УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права

УДК 616.137.83/.93-002-004.6-007.271:616.379-008.64]-089.819.5

ОБУХОВИЧ
Аннета Ромуальдовна

ИСХОДЫ РЕВАСКУЛЯРИЗИРУЮЩИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ИНФРАИНГВИНАЛЬНЫХ АРТЕРИЯХ И ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ В ХИРУРГИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ, УГРОЖАЮЩЕЙ ПОТЕРЕЙ КОНЕЧНОСТИ, ПРИ СОЧЕТАНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.17 – хирургия

Гродно 2026

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Научный руководитель **Иоскевич Николай Николаевич**,
доктор медицинских наук, профессор, профессор 1-й кафедры хирургических болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Смотрин Сергей Михайлович,**
доктор медицинских наук, профессор, профессор 2-й кафедры хирургических болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Хрыщанович Владимир Янович,
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей хирургии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 23 декабря 2026 года в 11:00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.17.01 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» по адресу: 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80. E-mail: mailbox@grsmu.by, тел. +375 (152) 44-67-28.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан 20 ноября 2026 года.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций Д 03.17.01
кандидат медицинских наук, доцент Р.И. Довнар

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия основной причиной высоких ампутаций в мире являются облитерирующий атеросклероз (ОА) артерий нижних конечностей и сахарный диабет (СД), в частности 2-го типа [Яровенко А. М. и др., 2024, с. 1124]. Крайне неблагоприятная ситуация складывается при сочетании данных заболеваний. СД является одним из факторов риска развития атеросклероза. Свойственная СД диабетическая полинейропатия приводит к тому, что пациенты с атеросклеротической ишемией нижних конечностей обращаются за медицинской помощью в 50 % случаев лишь в стадии ее хронической ишемии, угрожающей потерей конечности (ХИУПК) [Трандофилов А. М. и др., 2026, с. 98]. В ее лечении в данной группе пациентов отмечено преимущество реваскуляризирующих операций (открытых и рентгенэндоваскулярных (РЭВ)) над консервативной терапией. Однако даже успешная реваскуляризация не гарантирует длительного сохранения нижней конечности и увеличения продолжительности жизни пациентов. В течение первого года после открытой и РЭВ реваскуляризации 20–25 % и 20–24 % пациентов соответственно теряют прооперированную нижнюю конечность, 18–20 % и 20–27 % соответственно умирают [Ладик Ю. С., Ермашкевич С. Н., 2026, с. 39; Галстян Г. Р. и др., 2025, с. 59; Surmann J. et al., 2024, с. 5]. На исходы артериальной реваскуляризации нижних конечностей при ХИУПК вследствие сочетания ОА и СД несомненно влияют многие факторы. В патогенезе атеросклероза, рестеноза зоны реконструкции артерий определенную роль могут играть как биохимические показатели (гомоцистеин (ГЦ), эндотелин-1 (ЭТ-1) и остеопротегерин (ОПГ)), так и молекулярно-генетические особенности пациента [Zhou L., 2025, с. 190–192]. Вместе с тем исчерпывающей информации об их состоянии при ОА артерий нижних конечностей и сопутствующем СД 2-го типа, изменении в послеоперационном периоде нет. Отсутствуют исследования о связи полиморфизмов генов, кодирующих синтез вышеупомянутых белков, с ОА, сочетающимся с СД 2-го типа. Нет исследований о влиянии указанных биохимических показателей и полиморфизмов генов на исходы инфраингвинальной реваскуляризации ишемизированных нижних конечностей с учетом характера окклюзионно-стенотического процесса, варианта реконструкции.

Одновременно требуется разработка методов диагностики ранних стадий развития атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с СД 2-го типа, прогнозирования его прогрессирования, результатов артериальных реконструктивных и РЭВ вмешательств (РЭВВ).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Тема диссертации соответствует пункту 2.4 «Перечня приоритетных направлений научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 гг.», утвержденному Указом Президента Республики Беларусь № 156 от 7 мая 2020 г. Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской темы 1-й кафедры хирургических болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет» (УО «ГрГМУ») «Разработка, совершенствование, персонализация малоинвазивных, органосохраняющих и высокотехнологичных методов лечения хирургических болезней» (№ приказа 586 от 27.12.2022). На выполнение исследования в 2023 году предоставлен грант БРФФИ «Наука М-23» № М23М-098 от 02.05.2023 г. (№ госрегистрации 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».

Цель исследования – улучшить результаты реконструктивных и рентгенэндоваскулярных вмешательств на инфраингвинальных артериях при хронической ишемии, угрожающей потерей конечности, вследствие атеросклероза, сочетающегося с сахарным диабетом 2-го типа, посредством разработки новых методов диагностики заболевания и прогнозирования его течения.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ результатов реконструктивных операций и РЭВВ на инфраингвинальных артериях в лечении ХИУПК вследствие ОА, сочетающегося с СД 2-го типа. Разработать и обосновать метод наблюдения за данными пациентами на основании полученных данных.

2. Изучить содержание ГЦ, ОПГ и ЭТ-1 в плазме венозной крови пациентов с ХИУПК вследствие ОА, сочетающегося с СД 2-го типа, в динамике развития заболевания и разработать математическую модель прогнозирования вероятности неблагоприятного исхода реваскуляризации на основании полученных данных.

3. Изучить распределение генотипов генов фолатного обмена (метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR, метионин-синтазы-редуктазы – MTRR, метионин-синтетазы – MTR), ОПГ, ЭТ-1, их связь с концентрацией ГЦ, ОПГ, ЭТ-1 и прогрессированием атеросклероза после реваскуляризирующих операций на инфраингвинальных артериях при ХИУПК вследствие его сочетания с СД 2-го типа.

4. Разработать методику диагностики ранней стадии развития атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с СД 2-го типа, а также прогнозирования результатов их оперативного лечения на основании клинических, инструментальных, лабораторных и молекулярно-генетических данных.

Объект исследования – пациенты с ОА, сочетающимся с СД 2-го типа, находящиеся на лечении в УЗ «Гродненская университетская клиника».

Предмет исследования – общеклинические данные, результаты инструментальных, лабораторных и молекулярно-генетических методов диагностики, результаты оперативного лечения пациентов с ОА, сочетающимся с СД 2-го типа.

Научная новизна:

1. На основании проведенного ретроспективного анализа результатов реконструктивных операций и РЭВВ на инфраингвинальных артериях в лечении ХИУПК вследствие атеросклероза, сочетающегося с СД 2-го типа, разработан и обоснован алгоритм наблюдения за данной группой пациентов после выполнения реваскуляризации.

2. Определены концентрации ГЦ, ОПГ и ЭТ-1 в плазме венозной крови пациентов с ХИУПК вследствие сочетания атеросклероза с СД 2-го типа. Установлена их динамика после выполнения реваскуляризирующих вмешательств на инфраингвинальных артериях и ее влияние на ближайшие и отдаленные исходы операций. Разработана математическая модель прогнозирования вероятности неблагоприятного исхода реваскуляризации.

3. Выявлен характер распределения генотипов и аллелей генов фолатного обмена (метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR, метионин-синтазы-редуктазы – MTRR, метионин-синтетазы – MTR), ОПГ, ЭТ-1 у пациентов с ХИУПК вследствие сочетания атеросклероза с СД 2-го типа. Установлены связь данных полиморфизмов с концентрацией ГЦ, ОПГ и ЭТ-1 в плазме венозной крови и их влияние на исходы и прогрессирование атеросклероза.

4. Разработан алгоритм выявления ранней стадии развития атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с СД 2-го типа на основании определения концентрации ОПГ в плазме венозной крови. Разработан метод определения вероятности прогрессирования атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с СД 2-го типа после выполнения реваскуляризирующего инфраингвинального вмешательства.

