



Оригинальная статья

Гематологические индексы – новые маркеры воспалительной активности у больных с трофическими язвами нижних конечностей в пожилом, старческом возрасте и у долгожителей

С.В. Тополянская^{✉1,2}, Л.И. Бубман¹, В.В. Карпов¹, А.И. Нечаев¹, С.О. Хан¹, М.А. Коршунова¹, Г.Г. Мелконян¹, С.А. Рачина², Л.И. Дворецкий²

¹ ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[✉]sshekshina@yahoo.com

Аннотация

Цель. Изучить значимость различных гематологических индексов в качестве маркеров лабораторной воспалительной активности у больных с трофическими язвами нижних конечностей (ТЯНК) и сравнить их с аналогичными индексами у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. В исследование были включены 256 больных: 166 пациентов с трофическими язвами – в основную группу, 90 с ИБС, но без язв – в группу сравнения. Основная группа состояла из 31,9% мужчин и 68,1% женщин. Средний возраст больных с трофическими язвами достигал 80,8±10,1 года (от 61 до 101 года); 30,1% пациентов были долгожителями. Определяли нейтрофильно-лимфоцитарное (НЛО), нейтрофильно-моноцитарное (НМО), тромбоцитарно-лимфоцитарное (ТЛО), лимфоцитарно-моноцитарное отношение (ЛМО) и произведение НЛО и числа тромбоцитов (системный иммуновоспалительный индекс – СИВИ).

Результаты. Среднее содержание лейкоцитов у больных с трофическими язвами составило 7,1±2,6×10⁹/л, нейтрофилов – 4,7±2,3×10⁹/л, лимфоцитов – 1,8±2,2×10⁹/л, моноцитов – 0,6±0,3×10⁹/л, тромбоцитов – 278,5±110×10⁹/л. Средние показатели НЛО в группе пациентов с язвами достигали 3,6, НМО – 15,4, ТЛО – 214,1, ЛМО – 5,9, СИВИ – 1102,3. У больных с трофическими язвами содержание лейкоцитов (6,7×10⁹/л и 5,9×10⁹/л; p=0,002), нейтрофилов (4,2×10⁹/л и 3,7×10⁹/л; p=0,002) и тромбоцитов (252×10⁹/л и 205×10⁹/л; p<0,0001) было достоверно выше, чем в группе пациентов с ИБС. НЛО (2,7 и 2,1; p=0,003) и ТЛО (172 и 133; p<0,0001) у больных с ТЯНК было выше, а ЛМО – ниже (2,8 и 3,1; p=0,01) по сравнению с пациентами с ИБС. В группе пациентов с трофическими язвами медиана СИВИ достигала 452, тогда как у больных с ИБС – 296 (p=0,00003). Медиана скорости оседания эритроцитов у больных с язвами нижних конечностей составляла 32 мм/ч, а у пациентов с ИБС – 21 мм/ч (p=0,00002). Зарегистрирована прямая взаимосвязь между концентрацией интерлейкина-6 и содержанием лейкоцитов (r=0,32; p=0,01), нейтрофилов (r=0,36; p=0,005), тромбоцитов (r=0,36; p=0,006), НЛО (r=0,30; p=0,02), ТЛО (r=0,27; p=0,03) и СИВИ (r=0,31; p=0,01).

Выводы. Результаты исследования позволяют говорить о том, что различные гематологические индексы могут быть использованы в качестве маркеров лабораторной воспалительной активности у больных с ТЯНК в пожилом и старческом возрасте.

Ключевые слова: трофические язвы, воспаление, лейкоциты, тромбоциты, гематологические индексы, старческий возраст, долгожители.

Для цитирования: Тополянская С.В., Бубман Л.И., Карпов В.В., Нечаев А.И., Хан С.О., Коршунова М.А., Мелконян Г.Г., Рачина С.А., Дворецкий Л.И. Гематологические индексы – новые маркеры воспалительной активности у больных с трофическими язвами нижних конечностей в пожилом, старческом возрасте и у долгожителей. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 146–152. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00322

Original article

Hematological indices – a new marker of inflammation in old patients and centenarians with trophic ulcers of lower extremities

Svetlana V. Topolyanskaya^{✉1,2}, Leonid I. Bubman¹, Viktor V. Karpov¹, Aleksei I. Nechaev¹, Stanislav O. Khan¹, Mariia A. Korshunova¹, Georgii G. Melkonyan¹, Svetlana A. Ratchina², Leonid I. Dvoretzky²

¹ Hospital for War Veterans, Moscow, Russia;

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]sshekshina@yahoo.com

Abstract

Aim. To study the significance of various hematological indices as markers of laboratory inflammatory activity in patients with trophic ulcers of the lower extremities and compare them with similar indices in old patients with coronary artery disease (CAD).

