

УДК 612.398.145.3:616.13-004.6:616.379-008.61

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2025-22-3-02>

Остеопротегерин как диагностический показатель хронической ишемии нижних конечностей вследствие облитерирующего атеросклероза, сочетающегося с сахарным диабетом 2 типа, и фактор прогноза при ее хирургическом лечении

А. Р. Обухович¹, Н. Н. Иоскевич¹, В. Р. Шулика¹, А. С. Бабенко², С. В. Ждонец³

¹Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Беларусь

³Гродненская университетская клиника, г. Гродно, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Определить концентрацию остеопротегерина (ОПГ) в плазме венозной крови при хронической ишемии нижних конечностей вследствие облитерирующего атеросклероза (ОА), сочетающегося с сахарным диабетом (СД) 2 типа, и влияние его динамики на прогрессирование заболевания после открытых и рентгенэндоваскулярных операций.

Материалы и методы. Концентрация ОПГ в плазме венозной крови изучалась у 221 пациента с хронической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза. Были сформированы две группы: группа 1 (n = 92) — пациенты с ОА без нарушения углеводного обмена, группа 2 (n = 129) — пациенты с ОА с сопутствующим СД 2 типа. Группы сравнения составили пациенты с СД 2 типа без признаков ОА (группа 3, n = 16) и условно здоровые пациенты (группа 4, n = 51). В группе 2 наблюдались 24 месяца после выполнения реваскуляризирующей операции 78 пациентов. В зависимости от исхода операции пациенты были разделены на группы 2А (с сохраненной нижней конечностью, n = 60; 76,92 %) и 2Б (с ампутированной нижней конечностью, n = 18; 23,08 %).

Результаты. Сочетание ОА нижних конечностей и СД 2 типа характеризуется повышением концентрации ОПГ в плазме по сравнению с аналогичным показателем у здоровых лиц, пациентов с изолированным атеросклерозом артерий нижних конечностей, а также с изолированным СД 2 типа (p < 0,001). Пороговым значением уровня ОПГ, превышение которого свидетельствует о высокой вероятности наличия ОА, у пациентов с СД 2 типа является 189,37 пг/мл. Исходные показатели ОПГ у пациентов группы 2А (с сохраненной нижней конечностью после артериальной реваскуляризации) и группы 2Б (с ампутированной нижней конечностью после артериальной реваскуляризации) были сопоставимы между собой. Однако у пациентов группы 2А концентрация ОПГ постепенно достоверно снижалась через 14 дней и через 3 месяца, в то время как у пациентов группы 2Б этот показатель увеличивался, предшествуя ампутации нижней конечности в вышеуказанные сроки.

Заключение. Остеопротегерин плазмы венозной крови может рассматриваться как один из диагностических факторов наличия ОА у пациентов с СД 2 типа. Изучение его динамики в послеоперационном периоде целесообразно использовать для проведения комплекса лечебных мероприятий по предупреждению неблагоприятного исхода артериальной реваскуляризации.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, остеопротегерин, костный метаболизм, артериальная реваскуляризация

Вклад авторов: Обухович А.Р.: разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, статистическая обработка данных, анализ полученных данных, подготовка текста статьи; Иоскевич Н.Н.: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование; Шулика В.Р.: анализ полученных данных; Бабенко А.С.: статистическая обработка данных; Ждонец С.В.: сбор материала.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Источники финансирования. Работа выполнялась 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». Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Для цитирования: Обухович АР, Иоскевич НН, Шулика ВР, Бабенко АС, Ждонец СВ. Остеопротегерин как диагностический показатель хронической ишемии нижних конечностей вследствие облитерирующего атеросклероза, сочетающегося с сахарным диабетом 2 типа, и фактор прогноза при ее хирургическом лечении. Проблемы здоровья и экологии. 2025;22(3):15–23. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2025-22-3-02>

Osteoprotegerin as a diagnostic indicator of chronic lower limb ischemia due to obliterating atherosclerosis combined with type 2 diabetes mellitus, and prognostic factor in its surgical treatment

Anneta R. Obuhovich¹, Nikolai N. Iaskevich¹, Valentina R. Shulika¹,
Andrei S. Babenka², Svetlana V. Zhdonets³

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus

³Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

Abstract

Objective. To determine the concentration of osteoprotegerin in venous blood plasma in chronic lower limb ischemia due to obliterating atherosclerosis combined with type 2 diabetes mellitus, and the effect of its dynamics on the disease progression after open and roentgen-endovascular surgeries.