Положения, выносимые на защиту:

1. Пациенты с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности, вследствие атеросклероза, сочетающегося с сахарным диабетом 2-го типа, перенесшие реваскуляризирующую операцию на инфраингвинальных артериях, должны находиться под динамическим наблюдением хирурга, включающим осмотр и ультразвуковое исследование артерий нижних конечностей в первый раз через месяц, затем через каждые 3 месяца в течение первых двух лет после хирургического вмешательства. При выявлении нарушений артериального кровотока по бедренно-берцовому сегменту показано выполнение ангиографии нижних конечностей с последующей реревaскуляризацией при необходимости. Данный алгоритм послеинтервенционного наблюдения позволяет увеличить сохранение оперированной нижней конечности (абсолютное снижение риска ампутации 18 % в случае открытого и 18 % в случае рентгенэндоваскулярного вмешательства, относительное – 22 % и 27 % соответственно) и выживаемость пациентов (абсолютное снижение риска летального исхода 44 % в случае открытого и 30 % в случае рентгенэндоваскулярного вмешательства, относительное – 86 % и 57 % соответственно) в течение 24 послеоперационных месяцев.

2. Концентрация гомоцистеина, остеопротегерина и эндотелина-1 в группе пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей, сочетающимся с сахарным диабетом 2-го типа, статистически значимо превышает таковую в группе относительно здоровых лиц. Дооперационные показатели гомоцистеина, остеопротегерина и эндотелина-1, а также их динамика после выполнения реваскуляризирующей операции на инфраингвинальных артериях оказывают неоднозначное влияние на ее результаты. Математическая модель прогнозирования вероятности неблагоприятного исхода реваскуляризирующей операции на инфраингвинальных артериях, разработанная на основании данных о концентрации гомоцистеина, остеопротегерина и эндотелина-1 на 14-е сутки после операции, обладает чувствительностью 88,89 %, специфичностью 85 % и точностью 86,21 %.

3. Наличие генотипов GG/GA полиморфизма rs2073617 гена TNFRSF11B (OPG), AA/AG полиморфизма rs1801394 (A66G) гена MTRR, CT/TT полиморфизма rs1801133 (C677T) гена MTHFR указывает на вероятность прогрессирования атеросклероза и, как следствие, неблагоприятный исход реваскуляризирующей операции на инфраингвинальных артериях у пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей нижней конечности, вследствие сочетания атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа. При генотипе AC/CC и CC полиморфизма

rs1801131 (A1298C) гена MTHFR необходимость в выполнении повторной реваскуляризации и высокой ампутации на нижних конечностях в послеоперационном периоде статистически значимо снижается.

4. Разработанный алгоритм выявления ранней стадии атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа позволяет диагностировать его наличие при концентрации остеопротегерина ≥189,37 пг/мл в плазме с чувствительностью 69,9 %, специфичностью 66,67 % и точностью 69,64 %. Метод определения вероятности прогрессирования атеросклероза нижних конечностей после реваскуляризирующей хирургической операции обладает чувствительностью 90 %, специфичностью 70,7 % и точностью 74,5 %. Его использование дает экономическую эффективность в расчете на одного пациента 6656,25–10996,13 бел. руб. в год в зависимости от необходимости выполнения повторного вмешательства.

Личный вклад соискателя ученой степени

Соискателем самостоятельно проведены информационный и патентный поиски, анализ литературных источников, сбор первичных материалов, анкетирование, формирование электронной базы данных, анализ и обобщение результатов, подготовлены текст и иллюстрации диссертации. Совместно с научным руководителем определены цели и задачи исследования, выбраны методы, дизайн, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Автор участвовал в обследовании и лечении 129 пациентов (100 %), из которых лично оперировал – 37 (28,7 %), лечил консервативно – 43 (33,3 %), участвовал в операции – 49 (37,9 %), самостоятельно осуществлял забор крови, центрифугирование, заморозку и транспортировку проб в отраслевую лабораторию молекулярной медицины (ОЛММ) УО «ГрГМУ».

Клиническая часть работы выполнена в отделениях гнойной и сосудистой хирургии УЗ «Гродненская университетская клиника» (главный врач – С. Н. Лазаревич, заведующие отделением гнойной хирургии – Т. Т. Рум и С. В. Ждонец, заведующий отделением сосудистой хирургии – П. А. Горячев). Генетические исследования и ИФА выполнялись в ОЛММ УО «ГрГМУ» (заведующий – А. Ю. Павлюковец). Консультативную помощь в интерпретации молекулярно-генетических показателей оказывал кандидат химических наук, доцент, биолог клинико-диагностической лаборатории государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» А. С. Бабенко. Статистическая обработка данных выполнена совместно со старшим преподавателем кафедры

медицинской и биологической физики УО «ГрГМУ» А. В. Копыцким. Автор выражает им признательность.

Основные научные данные, представленные в диссертации, получены автором лично и изложены в научных статьях [1–11–А], сборниках научных трудов, тезисах докладов и материалах конференций [12–26–А] (вклад автора 80 %). Разработаны и внедрены инструкции по применению: «Алгоритм диагностики на ранних стадиях развития атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа» [27–А], «Метод определения вероятности прогрессирования атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после выполнения реваскуляризирующей хирургической операции» [28–А]. Личный вклад автора составляет 80 %.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Материалы исследований доложены и обсуждены на Республиканской научно-практической конференции «Инновационные достижения в работе университетской клиники» (Гродно, 2022); IX республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения молодых ученых в медицине – 2022» (Гродно, 2022); Итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2023); Областной научно-практической конференции «Инновационные достижения Гродненской университетской клиники» (Гродно, 2023); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Медицинский университет: современные взгляды и новые подходы», посвященной 65-летию Гродненского государственного медицинского университета (Гродно, 2023); XVII съезде хирургов Республики Беларусь конференции «Хирургия Беларуси на современном этапе» (Могилев, 2023); X республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения молодых ученых в медицине – 2023» (Гродно, 2023); Итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2024); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Перспективы профилактики, диагностики и лечения болезней системы кровообращения» (Минск, 2024); 4-м Конгрессе Белорусского общества радиологов «Мышечно-скелетная радиология: мультимодальный и мультидисциплинарный подход» (Минск, 2024); XXIX Пленуме хирургов Республики Беларусь «Инфекционные осложнения в хирургии» (Островец, 2024); XI республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения молодых ученых

в медицине – 2024» (Гродно, 2024); Городской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы сосудистой хирургии» (Минск, 2024); Республиканской научно-практической конференции, посвященной 80-летию здравоохранения Гродненской области (Гродно, 2024), XX Международной (XXIX Всероссийской) Пироговской научной конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2025), XII республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения молодых ученых в медицине – 2025» (Гродно, 2025).

Результаты исследования внедрены в лечебный процесс учреждений здравоохранения «Гродненская университетская клиника», «Минский городской клинический эндокринологический центр», а также учебный процесс учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», что подтверждено 5 актами внедрения. Разработаны 4 рационализаторских предложения.

