

# Гематологические индексы – возможный маркер субклинического воспаления у больных ишемической болезнью сердца старческого возраста и долгожителей

С.В. Тополянская<sup>1,2</sup>, Т.А. Елисеева<sup>2</sup>, О.И. Турна<sup>2</sup>, О.Н. Вакуленко<sup>2</sup>, Л.И. Бубман<sup>2</sup>, М.А. Романова<sup>2</sup>, К.А. Лыткина<sup>2</sup>, Г.Г. Мелконян<sup>2</sup>, С.А. Рачина<sup>1</sup>, Л.И. Дворецкий<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup> ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия  
sshekhshina@yahoo.com

## Аннотация

**Цель.** Изучить возможность использования гематологических индексов в качестве маркеров субклинического воспаления у больных старческого возраста и долгожителей с ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материалы и методы.** В исследование включены 127 больных: 91 с ИБС – в основную группу, 36 без ИБС – в группу сравнения. Средний возраст включенных в исследование больных достигал 88,2±5,4 года (76–98 лет); 48,8% были старше 90 лет. Определяли отношение числа нейтрофилов к лимфоцитам (НЛО), нейтрофилов к моноцитам (НМО), тромбоцитов к лимфоцитам (ТЛО), лимфоцитов к моноцитам и произведение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения и числа тромбоцитов (системный иммуновоспалительный индекс – СИВИ). У всех больных анализировали содержание интерлейкина-6 (ИЛ-6), у 49 больных – фактора некроза опухоли (ФНО)-α.

**Результаты.** У больных ИБС среднее содержание лейкоцитов было достоверно выше, чем в группе сравнения (6,1±1,5 и 5,4±1,5×10<sup>9</sup>/л;  $p=0,02$ ), а тромбоцитов – ниже (212±60 и 243±78×10<sup>9</sup>/л;  $p=0,02$ ). ТЛО (139±54 и 185±87;  $p=0,001$ ), НМО (12,4±13,4 и 20,8±22,0;  $p=0,04$ ) и СИВИ (554±345 и 762±616;  $p=0,02$ ) у больных ИБС были меньше. При наличии ХСН выявлено более высокое содержание лейкоцитов (6,5±1,7 и 5,7±1,4×10<sup>9</sup>/л;  $p=0,009$ ). Установлена прямая корреляция между НЛО и концентрацией ИЛ-6 ( $r=0,26$ ;  $p=0,003$ ) и обратная – с ФНО-α ( $r=-0,3$ ;  $p=0,03$ ). Зарегистрирована обратная взаимосвязь между НЛО и функциональными способностями больных (для индекса Бартел:  $r=-0,35$ ;  $p<0,0001$ ; для шкалы IADL:  $r=-0,34$ ;  $p<0,0001$ ). Отмечена прямая корреляция между НЛО и риском падений по шкале Морсе ( $r=0,38$ ;  $p=0,001$ ). Наблюдалась прямая взаимосвязь между ТЛО и ИЛ-6 ( $r=0,18$ ;  $p=0,04$ ), СОЭ ( $r=0,20$ ;  $p=0,02$ ) и риском падений ( $r=0,43$ ;  $p<0,0001$ ). Зарегистрирована обратная корреляция между ТЛО и ФНО-α ( $r=-0,43$ ;  $p=0,002$ ), индексом Бартел ( $r=-0,20$ ;  $p=0,02$ ), шкалой IADL ( $r=-0,21$ ;  $p=0,01$ ) и минеральной плотностью костной ткани в бедре ( $r=-0,2$ ;  $p=0,03$ ). Выявлена прямая корреляция СИВИ с ИЛ-6 ( $r=0,24$ ;  $p=0,006$ ) и риском падений ( $r=0,49$ ;  $p<0,0001$ ), а также обратная взаимосвязь с ФНО-α ( $r=-0,36$ ;  $p=0,01$ ), индексом Бартел ( $r=-0,26$ ;  $p=0,003$ ) и шкалой IADL ( $r=-0,3$ ;  $p=0,001$ ).

**Выводы.** Различные гематологические индексы могут быть использованы в качестве маркеров субклинического воспаления у больных ИБС старческого возраста и долгожителей.

**Ключевые слова:** воспаление, лейкоциты, лейкоцитарные индексы, тромбоциты, гематологические индексы, старческий возраст, долгожители.

**Для цитирования:** Тополянская С.В., Елисеева Т.А., Турна О.И. и др. Гематологические индексы – возможный маркер субклинического воспаления у больных ишемической болезнью сердца старческого возраста и долгожителей. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 6: 6–13. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00169

## Hematological indices – a possible marker of subclinical inflammation in very elderly patients and centenarians

Svetlana V. Topolyanskaya<sup>1,2</sup>, Tatyana A. Eliseeva<sup>2</sup>, Olga I. Turna<sup>2</sup>, Olga N. Vakulenko<sup>2</sup>, Leonid I. Bubman<sup>2</sup>, Margarita A. Romanova<sup>2</sup>, Karine A. Lytkina<sup>2</sup>, Georgiy G. Melkonyan<sup>2</sup>, Svetlana A. Rachina<sup>1</sup>, Leonid I. Dvoretzky<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup> War Veterans Hospital №3, Moscow, Russia

sshekhshina@yahoo.com

## Abstract

**Aim.** To study the possibility of using hematological indices as markers of subclinical inflammation in very elderly patients and centenarians with coronary artery disease (CAD).