Materials and methods. Concentration of osteoprotegerin in venous blood plasma was studied in 221 patients with chronic lower limb ischemia of atherosclerotic genesis. Two groups were formed: Group 1 (n=92) – patients with obliterating atherosclerosis without carbohydrate metabolism disorders, Group 2 (n=129) – patients with obliterating atherosclerosis and concomitant type 2 diabetes mellitus. The comparison groups included patients with type 2 diabetes mellitus without signs of obliterating atherosclerosis (Group 3, n=16), and conditionally healthy patients (Group 4, n=51). 78 patients were followed for 24 months after revascularization surgery in Group 2. The patients were divided into Group 2A (with preserved lower limb, n=60; 76.92%) and Group 2B (with amputated lower limb, n=18; 23.08%) depending on the outcome of the operation.

Results. The combination of obliterating atherosclerosis of the lower limbs and type 2 diabetes mellitus is characterized by an increase in the concentration of osteoprotegerin in plasma compared to healthy individuals, patients with isolated atherosclerosis of the arteries of the lower limbs, as well as isolated type 2 diabetes mellitus ($p < 0.001$). The threshold value of the osteoprotegerin level, the excess of which indicates a high probability of the presence of obliterating atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus is 189.37 pg/ml. The initial osteoprotegerin values in patients of Group 2A (with preserved lower limb after arterial revascularization) and Group 2B (with amputated lower limb) limb after arterial revascularization) were comparable. However, in patients of Group 2A, the concentration of osteoprotegerin gradually decreased significantly after 14 days and 3 months, while in patients of group 2B this indicator increased, preceding the amputation of the lower limb in the above-mentioned periods.

Conclusion. Osteoprotegerin of venous blood plasma can be considered as one of the diagnostic factors for the presence of obliterating atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. It is advisable to study its dynamics in the postoperative period for carrying out a set of therapeutic measures to prevent an unfavorable outcome of arterial revascularization.

Keywords: *obliterating atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus, osteoprotegerin, bone metabolism, arterial revascularization*

Author contributions. Obuhovich A.R.: development of the concept and design of the study, collection of material, statistical processing of data, analysis of the obtained data, preparation of the text. Iaskevich N.N.: development of the concept and design of the study, analysis of the obtained data, editing. Shulika V.R.: analysis of the obtained data. Babenka A.S.: statistical processing of data. Zhdonets S.V.: collection of material.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out within the grant of Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research "Science M-23" No. M23M-098 dated 02.05.2023 (State Registration No. 20231274) on the topic: "The role of osteoprotegerin, endothelin-1 and polymorphism of their genes in the development of chronic critical ischemia of the lower extremities in obliterating atherosclerosis combined with diabetes mellitus, and the outcomes of arterial reconstructions". The authors did not receive financial support from drug manufacturers.

For citation: *Obuhovich AR, Iaskevich NN, Shulika VR, Babenka AS, Zhdonets SV. Osteoprotegerin as a diagnostic indicator of chronic lower limb ischemia due to obliterating atherosclerosis combined with type 2 diabetes mellitus, and prognostic factor in its surgical treatment. Health and Ecology Issues. 2025;22(3):15–23. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2025-22-3-02>*

Введение

Сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) на протяжении многих лет отводится ведущая

роль среди причин смертности в мире [1]. Несмотря на то что СД не относится к их числу, его наличие у пациентов видоизменяет проявление

и отягощает течение ССЗ. С 1990 по 2022 г. количество людей, живущих с диабетом, выросло с 200 млн до 830 млн [2]. ОА артерий нижних конечностей также относится к числу ССЗ. Ежегодно в мире проводится 120–500 высоких ампутаций нижних конечностей на 1 млн жителей, лидирующей причиной которых являются ОА и СД [3]. Важно отметить, что летальность в раннем послеоперационном периоде после выполнения ампутации на уровне голени составляет 5–10 %, а бедра — 15–20 %. При наличии критической ишемии нижних конечностей (КИНК) в течение 30 дней после выполнения высокой ампутации умирают 25–39 % пациентов, в течение двух лет — 25–56 %, а через пять лет — 50–84 % [3].