Materials and methods. The study enrolled 256 patients; 166 patients with trophic ulcers – in the main group, 90 with CAD, but without ulcers – in the comparison group. The main group consisted of 31.9% men and 68.1% women. The mean age of patients with trophic ulcers reached 80.8±10.1 years (from 61 to 101 years); 30.1% of patients were centenarians. The ratio of the number of neutrophils to lymphocytes (NLR), neutrophils to monocytes (NMR), platelets to lymphocytes (PLR), lymphocytes to monocytes (LMR) and systemic immune-inflammation index (SII – platelet count xNLR) were determined.

Results. The mean count of leukocytes in patients with trophic ulcers was $7.1 \pm 2.6 \times 10^9/l$, neutrophils – $4.7 \pm 2.3 \times 10^9/l$, lymphocytes – $1.8 \pm 2.2 \times 10^9/l$, monocytes – $0.6 \pm 0.3 \times 10^9/l$, platelets – $278.5 \pm 110 \times 10^9/l$. The mean values of NLR in the group of patients with ulcers reached 3.6, NMR – 15.4, PLR – 214.1, LMR – 5.9, SII – 1102.3. In patients with trophic ulcers, the count of leukocytes ($6.7 \times 10^9/l$ and $5.9 \times 10^9/l$; $p=0.002$), neutrophils ($4.2 \times 10^9/l$ and $3.7 \times 10^9/l$; $p=0.002$) and platelets ($252 \times 10^9/l$ and $205 \times 10^9/l$; $p<0.0001$) was significantly higher than in the group of patients with CAD. NLR (2.7 and 2.1; $p=0.003$) and PLR (172 and 133; $p<0.0001$) in patients with trophic ulcers of the lower extremities was higher, but LMR was lower (2.8 and 3.1; $p=0.01$), than in patients with CAD. In the group of patients with trophic ulcers, the median of the SII reached 452, while in patients with CAD it was 296 ($p=0.00003$). The median of erythrocyte sedimentation rate in patients with the lower extremities ulcers was 32 mm/h, in patients with CAD – 21 mm/h ($p=0.00002$). A direct relationship was registered between interleukin-6 level and leukocytes ($r=0.32$; $p=0.01$), neutrophils ($r=0.36$; $p=0.005$), platelets ($r=0.36$; $p=0.006$), NLR ($r=0.30$; $p=0.02$), PLR ($r=0.27$; $p=0.03$) and SII ($r=0.31$; $p=0.01$).

Conclusions. The study results suggest that various hematological indices can be used as markers of laboratory inflammatory activity in patients with trophic ulcers of the lower extremities in the old age and centenarians.

Key words: trophic ulcers, inflammation, leukocytes, platelets, hematological indices, old age, centenarians.

For citation: Topolyanskaya S.V., Bubman L.I., Karpov V.V., Khan S.O., Nechaev A.I., Korshunova M.A., Melkonyan G.G., Ratchina S.A., Dvoretzky L.I. Hematological indices – a new marker of inflammation in old patients and centenarians with trophic ulcers of lower extremities. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (9): 146–152 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00322

Введение

Трофические язвы нижних конечностей (ТЯНК) представляют собой достаточно важную проблему для здравоохранения в связи с их высокой распространенностью, выраженным негативным влиянием на качество жизни пациентов и большими экономическими затратами [1]. Распространенность трофических язв с каждым годом увеличивается в результате старения населения, поскольку пожилые люди подвержены более высокому риску развития хронических язв из-за многочисленных изменений, происходящих в организме стареющего человека. По мнению ряда исследователей, хронические язвы следует рассматривать как гериатрический синдром – широко распространенный, многофакторный, ассоциирующийся со значительной заболеваемостью, инвалидностью и смертностью [2]. Улучшение понимания патогенетических механизмов заживления трофических язв может иметь важное значение для повышения эффективности их лечения. В этой связи представляется актуальным поиск различных биомаркеров для более точной оценки воспалительной активности у больных с трофическими язвами и прогнозирования их заживления.

Активность воспаления можно измерить с помощью различных биохимических и гематологических показателей. Хотя было идентифицировано множество новых биомаркеров воспалительных заболеваний, для их определения нередко требуется много времени и материальных средств. Гематологические индексы все чаще используют в различных областях медицины в качестве надежного и легкодоступного маркера иммунного ответа на различные инфекционные и неинфекционные стимулы [3]. Различные гематологические индексы, в первую очередь нейтрофильно-лимфоцитарное (НЛО) и тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение (ТЛО), являются относительно новыми биомаркерами системного воспаления, которые можно получить при рутинных исследованиях крови и легко внедрить в клиническую практику [4, 5].