**Materials and Methods:** The cross-sectional study enrolled 127 patients; 93 patients with CAD – in the study group, 34 patients without CAD – in the control group. The mean age of patients reached 88.2±5.3 years (76–98 years); 48.8% were over 90 years of age. The ratio of the number of neutrophils to lymphocytes (NLR), neutrophils to monocytes (NMR), platelets to lymphocytes (PLR), lymphocytes to monocytes (LMR) and the systemic immune-inflammation index (SII) were determined. Interleukin-6 (IL-6) was determined in all patients, tumor necrosis factor (TNF)-α – in 49 patients.

**Results.** In patients with coronary artery disease, the mean content of leukocytes was significantly higher than in the control group (6.1±1.5 and 5.4±1.5×10<sup>9</sup>/l, respectively,  $p=0.02$ ), and platelets were less (212±60 and 243±78×10<sup>9</sup>/l, respectively,  $p=0.02$ ). The platelet-lymphocyte ratio

( $139 \pm 54$  and  $185 \pm 87$ ,  $p=0.001$ ), neutrophils-monocytes ratio ( $12.4 \pm 13.4$  and  $20.8 \pm 22.0$ ;  $p=0.04$ ) and systemic immune-inflammatory index ( $554 \pm 345$  and  $762 \pm 616$ ;  $p=0.02$ ) were lower in patients with CAD. In patients with heart failure, a significantly higher content of leukocytes was revealed ( $6.5 \pm 1.7$  and  $5.7 \pm 1.4 \times 10^9/l$ , respectively,  $p=0.009$ ). A direct correlation was established between NLR and the concentration of IL-6 ( $r=0.26$ ;  $p=0.003$ ), as well as an inverse correlation with the content of TNF- $\alpha$  ( $r=-0.3$ ;  $p=0.03$ ). Inverse correlation was registered between the NLR and functional abilities of patients (for Barthel index:  $r=-0.35$ ;  $p<0.0001$ ; for IADL scale:  $r=-0.34$ ;  $p<0.0001$ ). There was a direct correlation between NLR and the risk of falls by the Morse scale ( $r=0.38$ ;  $p=0.001$ ). Direct relationships between TLR and IL-6 ( $r=0.18$ ;  $p=0.04$ ), ESR ( $r=0.20$ ;  $p=0.02$ ) and the values of the Morse Fall Scale ( $r=0.43$ ;  $p<0.0001$ ) were observed. An inverse correlation was registered between TLR and TNF- $\alpha$  ( $r=-0.43$ ;  $p=0.002$ ), Barthel index ( $r=-0.20$ ;  $p=0.02$ ), IADL scale ( $r=-0.21$ ;  $p=0.01$ ) and bone mineral density in the femur ( $r=-0.2$ ;  $p=0.03$ ). A direct correlation of systemic immune-inflammation index with IL-6 ( $r=0.24$ ;  $p=0.006$ ) and the values of the Morse Fall Scale ( $r=0.49$ ;  $p<0.0001$ ), as well as an inverse relationship with TNF- $\alpha$  ( $r=-0.36$ ;  $p=0.01$ ), Barthel index ( $r=-0.26$ ;  $p=0.02$ ) and IADL scale ( $r=-0.3$ ;  $p=0.001$ ) were observed.

**Conclusion.** Various hematological indices can be used as markers of subclinical inflammation in patients with coronary artery disease in old age and in centenarians.

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

**For citation:** Topolyanskaya S.V., Eliseeva T.A., Turna O.I. et al. Hematological indices – a possible marker of subclinical inflammation in very elderly patients and centenarians. Clinical review for general practice. 2022; 6: 6–13. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00169

## Введение

Хронические воспалительные заболевания, включая ревматические заболевания, болезни системы кровообращения и сахарный диабет, являются основными причинами смертности и инвалидности во всем мире [1]. Известно, что хроническое системное воспаление усиливается с возрастом, носит вялотекущий и стойкий характер, а его причинами считают хронические инфекции, неблагоприятные факторы окружающей среды, низкую физическую активность, особенности питания, нарушения микробиоты кишечника и другие [2]. Внедрение понятия «inflamm-aging» или воспаления, ассоциированного со старением, привело к широкому изучению различных воспалительных маркеров в контексте болезней старения. К наиболее часто используемым воспалительным медиаторам относят такие ключевые провоспалительные цитокины, как фактор некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$  и интерлейкин (ИЛ)-6, а также С-реактивный белок. Однако в последнее время появляется все больше научных работ, в рамках которых оценивалось общее число лейкоцитов и содержание отдельных видов лейкоцитов как менее дорогих и более доступных маркеров воспаления [3].

Данные, полученные в ходе проведения различных наблюдательных исследований, свидетельствуют о том, что содержание лейкоцитов может служить независимым предиктором общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и онкологических заболеваний, а также маркером развития в будущем ишемической болезни сердца [4]. У пожилых людей повышение (даже в пределах нормальных величин) числа лейкоцитов, особенно нейтрофилов и моноцитов, может рассматриваться в качестве прогностического фактора усиления выраженности системного воспаления и увеличения риска развития сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, сахарного диабета 2-го типа и других возраст-ассоциированных патологических состояний [3].

Поскольку определенные виды лейкоцитов могут играть различные роли при разных патофизиологических процессах, при прогнозировании неблагоприятных исходов необходимо учитывать не только абсолютное число различных типов лейкоцитов, но и их

взаимодействие, в связи с чем относительно недавно в качестве прогностических факторов при сердечно-сосудистых и онкологических заболеваниях стали использовать различные соотношения видов лейкоцитов. Основные индексы включают в себя отношение нейтрофилов к лимфоцитам, лимфоцитов к моноцитам и тромбоцитов к лимфоцитам [5]. В 2014 г. был разработан так называемый системный иммуновоспалительный индекс (СИВИ), включающий в себя число тромбоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов и первоначально предложенный в качестве прогностического маркера при различных онкологических заболеваниях [6]. По сути это составной индикатор системного воспаления, объединяющий три важных типа клеток – нейтрофилы, лимфоциты и тромбоциты. Этот индекс ассоциируется с развитием неблагоприятных исходов не только при онкологических, но и при сердечно-сосудистых заболеваниях, например при хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий, сердечно-сосудистых катастрофах и смерти [5].