Как ОА, так и СД — заболевания многофакторные. Одной из теорий развития ОА является его связь с костным метаболизмом. Белком, задействованным в этом процессе, может быть ОПГ. Однако имеющиеся в доступной литературе данные о роли ОПГ в генезе ОА носят спорный характер. В то время как одни авторы заявляют о повышенных показателях ОПГ при атеросклерозе, другие говорят о его защитной роли, ссылаясь на результаты экспериментальных исследований [4].

Цель исследования

Определить концентрацию ОПГ в плазме венозной крови при хронической ишемии нижних конечностей вследствие ОА, сочетающегося с СД 2 типа, и влияние его динамики на прогрессирование заболевания после открытых и рентгенэндоваскулярных операций.

Материалы и методы

На базе отделения гнойной хирургии УЗ «Гродненская университетская клиника» в период с 2021 по 2024 г. обследован 221 пациент с ОА с хронической ишемией нижних конечностей: мужчин — 159 (71,9 %), женщин — 62 (28,9 %). Медиана возраста обследуемых лиц равнялась 66 годам (46-90).

Пациенты были разделены на две группы: группа 1 (n = 92) — пациенты с ОА без нарушения углеводного обмена; группа 2 (n = 129) — пациенты с ОА и сопутствующим СД 2 типа. В группе 2 в 78 случаях выполнялся один из вариантов реваскуляризирующей операции (таблица 1). Группы сравнения составили пациенты с СД 2 типа без признаков ОА (группа 3, n = 16) и условно здоровые пациенты, госпитализированные в отделение гнойной хирургии в плановом порядке, без ОА, СД 2 типа и ишемической болезни сердца (группа 4, n = 51).

Таблица 1. Характер выполненных оперативных вмешательств в группе 2
Table 1. Profiles of surgical interventions performed in Group 2

Рентгенэндоваскулярные вмешательства			Открытые хирургические операции		
Вид операции	Сегмент операции	n	Вид операции	Сегмент операции	n
Ангиопластика	Бедренный	6	БПШ	Бедренный	22
	Берцовый	14		Бедренно-подколенный	8
	Бедренно-берцовый	5			
Стентирование	Бедренный	15			
	Берцовый	4			
	Бедренно-берцовый	4			
Всего		48	Всего		30

Примечание. n — количество; БПШ — бедренно-подколенное шунтирование.

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

Критерии исключения в данных группах включали: 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.

Общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование, а также лечение пациентов осуществлялось согласно клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями периферических артерий» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11.03.2023 № 77).

Во всех группах пациентам выполнялся забор венозной крови утром, натощак, а в группе прооперированных пациентов — перед планируемым оперативным вмешательством, а также через 14 дней и через 3 месяца после операции. Срок наблюдения за пациентами составил 24 месяца.

Количественное определение уровня ОПГ проводили в плазме венозной крови с помощью набора для иммуноферментного анализа Human OPG (Osteoprotegerin) ELISA Kit Cat. № EH0247.

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), нижнего (Q25) и верхнего (Q75) квартилей. Для сравнения концентрации показателей между группами

пациентов применялся критерий Манна – Уитни для двух групп, критерий Краскела – Уоллиса — для большего количества групп, а для апостериорных попарных сравнений — критерий Дваса – Стила – Кричлоу – Флигнера. Для сравнения концентрации ОПГ в различные промежутки времени после операции использовался 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 rROC и ROCR. Пороговое значение уровня значимости было принято равным 0,05.