Опубликование результатов диссертации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 28 научных работ. Из них – 10 статей в рецензируемых научных журналах: 4 соответствуют пункту 19 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», 6 – обзорные, общим объемом 10,42 авторского листа, 1 статья в зарубежном рецензируемом журнале объемом 0,22 авторского листа, 14 статей в рецензируемых научных сборниках и материалах конференций общим объемом 2,32 авторского листа, 1 работа в сборнике тезисов общим объемом 0,09 авторского листа, 2 инструкции по применению (0,34 авторского листа). Общий объем публикаций составил 13,39 авторского листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 181 странице и состоит из введения; общей характеристики работы; первой главы, содержащей аналитический обзор литературы и обоснование необходимости выполнения собственных исследований; второй главы, описывающей материалы и методы; третьей главы, включающей результаты ретроспективного наблюдения; четвертой главы с описанием биохимических показателей крови, их динамики в послеоперационном периоде и алгоритма диагностики на ранних стадиях развития атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа; пятой главы с описанием генетического статуса обследованных пациентов, его связи с исходами реваскуляризации; шестой главы с описанием разработанного метода определения вероятности прогрессирования атеросклероза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

после выполнения реваскуляризирующей хирургической операции; заключения. Библиографический список включает 60 русскоязычных публикаций и 78 англоязычных, 28 публикаций соискателя ученой степени. Диссертация содержит 57 таблиц, 38 рисунков и 11 приложений.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в три этапа с обследованием 399 пациентов. Этап 1 – ретроспективный анализ лечения 219 пациентов с ОА и СД 2-го типа за 2017–2024 гг. (группа I). Этап 2 – сравнительное поперечное исследование 180 пациентов (группа II): 129 лиц с ОА и СД 2-го типа (подгруппа 1) и 51 относительно здоровый доброволец (подгруппа 2, сравнения). Этап 3 – обсервационное когортное исследование 78 пациентов из группы II, перенесших реваскуляризирующую операцию на нижней конечности (группа III), со сроком наблюдения 24 послеоперационных месяца. По итогам наблюдения пациенты группы III разделены на 3 подгруппы: 1А – высокая ампутация (n=18), 1Б – повторная реваскуляризация (n=13), 1В – сохраненная нижняя конечность без повторного вмешательства (n=47). Подгруппы 1Б и 1В включали 60 пациентов с сохраненной конечностью, а подгруппы 1А и 1Б – 31 пациента с прогрессированием ОА артерий нижних конечностей.

Инструментальные методы: УЗИ, определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), рентгенограмма стоп, инвазивная рентгеноконтрастная ангиография, МСКТ-ангиография.

Лабораторные методы: общий и биохимический анализы крови, гемостазиограмма, определение ОПГ, ЭТ-1 и ГЦ в плазме венозной крови, экстракция геномной ДНК.

Молекулярно-генетический анализ: изучение частот аллелей и генотипов генов MTHFR A1298C (Glu429Ala) (rs1801131), MTHFR C677T (Ala222Val) (rs1801133), MTRR A66G (Ile22Met) (rs1801394), MTR A2756G (Asp919Gly) (rs1805087), EDN1 (Lys198Asn) (rs5370), TNFRSF11B (OPG) (rs2073617).

Экономическая эффективность предложенного метода определения вероятности прогрессирования атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с СД 2-го типа после реваскуляризирующей операции рассчитывалась согласно инструкции МЗ РБ № 159-1203.

Статистическая обработка проводилась с использованием StatSoft STATISTICA 10.0 for Windows, языка программирования R 3.4 и Microsoft Excel 2016. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ результатов реконструктивных артериальных операций и эндоваскулярных вмешательств в лечении ХИУПК при атеросклерозе инфраингвинальных артерий, сочетающемся с СД 2-го типа

В 2017–2024 гг. 104 пациентам выполнено бедренно-подколенное шунтирование (БПШ) и 115 – РЭВВ. Срок послеоперационного наблюдения составил до 7 лет. В послеоперационном периоде 11 пациентам после БПШ потребовалось 12 повторных вмешательств, а 30 пациентам после РЭВВ – от 1 до 4 повторных операций (всего 41). Высокую ампутацию перенесли 14 пациентов (13,46 %) после БПШ и 22 пациента (19,13 %) после РЭВВ. Повторные вмешательства и высокие ампутации чаще выполнялись в течение первого года после первичной реваскуляризации (81,8 %/70,7 % повторных операций и 71,4 %/63,6 % высоких ампутаций после БПШ и РЭВВ соответственно). За время наблюдения умерли 43 пациента (41,3 %) в группе БПШ и 54 пациента (46,96 %) в группе РЭВВ, из них в течение первых двух лет – 69,8 % и 66,7 % соответственно. ХИУПК сопровождалась большей частотой высоких ампутаций ($p<0,05$) и меньшей вероятностью повторной реваскуляризации ($p<0,05$). Четвертая стадия хронической артериальной недостаточности нижних конечностей (ХАННК) повышала риск смерти по сравнению со стадиями 2б и 3-й (ОР=2,47, 95 % ДИ: 1,22–4,99, p=0,0118 при БПШ и ОР=1,61, 95 % ДИ: 1,07–2,44, p=0,0235 при РЭВВ). Риск летального исхода после открытых хирургических вмешательств у пациентов старческого возраста был выше (ОР=2,25, 95 % ДИ: 1,51–3,33, p=0,0001). При типе D высокие ампутации чаще выполнялись после первичного РЭВВ, в том числе после повторных вмешательств, а также повышался риск смертности после первичного БПШ (ОР=1,79, 95 % ДИ: 1,16–2,77, p=0,009). Показатели выживаемости, сохранения оперированной конечности и доли пациентов без признаков ХИУПК к окончанию наблюдения при БПШ и РЭВВ не различались ($p>0,05$). Однако число повторных интервенций после первичного РЭВВ было выше ($p<0,05$).

Предложен алгоритм послеинтервенционного ведения пациентов с ОА, сочетающимся с СД 2-го типа, после реваскуляризирующей операции: осмотр через 1 месяц после реваскуляризации, далее через каждые 3 месяца в течение первых двух лет с оценкой заживления ран, гликемического статуса и проходимости реконструированного сегмента по данным УЗИ, при необходимости с применением инвазивных методов исследования. Алгоритм позволяет увеличить сохранение оперированной нижней конечности (абсолютное снижение риска ампутации ARR 18 % в случае БПШ и 18 % в случае РЭВВ, относительное RRR – 22 % и 27 % соответственно) и выживаемость пациентов

(ARR летального исхода 44 % при БПШ и 30 % при РЭВВ, RRR – 86 % и 57 % соответственно) в течение двух послеоперационных лет.

Биохимические показатели (ГЦ, ЭТ-1 и ОПГ) после артериальных реконструктивных и РЭВВ при лечении ХИУПК вследствие атеросклеротического окклюзионно-стенотического поражения инфраингвинальных артерий, сочетающегося с СД 2-го типа

Содержание ГЦ у пациентов с ХИУПК вследствие сочетания ОА и СД 2-го типа выше, чем у пациентов без ОА и СД 2-го типа (5,67 (4,64; 6,83) нмоль/мл vs 5,03 (3,67; 5,95) нмоль/мл, p=0,00). В подгруппе 1А уровень ГЦ выше, чем в 1Б+1В (p<0,05). В подгруппе 1Б+1В в первые 14 суток отмечалось увеличение ГЦ (p=0,000) с последующим снижением в течение 3 месяцев (p=0,05 по сравнению с 14 сутками) ниже дооперационных значений (p=0,01). В подгруппе 1А концентрация ГЦ снижалась сразу после вмешательства и через 3 месяца была ниже исходной (p=0,004).

Концентрация ОПГ у пациентов подгруппы 1 выше таковых в подгруппе 2 (237,06 (167,57; 311,05) vs 121,96 (100,69; 169,52) пг/мл, p<0,001). Исходные показатели ОПГ выше в подгруппе 1А (220,7 (199,22; 255,41) vs 194,85 (156,23; 262,37) пг/мл, p=0,013). После реваскуляризации в подгруппе 1Б+1В концентрация ОПГ снижалась через 14 суток и 3 месяца, а в подгруппе 1А она возрастала в эти сроки (p<0,05).