Было продемонстрировано, что соотношения различных подтипов форменных элементов крови могут иметь важное прогностическое значение у больных с рядом заболеваний [4, 5]. Установлено, например, что НЛО представляет собой недорогой, простой и широко доступный

прогностический биомаркер при различных воспалительных и сердечно-сосудистых заболеваниях, а также при системной инфекции и сепсисе [3, 5, 6]. По сравнению со многими другими, специфическими для ран маркерами, например матриксными металлопротеиназами и различными факторами роста, это экономичный и более практичный подход к оценке активности иммунной системы. Кроме того, это отношение относительно стабильно и устойчиво к физиологическим изменениям и изменениям окружающей среды, которые влияют на результаты определения других маркеров, таким как обезвоживание, физические упражнения и особенности обработки образцов крови [6]. НЛО используют также в качестве надежного и дешевого индикатора прогноза при различных онкологических заболеваниях и маркера ответа на противоопухолевое лечение [3, 7, 8].

Результаты различных исследований свидетельствуют о том, что НЛО является независимым прогностическим фактором у больных сахарным диабетом (СД), хронической болезнью почек, сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца (ИБС), заболеваниями периферических артерий, а также показателем системной эндотелиальной дисфункции [7–9]. Наряду с этим установлено, что НЛО и ТЛО могут служить маркерами системного воспаления и индикаторами неблагоприятного прогноза у больных СД с диабетическими язвами и диабетической стопой [4, 6, 7, 10]. Данные по другим гематологическим индексам у больных с ТЯНК отсутствуют. Вместе с тем воспаление и эндотелиальная дисфункция играют важную роль в развитии и длительном персистировании ТЯНК, в связи с чем различные гематологические индексы могут служить важными инструментами для оценки воспалительной активности и прогноза у этой категории больных [4].

Учитывая единичные данные медицинской литературы, описывающие прежде всего прогностическое значение различных подтипов лейкоцитов у больных с диабетическими язвами, мы предприняли попытку своего исследования клинического значения различных гематологических индексов у больных с ТЯНК в пожилом, старческом возрасте и у долгожителей.

Основная цель настоящего исследования – изучить возможность использования гематологических индек-

сов в качестве маркеров воспалительной активности у больных с ТЯНК в пожилом, старческом возрасте и у долгожителей.

Материал и методы

Данная работа была выполнена на клинической базе Госпиталя для ветеранов войн №3 (Москва). В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 60 лет и старше, находящихся на стационарном лечении: в основную группу – пациентов с ТЯНК, в группу контроля – больных с ИБС. Для оценки состояния больных использовали стандартные методы обследования пациентов с ТЯНК, ультразвуковое исследование артерий и вен нижних конечностей, при необходимости – КТ-ангиографию. Кроме того, проводили комплексную гериатрическую оценку, включающую опросник «Возраст не помеха», шкалу базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел) и шкалу оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни (IADL).

Определяли НЛО, нейтрофильно-моноцитарное отношение (НМО), ТЛО, лимфоцитарно-моноцитарное отношение (ЛМО), а также произведение НЛО и числа тромбоцитов (системный иммуновоспалительный индекс – СИВИ). Наряду с этим у 66 больных с ТЯНК методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови (норма

ниже 7,0 пг/мл). Оценивали также стандартные лабораторные показатели общего и биохимического анализа крови.

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения Statistica (версия 13.0). Для предоставления полученных данных использовали методы описательной статистики (среднее значение и стандартное отклонение – для количественных переменных; число и долю – для качественных переменных). При сравнении групп использовали непараметрические методы (критерий Манна–Уитни, критерий хи-квадрат); проводили корреляционный анализ с помощью критерия Спирмена.

Результаты

В исследование были включены 256 больных: 166 пациентов с трофическими язвами – в основную группу, 90 с ИБС, но без трофических язв – в группу сравнения. Средний возраст больных с трофическими язвами достигал 80,8±10,1 года (от 61 до 101 года); 30,1% пациентов были долгожителями. Клинико-демографическая характеристика больных основной группы представлена в табл. 1.

