

ТРОМБОЦИТЫ И ТРОМБОЦИТАРНО/ЛИМФОЦИТАРНОЕ СООТНОШЕНИЕ, КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ИСХОДА РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

PLATELETS AND PLATELET/ LYMPHOCYTE RATIO AS DIAGNOSTIC AND PREDICTION CRITERIA OF REVASCUARIZATION OUTCOMES IN CRITICAL LIMB ISCHEMIA PATIENTS

**E. Drozzhin
I. Katelnitskiy
A. Zorkin
K. Mazaishvili**

Summary. The possibility of using the quantity, some morphological parameters of peripheral blood platelets and platelet/lymphocyte ratio (TLK — coefficient) in the diagnosis and prognosis of the outcome of revascularization interventions in patients with critical limb ischemia is considered. In patients with critical ischemia, in comparison with patients with obliterating diseases of peripheral arteries without signs of critical ischemia, TLK and platelet-form factor (PDW) were statistically significantly higher. An unfavorable prognosis of arterial revascularization in critical ischemia is associated with an increase in the TLC score of more than $360 \times 10^9/L$ and lymphopenia.

Keywords: critical limb ischemia, obliterating diseases of lower limbs, diagnosis of critical ischemia, prognosis of arterial revascularization outcome, platelets, platelet/lymphocyte ratio.

Дрожжин Евгений Васильевич

*Д.м.н., профессор, БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский
государственный университет»
fxsurgu@yandex.ru*

Кательницкий Иван Иванович

*Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский
государственный медицинский университет»
Минздрава России
rostgmukhb1@yandex.ru*

Зорькин Алексей Александрович

*К.м.н., доцент, БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский
государственный университет» az_99@mail.ru*

Мазайшвили Константин Витальевич

*Д.м.н., доцент, БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский
государственный университет»
fxsurgu@yandex.ru*

Аннотация. В статье рассмотрен вопрос возможности использования количества, некоторых морфологических показателей тромбоцитов периферической крови и тромбоцитарно/лимфоцитарного соотношения (ТЛК — коэффициент) в диагностике и прогнозе исхода реваскуляризирующих вмешательств у больных с критической ишемией нижних конечностей. У больных с критической ишемией в сравнении с больными облитерирующими заболеваниями периферических артерий без признаков критической ишемии ТЛК и форм-фактор тромбоцитов (PDW) были статистически значимо выше. Неблагоприятный прогноз артериальной реваскуляризации при критической ишемии ассоциируется с повышением показателя ТЛК более $360 \times 10^9/л$ и лимфопенией.

Ключевые слова: критическая ишемия нижних конечностей, облитерирующие заболевания нижних конечностей, диагностика критической ишемии, прогноз исхода артериальной реваскуляризации, тромбоциты, тромбоцитарно/лимфоцитарное соотношение.

Лечение больных с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ОЗАНК) с признаками критической ишемии (КИ) до настоящего времени остается нерешенной проблемой. Для этой категории пациентов характерны стабильно высокая частота неудавшихся сосудистых реваскуляризаций, ампутаций и летальности, связанной прежде всего с мультифокальным поражением сосудистой системы. Новые случаи КИ регистрируются с частотой около 500–1000 в год/1 млн. населения. Частота патологии

в развитых странах имеет тенденцию к росту, что связано в основном со старением населения и увеличением частоты распространения сахарного диабета в популяции. У больных с КИ имеется крайне высокий риск высокой ампутации, сердечно-сосудистых заболеваний и летальности от них, а также существенное снижение качества жизни. При отсутствии лечения в течение года 25–45% пациентов с критической ишемией подвергаются высоким ампутациям конечностей, а риск летального исхода в этот период времени оценивается примерно

в 25% [1,2]. Для указанной категории больных крайне высок риск неблагоприятных сосудистых событий, при этом существующие на настоящем этапе развития медицины методы диагностики и лечения не позволяют надеяться на кардинальное изменение ситуации [3].

Идентификация и внедрение прогностических показателей выгодны клиницисту, так как они позволяют оптимизировать хирургическую тактику и акцентировать ее на использовании менее инвазивных методов лечения, например на эндоваскулярных вмешательствах [4]. Диагностические методы, позволяющие поставить диагноз КИ конечности и прогнозировать исход течения заболевания и успех выбранной тактики лечения, требуют дальнейшего совершенствования, так как имеющиеся в арсенале врача диагностические тесты не в полной мере удовлетворяют упомянутым требованиям. В связи с этим не вызывает сомнений необходимость поиска новых диагностических и прогностических критериев при ОЗАНК в стадии КИ.