С учетом значимой разницы концентраций ОПГ между пациентами с ОА и СД 2-го типа и здоровыми лицами дополнительно проанализировано его содержание у пациентов с ОА без нарушения углеводного обмена (n=92) и у пациентов с СД 2-го типа без признаков ОА (n=16). Максимальные значения ОПГ выявлены при сочетании ОА и СД 2-го типа, минимальные – у лиц без ОА и СД 2-го типа. Концентрация ОПГ 189,37 пг/мл и выше указывает на высокую вероятность наличия ОА у пациентов с СД 2-го типа. Разработан «Алгоритм диагностики на ранних стадиях развития атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа» [27–А]. Чувствительность метода составила 69,9 %, специфичность – 66,67 %, точность – 69,64 %.

Уровень ЭТ-1 у пациентов подгруппы 1 выше, чем у лиц подгруппы 2 (66,49 (54,89; 77,73) нг/л vs 57,29 (45,88; 72,22) нг/л, p=0,01). Дооперационная концентрация ЭТ-1 составила 70,11 (62,13; 82,41) нг/мл в группе 1А и 54,89 (49,88; 64,26) нг/мл в группе 1Б+1В (p<0,05). В послеоперационном периоде в подгруппе 1Б+1В показатели ЭТ-1 снижались, а в подгруппе 1А после снижения на 15,67 % в первые 14 суток возрастали и через 3 месяца превышали дооперационные значения (p<0,05).

Дополнительно концентрация ОПГ >174,61 пг/мл через 14 суток после реваскуляризации увеличивает шанс неблагоприятного исхода в 4,141 раза, а увеличение более чем на 2,9 % от исходного уровня – в 10 раз. Концентрация ЭТ-1 до операции >63,58 нг/л увеличивает шанс неблагоприятного исхода в 6,531 раза; >60,22 нг/л через 14 суток – в 4,250 раза; >69,64 нг/мл через 3 месяца – в 8,750 раза. Концентрация ГЦ >5,86 нмоль/мл до операции увеличивает шанс неблагоприятного исхода в 4,928 раза, а >4,75 нмоль/мл через 14 суток после операции снижает его в 4,8 раза. Снижение ГЦ менее чем на 5,7 % через 14 суток по сравнению с исходным уровнем уменьшает шанс неблагоприятного исхода в 7,5 раза.

Определено оптимальное уравнение бинарной логистической регрессии:

$$z=-9,799+0,015a+0,208b-1,256c, \quad (1)$$

где z – линейный предиктор уравнения логистической регрессии для вероятности неблагоприятного исхода после реваскуляризирующей операции;

a – концентрация ОПГ на 14-е сутки после операции, пг/мл;

b – концентрация ЭТ-1 на 14-е сутки после операции, нг/л;

c – концентрация ГЦ на 14-е сутки после операции, нмоль/мл.

Если z больше, чем -1,341, испытуемого относят к подгруппе 1А. Чувствительность модели – 88,89 %, специфичность – 85 %, точность – 86,21 %.

Взаимосвязь полиморфизма генов с вариантами течения ХИУПК вследствие атеросклероза, сочетающегося с СД 2-го типа, ближайшими и отдаленными исходами реваскуляризирующих вмешательств на инфраингвинальных артериях

В подгруппе 1 генотипы АА и АС полиморфизма rs1801131 (A1298C) гена MTHFR преобладали над генотипом СС ($p<0,05$), в подгруппе 2 значимой разницы не выявлено. Аллель А преобладала в обеих подгруппах ($p<0,05$). В подгруппе 1 генотипы СС и СТ rs1801133 (C677T) гена MTHFR встречались одинаково часто и чаще, чем ТТ ($p<0,05$). В подгруппе 2 статистически значимая разница только между СС и ТТ. Аллель С обнаруживалась чаще аллели Т в обеих подгруппах. В подгруппе 1 генотип АА rs1801394 (A66G) гена MTRR встречался реже, чем AG и GG ($p<0,05$), а аллель G – чаще, чем A ($p<0,05$). В подгруппе 2 различий не выявлено. В обеих подгруппах генотип АА rs1805087 (A2756G) гена MTR встречался чаще AG и GG, а AG – чаще GG; аллель А – чаще G ($p<0,05$).

Концентрация ГЦ в подгруппе 1 выше у пациентов с генотипами и аллелями: АА и с аллелью А полиморфизма A1298C гена MTHFR; СС, СТ

и аллели Т полиморфизма С677Т гена MTHFR; АА, АG и аллели А полиморфизма А66G гена MTRR; АG, GG, аллели G полиморфизма А2756G гена MTR. В подгруппе 2 наличие аллели G полиморфизма А66G гена MTRR связано с более высокими показателями ГЦ, чем аллели А (p=0,009).

В подгруппе 1 генотип GA rs2073617 гена TNFRSF11B (OPG) встречался чаще, чем GG и AA. В подгруппе 2 значимая разница получена только при сравнении GA и AA. Концентрация ОПГ в подгруппе 1 была выше, чем в подгруппе 2 среди пациентов со всеми генотипами и аллелями. При сочетании ОА и СД 2-го типа концентрация ОПГ у пациентов с генотипом GA была выше, чем при AA, а с аллелью G – выше, чем с аллелью A.

У пациентов с ОА и СД 2-го типа генотип GG rs5370 гена EDN1 был доминирующим и встречался чаще, чем GT и TT, в подгруппе 2 различий между GG и GT не наблюдалось. Аллель G в обеих подгруппах выявлялась чаще, чем T. Концентрация ЭТ-1 при генотипах GG и GT, а также при обеих аллелях rs5370 гена EDN1 была выше в подгруппе 1, чем в подгруппе 2. Внутри каждой подгруппы аллель Т была связана с более высокими показателями ЭТ-1, чем аллель G.

Наличие генотипов AA/AG rs1801394 (A66G) гена MTRR увеличивает шанс повторной операции в 7,72 раза (95 % ДИ: 1,03–12,63, p=0,017) в доминантной модели наследования, генотипа AG – в 8,44 раза (95 % ДИ: 1,02–15,44, p=0,054), а генотипа AA – в 6,53 раза (95 % ДИ: 1,01–11,97) в кодоминантных моделях. Наличие генотипа TT rs1801133 (C677T) гена MTHFR увеличивает шанс повторного вмешательства в 5,41 раза (95 % ДИ: 1,12–26,16, p=0,068) в кодоминантной модели, а генотипов CT/TT – в 3,06 раза (95 % ДИ: 1,02–9,15, p=0,034) в доминантной. Наличие генотипа AC/CC rs1801131 (A1298C) гена MTHFR снижает шанс повторной реваскуляризации на 24 % (95 % ДИ: 0,06–0,89, p=0,025). Наличие генотипа CC rs1801131 (A1298C) снижает шанс высокой ампутации конечности на 15 % (95 % ДИ: 0,02–0,95, p=0,033) в рецессивной модели наследования. Наличие генотипов GG/GA rs2073617 гена TNFRSF11B (OPG) увеличивает шанс повторной реваскуляризации в 5,70 раза (95 % ДИ: 1,01–10,74, p=0,047) в рецессивной модели по сравнению с генотипом AA. Влияние полиморфизма rs5370 гена EDN1 не выявлено.

Алгоритм прогнозирования результатов артериальных реконструктивных и эндоваскулярных вмешательств на инфраингвинальных артериях при ХИУПК у пациентов с атеросклерозом, сочетающимся с СД 2-го типа

При прогрессировании ОА после реваскуляризации у пациентов с СД 2-го типа наиболее значимыми признаками оказались курение,

тип TASC II, международное нормализированное отношение (МНО), уровни ГЦ, ОПГ и ЭТ-1. Сформирована балльная шкала.