Среднее содержание лейкоцитов у больных с ТЯНК составило 7,1±2,6×10⁹/л, нейтрофилов – 4,7±2,3×10⁹/л, лимфоцитов – 1,8±2,2×10⁹/л, моноцитов – 0,6±0,3×10⁹/л,

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных с трофическими язвами
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with trophic ulcers

Параметры	Значение, %
Женщины	68,1
Мужчины	31,9
Инфаркт миокарда в анамнезе	17,6
ХСН	57,1
Фибрилляция предсердий	40,2
Артериальная гипертензия	100
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	15,7
СД	35,3
Ожирение	45,2

Таблица 2. Гематологические показатели у больных с ТЯНК и у пациентов с ИБС
Table 2. Hematological parameters in patients with lower limb trophic ulcers and patients with CAD

Показатель	Больные с трофическими язвами, медиана [Q1; Q3]*	Больные с ИБС, медиана [Q1; Q3]*	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,75 [5,5; 8,6]	5,9 [5,0; 6,9]	0,002
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	4,25 [3,2; 5,9]	3,7 [2,8; 4,6]	0,002
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,51 [1,1; 2,1]	1,6 [1,3; 1,8]	0,27
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,54 [0,4; 0,7]	0,5 [0,3; 0,6]	0,09
НМО	7,5 [6,0; 11,8]	7,4 [5,4; 14,0]	0,57
НЛО	2,73 [2,0; 4,09]	2,1 [1,7; 3,1]	0,003
ЛМО	2,8 [2,1; 4,0]	3,1 [2,6; 4,7]	0,01
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	252 [200; 329]	205,8 [173,0; 245,0]	0,000001
ТЛО	172,8 [113,4; 253,5]	133,7 [110,8; 159,6]	0,00001
СИВИ	452,0 [253,3; 1003,4]	296,1 [188,8; 446,5]	0,00003
СОЭ	32,0 [19,5; 46,0]	21 [13,0; 31,0]	0,00002

*Первый и третий квартили.

Таблица 3. Корреляции между гематологическими показателями и ИЛ-6 у больных с ТЯНК

Table 3. Correlations between hematological parameters and interleukin 6 in patients with lower limb trophic ulcers

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Лейкоциты	0,32	0,01
Нейтрофилы	0,36	0,005
Лимфоциты	-0,06	0,64
Тромбоциты	0,36	0,006
Моноциты	0,17	0,21
НЛО	0,30	0,02
ТЛО	0,27	0,03
НМО	0,22	0,08
ЛМО	-0,22	0,09
СИВИ	0,31	0,01
СОЭ	0,38	0,005
Гемоглобин	-0,42	0,001

Таблица 4. Корреляции между различными видами форменных элементов крови и другими лабораторными параметрами у больных с ТЯНК

Table 4. Correlations between various types of blood cells and other laboratory parameters in patients with lower limb trophic ulcers

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Лейкоциты и тромбоциты	0,38	0,000001
Лейкоциты и СРБ	0,32	0,0004
Нейтрофилы и лимфоциты	0,20	0,009
Нейтрофилы и тромбоциты	0,38	0,000001
Нейтрофилы и моноциты	0,31	0,00005
Нейтрофилы и СРБ	0,39	0,00001
Лимфоциты и гемоглобин	0,38	0,000001
Тромбоциты и моноциты	0,23	0,003
Тромбоциты и СОЭ	0,28	0,0003
Тромбоциты и гемоглобин	-0,19	0,01
Тромбоциты и СРБ	0,27	0,003
Тромбоциты и креатинин	-0,16	0,04
Моноциты и лимфоциты	0,28	0,0002
Моноциты и СОЭ	0,21	0,009
Моноциты и мочевины	-0,25	0,006

Примечание. СРБ – С-реактивный белок.

тромбоцитов – $278,5 \pm 110 \times 10^9/\text{л}$. Средние показатели НЛО достигали 3,6, НМО – 15,4, ТЛО – 214,1, ЛМО – 5,9, СИВИ – 1102,3.

Гендерных различий по разным гематологическим показателям не зарегистрировано, за исключением гемоглобина, который у мужчин в среднем достигал $121,8 \pm 20,5$ г/л, а у женщин – $111,3 \pm 15,4$ г/л ($p=0,0004$). У долгожителей обнаружены более низкое число тромбоцитов ($242 \pm 94 \times 10^9/\text{л}$ и $295 \pm 114 \times 10^9/\text{л}$ соответственно; $p=0,001$) и моноцитов ($0,49 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$ и $0,59 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$ соответственно; $p=0,01$), а также тенденция к более низкому содержанию лейкоцитов ($6,5 \pm 2,3 \times 10^9/\text{л}$ и $7,3 \pm 2,8 \times 10^9/\text{л}$ соответственно; $p=0,08$), но более высокому – лимфоцитов ($2,1 \pm 3,9 \times 10^9/\text{л}$ и $1,7 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$ соответственно; $p=0,09$) по сравнению с пациентами моложе 90 лет. Зарегистрирована достоверная обратная корреляция между числом тромбоцитов и возрастом больных ($r=-0,27$; $p=0,0005$).