Исследование выполнено в рамках гранта БРФФИ «Наука М-23», № M23M-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

Исходные результаты клинического и лабораторного обследования пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика групп обследованных пациентов, Me (Q25-Q75)

Table 2. Characteristics of the examined patients' groups, Me (Q25-Q75)

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	p
Возраст, годы	68 (62; 73)	65 (58;73)	56,5 (52; 62,5)	50 (31; 57)	$p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$, $p_{3-4} > 0,05$
Мужчины, n (%)	82 (89,1)	77 (59,7)	10 (62,5)	37 (71,2)	$p_{1-2} < 0,00$, $p_{1-3} < 0,05$; $p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$; $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} > 0,05$
Стадия хронической ишемии нижней конечности, n (%): – 2б стадия; – 3-я стадия; – 4-я стадия	14 (15,2) 5 (5,4) 73 (79,3)	7 (5,4) 3 (2,3) 119 (92,2)	—	—	$p < 0,05$
Длительность СД 2, годы	—	10 (9; 15)	13 (10; 17,75)	—	$p > 0,05$
Концентрация гликированного гемоглобина, %	—	7,55 (6,21; 8,98)	9,65 (7,48; 10,13)	—	$p < 0,05$
Концентрация остеопротегерина, пг/мл	220,7 (153,28; 282,14)	237,06 (167,57; 311,05)	156,44 (153,23; 217,81)	121,96 (100,69; 169,52)	$p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} > 0,05$; $p_{1-4} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,05$; $p_{2-4} < 0,001$, $p_{3-4} < 0,05$

Примечание. n — количество, СД 2 — сахарный диабет 2 типа.

Из данных таблицы 2 следует, что пациенты групп 3 и 4 были моложе пациентов групп 1 и 2. Группы 3 и 4 были сопоставимы по возрасту между собой так же, как и группы 1 и 2. Больше всего мужчин было в группе 1. Пациенты группы 2 статистически значимо чаще госпитализировались с 4-й стадией ХАН нижней конечности. По длительности СД группы 2 и 3 не отличались, однако у пациентов группы 3 гликированный гемоглобин достоверно превышал его значения в группе 2. Максимальные показатели концентрации ОПГ в

плазме венозной крови были при сочетании ОА и СД 2 типа (группа 2), минимальные — у относительно здоровых лиц (группа 4). При наличии изолированного ОА (без нарушения углеводного обмена) или изолированного СД 2 типа (без атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей) статистически значимой разницы не получено.

Диаграмма размаха концентрации ОПГ по группам представлена на рисунке 1.

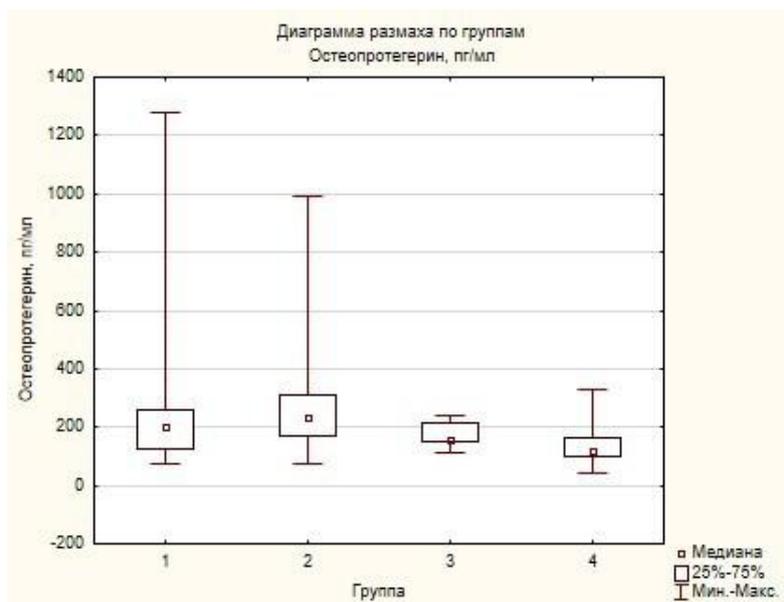


Рисунок 1. Диаграмма размаха концентрации остеопротегерина по группам
Figure 1. Osteoprotegerin concentration range diagram by groups

Прослеживалась зависимость концентрации ОПГ от пола и возраста пациентов.

Концентрация ОПГ у мужчин (188,63 (122,24; 257,66) пг/мл) была достоверно ниже по сравнению с аналогичным показателем у лиц женского пола (220,97 (169,05; 309,68) пг/мл, $p = 0,003$).

У пациентов в возрасте 40–49 лет концентрация ОПГ составила 113,72 (105,04; 123,15) пг/мл, 50–59 лет — 163,47 (125,59; 200,25) пг/мл, 60–69 лет — 200,81 (126,95; 272,62) пг/мл, 70–79 лет — 245,23 (202,71; 301,59) пг/мл, 80 лет и старше — 181,89 (130,29; 311,85) пг/мл, что доказывает зависимость показателей ОПГ от возраста ($p < 0,05$). При попарном сравнении достоверные отличия не получены только между пациентами 50–59 лет и 60–69 лет, а также между пациентами 70–79 лет и 80–89 лет ($p > 0,05$).

На основании проведенного анализа определено пороговое значение уровня ОПГ, превышение которого позволяет говорить о высокой ве-

роятности наличия ОА у пациентов с СД 2 типа. Оно составило 189,37 пг/мл. Данное значение получено на основании анализа уравнения бинарной логистической регрессии и ROC-анализа.

Пациентам с ОА, сочетающимся с СД 2 типа (группа 2), выполнено 48 рентгенэндоваскулярных вмешательств (58,97 %) и 30 открытых реконструктивных операций (41,03 %). Характер выполненных оперативных вмешательств отражен в таблице 1.

В группе этих пациентов медиана концентрации ОПГ составила 214,08 (158,38; 263,53) пг/мл.

За время послеоперационного наблюдения (24 месяца) пациентам потребовалось выполнение 13 повторных оперативных вмешательств. Высокая ампутация нижней конечности проведена 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 результата оперативного вмешательства пациенты были разделены на

две группы: группа 2А — лица с благоприятным исходом (сохраненной нижней конечностью) и группа 2Б — лица с неблагоприятным исходом (ампутированной нижней конечностью вследствие прогрессирования ОА).

Обе группы были сравнимы по полу, возрасту, стадии ишемии, гликированному гемоглоби-

ну и характеру выполненной операции ($p > 0,05$). Характеристика групп пациентов, а также показатели концентрации ОПГ в плазме венозной крови в до- и послеоперационном периоде отражены в таблице 3.

Таблица 3. Характеристика групп пациентов, сформированных по результатам операционных вмешательств

Table 3. Characteristics of patient groups formed on the results of surgical interventions

Показатель	Группа 2А (с сохраненной нижней конечностью), n = 60	Группа 2Б (с выполненной ампутацией нижней конечности), n = 18	p
Мужчины, n (%)	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-й стадии, n (%)	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, n	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-й 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

Примечание. n — количество; ХАН 4 — 4-я стадия хронической артериальной недостаточности нижней конечности по Фонтейну – А.В. Покровскому; РЭВ — рентгенэндоваскулярные операции, ОПГ — остеопротегерин.

Из представленных в таблице 3 данных следует, что исходные показатели ОПГ в группе 2Б были выше таковых в группе 2А, однако статистически значимой разницы они не достигли. В послеоперационном периоде у пациентов группы 2А концентрация ОПГ постепенно снижалась через 14 дней и через 3 месяца, в то время как у пациентов группы 2Б она увеличивалась в вышеуказанные сроки ($p < 0,05$ как через 14 дней, так и через 3 месяца). Эти установленные нами изменения отражены в виде разницы через упомянутые промежутки времени.

На основании полученных данных предложен «Алгоритм диагностики на ранних стадиях развития атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа» (инструкция по применению, № 094-1124, 13.12.2024). Предложенный алгоритм заключается в определении концентрации ОПГ в плазме венозной крови у пациентов с СД 2 типа и наличием факторов риска ОА артерий нижних конечностей или косвенных его признаков при нормальных

показателях лодыжечно-плечевого индекса и параметрах ультразвуковой диагностики.

При показателях ОПГ, равных или выше 189,37 пг/мл, показано выполнение ангиографии или МСКТ-ангиографии артерий нижних конечностей. При выявлении стенозов или окклюзий в артериях нижних конечностей пациенту выставляется диагноз «Атеросклероз артерий нижних конечностей» и проводится лечение согласно клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями периферических артерий» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11.03.2023 № 77). При отсутствии стенозов и окклюзий по данным ангиографии или МСКТ-ангиографии наличие атеросклероза артерий нижних конечностей маловероятно. Повторная оценка рекомендована через 1 год. Алгоритм диагностики на ранних стадиях развития атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с СД 2 типа обладает чувствительностью 69,9 %, специфичностью — 66,67 %, точностью — 69,64 %.

Обсуждение

Остеопротегерин — это гликопротеин, относящийся к рецепторам фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). Он вовлечен в систему RANKL-RANK-OPG, участвующую в созревании и дифференцировке остеокластов и тем самым в развитии остеопороза [4]. OPG присоединяется к лиганду RANK (RANKL), конкурируя с RANK, предотвращая их взаимодействие. Таким образом, OPG действует как эндогенный рецептор-ловушка для RANKL, нарушая процесс остеокластогенеза и резорбции кости. OPG синтезируется остеобластами, клетками стромы, эндотелиальными клетками сосудов и В-лимфоцитами. Он обнаружен во многих тканях (сердце, легких, почках, костях, печени, плаценте, мозге), в том числе и сосудах [4]. Однако в некоторых из них OPG присутствует в минимальном количестве, как например в лимфоцитах, в то же время остеобласты и стромальные клетки являются основными «синтезаторами этого белка» [5].

Ремоделирование костной ткани во многом обусловлено балансом между содержанием OPG и RANKL. Установлено, что если OPG экспрессируется в сосудистой стенке и в физиологических условиях, то RANKL, RANK и остеокласты появляются там только в случае кальциноза меди [4].

В физиологических условиях содержание OPG в плазме низкое [6]. Повышение уровня OPG характерно для пациентов с инфарктом миокарда [7]. Установлена взаимосвязь высоких уровней OPG с более обширными зонами ишемии миокарда [8].

Следует отметить, что большинство проводимых исследований, изучающих роль OPG в организме, были выполнены у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

Проведенные экспериментальные работы демонстрируют противоположные результаты. Так, мыши с делецией гена OPG и, как следствие, дефицитом данного белка имели признаки тяжелого остеопороза и артериальной кальцификации, что связывалось с протективной ролью OPG [9].

Публикации о повышении уровня OPG у пациентов с асимптомным атеросклерозом и ОА нижних конечностей, проявляющимся перемежающейся хромотой, малочисленны [6].

В выполненном нами исследовании не получено существенной разницы в концентрации OPG в зависимости от стадии ХАН нижних конечностей. Возможно, это связано с тем, что большинство пациентов имели критическую ишемию нижней конечности.

Имеются сообщения зарубежных и отечественных ученых об увеличении содержания OPG у пациентов с СД. Однако, согласно резуль-

татам исследований G. Daniele и соавт., при нетолерантности к глюкозе его уровень оказывается в пределах нормы [10].

Полученные нами результаты показали, что содержание OPG в плазме пациентов с СД 2 типа без наличия признаков ОА превышало его концентрацию у здоровых добровольцев. Вместе с тем стоит отметить, что эти показатели были сопоставимы с таковыми в группе пациентов с ОА без нарушения углеводного обмена. Именно сочетание ОА и СД 2 типа характеризуется максимальной концентрацией OPG, что может объяснять более раннее развитие и быстрое прогрессирование ОА в группе пациентов с СД.

Так, E. Nardella et al. [11] наблюдали пациентов с сочетанной патологией (ОА + СД) в стадии КИНК в течение года после выполненной РЭВ реваскуляризации и установили, что повышенный уровень OPG связан с неблагоприятным исходом как коронарным (в англоязычной литературе — MACE (Major Adverse Cardiac Events — тяжелые осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы)), так и для нижней конечности (MALE (Major Adverse Limb Events — тяжелые осложнения со стороны оперированной конечности)). К MACE относили острый инфаркт миокарда, инсульт и смерть от ССЗ. К MALE — острую ишемию нижней конечности, ее высокую ампутацию и ишемию, угрожающую потерей нижней конечности, требующую срочного оперативного вмешательства.

В то же время, согласно данным O. Barbarash et al., концентрация OPG оказывается ниже у пациентов с неблагоприятным исходом коронарного шунтирования по сравнению с благоприятным [12].

В нашем исследовании не получено статистически значимой разницы в дооперационной концентрации OPG в группе пациентов с неблагоприятным исходом артериальной реваскуляризации в виде высокой ампутации нижней конечности.