Таблица 1 – Балльные значения показателей

Показатель	Значение показателя	Балл
Возраст пациента, лет	>63	-2
	≤63	1
МНО	>1,02	-3
	≤1,02	1
Поражение артерий нижних конечностей по классификации TASC II	A	-1
	B	1
	C	3
	D	4
Генотип rs2073617 (ген TNFRSF11B (OPG))	AA	0
	GG	4
	GA	4
Генотип rs1801131 (ген MTHFR A1298C)	AC	0
	AA	8
	CC	8
Аллель гена rs1801394 (ген MTRR A66G)	G	0
	Отсутствие аллели G	5
Количество выкуриваемых сигарет в сутки, штук	0	0
	≥1	1

При сумме баллов ≥14 прогнозируют высокую вероятность прогрессирования ОА после реваскуляризации и рекомендуют динамическое наблюдение каждые 3 месяца в течение 2 лет. Метод обладает чувствительностью 90 %, специфичностью 70,7 % и точностью 74,5 %; и оформлен как инструкция по применению [28–А]. Его экономическая эффективность составляет 6656,25–10996,13 бел. руб. в год в расчете на одного пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. У пациентов с ОА и СД 2-го типа, повторные артериальные реконструкции требуются в первый послеоперационный год в 81,8 % случаев после шунтирующих операций и 70,7 % после РЭВВ. В этот же период

выполняется большинство высоких ампутаций: 71,4 % после БПШ и 63,6 % после РЭВВ. Показатели летальности также наиболее высокие в течение первого года: 69,8 % после открытых реваскуляризаций и 66,7 % после РЭВВ. При рецидиве ишемии успешная повторная реваскуляризация преимущественно возможна при исходной 2б ($p<0,001$) и 3-й стадиях ($p=0,016$) ХАННК. Исходная 4-я стадия ХАННК связана с более высокой частотой потери конечности и летальности независимо от метода операции ($p<0,05$). Сохранение оперированной нижней конечности после БПШ наивысшее у пациентов пожилого возраста (91,2 %), а после РЭВВ – у лиц среднего возраста (83,9 %). Риск смерти выше у лиц старческого возраста ($ОР_{смертности}$=2,25, 95 % ДИ: 1,51–3,33, $p=0,0001$) после БПШ. Максимальный риск летального исхода после шунтирующих операций ($ОР_{смертности}$=1,79, 95 % ДИ: 1,16–2,77, $p=0,009$) и минимальные показатели сохранения конечности после РЭВВ наблюдаются при типе D по TASC II. Предложенный алгоритм послеинтервенционного ведения, включающий осмотр пациента через 1 месяц, затем через каждые 3 месяца в течение первых 2 лет с оценкой заживления ран, гликемии и проходимости реконструированного сегмента по данным УЗИ с применением при необходимости инвазивных методов, позволил увеличить сохранение оперированной нижней конечности (ARR 18 % ($p<0,05$) в случае БПШ и 18 % ($p<0,05$) в случае РЭВВ, RRR – 22 % и 27 % соответственно) и выживаемость пациентов (ARR 44 % ($p<0,01$) при БПШ и 30 % ($p<0,01$) при РЭВВ, RRR – 86 % и 57 % соответственно) в течение 24 послеоперационных месяцев [10–А, 12–А, 13–А, 15–А, 17–А, 19–А, 25–А].

2. Динамика биохимических показателей (ГЦ, дисфункции эндотелия (ЭТ-1) и костного метаболизма (ОПГ)) носит неоднозначный характер.

Концентрация ГЦ в плазме венозной крови выше у пациентов с ОА, сочетающимся с СД 2-го типа, чем у лиц без данных заболеваний (5,67 (4,64; 6,83) vs 5,03 (3,67; 5,95) нмоль/мл, $p=0,00$). При неблагоприятном исходе реваскуляризации дооперационные значения ГЦ выше, чем при благоприятном исходе ($p=0,05$). При благоприятном исходе после операции отмечается повышение ГЦ в первые 14 суток ($p=0,000$) с последующим снижением в течение 3 месяцев ($p=0,05$ и $p=0,01$).

Концентрация ОПГ в плазме венозной крови выше у пациентов с ОА, сочетающимся с СД 2-го типа (237,06 (167,57; 311,05) vs 121,96 (100,69; 169,52) пг/мл, $p<0,001$). При неблагоприятном исходе дооперационные показатели ОПГ выше, чем при благоприятном ($p=0,013$); при благоприятном исходе его снижение отмечается через 14 суток и через 3 месяца после операции ($p<0,05$).

Концентрация ЭТ-1 выше у пациентов с ОА, сочетающимся с СД 2-го типа (66,49 (54,89; 77,73) vs 57,29 (45,88; 72,22) нг/л, p=0,01). При благоприятном исходе ЭТ-1 снижается, при необходимости высокой ампутации после первоначального снижения в первые 14 суток возрастает и через 3 месяца превышает дооперационные значения (p<0,05).

Концентрация ОПГ >174,61 пг/мл через 14 суток после реконструкции увеличивает шанс неблагоприятного исхода в 4,141 раза (95 % ДИ: 1,50–12,78, p=0,008), а рост более чем на 2,9 % от исходного – в 10 раз (95 % ДИ: 1,88–67,27, p=0,01). Уровень ЭТ-1 выше 63,58 нг/л до операции увеличивает шанс неблагоприятного исхода в 6,531 раза (95 % ДИ: 1,69–29,83, p=0,009), выше 60,22 нг/л через 14 суток – в 4,250 раза (95 % ДИ: 1,63–11,96, p=0,004), а выше 69,64 нг/мл через 3 месяца – в 8,750 раза (95 % ДИ: 1,59–71,56, p=0,021). Концентрация ГЦ выше 5,86 нмоль/мл до операции увеличивает шанс неблагоприятного исхода в 4,928 раза (95 % ДИ: 1,78–15,31, p=0,003), а выше 4,75 нмоль/мл через 14 суток после операции – в 4,8 раза снижает шанс неблагоприятного исхода (95 % ДИ: 1,93–12,97, p=0,001). Снижение ГЦ менее чем на 5,7 % через 14 суток уменьшает шанс неблагоприятного исхода в 7,5 раза (95 % ДИ: 1,79–40,69, p=0,009).

Разработанная математическая модель прогнозирования вероятности неблагоприятного исхода реваскуляризирующей операции на инфраингвинальных артериях обладает чувствительностью 88,89 %, специфичностью 85 % и точностью 86,21 % [7–А, 8–А, 20–А, 22–24–А].

3. Распределение генотипов исследуемых полиморфизмов отличается у пациентов с ОА, сочетающимся с СД 2-го типа, от пациентов без данных заболеваний. Преобладают генотипы АА и АС над СС (p<0,05 в обоих случаях) полиморфизма rs1801131 (A1298C) гена MTHFR. Генотипы СС и СТ rs1801133 (C677T) гена MTHFR встречаются одинаково часто, но оба чаще, чем генотип ТТ (p<0,05 в обоих случаях). Генотип АА rs1801394 (A66G) гена MTRR наблюдается реже, чем AG и GG (p<0,05 в обоих случаях), а аллель G встречается чаще, чем A (p<0,05). Генотип АА полиморфизма rs1805087 (A2756G) гена MTR встречается чаще, чем AG и GG, а AG – чаще, чем GG; аллель А встречается чаще аллели G (p<0,05 во всех случаях). У пациентов с генотипами АА и аллелью А полиморфизма A1298C гена MTHFR подгруппы 1 показатели ГЦ статистически значимо выше, чем подгруппы 2. Аналогично более высокие уровни ГЦ наблюдаются при генотипах СС, СТ и аллели Т полиморфизма C677T гена MTHFR, а также при генотипах АА, AG и аллели А полиморфизма A66G гена MTRR и генотипах AG, GG, аллели G полиморфизма A2756G гена MTR.