Учитывая достаточно противоречивые данные медицинской литературы, мы предприняли попытку своего исследования клинического значения различных гематологических индексов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) старческого возраста и долгожителей. Основная цель настоящего исследования – изучить возможность использования гематологических индексов в качестве маркеров субклинического воспаления у больных старческого возраста и долгожителей с ИБС.

## Материал и методы

Данная работа была выполнена на клинической базе Госпиталя для ветеранов войн №3 (г. Москва). В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 75 лет и старше, находящихся на стационарном лечении: в основную группу – пациентов, страдающих ИБС (стабильного течения), в группу контроля – больных артериальной гипертензией, но без ИБС. Для оценки состояния больных использовали стандартные методы обследования пациентов с ИБС. Кроме того, проводили комплексную гериатрическую оценку, включающую опросник «Возраст не помеха», шкалу базовой активно-

сти в повседневной жизни (индекс Бартел), шкалу оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни (IADL) и шкалу падений Морсе.

Определяли отношение числа нейтрофилов к лимфоцитам, нейтрофилов к моноцитам, тромбоцитов к лимфоцитам, лимфоцитов к моноцитам, а также производство нейтрофильно-лимфоцитарного отношения и числа тромбоцитов (СИВИ). Наряду с этим у всех больных методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию ИЛ-6 в крови (норма ниже 7,0 пг/мл). Помимо этого у 49 пациентов анализировали уровень ФНО-α (норма ниже 8,1 пг/мл) в сыворотке крови. Оценивали стандартные лабораторные показатели анализов крови и мочи.

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения SPSS (версия 22.0). 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  $\chi^2$ ); проводили корреляционный анализ с помощью критерия Спирмена.

## Результаты

В исследование были включены 127 больных; 91 пациент страдал ИБС и составил основную группу, 36 без ИБС – группу сравнения. Средний возраст включенных в исследование больных достигал 88,2±5,4 года (76–98 лет); 48,8% были старше 90 лет. Подавляющее большинство больных составили женщины – 87 пациенток или 68,5%. Клинико-демографическая характеристика больных представлена в табл. 1.

У всех включенных в исследование больных имелись признаки старческой астении. Среднее значение опросника «Возраст не помеха» составляло 5,1±0,6 балла, варьируя от 3 до 7 баллов. Показатели шкалы инструментальной активности в повседневной жизни (IADL) достигали в среднем 4,3±2,3 балла (с колебаниями от 0 до 8 баллов). Среднее значение шкалы базовой активности в повседневной жизни (Индекса Бартел) составило 76,5±19,1 балла. Основные лабораторные показатели у включенных в исследование больных представлены в табл. 2.

У больных ИБС среднее содержание лейкоцитов и моноцитов было достоверно выше, чем в группе сравнения, а тромбоцитов – ниже (табл. 3). Вместе с тем в группе пациентов с ИБС тромбоцитарно-лимфоцитарное, нейтрофильно-моноцитарное и лимфоцитарно-моноцитарное отношения и СИВИ были меньше, по сравнению с контрольной группой (см. табл. 3).

При наличии ХСН выявлено достоверно более высокое содержание лейкоцитов (6,5±1,7 и 5,7±1,4×10<sup>9</sup>/л соответственно; p=0,009); наряду с этим обнаружена тенденция к большему числу нейтрофилов (4,1±1,4 и 3,6±1,2×10<sup>9</sup>/л), лимфоцитов (1,7±0,6 и 1,5±0,5×10<sup>9</sup>/л) и моноцитов (0,5±0,2 и 0,4±0,2×10<sup>9</sup>/л), по сравнению с

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных больных**  
Table 1. Clinical and demographic characteristics of the surveyed patients

Параметры	Значение
Возраст, годы	88,2±5,4
Женщины, %	68,5
Мужчины, %	31,5
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	28,3
ХСН, %	37,9
Фибрилляция предсердий, %	30,7
Артериальная гипертензия, %	100
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, %	18,9
Сахарный диабет, %	29,9
Ожирение, %	32,8
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,1±4,8

**Таблица 2. Характеристика гематологических показателей**  
Table 2. Characteristics of hematological parameters

Показатель	Среднее ± СО	Min–max
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,96±1,6	3,2–11,1
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л	3,78±1,3	1,67–7,9
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1,57±0,5	0,52–4,8
Моноциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,45±0,2	0,04–1,2
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	224,57±77,9	90–685
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение	2,66±1,3	0,49–6,8
Нейтрофильно-моноцитарное отношение	14,49±16,3	2,33–87,1
Лимфоцитарно-моноцитарное отношение	5,6±5,8	0,86–40,0
Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение	158,33±82,2	46,57–536,7
СИВИ	483,8±495,7	22,6–2862,2

Примечание. СО – стандартное отклонение.

пациентами, не страдавшими клинически значимой сердечной недостаточностью (рис. 1). У больных, перенесших инфаркт миокарда, было достоверно большее число моноцитов (0,52±0,2 и 0,42±0,2×10<sup>9</sup>/л; p=0,04) и меньшее нейтрофильно-моноцитарное отношение (10,1±8,6 и 16,2±18,3; p=0,01), чем у пациентов без данного осложнения в анамнезе; других достоверных взаимосвязей не обнаружено.

У больных сахарным диабетом среднее содержание лейкоцитов составило 6,5±1,5×10<sup>9</sup>/л, у пациентов без диабета – 5,7±1,5×10<sup>9</sup>/л (p=0,007). Число нейтрофилов (4,4±1,3 и 3,5±1,2×10<sup>9</sup>/л; p<0,0001) и нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (3,1±1,3 и 2,4±1,2; p=0,008) были также выше, чем у пациентов без патологии углеводного обмена. При наличии ожирения отмечалась тенденция к более высокому содержанию нейтрофилов, по сравнению с больными, имевшими нормальный

Таблица 3. Лейкоциты и гематологические индексы у больных ИБС  
Table 3. Leukocytes and hematological indices in patients with CAD

Показатель	ИБС (среднее ± СО)	Без ИБС (среднее ± СО)	p
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	6,1±1,5	5,4±1,5	0,02
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л	3,8±1,3	3,5±1,4	0,1
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1,6±0,5	1,5±0,5	0,06
Моноциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,5±0,2	0,3±0,2	0,002
Нейтрофильно-моноцитарное отношение	12,4±13,4	20,8±22	0,04
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение	2,6±1,1	2,7±1,4	0,5
Лимфоцитарно-моноцитарное отношение	5,2±5,9	7,1±5,6	0,005
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	212±60	243±78	0,02
Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение	139±54	185±87	0,001
СИВИ	554±345	762±616	0,02

Рис. 1. Лейкоцитарные индексы у больных ХСН.  
Fig. 1. Leukocyte indices in patients with CHF.

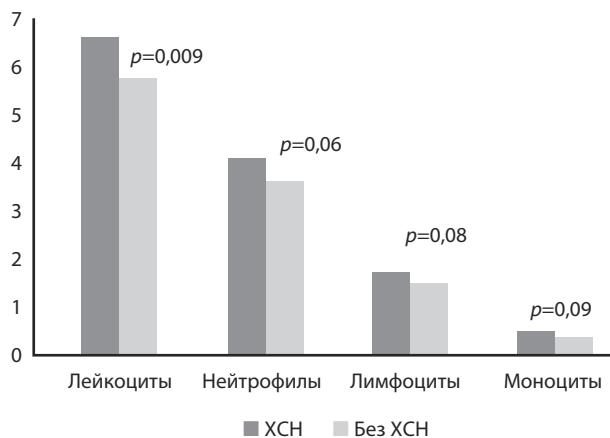


Рис. 2. Лейкоциты у больных с повышенным уровнем ИЛ-6.  
Fig. 2. Leukocytes in patients with elevated levels of interleukin-6.

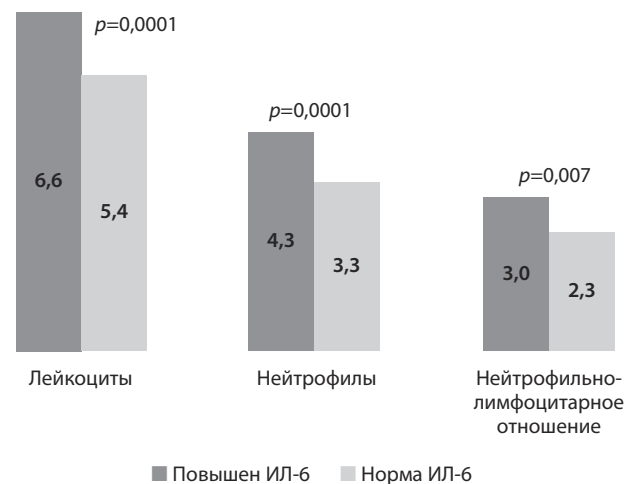


Таблица 4. Корреляции между различными видами лейкоцитов и другими параметрами  
Table 4. Correlations between various types of leukocytes and other parameters

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Лейкоциты и ИЛ-6	0,4	<0,0001
Лейкоциты и глюкоза	0,27	0,003
Нейтрофилы и ИЛ-6	0,4	<0,0001
Нейтрофилы и индекс массы тела	0,2	0,02
Нейтрофилы и глюкоза	0,33	<0,0001
Нейтрофилы и холестерин ЛПВП	-0,3	0,03
Нейтрофилы и шкала IADL	-0,24	0,007
Лимфоциты и ФНО-α	0,42	0,003
Лимфоциты и индекс Бартел	0,26	0,004
Моноциты и ИЛ-6	0,27	0,003
Моноциты и СОЭ	0,26	0,004

Примечание. ЛПВП – липопротеины высокой плотности, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

индекс массы тела (4,0±1,3 и 3,6±1,3×10<sup>9</sup>/л; p=0,09); других значимых различий не обнаружено.

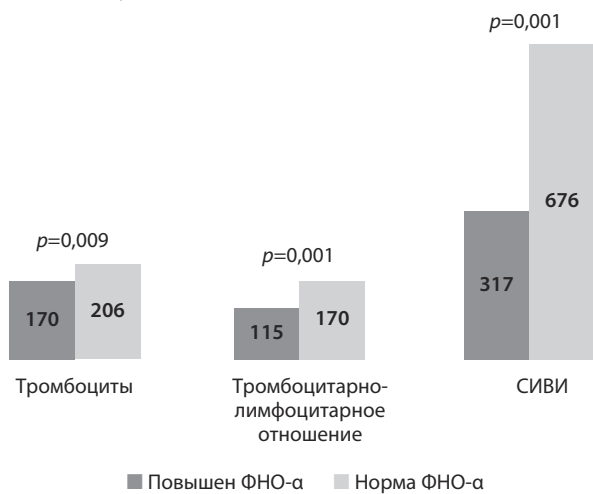
В группе пациентов с повышенным уровнем ИЛ-6 зарегистрированы более высокие показатели лейкоцитов, нейтрофилов, нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (рис. 2), а также СИВИ (590 и 396 соответственно; p=0,03), чем у больных с нормальной концентрацией этого провоспалительного цитокина.

В табл. 4 представлены взаимосвязи между различными видами лейкоцитов и другими клиническими и лабораторными параметрами.

При анализе различных взаимосвязей между содержанием тромбоцитов и другими параметрами обнаружено следующее. Установлена достоверная прямая корреляция с концентрацией ИЛ-6 (r=0,27; p=0,02) и СОЭ (r=0,19; p=0,03), и обратная – с уровнем ФНО-α (r=-0,29; p=0,04) и гемоглобина (r=-0,18; p=0,04). Наряду с этим выявлена прямая корреляция между содержанием тромбоцитов и риском падений, оцененным по шкале Морсе (r=0,28; p=0,02), а также обратная корреляция с минеральной плотностью костной ткани в проксимальном отделе бедра (r=-0,25; p=0,01). Зарегистрирована также обратная взаимосвязь между тромбоци-



**Рис. 3. Тромбоциты и лейкоцитарные индексы у больных с повышенным уровнем ФНО-α.**  
 Fig. 3. Platelets and leukocyte indices in patients with elevated levels of tumor necrosis factor alpha.



тарно-лимфоцитарным отношением и показателями минеральной плотности костной ткани в проксимальных отделах бедренных костей ( $r=-0,2$ ;  $p=0,03$ ). Содержание тромбоцитов и гематологические индексы у больных с повышенным уровнем ФНО-α представлены на рис. 3.

Корреляционные взаимосвязи между различными гематологическими индексами и показателями воспаления приведены в табл. 5.

Взаимоотношения между различными гематологическими показателями и функциональной активностью больных представлены в табл. 6.

### Обсуждение

Согласно доступным данным медицинской литературы, наше исследование представляет собой одно из немногочисленных исследований различных гематологических индексов у больных старческого возраста и долгожителей с соматической патологией. Работ по изучению взаимосвязей между гематологическими индексами и различными возраст-ассоциированными патологическими состояниями у долгожителей и больных старческого возраста с ИБС, а также исследований, посвященных оценке их роли в качестве маркеров субклинического воспаления, ассоциированного со старением, нам найти не удалось.

Полученные нами результаты свидетельствуют о различных взаимосвязях между гематологическими индексами и многогранной патологией у лиц старческого возраста и долгожителей. Так, в нашем исследовании у больных ИБС отмечено повышение содержания лейкоцитов и моноцитов, по сравнению с группой контроля. Известно, что повышенное число лейкоцитов связано с худшим прогнозом как у пациентов со стабильной ИБС, так и при острых коронарных синдромах (ОКС) [7]. Лейкоциты могут способствовать нарушениям реологических свойств крови за счет адгезии, агрегации и рекрутирования тромбоцитов, что приводит к тромбозу коронарных артерий и развитию ОКС. Наряду с этим лейкоциты посредством высвобождения активных форм кислорода, протеаз, интерлейкинов и миелопероксидазы могут приводить к окислительному и протеолитическому повреждению миокарда [7].

Среди наших больных ИБС зарегистрирован более высокий уровень моноцитов, по сравнению с контроль-

**Таблица 5. Корреляции между гематологическими индексами и маркерами воспаления**  
 Table 5. Correlations between hematological indices and markers of inflammation

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение и ИЛ-6	0,26	0,003
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение и ФНО-α	-0,3	0,03
Нейтрофильно-моноцитарное отношение и СОЭ	-0,21	0,02
Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение и ИЛ-6	0,18	0,04
Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение и СОЭ	0,2	0,02
Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение и ФНО-α	-0,43	0,002
Лимфоцитарно-моноцитарное отношение и СОЭ	-0,22	0,01
СИВИ и ИЛ-6	0,24	0,006
СИВИ и ФНО-α	-0,36	0,001

**Таблица 6. Корреляции между гематологическими показателями и функциональной активностью**  
 Table 6. Correlations between hematological parameters and functional activity

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение и индекс Бартел	-0,35	<0,001
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение и шкала IADL	-0,34	<0,001
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение и шкала падений Морсе	0,38	0,001
Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение и индекс Бартел	-0,2	0,02
Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение и шкала IADL	-0,21	0,01
Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение и шкала падений Морсе	0,43	<0,001
СИВИ и индекс Бартел	-0,26	0,003
СИВИ и шкала IADL	-0,3	0,001
СИВИ и шкала падений Морсе	0,49	<0,001

ной группой. Хорошо известно, что врожденная иммунная система играет важную роль в инициации и прогрессировании атеросклероза, при этом ключевыми участниками этого процесса являются моноциты и макрофаги [8]. При атеросклерозе моноциты играют важную роль и в процессе образования атеросклеротических бляшек, и во время острой воспалительной фазы, следующей за разрывом атеросклеротической бляшки и тромбообразованием при ОКС, а также после ОКС, когда они способствуют накоплению миофибробластов, ангиогенезу, заживлению и ремоделированию миокарда [8].

В российском исследовании с участием 230 больных стабильной ИБС в среднем возрасте 77 лет было установлено, что повышение моноцитарно-лимфоцитарного отношения сопровождается более высоким риском развития ХСН и кардиосклероза [9]. В нашей же работе зарегистрированы корреляции между числом моноцитов и такими эхокардиографическими параметрами, как фракция выброса левого желудочка и диаметр правого желудочка.

При наличии ХСН в нашей группе больных выявлено более высокое содержание лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов. Хорошо известно, что клетки, участвующие в воспалительных реакциях, могут вызывать апоптоз кардиомиоцитов, гипертрофию и фиброз миокарда, что в конечном итоге ведет к патологическому ремоделированию миокарда с развитием сердечной недостаточности [10]. При изучении прогностической значимости гематологических индексов у 1923 пациентов с сердечной недостаточностью в среднем возрасте 76 лет все гематологические показатели, кроме общего числа лейкоцитов, явились независимым фактором риска летального исхода у больных, госпитализированных по поводу острой сердечной недостаточности, особенно со сниженной систолической функцией левого желудочка [11]. В американском когортном исследовании больных ХСН с сохраненной фракцией выброса у пациентов с числом лейкоцитов  $>7,1 \times 10^9/\text{л}$  риск сердечно-сосудистой смертности, госпитализации по поводу сердечной недостаточности и нефатального инфаркта миокарда был на 36% выше, чем у пациентов с меньшим содержанием лейкоцитов [12]. В данной работе как более высокое число лейкоцитов (нейтрофилов, лимфоцитов), так и повышенное количество тромбоцитов были связаны с неблагоприятными исходами [12]. Еще в одном исследовании с участием 7680 больных сахарным диабетом и ИБС, госпитализированных по поводу сердечной недостаточности, более высокое содержание лейкоцитов ( $\geq 7,7 \times 10^9/\text{л}$ ) было предиктором госпитализации по поводу ХСН, смерти от всех причин и развития острого инфаркта миокарда [13].

В исследовании с участием 1299 больных ХСН в среднем возрасте 72 года нейтрофильно-моноцитарное, моноцитарно-лимфоцитарное и тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение явились независимыми предикторами летального исхода, а моноцитарно-лимфоцитарное отношение было самым сильным предиктором гос-

питальной смертности и более длительных сроков госпитализации [14]. В крупном проспективном исследовании с участием практически здоровых 7195 мужчин и 8816 женщин в возрасте 39–79 лет частота возникновения сердечной недостаточности у мужчин увеличивалась по мере повышения общего числа лейкоцитов, при этом риск сердечной недостаточности увеличивался при повышении числа гранулоцитов и, напротив, снижался при увеличении числа моноцитов [15].

В нашем исследовании среднее содержание лейкоцитов, нейтрофилов и нейтрофильно-лимфоцитарное отношение было выше у больных сахарным диабетом 2-го типа, чем у пациентов без патологии углеводного обмена. Аналогично нашим данным, в других исследованиях также обнаружено, что число лейкоцитов у пациентов с сахарным диабетом выше, чем в контрольных группах, а вероятность возникновения диабета в ходе наблюдения существенно повышается у лиц с высоким содержанием лейкоцитов [16–19]. В ранее проведенных исследованиях установлено, что определенную роль во взаимосвязи между лейкоцитами и сахарным диабетом играет ожирение [16, 17]. В нашей же работе у больных с ожирением выявлена лишь тенденция к более высокому содержанию нейтрофилов, других взаимосвязей с гематологическими показателями не обнаружено. В исследовании с участием 827 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, нарушенной толерантностью к глюкозе и без нарушений углеводного обмена число лейкоцитов, нейтрофилов и нейтрофильно-лимфоцитарное отношение были выше в группе сахарного диабета и эти показатели напрямую были взаимосвязаны с уровнем гликированного гемоглобина [20].

В группе обследованных нами больных выявлена значимая взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 и общим содержанием лейкоцитов, а также содержанием нейтрофилов и нейтрофильно-лимфоцитарным отношением. Как в нашей работе, так и в исследовании Women's Health and Aging Study I с участием 619 пожилых женщин отмечена значимая корреляция между уровнем ИЛ-6, с одной стороны, и общим содержанием лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов – с другой. Авторы этого исследования полагают, что общее содержание лейкоцитов и содержание их отдельных субпопуляций вносят немаловажный вклад в повышение концентрации ИЛ-6 в крови [21]. В экспериментальных исследованиях *in vitro* установлено, что различные субпопуляции лейкоцитов способны продуцировать ИЛ-6, а этот цитокин участвует в рекрутировании нейтрофилов в очаг повреждения [21].

В ходе проведения настоящего исследования обнаружена прямая взаимосвязь между содержанием тромбоцитов, а также тромбоцитарно-лимфоцитарным отношением и значениями шкалы падений Морсе, наряду с обратной корреляцией между тромбоцитарно-лимфоцитарным отношением и функциональными способностями больных, оцененными с помощью индекса Бартел и шкалы IADL. В относительно недавнем иранском исследовании число тромбоцитов и тромбоцитарно-

лейкоцитарное отношение были выше у больных с тяжелой саркопенией, вместе с тем в отношении числа лейкоцитов никакой взаимосвязи установлено не было [22]. Однако в нашей работе зарегистрирована обратная корреляция между нейтрофильно-лимфоцитарным отношением и функциональными способностями больных, оцененными с помощью индекса Бартел и шкалы IADL, а также прямая корреляция с риском падений по шкале Морсе. Наряду с этим в нашем исследовании обнаружена прямая корреляция СИВИ с показателями шкалы падений и обратная – с показателями базовой и инструментальной функциональной активности больных. В китайском исследовании с участием 4224 человек среднего и пожилого возраста выявлена высоко достоверная взаимосвязь между выраженностью саркопении и нейтрофильно-лимфоцитарным, тромбоцитарно-лимфоцитарным отношениями, а также СИВИ [23].