Атеросклероз относится к категории системных патологических процессов, которые протекают с нарушением всех видов обмена веществ. Доказана патогенетическая роль в развитии и прогрессировании как самого атеросклероза, так и основных его осложнений ферментных систем, прежде всего системы свертывания-противосвертывания-фибринолиза. Наиболее отчетливо это проявляется при наличии критической ишемии конечности [5]. КИ сопровождается развитием чаще субклинически протекающего, реже клинически значимого ДВС-синдрома. Лабораторно указанные процессы проявляются дискоагуляцией, нарастанием концентраций Д-димеров и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) [6]. Патогенез облитерирующих заболеваний артерий в целом и ОЗАНК в частности во многом определяется многообразными медиаторными взаимодействиями и системным эндотелиозом. Важную роль в развитии атеросклероза и его осложнений играют лейкоциты и их клеточные взаимодействия. Предполагается, что в основе патофизиологии облитерирующих заболеваний периферических артерий лежат механизмы активного воспалительного ответа с участием различных пулов клеток лейкоцитарного ряда, прежде всего нейтрофилов. Реализация воспалительных процессов проходит с высвобождением метаболитов арахидоновой кислоты, факторов агрегации тромбоцитов, свободных радикалов, протеолитических ферментов, таких как миелопероксидаза, эластаза, фосфатазы. Подобные медиаторные взаимодействия сопровождаются нейтрофилией и кортизол-индуцированной лимфопенией [7].

Хорошо известно о вовлечении тромбоцитов в системные патологические процессы, такие как системная воспалительная реакция, сепсис, ДВС-синдром, травма

и т.п. [8,9,10] Действительно, реакция сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза является важным патогенетическим фактором в развитии и прогрессировании коагулопатии потребления и повреждения эндотелия. Это сопровождается изменениями абсолютного количества, концентраций и соотношений циркулирующего и тканевого пулов различных иммунокомпетентных клеток, изменением абсолютного количества, концентрации и форм-фактора циркулирующих тромбоцитов. Прогностическая роль интегральных показателей периферической крови, таких как нейтрофильно/лимфоцитарный коэффициент, тромбоцитарно/лимфоцитарный коэффициент установлена для различных заболеваний, прежде всего опухолей [11,12,13]. Исследование этих показателей относится к категории рутинных, имеет низкую стоимость и может быть выполнено в условиях типовой клиничко-диагностической лаборатории любого лечебно-профилактического учреждения, в связи с чем ряд авторов указывают на возможность их применения в качестве критериев диагностики и прогноза и при атеросклеротическом поражении сосудистого русла [14,15]. Исходя из вышеизложенного, для решения актуальных задач диагностики и прогноза у больных КИ может быть перспективным определение как параметров форменных элементов периферической крови лейкоцитарного ряда и тромбоцитов, так и интегральных показателей с их участием.

Цель исследования

Изучить диагностическую ценность определения количества тромбоцитов и их морфологии, а также лимфоцитов периферической крови с определением соотношения тромбоциты/лимфоциты (коэффициент ТЛК) у больных с синдромом КИ нижних конечностей при ОЗАНК, а также прогностическую значимость этих показателей в отношении сохранения конечности в ранние сроки после проведения ревазуляризирующих вмешательств.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 318 пациентов с ОЗАНК атеросклеротического генеза, находившихся на лечении в отделении сосудистой хирургии БУ «Сургутская городская клиническая больница» и в клинике госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный медицинский университет» Минздрава России в период 2009–2017 г.г., отвечавшие критериям включения. Исследование проводилось по единому протоколу. Наличие и основные топоморфологические характеристики ОЗАНК подтверждались методами традиционной ангиографии и мультиспиральной КТ-ангиографии. Гемодинамически значимые нарушения кровотока и степень их гемодинамической

Таблица 1. Некоторые показатели тромбоцитов и лимфоцитов у больных ОЗАНК

	Основная группа		Группа сравнения		p
	X	±m	X	±m	
Тромбоциты, x10 ⁹ /л	358	96	259	83	>0,05
MPV тромбоцитов, fL	7,7	2,5	4,9	1,9	>0,05
PDW тромбоцитов, %	22,9	8,4	11,8	4,1	<0,05
Лимфоциты, x10 ⁹ /л	1,2	0,4	2,4	0,3	>0,05
ТЛК	298	86	108	39	<0,05