Наличие генотипов AA/AG полиморфизма rs1801394 (A66G) гена MTRR увеличивает шанс необходимости повторной операции в 7,72 раза (95 % ДИ: 1,03–12,63, p=0,017) в доминантной модели, генотипа AG – в 8,44 раза (95 % ДИ: 1,02–15,44, p=0,054), а генотипа AA – в 6,53 раза (95 % ДИ: 1,01–11,97) в кодоминантной.

Наличие генотипа TT полиморфизма rs1801133 (C677T) гена MTHFR увеличивает шанс повторного вмешательства в 5,41 раза (95 % ДИ: 1,12–26,16, p=0,068) в кодоминантной модели, а генотипы CT/TT – в 3,06 раза (95 % ДИ: 1,02–9,15, p=0,034) в доминантной.

Наличие генотипа AC/CC полиморфизма rs1801131 (A1298C) гена MTHFR снижает шанс повторной реваскуляризации на 24 % (95 % ДИ: 0,06–0,89, p=0,025). Наличие генотипа CC этого полиморфизма снижает шанс высокой ампутации на 15 % (95 % ДИ: 0,02–0,95, p=0,033) в рецессивной модели наследования.

Наличие генотипа GA rs2073617 гена TNFRSF11B (OPG) является доминирующим; концентрация ОПГ у пациентов с ОА и СД 2-го типа достоверно выше, чем у здоровых лиц со всеми генотипами и аллелями. У носителей генотипа GA ОПГ выше, чем у носителей AA, а при аллели G – выше, чем при аллели A. Наличие генотипов GG/GA полиморфизма rs2073617 гена TNFRSF11B (OPG) увеличивает шанс повторной реваскуляризации в 5,70 раза (95 % ДИ: 1,01–10,74, p=0,047) в рецессивной модели по сравнению с AA.

У пациентов с ОА и СД 2-го типа генотип GG и аллель G rs5370 гена EDN-1 являются доминирующими, но связь этого полиморфизма с неблагоприятным исходом реваскуляризации нижней конечности не выявлена [9–А, 16–А, 18–А].

4. Определение уровня ОПГ в плазме венозной крови является одним из возможных методов ранней диагностики атеросклероза у пациентов с СД 2-го типа. Концентрация ОПГ у пациентов с ОА и СД 2-го типа превышает его показатели у относительно здоровых лиц, пациентов с ОА без нарушения углеводного обмена и с СД 2-го типа без признаков поражения артерий нижних конечностей ($p<0,05$ при сравнении с каждой группой). Концентрация ОПГ 189,37 пг/мл и выше позволяет предположить высокую вероятность атеросклероза у пациентов с СД 2-го типа даже при нормальных значениях ЛПИ и данных УЗИ артерий ног. Разработан «Алгоритм диагностики на ранних стадиях развития атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа».

В прогнозировании вероятности прогрессирования атеросклероза у пациентов с СД 2-го типа после реваскуляризирующей операции наибольшее

значение имеют курение, тип поражения артерий по классификации TASC II, концентрации ГЦ, ОПГ, ЭТ-1, показатели МНО и молекулярно-генетические особенности пациента. Разработанный «Метод определения вероятности прогрессирования атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после выполнения реваскуляризирующей хирургической операции» обладает чувствительностью 90 %, специфичностью 70,7 % и точностью 74,5 %. Его использование дает экономическую эффективность в расчете на одного пациента составляет 6656,25–10996,13 бел. руб. в год в зависимости от необходимости повторного вмешательства [7–А, 27–А, 28–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Лечебно-диагностический алгоритм для врачей амбулаторной и стационарной помощи пациентам с СД 2-го типа должен быть направлен на раннее выявление атеросклероза артерий нижних конечностей.

2. ОПГ плазмы венозной крови может явиться ранее не изученным диагностическим критерием ОА артерий нижних конечностей, особенно у пациентов с СД 2-го типа.

3. После реваскуляризирующего вмешательства на инфраингвинальных артериях пациенты с ОА и СД 2-го типа должны находиться под динамическим наблюдением: первый осмотр через 1 месяц, затем каждые 3 месяца в течение первых 2 лет с оценкой заживления послеоперационных ран, гликемического статуса и проходимости реконструированного сегмента по данным УЗИ. При признаках критического стенозирования или реокклюзии следует выполнять инвазивные методы исследования с целью выбора метода улучшения восстановления периферического кровотока, не дожидаясь рецидива симптомов ХИУПК, даже при отсутствии жалоб пациентов, учитывая наличие у них диабетической полинейропатии.

4. Высокие дооперационные уровни ГЦ, ЭТ-1, ОПГ и их динамика после хирургического вмешательства связаны с неблагоприятным исходом реваскуляризации.

5. Наличие генотипов AA/AG гена MTRR (A66G), CT/TT гена MTHFR (C677T), GG/GA rs2073617 гена TNFRSF11B (OPG) увеличивает шанс необходимости повторной артериальной реконструкции на инфраингвинальных артериях. Наличие генотипов AC/CC гена MTHFR (A1298C) снижает шанс повторной реваскуляризации. Наличие генотипа CC гена MTHFR (A1298C) снижает шанс высокой ампутации нижней конечности.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК Республики Беларусь

1–А. Ближайшие и отдаленные результаты рентгенэндоваскулярных вмешательств при лечении хронической критической атеродиабетической ишемии нижних конечностей / Н. Н. Иоскевич, Л. Ф. Васильчук, П. Э. Ванькович, С. П. Антоненко, В. А. Черний, А. Р. Обухович // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2020. – Т. 18, № 6. – С. 710–715.

2–А. Рентгеноэндоваскулярная хирургия атеросклеротических окклюзионно-стенотических поражений поверхностной бедренной артерии (обзор литературы) / Н. Н. Иоскевич, В. В. Чайковский, А. Р. Обухович, Л. Ф. Васильчук // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 21–28.

3–А. Обухович, А. Р. Патофизиологическая роль остеопротегерина при атеросклерозе и сахарном диабете / А. Р. Обухович, Н. Н. Иоскевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 20, № 2. – С. 129–136.

4–А. Обухович, А. Р. Роль остеопротегерина в развитии атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа / А. Р. Обухович, Н. Н. Иоскевич // Медицинские новости. – 2022. – № 5. – С. 4–8.

5–А. Результаты рентгенэндоваскулярных вмешательств на инфраингвинальных артериях при хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза / Н. Н. Иоскевич, В. В. Чайковский, Л. Ф. Васильчук, В. П. Василевский, П. А. Горячев, С. П. Антоненко, А. Р. Обухович, В. А. Черний // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 21, № 1. – С. 19–31.

6–А. Роль полиморфизма генов фолатного цикла в развитии атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа / А. Р. Обухович, Н. Н. Иоскевич, В. П. Василевский, В. А. Дайнович // Медицинский журнал. – 2024. – № 1. – С. 33–41.

7–А. 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. Обухович, Н. Н. Иоскевич, В. Р. Шулика, А. С. Бабенко, С. В. Ждонец // Проблемы здоровья и экологии. – 2025. – Т. 22, № 3. – С. 15–23.

8–А. Обухович, А. Р. Исходы артериальных реваскуляризаций при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей,

сочетающемся с сахарным диабетом 2 типа, в зависимости от показателей остеопротегерина, гомоцистеина и эндотелина-1 / А. Р. Обухович, Н. Н. Иоскевич, Д. Ф. Якимович // Военная медицина. – 2026. – № 1. – С. 94–103.

9–А. Полиморфизмы генов фолатного цикла, эндотелина-1, синтазы оксида азота и остеопротегерина при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей, сочетающемся с сахарным диабетом 2-го типа / А. Р. Обухович, Н. Н. Иоскевич, М. Л. Гладкий, А. С. Бабенко // Кардиология в Беларуси. – 2025. – Т. 17, № 2. – С. 186–204.