Сравнительная характеристика гематологических показателей у больных с ТЯНК и у пациентов с ИБС представлена в табл. 2.

В группе больных с ТЯНК НЛО превышало 4 в 26,2% случаев, у больных с ИБС – в 11,1% случаев ($p=0,004$). У пациентов основной группы ТЛО превышало 200 в 36,2% случаев, в группе контроля – в 8,9% случаев ($p<0,00001$).

У больных с ТЯНК, перенесших инфаркт миокарда, среднее число лейкоцитов составило $9,0 \pm 3,6 \times 10^9/\text{л}$, без инфаркта миокарда в анамнезе – $6,7 \pm 2,2 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,0009$), а среднее число нейтрофилов – $6,2 \pm 3,4 \times 10^9/\text{л}$ и $4,4 \pm 1,8 \times 10^9/\text{л}$ соответственно ($p=0,003$). Различий в отношении разных популяций лейкоцитов и гематологических индексов у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), фибрилляцией предсердий, острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, СД, ожирением и у пациентов без данных патологических состояний не обнаружено. Взаимосвязи между концентрацией ИЛ-6 в крови и основными гематологическими показателями представлены в табл. 3.

В табл. 4 представлены взаимосвязи между различными гематологическими показателями и другими лабораторными параметрами.

Таблица 5. Корреляции между различными гематологическими индексами и другими лабораторными показателями у больных с трофическими язвами
Table 5. Correlations between various hematological indices and other laboratory parameters in patients with trophic ulcers

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
НЛО и тромбоциты	0,21	0,008
НЛО и гемоглобин	-0,28	0,0003
НЛО и СРБ	0,32	0,0003
ТЛО и СОЭ	0,26	0,0009
ТЛО и гемоглобин	-0,45	<0,000001
ТЛО и СРБ	0,23	0,01
НМО и СРБ	0,21	0,02
НМО и креатинин	0,21	0,009
НМО и мочевины	0,35	0,00007
ЛМО и СОЭ	-0,24	0,002
ЛМО и гемоглобин	0,21	0,008
ЛМО и СРБ	-0,18	0,05
ЛМО и мочевины	0,21	0,02
СИВИ и СОЭ	0,21	0,008
СИВИ и гемоглобин	-0,41	<0,000001
СИВИ и СРБ	0,29	0,001

Корреляции между различными гематологическими индексами и другими лабораторными параметрами представлены в табл. 5.

Зарегистрированы достоверные обратные корреляции между показателями шкалы IADL и ТЛО ($r=-0,37$; $p=0,02$) и СИВИ ($r=-0,36$; $p=0,02$), а также прямая корреляция между значениями шкалы инструментальной активности в повседневной жизни и ЛМО ($r=0,35$; $p=0,03$).

Обсуждение

В нашем исследовании у больных с ТЯНК отмечено повышение содержания лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, НЛО, ТЛО и СИВИ по сравнению с пациентами, страдавшими ИБС, но не имевшими язв. Провести сравнительный анализ полученных нами данных с результатами других научных работ не представилось возможным, поскольку в доступной медицинской литературе нам не удалось найти исследований, целью которых был бы анализ различных гематологических индексов у больных с ТЯНК пожилого и старческого возраста и долгожителей.

Среди наших больных не зарегистрировано каких-либо значимых гендерных различий в отношении изученных гематологических параметров. Аналогично нашим данным в исследовании J. Li и соавт. не обнаружено достоверных различий НЛО в группах мужчин и женщин. Однако в этом исследовании зарегистрирована прямая корреляция между НЛО и возрастом, но в популяции здоровых людей [8]. В нашей же работе у долгожителей отмечена тенденция к более высокому содержанию лимфоцитов и уменьшению числа лейкоцитов по сравнению с больными моложе 90 лет.

У включенных в наше исследование долгожителей наблюдалось меньшее число тромбоцитов, чем у больных моложе 90 лет, и была установлена достоверная обратная корреляция между числом тромбоцитов и возрастом больных. В итальянском исследовании у долгожителей также отмечено меньшее число тромбоцитов по сравнению со здоровыми людьми 65–85 лет, поэтому авторы данной работы выдвинули гипотезу о том, что снижение числа тромбоцитов может способствовать экстремальной продолжительности жизни и оказывать протективный эффект в соотношении сердечно-сосудистой патологии [11].

Ожидаемыми результатами нашего исследования были более высокие показатели таких маркеров воспаления, как лейкоциты, нейтрофилы, тромбоциты, НЛО, ТЛО и СИВИ, в группе больных с трофическими язвами, по сравнению с пациентами с ИБС. Хорошо известно, что нейтрофилы представляют собой активные медиаторы воспаления, а высокое количество нейтрофилов является неспецифическим маркером воспалительного процесса. Вместе с тем лимфоциты оказывают модулирующее действие на воспалительную реакцию, а в результате ускоренного апоптоза лимфоцитов может возникать лимфопения [4].

Неспецифический воспалительный ответ, вызванный наличием трофических язв, может привести к изменениям числа форменных элементов крови, что может объяснить повышение НЛО, связь которого с провоспалительными состояниями установлена в различных исследованиях [12]. Повышение НЛО может быть проявлением увеличения числа нейтрофилов, которые инфильтрируют стенки сосудов и секретируют супероксидные свободные радикалы, цитокины и различные протеолитические ферменты, приводя к эндотелиальному повреждению и дисфункции [13]. Более высокие показатели НЛО могут служить неблагоприятным прогностическим маркером при диабетической макроангиопатии и микроангиопатии, а также при атеросклерозе сосудов нижних конечностей, имевшемся практически у всех наших больных, и ассоциируются с нарушением заживления трофических язв.

В разных исследованиях показано, что у пациентов с синдромом диабетической стопы и большими значениями НЛО наблюдались более тяжелые инфекции, более высокий риск ампутации, более длительные сроки госпитализации и потребность в более интенсивной терапии [10, 14]. В исследовании R. Ulandar и соавт. продемонстрировано, что число нейтрофилов и лимфоцитов, а также НЛО существенно различается у больных с диабетическими язвами и пациентов с СД, но без язв [13]. В другой научной работе показано, что повышенное НЛО может выступать в качестве неблагоприятного прогностического фактора в отношении отсутствия заживления диабетических язв стоп [7]. По нашим же наблюдениям, различий в отношении разных гематологических индексов у пациентов с СД и не страдающих данным заболеванием установлено не было. Однако стоит отметить, что в нашей группе больных не было ни

одного пациента с чисто диабетическими язвами стоп; во всех случаях это были смешанные язвы, обусловленные также венозной недостаточностью, хронической ишемией нижних конечностей или лимфостазом. Наши больные с СД были моложе, имели более высокий индекс массы тела и концентрацию креатинина в крови, а также в 1,5 раза чаще страдали ХСН по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена; других достоверных различий в этих группах больных обнаружено не было.

В то же время при системном воспалении ускоряются метаболизм и продукция тромбоцитов, что может играть важную роль в процессах атерогенеза, тромботических состояний и нарушении микроциркуляции [12]. С другой стороны, тромбоциты принимают активное участие в процессах воспаления, регенерации тканей и заживлении ран [9]. Показано, что повышенная активность тромбоцитов отражает усиленное высвобождение медиаторов воспаления и способствует прогрессированию воспалительного процесса [4]. В ряде исследований установлено, что ТЛО может служить маркером воспаления при заболеваниях периферических артерий, артериальной гипертензии, СД, синдроме диабетической стопы и диабетических язвах [4, 12].

В нашем исследовании средние значения ТЛО составили 214,1, тогда как в работе T. Zaid и соавт. этот показатель был вдвое выше (454,7). Данные различия могут объясняться отчасти разницей в изученных группах больных: в указанном исследовании пациенты имели более тяжелое течение диабетических язв и более выраженную соматическую патологию [15]. По мнению других авторов, ТЛО может служить маркером неблагоприятного прогноза у больных с синдромом диабетической стопы и диабетическими язвами [16]. В исследовании Y. Mineoka и соавт. ТЛО > 130,6 представляло собой один из факторов неблагоприятного прогноза при диабетических язвах стоп [16]. В нашей группе больных с трофическими язвами значения ТЛО > 131 наблюдались в 67,1% случаев. В корейском популяционном исследовании с участием 12 160 здоровых людей среднее значение ТЛО также составило 132. В этом же исследовании показатели ЛМО достигали в среднем 5,31 [17]. В нашей группе больных с трофическими язвами лишь у 16,1% пациентов это отношение превышало 5,31.

В нашей работе у пациентов с трофическими язвами ЛМО было достоверно ниже, чем у больных с ИБС стабильного течения. В исследовании A. Kurtul и соавт. более высокие показатели ЛМО ассоциировались с более адекватным контролем течения ИБС и лучшим развитием коллатералей коронарных артерий [18]. Стоит отметить, что в нашей группе больных с ИБС показатели

ЛМО > 3,38 (порогового значения протективного эффекта в указанном исследовании) наблюдались почти в 1/2 случаев (46,7%).

У наших больных с трофическими язвами СИВИ превышал значение 600 в 40% случаев, у больных с ИБС – в 14,4% ($p < 0,00001$). В когортном исследовании Y. Xia и соавт. взрослые с уровнем СИВИ > 655,56 имели более высокую смертность от всех причин и сердечно-сосудистую смертность, чем те, у кого уровень СИВИ < 335,36 [19]. У больных с колоректальным раком высокий СИВИ (> 649,45) ассоциировался с ухудшением общей выживаемости [20]. В работе O. Wang и соавт. у пациентов с раком желудка низкий уровень СИВИ, связанный с лучшей выживаемостью, также составил менее 600. Авторы данного исследования пришли к выводу о том, что СИВИ может служить удобным, недорогим и неинвазивным прогностическим маркером у пациентов после радикальной операции по поводу рака желудка [21].

В группе обследованных нами больных выявлена значимая взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 и общим содержанием лейкоцитов, а также числом нейтрофилов, тромбоцитов, НЛО и ТЛО, и СИВИ. Хорошо известно, что данный цитокин стимулирует созревание миелоидных клеток и способствует увеличению числа гранулоцитов. Наряду с этим ИЛ-6 способен оказывать значимое влияние на тромбопоэз и созревание мегакариоцитов [22]. При различных воспалительных реакциях повышение уровня такого ключевого провоспалительного цитокина, как ИЛ-6, приводит к увеличению числа нейтрофилов наряду со снижением лимфоцитов, что, в свою очередь, обуславливает возрастание НЛО [23].

В ходе настоящего исследования обнаружена обратная взаимосвязь между показателями шкалы IADL и ТЛО и СИВИ. Аналогично в крупном китайском исследовании была установлена достоверная прямая взаимосвязь между ТЛО и СИВИ и выраженностью саркопении – одного из важных факторов ухудшения функциональных способностей у пожилых людей [24].

Заключение

Результаты настоящего исследования позволяют говорить о том, что различные гематологические индексы могут быть использованы в качестве показателей воспалительной активности у больных с ТЯНК в пожилом и старческом возрасте, а также у долгожителей. К достоинствам этих маркеров можно отнести их простоту, доступность и низкую стоимость определения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Источник финансирования: нет.

Литература / References

- Agale SV. Chronic Leg Ulcers: Epidemiology, Aetiopathogenesis, and Management. *Ulcers* 2013; 413604. DOI: 10.1155/2013/413604
- Alam W, Hasson J, Reed M. Clinical approach to chronic wound management in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2021; 69: 2327–34. DOI: 10.1111/jgs.17177
- Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy* 2021; 122 (7): 474–88. DOI: 10.4149/BLL_2021_078
- Chen W, Chen K, Xu Z et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predict Mortality in Patients