Как известно, тромбоциты наряду с участием в гемостазе способствуют субклиническому воспалению и окислительному стрессу, а их активность увеличивается при различных воспалительных состояниях [22, 24]. Это положение нашло подтверждение и в нашем исследовании, в котором была обнаружена достоверная прямая взаимосвязь между тромбоцитами и таким ключевым провоспалительным цитокином, как ИЛ-6, а также СОЭ. В предыдущих исследованиях изучалась целесообразность анализа числа лейкоцитов и тромбоцитов в качестве возможных маркеров саркопении [25,26]. В некоторых работах была продемонстрирована значимая связь между повышенным числом тромбоцитов и выраженностью саркопении, в то время как в других подобной ассоциации установлено не было [22]. В исследовании Guan L. и соавт. обнаружено, что содержание нейтрофилов и нейтрофильно-лимфоцитарное от-

ношение было выше у больных со старческой астенией, а число лейкоцитов, нейтрофилов и нейтрофильно-лимфоцитарное отношение достоверно коррелировало с выраженностью астении [27].

В нашем исследовании обнаружена обратная взаимосвязь между числом тромбоцитов и тромбоцитарно-лимфоцитарным отношением с одной стороны и показателями минеральной плотности костной ткани в проксимальных отделах бедра – с другой. Одним из возможных объяснений обратной взаимосвязи между тромбоцитами и минеральной плотностью костной ткани может быть наличие субклинического воспаления, в котором тромбоциты принимают активное участие, а роль воспаления в развитии остеопороза общеизвестна [22, 24]. Наряду с этим, в экспериментальных исследованиях было показано, что тромбоциты могут стимулировать остеокластогенез посредством механизмов, связанных с простагландинами и лигандом ядерного фактора транскрипции (RANKL) [28].

## Заключение

Результаты настоящего исследования позволяют говорить о том, что различные гематологические индексы могут быть использованы в качестве маркеров субклинического воспаления у больных ИБС старческого возраста и долгожителей. К достоинствам этих маркеров можно отнести их простоту, доступность и низкую стоимость определения. Целесообразно дальнейшее изучение роли лейкоцитов и других гематологических показателей в старении и прогрессировании ассоциированных с возрастом заболеваний.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература / References

- Herrero-Cervera A, Soehnlein O, Kenne E. Neutrophils in chronic inflammatory diseases. *Cell Mol Immunol* 2022; 19: 177–91. DOI: 10.1038/s41423-021-00832-3
- Franceschi C, Garagnani P, Vitale G, Capri M, Salvioli S. Inflammaging and 'Garb-aging. *Trends Endocrinol Metab* 2017; 28: 199–212.
- Chmielewski PP, Strzelec B. Elevated leukocyte count as a harbinger of systemic inflammation, disease progression, and poor prognosis: a review. *Folia Morphol* 2018; 77 (2): 171–78.
- Nilsson G., Hedberg P., Öhrvik J. White Blood Cell Count in Elderly Is Clinically Useful in Predicting Long-Term Survival. *J Aging Research* 2014; 475093. DOI: 10.1155/2014/475093
- Zhao J, Lv H, Yin D et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Long-Term Outcomes in Patients with Three-Vessel Coronary Disease After Revascularization: Results from a Large Cohort of 3561 Patients. *J Inflamm Res* 2022; 15: 5283–92. DOI: 10.2147/JIR.S385990
- Li C, Tian W, Zhao F et al. Systemic immune-inflammation index, SII, for prognosis of elderly patients with newly diagnosed tumors. *Oncotarget* 2018; 9 (82): 35293–9. DOI: 10.18632/oncotarget.24293
- Kounis NG, Soufras GD, Tsigkas G, Hahalis G. White Blood Cell Counts, Leukocyte Ratios, and Eosinophils as Inflammatory Markers in Patients With Coronary Artery Disease. *Clin Applied Thrombosis/Hemostasis* 2015; 21 (2): 139–43. DOI: 10.1177/1076029614531449
- Ghaffar A, Griffiths HR, Devitt A et al. Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: where are we now? *J Am Coll Cardiol* 2013; 22; 62 (17): 1541–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.043
- Sverdel AA, Tav ZM. Leukocyte indices in elderly group of patients with a stable coronary artery disease. *FORCIPE* 2021; 4 (Suppl.): 392.
- Sadeghi MT, Esgandarian I, Nouri-Vaskeh M et al. Role of circulatory leukocyte based indices in short-term mortality of patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Med Pharm Rep* 2020; 93 (4): 351–6. DOI: 10.15386/mpr-1644
- Huang WM, Cheng HM, Huang CJ et al. Hemographic indices are associated with mortality in acute heart failure. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 17828. DOI: 10.1038/s41598-017-17754-8
- Bajaj NS, Kalra R, Gupta K et al. Leucocyte count predicts cardiovascular risk in heart failure with preserved ejection fraction: insights from TOPCAT Americas. *ESC Heart Fail* 2020; 7 (4): 1676–87. DOI: 10.1002/ehf2.12724
- Kawabe A, Yasu T, Morimoto T et al. WBC count predicts heart failure in diabetes and coronary artery disease patients: a retrospective cohort study. *ESC Heart Fail* 2021; 8 (5): 3748–59. DOI: 10.1002/ehf2.13513
- Delcea C, Buzea CA, Vijan A et al. Comparative role of hematological indices for the assessment of in-hospital outcome of heart failure patients. *Scand Cardiovasc J* 2021; 55 (4): 227–36. DOI: 10.1080/14017431.2021.1900595
- Pfister R, Sharp SJ, Luben R et al. Differential white blood cell count and incident heart failure in men and women in the EPIC-Norfolk study. *Eur Heart J* 2012; 33 (4): 523–30. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr457
- Kheradmand M, Ranjbaran H, Alizadeh-Navaei R et al. Association between White Blood Cells Count and Diabetes Mellitus in Tabari Co-

- hort Study: A Case-Control Study. *Int J Prev Med* 2021; 12: 121. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM\_336\_19
17. Zhang SS, Yang XJ, Ma QH et al. Leukocyte related parameters in older adults with metabolically healthy and unhealthy overweight or obesity. *Sci Rep* 2021; 11: 4652. DOI: 10.1038/s41598-021-84367-7
  18. Kashima S, Inoue K, Matsumoto M, Akimoto K. White Blood Cell Count and C-Reactive Protein Independently Predicted Incident Diabetes: Yuport Medical Checkup Center Study. *Endocr Res* 2019; 44 (4): 127–37. DOI: 10.1080/07435800.2019.1589494
  19. Ford ES. Leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and diabetes incidence in a national sample of US adults. *Am J Epidemiol* 2002; 155 (1): 57–64. DOI: 10.1093/aje/155.1.57
  20. Klisic A, Scepanovic A, Kotur-Stevuljevic J, Ninic A. Novel leukocyte and thrombocyte indexes in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022; 26 (8): 2775–81. DOI: 10.26355/eurrev\_202204\_28607
  21. Leng S, Xue QL, Huang Y et al. Total and differential white blood cell counts and their associations with circulating interleukin-6 levels in community-dwelling older women. *J Gerontology, Series A Biological Sciences and Medical Sciences* 2005; 60 (2): 153–7.
  22. Gholizade M, Farhadi A, Marzban M et al. Association between platelet, white blood cell count, platelet to white blood cell ratio and sarcopenia in community-dwelling older adults: focus on Bushehr Elderly Health (BEH) program. *BMC Geriatr* 2022; 22: 300. DOI: 10.1186/s12877-022-02954-3
  23. 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). *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2021; 92: 104262. DOI: 10.1016/j.archger.2020.104262
  24. Yazici S, Yazici M, Erer B et al. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets* 2010; 21 (2): 122–5.
  25. Chung T-H, Shim J-Y, Lee Y-J. Association between leukocyte count and sarcopenia in postmenopausal women: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Maturitas* 2016; 84: 89–93.
  26. Park W-J, Jung D-H, Lee J-W et al. Association of platelet count with sarcopenic obesity in postmenopausal women: A nationwide population-based study. *Clinica Chimica Acta* 2018; 477: 113–8.
  27. Guan L, Liu Q, Yao Y et al. Do neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio associate with frailty in elderly inpatient with comorbidity? *Experimental Gerontology* 2022; 169: 111955. DOI: 10.1016/j.exger.2022.111955
  28. Maitz P, Kandler B, Fischer MB et al. Activated platelets retain their potential to induce osteoclast-like cell formation in murine bone marrow cultures. *Platelets* 2006; 17 (7): 477–83. DOI: 10.1080/09537100600759105

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Тополянская Светлана Викторовна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), ГБУЗ «ГВБ №3». E-mail: sshekshina@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-4131-8432  
**Svetlana V. Topolyanskaya** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), War Veterans Hospital №3. E-mail: sshekshina@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-4131-8432

**Елисева Татьяна Алексеевна** – врач гериатрического отд-ния №6, ГБУЗ «ГВБ №3». E-mail: eliseet@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6921-0589

**Tatyana A. Eliseeva** – Geriatrician, War Veterans Hospital №3. E-mail: eliseet@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6921-0589

**Турна Ольга Игоревна** – врач гериатрического отд-ния №6, ГБУЗ «ГВБ №3». E-mail: olga1414@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2933-7550  
 Olga I. Turna – Geriatrician, War Veterans Hospital №3. E-mail: olga1414@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2933-7550

**Вакуленко Ольга Николаевна** – зав. гериатрическим отд-нием №6, ГБУЗ «ГВБ №3». E-mail: onv.62@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4139-5075  
**Olga N. Vakulenko** – Head of the Geriatrics Department №6, War Veterans Hospital №3. E-mail: onv.62@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4139-5075

**Бубман Леонид Игоревич** – зав. хирургическим отд-нием №7, ГБУЗ «ГВБ №3». E-mail: bubmanleo@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4195-3188

**Leonid I. Bubman** – Head of the Department of Surgery №7, War Veterans Hospital №3. E-mail: bubmanleo@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4195-3188

**Романова Маргарита Анатольевна** – зав. гериатрическим отд-нием №13, ГБУЗ «ГВБ №3». E-mail: mur1-3@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5351-1996

**Margarita A. Romanova** – Head of the Geriatrics Department №13, War Veterans Hospital №3. E-mail: mur1-3@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5351-1996

**Лыткина Каринэ Арнольдовна** – канд. мед. наук, зам. глав. врача по терапии, ГБУЗ «ГВБ №3». E-mail: lytkina.k@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9647-7492

**Karine A. Lytkina** – Cand. Sci. (Med.), War Veterans Hospital №3. E-mail: lytkina.k@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9647-7492

**Мелкоян Георгий Геннадьевич** – д-р мед. наук, проф., глав. врач, ГБУЗ «ГВБ №3». E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-4021-5044

**Georgiy G. Melkonyan** – D. Sci. (Med.), Prof., Chief Doctor, War Veterans Hospital №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.rachina@antibiotic.ru; ORCID: 0000-0002-3329-7846

**Svetlana A. Rachina** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svetlana.rachina@antibiotic.ru; ORCID: 0000-0002-3329-7846

**Дворецкий Леонид Иванович** – д-р мед. наук, 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

**Leonid I. Dvoretzky** – D. Sci. (Med.), Full Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.12.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2022