10–А. Обухович, А. Р. Результаты реваскуляризирующих операций у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей, обусловленной сочетанием облитерирующего атеросклероза и сахарного диабета / А. Р. Обухович // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2025. – Т. 23, № 4. – С. 321–330.

Статьи в зарубежных рецензируемых журналах

11–А. Warnakulasuriya, F. R. S. The dynamics of hematological data at surgeries in patients with damages of lower extremities due to diabetes mellitus / F. R. S. Warnakulasuriya, A. R. Obuhovich // Science and education: modern time. – 2023. – № 4 (4). – С. 377–379.

Статьи в сборниках научных трудов и материалах конференций

12–А. Обухович, А. Р. Результаты шунтирующих операций ниже щели коленного сустава у пациентов с атеродиабетическим поражением артерий нижних конечностей / А. Р. Обухович // Advances in Science and Technology : сб. ст. XLV междунар. науч.-практ. конф., Москва, 15 июня 2022 г. – Москва, 2022. – С. 65–66.

13–А. Обухович, А. Р. Результаты шунтирующих операций выше щели коленного сустава у пациентов с атеродиабетическим поражением артерий нижних конечностей / А. Р. Обухович, А. А. Бондарь // Система знаний: структурные преобразования и перспективные направления развития научной мысли : сб. науч. тр. – Казань, 2022. – С. 199–202.

14–А. Обухович, А. Р. Результаты эндартерэктомий у пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей и сопутствующим сахарным диабетом / А. Р. Обухович, В. В. Чайковский // Инновации в медицине и фармации – 2022 : сб. материалов Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Минск, окт. 2022 г. / под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск, 2022. – С. 343–345.

15–А. Обухович, А. Р. Результаты рентгенэндоваскулярных операций у пациентов с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей,

сочетающимся с сахарным диабетом / А. Р. Обухович // Современные достижения молодых ученых в медицине-2022 : сб. материалов IX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 25 нояб. 2022 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук [и др.]. – Гродно, 2022. – С. 209–211. – 1 CD-ROM.

16–А. Обухович, А. Р. Полиморфизм генов фолатного цикла у пациентов с атеросклеротической хронической ишемией нижних конечностей / А. Р. Обухович, Н. Н. Иоскевич, В. В. Чайковский // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итог. науч.-практ. конф., Гродно, 26 янв. 2023 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2023. – С. 286–287. – 1 CD-ROM.

17–А. Многофакторный анализ 7-летних результатов баллонной ангиопластики и стентирования инфраингвинальных артерий при облитерирующем атеросклерозе / Н. Н. Иоскевич, В. В. Чайковский, В. П. Василевский, А. Р. Обухович // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итог. науч.-практ. конф., Гродно, 26 янв. 2023 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2023. – С. 159–160. – 1 CD-ROM.

18–А. Обухович, А. Р. Влияние полиморфизмов генов фолатного цикла на исходы хирургического лечения атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей / А. Р. Обухович, Н. Н. Иоскевич, С. В. Ждонец // Хирургия Беларуси – состояние и развитие : сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием и XVII Съезда хирургов Республики Беларусь, Могилев, 12-13 окт. 2023 г. / под ред. Г. Г. Кондратенко, О. О. Руммо, А. И. Протасевича. – Минск, 2023. – С. 355–357. – 1 CD-ROM.

19–А. Возможности хирургической ликвидации тяжелой ишемии нижних конечностей в стадии трофических нарушений / Н. Н. Иоскевич, В. П. Василевский, С. В. Ждонец, Т. Т. Рум, А. Р. Обухович, В. А. Дайнович // Хирургия Беларуси – состояние и развитие : сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием и XVII Съезда хирургов Республики Беларусь, Могилев, 12-13 окт. 2023 г. / под ред. Г. Г. Кондратенко, О. О. Руммо, А. И. Протасевича. – Минск, 2023. – С. 335–337. – 1 CD-ROM.

20–А. Обухович, А. Р. Остеопротегерин у пациентов с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей и сахарным диабетом 2 типа / А. Р. Обухович // Современные достижения молодых ученых в медицине – 2023 : сб. материалов X Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 30 нояб. 2023 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук [и др.]. – Гродно, 2023. – С. 378–380. – 1 CD-ROM.

21–А. Warnakulasuriya, F. R. S. Biochemical abnormalities in diabetic mellitus patients with angiopathy on the stage of surgical treatment

/ F. R. S. Warnakulasuriya, A. R. Obuhovich // Современные достижения молодых ученых в медицине-2023 : сб. материалов X Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 30 нояб. 2023 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук [и др.]. – Гродно, 2023. – С. 554–556. – 1 CD-ROM.

22–А. Эндотелин-1 у пациентов с облитерирующим атеросклерозом, сочетающимся с сахарным диабетом 2-го типа после выполнения реваскуляризации нижней конечности / А. Р. Обухович, Н. Н. Иоскевич, В. П. Василевский, В. Р. Шулика, С. В. Ждонец // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итог. науч.-практ. конф., Гродно, 25-26 янв. 2024 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2024. – С. 405–409. – 1 CD-ROM.

23–А. Корреляция гематологических и биохимических показателей с вариантами хирургии атеродиабетического генеза ишемии, угрожающей потерей клонечности / В. П. Василевский, Н. Н. Иоскевич, А. Р. Обухович, Ф. Р. С. Варнакуласурия, В. А. Дайнович // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итог. науч.-практ. конф., Гродно, 25-26 янв. 2024 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2024. – С. 660–663. – 1 CD-ROM.

24–А. Гомоцистеин как прогностический фактор реваскуляризации нижней конечности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / А. Р. Обухович, Н. Н. Иоскевич, В. П. Василевский, Э. Э. Романчук // Современные аспекты клинической и экспериментальной хирургии : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения заслуж. деятеля науки Белорус. ССР, лауреата Гос. премии БССР, проф. А. В. Шотта, Минск, 14 марта 2025 г. / Белорус. ассоц. хирургов, Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. О. О. Руммо, Г. Г. Кондратенко, А. А. Татура, А. Д. Кармана. – Минск, 2025. – С. 155–158.

25–А. Влияние активного динамического наблюдения за пациентами с атеросклеротическим поражением инфраингвинальных артерий, сочетающимся с сахарным диабетом 2 типа, после выполненных реваскуляризирующих операций / А. Р. Обухович, Н. Н. Иоскевич, С. В. Ждонец, В. А. Дайнович, Е. А. Антухевич, Н. Л. Гавина // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итог. науч.-практ. конф., Гродно, 29 янв. 2026 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2026. – С. 193–195. – 1 CD-ROM.

Тезисы докладов

26–А. Обухович, А. Р. Хирургические стратегии у пациентов с атеродиабетическими артериальными поражениями нижних конечностей / А. Р. Обухович, Ф. Р. Ш. Варнакуласурия // Сборник тезисов

XX Международной (XXIX Всероссийской) Пироговской научной конференции студентов и молодых ученых, Москва, 20 марта 2025 г. / РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Пироговский Университет). – Москва, 2025. – С. 207–208.

Инструкции по применению

27–А. Алгоритм диагностики на ранних стадиях развития атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа : инструкция по применению № 094-1124 : утв. 13.12.2024 / Обухович А. Р., Иоскевич Н. Н., Шулика В. Р., Копыцкий А. В., Ждонец С. В. ; Гродненский государственный медицинский университет, Гродненская университетская клиника. – Гродно, 2025. – 4 с.