- with Diabetic Foot Ulcers Undergoing Amputations. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2021; 14: 821–9. DOI: 10.2147/DMSO.S284583
5. Kahraman C, Yumun G, Kahraman NK. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in diabetes mellitus patients with and without diabetic foot ulcer. *Eur J Med Sci* 2014; 1: 8–13.
 6. Sathvik M, Vuppururi K, Dulipala P. The Association of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio With the Outcome of Diabetic Foot Ulcer. *Cureus* 2023; 15 (1): e33891. DOI: 10.7759/cureus.33891
 7. Vatankhah N, Jahangiri Y, Landry GJ et al. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diabetic wound healing. *J Vasc Surg* 2017; 65 (2): 478–83. DOI: 10.1016/j.jvs.2016.08.108
 8. Li J, Chen Q, Luo X et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Positively Correlates to Age in Healthy Population. *J Clin Lab Anal* 2015; 29 (6): 437–43. DOI: 10.1002/jcla.21791
 9. Adiyek E, Adiyek L. Neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume may predict the development of the pressure ulcers. *J Surg Med* 2020; 4 (7): 578–81.
 10. Xu S, Wang Y, Hu Z et al. Effects of neutrophil-to-lymphocyte ratio, serum calcium, and serum albumin on prognosis in patients with diabetic foot. *Int Wound J* 2023; 20: 1638–46. DOI: 10.1111/iwj.14019
 11. Gangemi S, Basile G, Merendino RA et al. Lower platelet count in healthy centenarians correlates with dispersion of the QT interval. *Ageing Clin Exp Res* 2004; 16: 169–71. DOI: 10.1007/BF03324547
 12. Chen M, Zhu Y, Wang J et al. The Predictive Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Levels of Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Pain Res* 2021; 14: 2049–58. DOI: 10.2147/JPR.S304595
 13. Ulandari R, Kurniawan LB, Nurahmi N, Muhadi D. Analysis of NLR in Type 2 Diabetes Mellitus with and without Diabetic Foot Ulcer. *Indonesian J Clin Pathol Med Lab* 2023; 29 (2): 185–8. DOI: 10.24293/ijcpml.v29i2.1971
 14. Altay F, Kuzi S, Altay M et al. Predicting diabetic foot ulcer infection using the neutrophil-to-lymphocyte ratio: a prospective study. *J Wound Care* 2019; 28: 601–7. DOI: 10.12968/jowc.2019.28.9.601
 15. Zaid TM, Deepthi R, Maheshwari N, Vinayaka S. Role of Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio in Diabetic Ulcer Patients. *Int J Sci Res* 2023; 12 (1): 802–6. DOI: 10.21275/SR23120093259
 16. Mineoka Y, Ishii M, Hashimoto Y et al. Platelet to lymphocyte ratio correlates with diabetic foot risk and foot ulcer in patients with type 2 diabetes. *Endocrine J* 2019; 66 (10): 905–13. DOI: 10.1507/endocrj.EJ18-0477
 17. Lee JS, Kim NY, Na SH et al. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine* 2018; 97 (26): pe11138. DOI: 10.1097/MD.00000000000011138
 18. Kurtul A, Duran M. The correlation between lymphocyte/monocyte ratio and coronary collateral circulation in stable coronary artery disease patients. *Biomark Med* 2017; 11 (1): 43–52. DOI: 10.2217/bmm-2016-0179
 19. Xia Y, Xia C, Wu L et al. Systemic Immune Inflammation Index (SII), System Inflammation Response Index (SIRI) and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality: A 20-Year Follow-Up Cohort Study of 42,875 US Adults. *J Clin Med* 2023; 12 (3): 1128. DOI: 10.3390/jcm12031128
 20. Xie QK, Chen P, Hu WM et al. The systemic immune-inflammation index is an independent predictor of survival for metastatic colorectal cancer and its association with the lymphocytic response to the tumor. *J Transl Med* 2018; 16: 273. DOI: 10.1186/s12967-018-1638-9
 21. Wang Q, Zhu D. The prognostic value of systemic immune-inflammation index (SII) in patients after radical operation for carcinoma of stomach in gastric cancer. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10 (5): 965–78. DOI: 10.21037/jgo.2019.05.03
 22. Interleukin-6 – an overview. Available at: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/interleukin-6>; accessed: 02.08.2023
 23. Duman TT, Aktas G, Atak BM et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as an indicative of diabetic control level in type 2 diabetes mellitus. *Afr Health Sci* 2019; 19 (1): 1602–6. DOI: 10.4314/ahs.v19i1.35
 24. Zhao W, Zhang Y, Hou L-S et al. The association between systemic inflammatory markers and sarcopenia: Results from the West China Health and Aging Trend Study (WCHAT). *Arch Gerontol Geriatr* 2021; 92: 104262. DOI: 10.1016/j.archger.2020.104262

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тополянская Светлана Викторовна – д-р мед. наук, ГБУЗ ГВВ №3, доц. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: sshekhshina@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-4131-8432

Бубман Леонид Игоревич – зав. 7-м хирургическим отд-нием ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: bubmanleo@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-4195-3188

Карпов Виктор Викторович – врач 7-го хирургического отделения ГБУЗ ГВВ №3

Нечаев Алексей Игоревич – врач 7-го хирургического отделения ГБУЗ ГВВ №3

Хан Станислав Олегович – врач 7-го хирургического отделения ГБУЗ ГВВ №3

Коршунова Мария Алексеевна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: korshunova_m_a@student.sechenov.ru

Мелконян Георгий Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., гл. врач ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru;
ORCID: 0000-0002-4021-5044

Рачина Светлана Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru; ORCID: 0000-0002-3329-7846

Дворецкий Леонид Иванович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Поступила в редакцию: 16.10.2023

Поступила после рецензирования: 18.10.2023

Принята к публикации: 19.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Svetlana V. Topolyanskaya – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, War Veterans Hospital №3, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: sshekhshina@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-4131-8432

Leonid I. Bubman – Department Head, War Veterans Hospital №3. E-mail: bubmanleo@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-4195-3188

Viktor V. Karpov – Doctor, War Veterans Hospital №3

Aleksei I. Nechaev – Doctor, War Veterans Hospital №3

Stanislav O. Khan – Doctor, War Veterans Hospital №3

Mariia A. Korshunova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: korshunova_m_a@student.sechenov.ru

Georgii G. Melkonyan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Doctor, War Veterans Hospital №3.
E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-4021-5044

Svetlana A. Ratchina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru;
ORCID: 0000-0002-3329-7846

Leonid I. Dvoretzky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: dvoretski@mail.ru

Received: 16.10.2023

Revised: 18.10.2023

Accepted: 19.10.2023