Перед выполнением аорто-коронарного шунтирования и через 24 часа после него K. M. Hermann-Arnhof et al. оценивали динамику концентрации OPG у пациентов. Высокие дооперационные показатели OPG были найдены в случаях с развившимися интраоперационными осложнениями. Однако повышенные показатели OPG через 24 часа с момента выполнения операции авторы связывали с выполнением стернотомии как костного повреждения [13].

Проанализировав базы данных eLibrary и PubMed, мы не нашли в них исследований о влиянии динамики концентрации OPG в плазме на результаты реваскуляризирующих операций в лечении хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза.

В представленном исследовании прооперированные пациенты наблюдались в течение 24 месяцев. Отмечено, что постепенное снижение концентрации ОПГ в плазме венозной крови в раннем и отдаленном послеоперационных периодах связано с лучшими результатами оперативного лечения, в то время как ее увеличение приводило к прогрессированию ОА с последующей потерей нижней конечности. По нашему мнению, это может быть связано с еще одной ролью ОПГ — как воспалительного белка. Чрезмерный воспалительный ответ на оперативное лечение может явиться причиной тромбоза или реокклюзии в месте реваскуляризации. В некоторых исследованиях показано, что ОПГ нередко коррелирует с воспалительными показателями, например, С-реактивным белком и интерлейкином-6 [14].

В этом контексте требуется дальнейшее изучение ОПГ как при ОА, СД, так и при сочетании обоих данных заболеваний.

Выводы

1. Концентрация ОПГ в плазме венозной крови может рассматриваться как диагностический фактор наличия ОА у пациентов с СД 2 типа.

2. Анализ динамики содержания ОПГ в плазме венозной крови в раннем и отдаленном послеоперационном периоде целесообразно проводить для предупреждения неблагоприятного исхода реваскуляризирующих операций на артериях нижних конечностей, выполненных у пациентов с ХАН нижних конечностей.

3. Предложенный алгоритм диагностики ранних стадий развития атеросклероза нижних конечностей у пациентов с СД 2 типа на основе изучения концентрации ОПГ в плазме венозной крови позволяет выявлять пациентов на ранних стадиях развития данного заболевания даже с нормальными показателями лодыжечно-плечевого индекса и параметрами ультразвуковой диагностики, своевременно назначить соответствующую профилактическую терапию.

Список литературы / References

- 10 ведущих причин смерти в мире [Электронный ресурс]. Глобальный веб-сайт Всемирной организации здравоохранения. [дата обращения 2024 Август 7]. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
The top 10 causes of death [Electronic resource]. Global website of the world health organization. [data of access 2024 August 7]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (In Russ.).
2. Диабет [Электронный ресурс]. Глобальный веб-сайт Всемирной организации здравоохранения. [дата обращения 2024 Ноябрь 14]. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
Diabetes [Electronic resource]. Global website of the world health organization. [data of access 2024 November 7]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (In Russ.).
3. Ткаченко А.Н., Бахтин М.Ю., Жарков А.В., Антонов Д.В., Хачатрян Е.С., Сидоренко В.А. Прогноз летальных исходов при проведении ампутаций нижней конечности у больных пожилого и старческого возраста. *Фундаментальные исследования*. 2011;9(2):304-308.
Tkachenko AN, Bakhtin MJu, Zharkov AV, Antonov DV, Khachatryan ES, Sidorenko VA. Forecast of death in the conduct of amputation of the lower extremities in patients elderly and senile age. *Fundamental research*. 2011;9-2:304-308. (In Russ.).
4. Обухович А.Р., Иоскевич Н.Н. Патофизиологическая роль остеопротегерина при атеросклерозе и сахарном диабете. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2022;20(2):129-136.
DOI: <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-2-129-136>
Obuhovich AR, Ioskevich NN. Osteoprotegerin as a marker of atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus (pathophysiological role of osteoprotegerin). *Journal of the Grodno State Medical University*. 2022;20(2):129-136. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-2-129-136>
5. Demer LL. Cholesterol in vascular and valvular calcification. *Circulation*. 2001;104(16):1881-1883.
DOI: <https://doi.org/10.1161/circ.104.16.1881>
6. Demkova K, Kozarova M, Malachovska Z, Javorsky M, Tkac I. Osteoprotegerin concentration is associated with the presence and severity of peripheral arterial disease in type 2 diabetes mellitus. *Vasa*. 2018;147(2):131–135.
DOI: <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000682>
7. Shui X, Dong R, Wu Z, Chen Z, Wen Z, Tang L, et al. Association of serum sclerostin and osteoprotegerin levels with the presence, severity and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2022;22(1):213.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02654-1>
8. Andersen GO, Knudsen EC, Aukrust P, Yndestad A, Oie E, Muller C, et al. Elevated serum osteoprotegerin levels measured early after acute ST-elevation myocardial infarction predict final infarct size. *Heart*. 2011;97(6):460-465.
DOI: <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.206714>
9. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev*. 1998;12(9):1260-1268.
DOI: <https://doi.org/10.1101/gad.12.9.1260>
10. Daniele G, Winnier D, Mari A, Bruder J, Fourcaudot M, Pengou Z, et al. The potential role of the osteopontin–osteocalcin–osteoprotegerin triad in the pathogenesis of prediabetes in humans. *Acta Diabetologica*. 2018;55(2):139-148.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1065-Z>
11. Nardella E, Biscetti F, Rando MM, Cecchini AL, Nicolazzi MA, Rossini E, et al. 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: <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01872-x>
12. Barbarash O, Zykov M, Kashtalov V, Hryachkova O, Kokov A, Gruzdeva O, et al. 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: <https://doi.org/10.3390/diagnostics9040143>
13. Hermann-Arn timer KM, Kastenbauer T, Publig T, Novotny P, Loho N, Schwarz S, et al. Initially elevated osteoprotegerin serum levels may predict a perioperative myocardial lesion in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Critical care medicine*. 2006;34(1):76-80.
DOI: <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000190429.52746.33>
14. Giovannini S, Tinelli G, Biscetti F, Straface G, Angelini F, Pitocco D, et al. Serum high mobility group box-1 and osteoprotegerin levels are associated with peripheral arterial disease and critical limb ischemia in type 2 diabetic subjects. *Cardiovascular Diabetology*. 2017;16(1):99.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0581-z>

Информация об авторах / Information about the authors

Обухович Аннета Ромуальдовна, ассистент 1-й кафедры хирургических болезней, соискатель 1-й кафедры хирургических болезней, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5842-0209>

e-mail: anneta.panasiuk@gmail.com

Иоскевич Николай Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий 1-й кафедрой хирургических болезней, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2954-0452>

e-mail: inngmo@mail.ru

Шулика Валентина Ришардовна, сотрудник отраслевой лаборатории молекулярной медицины, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9509-8909>

e-mail: valentina_sh67@mail.ru

Бабенко Андрей Сергеевич, биолог клинико-диагностической лаборатории, ГУ «Республиканский научно-практический центр “Кардиология”», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5513-970X>

e-mail: labmdbt@gmail.com

Ждонец Светлана Вячеславовна, заведующий отделением гнойной хирургии, УЗ «Гродненская университетская клиника», Гродно, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6607-5459>

e-mail: trushsvetlanka37@gmail.com

Anneta R. Obuhovich, Assistant at the 1st Department of Surgical Diseases, Applicant at the 1st Department of Surgical Diseases, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5842-0209>

e-mail: anneta.panasiuk@gmail.com

Nikolai N. Iaskevich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the 1st Department of Surgical Diseases, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2954-0452>

e-mail: inngmo@mail.ru

Valentina R. Shulika, Staff Member at the Branch Laboratory of Molecular Medicine, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9509-8909>

e-mail: valentina_sh67@mail.ru

Andrei S. Babenka, Biologist at the Clinical Diagnostic Laboratory, Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5513-970X>

e-mail: labmdbt@gmail.com

Svetlana V. Zhdonets, Head of the Purulent Surgery Department, Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6607-5459>

e-mail: trushsvetlanka37@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Обухович Аннета Ромуальдовна

e-mail: anneta.panasiuk@gmail.com

Anneta R. Obuhovich

e-mail: anneta.panasiuk@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 06.03.2025

Поступила после рецензирования / Asserpted 16.03.2025

Принята к публикации / Revised 01.08.2025