28–А. Метод определения вероятности прогрессирования атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после выполнения реваскуляризирующей хирургической операции : инструкция по применению № 123-1224 : утв. 30.06.2025 / Обухович А. Р., Иоскевич Н. Н., Бабенко А. С., Гладкий М. Л., Копыцкий А. В., Ждонец С. В. ; Гродненский государственный медицинский университет, Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Гродненская университетская клиника. – Гродно, 2025. – 5 с.

РЭЗЮМЭ

Абуховіч Аннэта Рамуальдаўна

Вынікі рэваскулярызіруючых умяшанняў на інфраінгвінальных артэрыях і іх прагназаванне ў хірургіі хранічнай ішэміі, якая пагражае стратай канечнасці, пры спалучэнні атэрасклерозу і цукровага дыябету 2-га тыпу

Ключавыя словы: аблітэрыруючы атэрасклероз (АА), цукровы дыябет 2-га тыпу (ЦД 2-га тыпу), эндатэлін-1 (ЭТ-1), остэапратэгерын (ОПГ), гамацыстэін (ГЦ), гены фалатнага цыклу, rs2073617 гена TNFRSF1, rs5370 гена эндатэліна-1, хранічная ішэмія, якая пагражае стратай канечнасці (ХІПСК), рэваскулярызацыя

Мэта даследавання: палепшыць вынікі рэканструктыўных і рэнтгенэндаваскулярных умяшанняў на інфраінгвінальных артэрыях пры хранічнай ішэміі, якая пагражае стратай канечнасці, з прычыны атэрасклерозу, які спалучаецца з цукровым дыябетам 2-га тыпу, з дапамогай распрацоўкі новых метадаў дыягностыкі захворвання і прагназіравання яго працягу.

Метады даследавання: клінічны, інструментальны, лабараторны, статыстычны.

Вынікі і іх навізна: вызначаны алгарытм пасляінтэрвенцыйнага назірання за пацыентамі з АА, які спалучаецца з ЦД 2-га тыпу, у стадыі ХІПСК пасля выканання рэваскулярызіруючага ўмяшання. Распрацаваны і ўкаранёны ў клінічную практыку алгарытм дыягностыкі на ранніх стадыях развіцця атэрасклерозу артэрый ніжніх канечнасцяў у пацыентаў з ЦД 2-га тыпу. Вызначаны найбольш часта сустракаемыя палімарфізмы даследуемых генаў у групе пацыентаў з АА, які спалучаецца з ЦД 2-га тыпу, а таксама іх уплыў на вынік рэваскулярызіруючай аперацыі. Вывучана канцэнтрацыя ОПГ, ГЦ і ЭТ-1 у дадзенай групе пацыентаў, прасочана залежнасць выніку дадзенага ўмяшання ў залежнасці ад дынамікі ОПГ, ГЦ і ЭТ-1 у пасляаперацыйным перыядзе. Распрацаваны і ўкаранёны ў клінічную практыку метад вызначэння верагоднасці прагрэсіравання атэрасклерозу артэрый ніжніх канечнасцяў у пацыентаў з цукровым дыябетам 2-га тыпу пасля выканання рэваскулярызіруючай хірургічнай аперацыі.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: вынікі могуць быць выкарыстаны ў комплексным лячэнні пацыентаў з аблітэрыруючым атэрасклерозам, які спалучаецца з цукровым дыябетам 2-га тыпу.

Вобласць ужывання: агульная хірургія, сасудзістая хірургія.

РЕЗЮМЕ

Обухович Аннета Ромуальдовна

Исходы реваскуляризирующих вмешательств на инфраингвинальных артериях и их прогнозирование в хирургии хронической ишемии, угрожающей потерей конечности, при сочетании атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз (ОА), сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа), эндотелин-1 (ЭТ-1), остеопротегерин (ОПГ), гомоцистеин (ГЦ), гены фолатного цикла, rs2073617 гена TNFRSF11B (OPG), rs5370 гена эндотелина-1, хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности (ХИУПК), реваскуляризация

Цель исследования: улучшить результаты реконструктивных и рентгенэндоваскулярных вмешательств на инфраингвинальных артериях при хронической ишемии, угрожающей потерей конечности, вследствие атеросклероза, сочетающегося с сахарным диабетом 2-го типа, посредством разработки новых методов диагностики заболевания и прогнозирования его течения.

Методы исследования: клинический, инструментальный, лабораторный, статистический.

Результаты и их новизна: определен алгоритм послеинтервенционного наблюдения за пациентами с ОА, сочетающимся с СД 2-го типа, в стадии ХИУПК после выполнения реваскуляризирующего вмешательства. Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм диагностики на ранних стадиях развития атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с СД 2-го типа. Определены наиболее часто встречаемые полиморфизмы исследуемых генов в группе пациентов с ОА, сочетающимся с СД 2-го типа, а также их влияние на исход реваскуляризирующей операции. Изучена концентрация ОПГ, ГЦ и ЭТ-1 в данной группе пациентов, прослежена зависимость исхода данного вмешательства в зависимости от динамики ОПГ, ГЦ и ЭТ-1 в послеоперационном периоде. Разработан и внедрен в клиническую практику метод определения вероятности прогрессирования атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после выполнения реваскуляризирующей хирургической операции.

Рекомендации по использованию: результаты могут быть использованы в комплексном лечении пациентов с облитерирующим атеросклерозом, сочетающимся с сахарным диабетом 2-го типа.

Область применения: общая хирургия, сосудистая хирургия.

ABSTRACT

Obuhovich Anneta Romualdovna

Outcomes of revascularization interventions on infrainguinal arteries and their prediction in surgery for chronic limb-threatening ischemia with a combination of atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus

Keywords: obliterating atherosclerosis (OA), type 2 diabetes mellitus (DM2), endothelin-1 (ET1), osteoprotegerin (OPG), homocysteine (Hcy), folate cycle genes, rs2073617 of the TNFRSF11B (OPG) gene, rs5370 of the endothelin-1 gene, chronic limb-threatening ischemia (CLTI), revascularization

Research purpose: to improve the results of reconstructive and endovascular interventions on infrainguinal arteries in chronic ischemia threatening limb loss due to atherosclerosis combined with type 2 diabetes mellitus, by developing new methods for diagnosing the disease and predicting its course.

Research methods: clinical, instrumental, laboratory and statistical.

Results obtained and their novelty: an algorithm for post-interventional monitoring of patients with OA combined with DM2 at the CLTI stage after revascularization has been defined. An algorithm for diagnosing atherosclerosis of the lower limb arteries at early stages in patients with DM2 has been developed and implemented into clinical practice. The most common polymorphisms of the studied genes in the group of patients with OA combined with DM2, as well as their impact on the outcome of revascularization surgery, have been identified. The concentration of OPG, Hcy and ET-1 in this group of patients has been studied, and the relation between the outcome of this intervention and the dynamics of OPG, Hcy and ET-1 in the postoperative period has been traced. A method for determining the probability of atherosclerosis progression in lower limb arteries in patients with DM2 after revascularization surgery has been developed and implemented into clinical practice.

Recommendations for use: the results can be used in the comprehensive treatment of patients with obliterating atherosclerosis associated with type 2 diabetes mellitus.

Application area: general surgery, vascular surgery.



Научное издание

ОБУХОВИЧ Аннета Ромуальдовна

ИСХОДЫ РЕВАСКУЛЯРИЗИРУЮЩИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ИНФРАИНГВИНАЛЬНЫХ АРТЕРИЯХ И ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ В ХИРУРГИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ, УГРОЖАЮЩЕЙ ПОТЕРЕЙ КОНЕЧНОСТИ, ПРИ СОЧЕТАНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.17 – хирургия

Подписано в печать 16.11.2026
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Цифровая печать.
Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,49. Тираж 60 экз. Заказ 136.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.
Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно