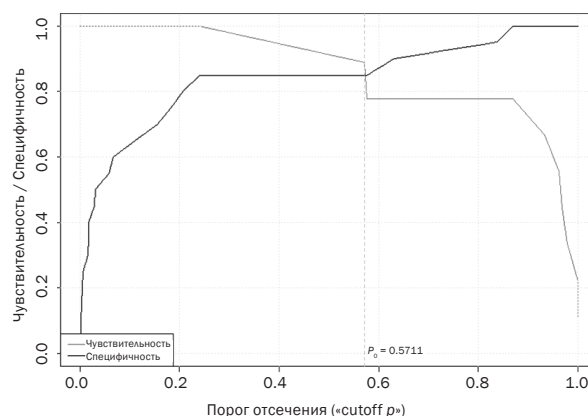


Рис. 2. Зависимости чувствительности и специфичности от порога отсечения (штриховая вертикальная линия – выбранный порог отсечения P_0)

Имеются сообщения об увеличении содержания ОПГ у пациентов с СД. Однако, при нетолерантности к глюкозе его уровень оказывается в пределах нормы [18]. Nardella E. et al. [19] связывают повышенный дооперационный уровень ОПГ с MACE и MALE в течение года после выполненной РЭВ реваскуляризации у пациентов с ОА, сочетающимся с СД 2 типа. В то же время как Barbarash O. et al. указывают на более низкую концентрацию ОПГ у пациентов с неблагоприятным исходом коронарного шунтирования, по сравнению с благоприятным [20].

Согласно полученным нами результатам, содержание ОПГ в плазме пациентов с ОА, сочетающимся с СД 2 типа, превышало его концентрацию у здоровых добровольцев. Однако, не получено статистически значимой разницы в дооперационной концентрации ОПГ в группе пациентов с неблагоприятным исходом артериальной реваскуляризации в виде высокой ампутации нижней конечности.

По данным Vaneck K. M.R. M. и Dora K. A. пациенты с коронарным атеросклерозом имеют повышенную концентрацию ЭТ-1 как в плазме, так и в тканях. Она зависит от количества зон, пораженных атеросклеротическими бляшками у пациентов с симптомным коронарным атеросклерозом [8]. Viecei Dalla Sega F. et al. сопоставили концентрацию ЭТ-1 перед выполнением эндоваскулярного вмешательства с некоторыми неблагоприятными исходами через один и три месяца после него. По их данным, уровень ЭТ-1 в плазме обратно коррелировал со сроками заживления раны. Кроме того, у пациентов с высоким содержанием ЭТ-1 в предоперационном периоде, часто возникала необходимость в повторных вмешательствах в течение первых 12 месяцев с момента выполнения первичной операции [21].

В нашем исследовании концентрация ЭТ-1 при ОА, сочетающимся с СД 2 типа, достоверно превышала таковую в группе 2. Сравнивая результаты оперативного вмешательства, дооперационный уровень ЭТ-1 оказался достоверно выше в группе пациентов с неблагоприятным исходом реваскуляризаций.

Согласно последним данным метаанализов риск развития ССЗ или ишемического инсульта увеличивается соответственно на 10 % и 20 % на каждые 25 % повышенного уровня ГЦ. Подчеркивается, что при наличии СД риск этот более значим, чем в общей популяции [22]. Одновременно с этим, уровень ГЦ у пациентов с СД 2 типа может быть парадоксально снижен ввиду компенсаторной гиперфилтрации при хронической болезни почек, являющейся одним из осложнений СД [23].

Нами получены достоверно более высокие показатели концентрации ГЦ в подгруппе 1, по сравнению с группой сравнения. Среди оперированных пациентов более высокие значения ГЦ были значительно связаны с неблагоприятным исходом реваскуляризации.

Проанализировав базы данных eLibrary и PubMed, нами не найдено исследований о влиянии динамики концентрации ОПГ, ЭТ-1 или ГЦ в плазме венозной крови на результаты реваскуляризирующих операций в лечении хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза.