значимости регистрировались методом УЗДГ с ЦДК. Степень ишемии конечности определялась на основе классификации А.В. Покровского-Фонтейна. Всем пациентам были проведены реваскуляризирующие сосудистые вмешательства на различных сегментах конечностей, в том числе многоэтажные сосудистые реконструкции. Некоторые из вмешательств были дополнены выполнением некрэктомии мягких тканей и «малых» ампутаций. Критериями исключения были наличие документированного иммунодефицита, факт применения цитостатиков и глюкокортикоидных лекарственных средств в течение 1 года перед госпитализацией, а также признаков активного неспецифического артериита, клинически значимая исходная врожденная или приобретенная коагулопатия, тяжелая патология печени с явлениями гиперспленизма. Кроме того, не включались в исследование пациенты, у которых попытка проведения реваскуляризации оказалась неудачной. Под неблагоприятным результатом артериальной реваскуляризации у больных с ОЗАНК и КИ понимали развитие до выписки из стационара полиорганной недостаточности (СПОН) с летальным исходом, прогрессирование ишемических проявлений с последующим выполнением вынужденной ранней высокой ампутации конечности. Пациентов разделили на две группы. В основную группу отнесли больных ОЗАНК с признаками КИ нижних конечностей (211 человек). В группу сравнения — больных ОЗАНК без признаков КИ (107 человек). Группы были сопоставимы по основным эпидемиологическим и клиническим пара-

метрам: полу, возрасту, причинам возникновения ОЗАНК, проявлениям сопутствующей патологии, объемам периперационной медикаментозной терапии и хирургического вмешательства. Количественное определение, основные морфологические показатели тромбоцитов (средний объем MPV, форм-фактор PDW) и лимфоцитов периферической крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе MEK-7222 (Nihon Kohden, Japan). Использовались режимы калибровки и обслуживания, стандартные реагенты, рекомендованные производителем. При отклонении полученных показателей в 2 и более раза от референтных значений количественное определение проводили с использованием традиционных ручных методов (подсчет тромбоцитов по Фонию). Рассчитывался коэффициент тромбоциты/лимфоциты (ТЛК). Исходные показатели сравнивали между группами (диагностическая значимость при КИ), а также показатели в раннем послеоперационном периоде через 1–3 суток после вмешательства (прогностическая значимость исхода артериальной реваскуляризации). Оценка проводилась методами вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 с учетом характера распределения показателей. При нормальном характере распределения для оценки значимости различий применяли t-критерий Стьюдента, при ненормальном распределении использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия показателей считали статистически значимыми при критическом уровне значимости (p) менее 0,05.

Результаты и их обсуждение

Результаты рассматриваемых лабораторных показателей, полученные при обследовании пациентов с ОЗАНК, представлены в таблице 1.

По рассматриваемым показателям тромбоцитов различия были статистически значимы только для показателя форм-фактора тромбоцитов, который был почти в 2 раза больше у больных с клиническими признаками КИ. Кроме того, для указанной категории пациентов были характерны повышение показателя ТЛК, $p < 0,05$ и лимфопения, хотя различия по последнему показателю между группами не были статистически значимы ($p = 0,059$).

Указанные выше показатели были рассмотрены с учетом непосредственного исхода проведенного реваскуляризирующего сосудистого вмешательства. Так, у больных с неблагоприятным исходом артериальной реваскуляризации уровень тромбоцитов составил $396 \pm 115 * 10^9/\text{л}$, уровень лимфоцитов составил $1,1 \pm 0,4 * 10^9/\text{л}$. В группе успешной артериальной реваскуляризации уровень тромбоцитов составил $278 \pm 94 * 10^9/\text{л}$, уровень лимфоцитов составил $2,4 \pm 0,6 * 10^9/\text{л}$. ТЛК в группе неблагоприятного исхода реваскуляризации составил 360 ± 167 , в группе благоприятного исхода — 116 ± 35 . Отмечены статистически значимые различия между группами с неблагоприятным и благоприятным исходом реваскуляризации по величине ТЛК ($p < 0,02$) и абсолютному количеству лимфоцитов ($p < 0,05$).

У пациентов с ОЗАНК в мы не выявили статистически значимых различий в тромбоцитарных показателях между группами, имевшими клинические проявления КИ и без них, кроме показателя PDW (форм-фактор тромбоцитов), который в основной группе оказался существенно больше. Это является признаком прогрессирования анизоцитоза тромбоцитов соответственно степени увеличения проявлений КИ конечности. Отсутствие статистически значимых различий по другим исследуемым параметрам может объясняться существенными колебаниями результатов подсчета тромбоцитов и лимфоцитов, не отвечающими принципам нормального распределения. С учетом последних данных, это может иметь самостоятельное значение в развитии неблагоприятных исходов артериальной реваскуляризации у больных с КИ, т.к. прогрессирующий анизоцитоз тромбоцитов можно рассматривать с позиций начальных проявлений их апоптоза, протекающего с высвобождением тромбоцитарных микрочастиц (ТМ), ключевой особенностью которых является прокоагулянтная активность. Повышенный уровень ТЛК может сопровождать повышенное прокоагулянтное действие ТМ, приводя к активации системы гемостаза и развитию тромботических осложнений как в зоне

реваскуляризации, так и за ее пределами [16]. В группе больных с КИ соотношение тромбоциты/лимфоциты оказалось статистически значимо более высоким, чем аналогичный показатель в группе сравнения, когда ОЗАНК не имели клинических проявлений КИ, что не противоречит имеющимся литературным данным [14,15,16]. Так, в работе Tasoglu I., et al., 2014[14] было установлено, что оптимальным для стратификации риска летального исхода является уровень $\text{ТЛК} \geq 160$. Превышение этого показателя сопровождалось средней длительностью сохранения конечности 22 месяца, в то время как меньшие его значения ассоциировались с продолжительностью сохранения конечности более 60 месяцев. Gary T., et al., 2013[16] сообщают, что показатель $\text{ТЛК} > 150$ у больных ОЗАНК оказался диагностически аналогичным нейтрофильно/лимфоцитарному коэффициенту и ассоциировался с увеличением риска КИ в 1,9 раза. В группе с $\text{ТЛК} > 150$ частота КИ составила 45,9%, при меньших показателях — 22%, $p < 0,001$. Было установлено, что в группе с высокими показателями ТЛК чаще встречались не только КИ, но и другие серьезные атеросклеротические поражения, в том числе сосудистые катастрофы в коронарном и церебральном бассейнах. Так в группе с $\text{ТЛК} > 150$ частота острого инфаркта миокарда составила 5,7% против 3,5% при меньших показателях, $p < 0,02$. Даже такая патология, как застойная сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий, были более распространены в группе с $\text{ТЛК} > 150$. Это позволяет характеризовать данный показатель, как прогностический маркер исхода от сосудистых катастроф у пациентов с ОЗАНК и КИ. В этом же исследовании продемонстрировано, что при более агрессивном течении атеросклеротического процесса регистрируется увеличение количества тромбоцитов, а медиана ТЛК была значительно выше у пациентов с изъязвлениями по сравнению с теми, у кого не было кожных дефектов.

Надо отметить, что как при КИ в целом, так и при негативном прогнозе артериальной реваскуляризации мы получили более существенное повышение значения ТЛК. Вероятно, это связано с дизайном нашего исследования, не предусматривающего оценку исхода реваскуляризации в отдаленном послеоперационном периоде и выбором конечных точек, куда мы включали не только неблагоприятные исходы в результате конкурирующих сосудистых поражений, но и прогрессирование КИ с развитием гангрены конечности в ранние сроки послеоперационного периода. Пациенты с неблагоприятным исходом сосудистой реваскуляризации имели максимально высокие, более 360 значения соотношения тромбоциты/лимфоциты (коэффициент ТЛК), что мы связываем с возникновением и прогрессированием СПОН, тромбоцитозом, лейкопенией, а значит, этот интегральный показатель может выступать

в качестве вспомогательного критерия неблагоприятного прогноза выполненного вмешательства и течения заболевания.

Выводы

При ОЗАНК соотношение тромбоциты/лимфоциты (коэффициент ТЛК) можно использовать, как вспомогательный лабораторный тест, подтверждающий наличие КИ нижних конечностей.

Развитие КИ сопровождается развитием анизоцитоза тромбоцитов, что лабораторно проявляется статистиче-

ски значимым увеличением показателя PDW(форм-фактора) тромбоцитов, по сравнению с больными ОЗАНК без клинических проявлений КИ.

Неблагоприятный прогноз артериальной ревазуляризации предполагается при лимфопении и повышении соотношения тромбоциты/лимфоциты (коэффициент ТЛК) более 360.

Полученные данные у больных ОЗАНК с признаками КИ могут быть полезными для их использования при диагностике и прогнозировании результатов ревазуляризации сосудистого русла.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mangiafico R. A., Mangiafico M. Medical treatment of critical limb ischemia: current state and future directions. //Curr.Vasc. Pharmacol. 2011. Vol.9(6). P. 658–676.
2. Nehler M. R., Duval S., Diao L., Annex B. H., Hiatt W. R., Rogers K., et al. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population. // J. Vasc. Surg. 2014. Vol.60. P. 686–695.
3. Miyahara T., Suhara M., Nemoto Y., Shirasu T., Haga M., Mochizuki Y., et al. Long-term results of treatment for critical limb ischemia. //Ann. Vasc. Dis. 2015. Vol.8. P. 192–197.
4. Chan C., Puckridge P., Ullah S., Delaney C., Spark J. I. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker of outcome in infrapopliteal percutaneous interventions for critical limb ischemia. //J. Vasc. Surg. 2014. Vol.60(3). P. 661–668.
5. Krishna S. M., Moxon J. V., Golledge J. A review of the pathophysiology and potential biomarkers for peripheral artery disease. //Int. J. Mol. Sci. 2015. Vol.16. P. 11294–11322.
6. Cassar K., Bachoo P., Ford I., Greaves M., Britten J. Markers of coagulation activation, endothelial stimulation and inflammation in patients with peripheral arterial disease. //Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2005 Feb. Vol.29(2). P. 171–176.
7. Erturk M., Cakmak H. A., Surgit O., Celik O., Aksu H. U., Akgul O., Gurdogan M., Bulut U., Ozalp B., Akbay E., Yildirim A. Predictive value of elevated neutrophil to lymphocyte ratio for long-term cardiovascular mortality in peripheral arterial occlusive disease. //J. Cardiol. 2014. Vol.64(5). P. 371–376.
8. Members of American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. //Crit. Care Med. 1992. Vol.20. P. 864–874.
9. Ogura H., Kawasaki T., Tanaka H., Koh T., Tanaka R., Ozeki Y., et al. Activated platelets enhance microparticle formation and platelet-leukocyte interaction in severe trauma and sepsis. //J. Trauma. 2001. Vol.50(5). P. 801–809.
10. Klinger M. H., Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation. //J. Interferon Cytokine Res. 2002. Vol.22(9). P. 913–922.
11. Smith R. A., Bosonnet L., Raraty M. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. //Am. J. Surg. 2009. Vol.197(4). P. 466–472.
12. Zhou X., Du Y., Huang Z., Xu J., Qiu T., Wang J., et al. Prognostic value of PLR in various cancers: a meta-analysis. // PLoS One. 2014. Vol.9. E101119.
13. Wu G., Yao Y., Bai C., Zeng J., Shi D., Gu X., et al. Combination of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer patients. //Thorac Cancer. 2015. Vol.6. P. 275–287.
14. Tasoglu I., Sert D., Colak N., Uzun A., Songur M., Ecevit A. Neutrophil-lymphocyte ratio and the platelet-lymphocyte ratio predict the limb survival in critical limb ischemia. //Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2014. Vol.20(6). P. 645–650.
15. Wang Q., Liu H., Sun S., Cheng Z., Zhang Y., Sun X., Wang Z., Wang S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is effective prognostic indicator for post-amputation patients with critical limb ischemia. //Saudi Med. J. 2017. Vol.38(1). P. 24–29.
16. Gary T., Pichler M., Belaj K., Hafner F., Gerger A., Froehlich H., Eller P., Rief P., Hackl G., Pigler E., Brodmann M. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. // PLoS One. 2013. Vol.8(7). E67688.

© Дрожжин Евгений Васильевич (fxsurgu@yandex.ru fxsurgu@yandex.ru), Кательницкий Иван Иванович (rostgmukhb1@yandex.ru), Зорькин Алексей Александрович (az_99@mail.ru), Мазайшвили Константин Витальевич (fxsurgu@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»