Исходя из полученных нами данных, увеличение концентрации ОПГ как через 14 дней, так и через 3 месяца после операции, увеличение концентрации ЭТ-1 через 3 месяца после операции с одновременным снижением концентрации ГЦ в первые две недели и подъемом в течение последующих 3 месяцев связаны с прогрессированием ОА в послеоперационном периоде и, в итоге, с неблагоприятным исходом реваскуляризации.

Заключение

У пациентов с облитерирующим атеросклерозом, сочетающимся с сахарным диабетом 2 типа, уровень ОПГ, ЭТ-1 и ГЦ достоверно превышает его значения у здоровых лиц.

Пациенты с облитерирующим атеросклерозом, сочетающимся с сахарным диабетом 2 типа, перенесшие высокую ампутацию нижней конечности после первичной артериальной реконструкции имели достоверно более высокие дооперационные показатели остеопротегерина, эндотелина-1 и гомоцистеина по сравнению с пациентами, не нуждающимися в дополнительных вмешательствах.

На исход реваскуляризирующей операции при хронической ишемии нижних конечностей у пациентов облитерирующим атеросклерозом, сочетающимся с сахарным диабетом 2 типа влияют не только исходные показатели концентрации остеопротегерина, эндотелина-1 и гомоцистеина, но также их динамика в раннем и отдаленном послеоперационном периодах.

Разработанное уравнение оценки вероятности неблагоприятного исхода реваскуляризации при хронической ишемии нижней конечности у пациентов облитерирующим атеросклерозом, сочетающимся с сахарным диабетом 2 типа позволит прогнозировать его с чувствительностью 88,89 %, специфичностью 85 % и точностью 86,21 %.

Литературы

1. *Cardiovascular Outcomes After Lower Extremity Endovascular or Surgical Revascularization: The EUCLID Trial* / I. Baumgartner [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 2, No72(14). – P. 1563–1572. – doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.046.
2. *Ампутации на уровне бедра при диабете и атеросклерозе* / А. А. Баулин [и др.] // Сборник научных трудов международной научно-практической конференции «Высокие ампутации нижних конечностей у детей и взрослых». – Москва. – 2019. – С. 30–33.
3. *Авдовенко, А. Л. Последовательная ампутация обеих нижних конечностей при ишемической форме синдрома диабетической стопы (клиническое наблюдение)* / А. Л. Авдовенко, М. А. Огородникова // Сборник научных трудов международной научно-практической конференции «Высокие ампутации нижних конечностей у детей и взрослых». – Москва. – 2019. – С. 3–6.
4. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом* / И. И. Дедов [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2021. – № 24. – С. 14. – DOI: 10.14341/DM12802
5. *Мохорт, Т. В. Особенности ведения заболеваний периферических артерий нижних конечностей при сахарном диабете* / Т. В. Мохорт // *Рецепт*. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 332–344.
6. *Особенности поражения артерий нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2-го типа* / Е. М. Носенко [и др.] // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 2017. – № 3. – С. 63–72.
7. *Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease: Results From the EXSCEL Trial* / A. Badjatiya [et al.] // *Circulation: cardiovascular interventions*. – 2019. – Vol. 12, No 12. – e008018. – DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008018.
8. *Banecki, K. M. R. M. Endothelin-1 in Health and Disease* / K. M. R. M. Banecki, K. A. Dora // *International journal of molecular science*. – 2023. – Vol. 24. – 11295. DOI: 10.3390/ijms241411295
9. *Could Endothelin-1 Be a Promising Neurohormonal Biomarker in Acute Heart Failure?* / B. A. Dmour [et al.] // *Diagnostics*. – 2023. – Vol. 13. – 2277. DOI: 10.3390/diagnostics13132277
10. *Associations between serum betaine, methyl-metabolizing genetic polymorphisms and risk of incident type 2 diabetes: a prospective cohort study in community-dwelling Chinese adults* / X. Lu [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, № 2. – P. 362. – doi: 10.3390/nu14020362.
11. *Полиморфизм генов фолатного цикла как фактор риска формирования гипергомоцистеинемии* / А. М. Иванов [и др.] // *Анализ риска здоровью*. – 2020. – № 4. – С. 137–146. – doi: 10.21668/health.risk/2020.4.16.
12. *Березин, А. Е. Остеопротегерин как потенциальный маркер васкулярного ремоделирования и сердечно-сосудистого риска* / А. Е. Березин, А. А. Кремзлер // *Сердце-судина*. – 2013. – № 1. – С. 108–114.
13. *Medial arterial calcification in diabetes and its relationship to neuropathy* / W. J. Jeffcoate [et al.] // *Diabetologia*. – 2009. – Vol. 52. – P. 2478–2488. – doi: 10.1007/s00125-009-1521-6.
14. *Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update)* / J. Robert [et al.] // *Diabetes metabolism research and reviews*. – 2020. – Vol. 36, No S1. – e3276. – DOI: 10.1002/dmrr.3276

15. Особенности гемокоагуляционных нарушений у больных с синдромом критической ишемии нижних конечностей на фоне сахарного диабета / Е. В. Дрожжин [и др.] // Журнал: Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2018. – Т. 1, № 13. – С. 49–52.

16. Association of serum sclerostin and osteoprotegerin levels with the presence, severity and prognosis in patients with acute myocardial infarction / X. Shui [et al.] // BMC Cardiovascular Disorders. – 2022. – Vol. 11;22(1):213. Doi: 10.1186/s12872-022-02654-1.

17. Elevated serum osteoprotegerin levels measured early after acute ST-elevation myocardial infarction predict final infarct size / G. O. Andersen [et al.] // Heart. – 2011. – Vol. 97(6). – P. 460–465. doi: 10.1136/hrt.2010.206714.

18. The potential role of the osteopontin–osteocalcin–osteoprotegerin triad in the pathogenesis of prediabetes in humans/ G. Daniele [et al.] // Acta Diabetologica. – 2018. – Vol. 55. – P. 139–148. doi: 10.1007/s00592-017-1065-z.

19. Development of a biomarker panel for assessing cardiovascular risk in diabetic patients with chronic limb-threatening ischemia (CLTI): a prospective study/ E. Nardella [et al.] // Cardiovascular Diabetology. – 2023. – Vol. 22(1):136. Doi: 10.1186/s12933-023-01872-x.

20. Increased Serum Parathyroid Hormone, Osteocalcin and Alkaline Phosphatase Are Associated with a Long-Term Adverse Cardiovascular Outcome after Coronary Artery Bypass Graft Surgery / O. Barbarash [et al.] // Diagnostics. – 2019. – Vol. 9(4):143. doi: 10.3390/diagnostics9040143.

21. Circulating Biomarkers of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Predicting Clinical Outcomes in Diabetic Patients with Critical Limb Ischemia / F. V. D. Sega [et al.] // International journal of molecular science. – 2022. – Vol. 23. – 10641. DOI: 10.3390/ijms231810641

22. Association of Serum Homocysteine with Cardiovascular and All-Cause Mortality in Adults with Diabetes: A Prospective Cohort Study/J. Lu [et al.] // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2022. – 2156483. DOI: 10.1155/2022/2156483

23. Homocysteine levels are associated with the severity of peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients / E. Ciccatrone [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis. – 2003. – № 1. – P. 2540–2547.

References

1. Baumgartner, I., Norgren, L., Fowkes, G. R., Mulder, H. Patel, M. R., Berger, J. S., Jones, W. S., Rockhold, F. W., Katona, B.G., Mahaffey, K., Hiatt, W.R. Cardiovascular Outcomes After Lower Extremity Endovascular or Surgical Revascularization: The EUCLID Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;272(14):1563–1572. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.046.

2. Baulin, A. A., Pjanov, N. A., Peskov, A. V. Amputacii na urovne bedra pri diabete i ateroskleroze. *Sbornik nauchnyh trudov mezhdunarodnoj nauchno- prakticheskoy konferencii «Vysokie amputacii nizhnih konechnostej u detej i vzroslyh»*. Moskva. 2019:30–33. (Russian)

3. Avdovenko, A. L., Ogorodnikova, M. A. Posledovatelnaja amputacija obei nizhnih konechnostej pri ishemicheskoy forme sindroma diabeticheskoy stopy (klinicheskoe nabljudenie). *Sbornik nauchnyh trudov mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Vysokie amputacii nizhnih konechnostej u detej i vzroslyh»*. Moskva. 2019:3–6. (Russian)

4. Dedov, I. I., Shestakova, M. V., Galstjan, G. R., Grigorjan, O. R., Esajan, R. M., Kalashnikov, V. Ju., Kuraeva, T. L.,

Lipatov, D. V., Mayorov, A. Ju., Peterkova, V. A., Smirnova, O. M., Starostina, E. G., Surkova, E. V., Sukhareva, O. Ju., Tokmakova, A. Ju., Shamkhalova, M. Sh., Jarek-Martynowa, I. R. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bolnym saharnym diabetom [Standards of specialized diabetes care]. *Saharnyj diabet* [Diabetes mellitus]. 2021;24:14. DOI: 10.14341/DM12802. (Russian).

5. Mohort, T. V. Osobennosti vedenija zabojevanij perifericheskijh arterij nizhnih konechnostej pri saharnom diabete [Features of management of peripheral arterial disease of the lower extremities in diabetes mellitus]. *Recept* [Recipe]. 2021;24(3):332–344. (Russian)

6. Nosenko, E. M., Nosenko, N. S., Egorova, E. V., Gorelova, Ju. Osobennosti porazhenija arterij nizhnih konechnostej u bolnyh saharnym diabetom 2-go tipa *Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik*. 2017;3:63–72. (Russian).

7. Badjatiya, A., Merrill, P., Buse, J. B., Goodman, S. G., Katona, B., Iqbal, N., Pagidipati, N. J., Sattar, N., Holman, R. R., Hernandez, A. F., Mentz, R. J., Patel, M. R., Jones, W. S. Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease: Results From the EXSCEL Trial. *Circulation: cardiovascular interventions*. 2019;12(12):e008018. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008018.

8. Banecki, K. M. R. M., Dora, K. A. Endothelin-1 in Health and Disease. *International journal of molecular science*. 2023;24: 11295. DOI: 10.3390/ijms241411295.

9. Dmour, B. A., Costache, A. D., Dmour, A., Huzum, B., Duca, S. T., Chetran, A., Miftode, R. S., Afrasanie, I., Tuchilus, C., Cianga, C. M., Botnariu, G., Serban, L. I., Ciocoiu, M., Badescu, C. M., Costache, I. I. Could Endothelin-1 Be a Promising Neurohormonal Biomarker in Acute Heart Failure? *Diagnostics*. 2023;13:2277. DOI: 10.3390/diagnostics13132277.

10. Lu, X., Huang, R., Li S., Fang, A., Chen, Y., Chen, S., Wang, F., Lin, X., Liu, Z. Y., Zhu H. Associations between serum betaine, methyl-metabolizing genetic polymorphisms and risk of incident type 2 diabetes: a prospective cohort study in community-dwelling Chinese adults. *Nutrients*. 2022;14(2):362. DOI: 10.3390/nu14020362.

11. Ivanov, A. M., Gilmanov, A. Zh., Maljutina, N. N., Hovaeva, Ja. B., Nenasheva, O. Ju., Jelkin, G. I., Sosnin, D. Ju. Polimorfizm genov folatnogo cikla kak faktor riska formirovaniya gipergomocisteinonii [Polymorphism of folate cycle genes as a risk factor of hyperhomocysteinemia]. *Analiz riska zdorovju* [Health Risk Analysis]. 2020;4:137–146. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.16. (Russian).

12. Berezin, A. E., Kremzer, A. A. Osteoprotegerin kak potencialnyj marker vaskuljarnogo remodelirovaniya i serdechno-sosudistogo riska. *Sercelsudini*. 2013;1:108–114. (Russian).

13. Jeffcoate, W. J., Rasmussen, L. M., Hofbauer, L. C., Game, F. L. Medial arterial calcification in diabetes and its relationship to neuropathy. *Diabetologia*. 2009;52:2478–2488. DOI: 10.1007/s00125-009-1521-6.

14. Hinchliffe R. J., Forsythe R. O., Apelqvist J., Boyko E. J., Fitridge R., Hong J. P., Katsanos K., Mills J. L., Niko S., Reekers J., Venermo M., Zierler R. E., Schaper N. C. Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes metabolism research and reviews*. 2020;36(S1):e3276. DOI: 10.1002/dmrr.3276.

15. Drozhzhin E. V., Katelnickij I. I., Nikitina Ju. V., Zor-kin A. A., Mazajshvili K. V. Osobennosti gemokoaguljacionnyh narushenij u bolnyh s sindromom kriticheskoy ishemii nizhnih konechnostej na fone saharnogo diabeta [Peculiarities of hemocoagulative disorders in patients with a syndrome of critical limb ischemia in combination with diabetes mellitus].

Zhurnal: Vestnik Nacionalnogo mediko- hirurgicheskogo centra im. N. I. Pirogova. 2018;1(13):49–52. (Russian)

16. Shui, X., Dong, R., Wu, Z., Chen, Z., Wen, Z., Tang, L., Xie, X., Chen, L. Association of serum sclerostin and osteoprotegerin levels with the presence, severity and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2022;11;22(1):213. DOI:10.1186/s12872-022-02654-1.

17. Andersen, G. O., Knudsen, E. C., Aukrust, P., Yndestad, A., Oie E., Muller, C., Seljeflot, I., Ueland, T. Elevated serum osteoprotegerin levels measured early after acute ST-elevation myocardial infarction predict final infarct size. *Heart.* 2011;97(6):460–465. DOI: 10.1136/hrt.2010.206714.

18. Daniele, G., Winnier, D., Mari, A., Bruder, J., Fourcaudot M., Pengou, Z., Hansis-Diarte, A., Jenkinson, C., Tripathy, D., Folli F. The potential role of the osteopontin–osteocalcin–osteoprotegerin triad in the pathogenesis of prediabetes in humans. *Acta Diabetologica.* 2018;55:139–148. DOI: 10.1007/s00592-017-1065-z.

19. Nardella, E., Biscetti, F., Rando, M. M., Cecchini, A. L., Nicolazzi, M. A., Rossini, E., Angelini, F., Iezzi, R., Eraso, L. H., Dimuzio, P. J., Pitocco, D., Massetti, M., Gasbarrini, A., Flex, A. Development of a biomarker panel for assessing cardiovascular risk in diabetic patients with chronic limb-threatening ischemia (CLTI): a prospective study. *Cardiovascular Diabetology.* 2023;22(1):136. DOI: 10.1186/s12933-023-01872-x.

20. Barbarash, O., Zykov, M., Kashtalap, V. V., Hrachkova, O. N., Kokov, A., Gruzdeva, O., Shibanova, I., Kutikhin, A. Increased Serum Parathyroid Hormone, Osteocalcin and Alkaline Phosphatase Are Associated with a Long-Term Adverse Cardiovascular Outcome after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Diagnostics.* 2019;9(4):143. DOI: 10.3390/diagnostics9040143.

21. Sega, F. V. D., Cimaglia, P., Manfrini, M., Fortini, F., Marracino, L., Bernucci, D., Pompei, G., Scala, A., Trichilo, M., Carolis, B. D., Paola, L. D., Ferrari, R., Rizzo, P., Campo, G. Circulating Biomarkers of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Predicting Clinical Outcomes in Diabetic Patients with Critical Limb Ischemia. *International journal of molecular science.* 2022;23:10641. DOI: 10.3390/ijms231810641.

22. Lu, I., Chen, K., Chen, W., Liu, C., Jiang, X. P., Ma, Z., Li, D., Shen, Y., Tian, H. Association of Serum Homocysteine with Cardiovascular and All-Cause Mortality in Adults with 3Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2022;2156483. DOI: 10.1155/2022/2156483.

23. Ciccatrone, E., Castelnuovo A. D., Assanelli D., Archetti S., Ruggeri G., Salcuni N., Donati M.B., Capani F., Iacoviello I Homocysteine levels are associated with the severity of peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients. *Journal of thrombosis and haemostasis.* 2003;1:2540-2547.

Поступила 26.09.2025 г.