

## ЛАБОРАТОРНЫЙ МОНИТОРИНГ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Макаров С.В.<sup>1</sup>, Смолькина А.В.<sup>1</sup>, Островский В.К.<sup>1</sup>, Дёмин В.П.<sup>1</sup>, Барбашин С.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, e-mail: smolant1@yandex.ru

Цель: упростить формулу подсчета лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и провести лабораторный мониторинг в определении тяжести состояния и прогноза синдрома диабетической стопы согласно разработанной формуле. Исследования проводились в Ульяновском государственном университете. Для определения процентного отношения содержания нейтрофилов к остальным клеткам, на основе признанной формулы Я.Я. Кальф-Калифа, мы разработали свою формулу определения ЛИИ:

$$\text{ЛИИ} = \frac{\text{М+Пл.+Ю+П+С}}{\text{Л+Мон.+Э+Б}}$$

где М – миелоциты, Ю – юные, П – палочкоядерные, С – сегментоядерные, Пл – плазматические клетки Тюрка, Л - лимфоциты, Мон. – моноциты, Э – эозинофилы, Б – базофилы. В норме ЛИИ составил  $1,0 \pm 0,5$ . Исследовано 116 пациентов с синдромом диабетической стопы, в возрасте от 42 до 78 лет, находившихся на лечении в клинике с 2013 по 2017 год. При изучении показателей у здоровых лиц определено нормальное значение ЛИИ в пределах от 1 до 3, средний показатель составил  $1,9 \pm 0,02$ . Выявлено, что показатели лимфоцитов в составе крови выявлены значительно ниже нормы во всех группах исследования, не зависимо от тяжести состояния, при этом снизился у пациентов, поступивших в тяжелом состоянии ( $18,5 \pm 0,2$ ). Мы полагаем, что обычное соотношение клеток крови, повышающееся и снижающееся при синдроме диабетической стопы, без каких-либо коэффициентов отражает истинный количественный нейтрофильный сдвиг, который до этого определялся врачами примерно без количественных характеристик. При оценке ЛИИ выявлена четкая тенденция его повышения с ухудшением состояния пациента с  $3,7 \pm 0,2$  до  $5,6 \pm 0,3$  ( $p < 0,001$ ). Этот факт может иметь место как прогностическое значение.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, лейкоцитарный индекс интоксикации.

## LABORATORY MONITORING IN PATIENTS WITH DIABETIC STOP SYNDROME

Makarov S.V.<sup>1</sup>, Smolkina A.V.<sup>1</sup>, Ostrovsky V.C.<sup>1</sup>, Demin V.P.<sup>1</sup>, Barbashin S.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: smolant1@yandex.ru

Objective: to simplify the formula for counting the leukocyte intoxication index (LII) and to conduct laboratory monitoring in determining the severity of the condition and the forecast of the diabetic foot syndrome according to the developed formula. The research was carried out at the Ulyanovsk State University. To determine the percentage ratio of the neutrophil content to the rest of the cells, based on the recognized formula Ya. Ya. Calf-Caliph, we developed our formula for determining the LII:

$$\text{LII} = \frac{\text{M + Pl. + S + P + C}}{\text{L + Mon + E + B}}$$

where M - myelocytes, Yu - young, P - stab, C - segmented, Pl - Plasmatic Türk cells, L-lymphocytes, Mont. - monocytes, E - eosinophils, B - basophils. Normally, the LII was  $1.0 \pm 0.5$ . 116 patients with diabetic foot syndrome, aged 42 to 78 years, were examined at the clinic from 2013 to 2017. When studying the indices in healthy individuals, the normal value of LII in the range from 1 to 3 was determined, the average index was  $1.9 \pm 0.02$ . It was revealed that the lymphocyte counts in the blood composition were significantly lower than the norm in all study groups, regardless of the severity of the condition, while it decreased in patients admitted to the severe state ( $18.5 \pm 0.2$ ). We believe that the usual ratio of blood cells increasing and decreasing in the diabetic foot syndrome, without any coefficients, reflects the true quantitative neutrophil shift, which was previously determined by physicians approximately without quantitative characteristics. When evaluating LII, there was a clear tendency to increase it with a worsening of the patient's condition from  $3.7 + 0.2$  to  $5.6 + 0.3$  ( $p < 0.001$ ). This fact can take place as a prognostic value.

Keywords: diabetic foot syndrome, leukocyte intoxication index.

В Российской Федерации 7-8% населения страдает сахарным диабетом, причем количество пациентов с синдромом диабетической стопы, как осложнение сахарного

диабета, составляет 15% и имеет отчетливую тенденцию к увеличению [1]. Схожая динамика роста подобных осложнений отмечена и в других странах [2]. В связи с этим Американская ассоциация диабета рекомендует один раз в год проводить обследование нижних конечностей в качестве профилактики синдрома диабетической стопы [3; 4]. Уменьшение частоты изъязвлений диабетической стопы в конечном счёте приводит к уменьшению и количества ампутаций нижних конечностей, следовательно, необходимо выявлять прогностические факторы образования язвенных дефектов [5]. И поскольку синдром диабетической стопы является поздним осложнением сахарного диабета [1] с сосудистым проявлением, необходим поиск на лабораторном уровне исследования предикторов диабетической стопы; так, в Китае делают акцент на уровень билирубина сыворотки при диабетической стопе [6]. При синдроме диабетической стопы современные методы диагностики должны иметь преимущества перед традиционными и в то же время иметь минимальное количество противопоказаний [7]. Есть работы, доказывающие перспективное направление научных поисков в пользу клеточных технологий [8].

Существует достаточно много шкал оценки тяжести и прогноза деструктивных заболеваний, и одним из методов лабораторного мониторинга является лейкоцитарный индекс интоксикации [9], характеризующий остроту воспаления. Но предложенный Я.Я. Кальф-Калифом лейкоцитарный индекс интоксикации достаточно сложен в подсчете, особенно при экстренном состоянии, а в клинике необходим более быстрый и доступный метод оценки состояния воспаления и прогноз синдрома диабетической стопы.

**Цель исследования:** упростить формулу подсчета лейкоцитарного индекса интоксикации и провести лабораторный мониторинг в определении тяжести состояния и прогноза синдрома диабетической стопы согласно разработанной формуле.

#### **Материал и методы исследования**

Исследования проводились на кафедре общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова Ульяновского государственного университета.

В хирургической практике признана формула лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), впервые предложенная Я.Я. Кальф-Калифом, в следующем виде:

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4\text{М}+3\text{Ю}+2\text{П}+\text{С}) \cdot (\text{Пл}+1)}{(\text{Л}+\text{Мон.}) \cdot (\text{Э}+1)}$$

где М – миелоциты, Ю – юные, П – палочкоядерные, С – сегментоядерные, Пл – плазматические клетки Тюрка, Л - лимфоциты, М – моноциты, Э – эозинофилы, Б – базофилы. В норме ЛИИ составил  $1,0 \pm 0,5$ .

Для определения процентного отношения содержания нейтрофилов к остальным клеткам, на основе выше признанной формулы, мы разработали формулу определения лейкоцитарного индекса интоксикации [9]:

$$\text{ЛИИ} = \frac{\text{М.} + \text{Пл.} + \text{Ю} + \text{П} + \text{С}}{\text{Л.} + \text{Мон.} + \text{Э} + \text{Б}}$$

С нашей точки зрения, данная форма подсчета лейкоцитарного индекса интоксикации более проста и удобна. Ранее проведенные нами исследования оценки тяжести и определения прогноза воспалительных и гнойно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости и легких показали достоверность её применения [9]. Именно отсутствие цифровых коэффициентов и отражает истинный реальный нейтрофильный сдвиг влево.

При изучении клеточных показателей отдельно было выделено количество лимфоцитов, поскольку лимфоцитопения является проявлением иммунодефицита при эндогенной интоксикации.

Учитывая то, что показатели красной крови не имеют большого значения для прогноза воспаления, исследование количества эритроцитов и гемоглобина исключили.

Нами проведена обработка клинического материала обследования 116 больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы, в возрасте от 42 до 78 лет. Этим больным проводилось лечение в хирургическом отделении ЦК МСЧ. Данный клинический материал набран за период с 2013 по 2017 год. Из общего числа обследованных больных мужчин было 64 (55,2%), женщин - 52 (44,8%).

Для выявления нормальных показателей лейкоцитарного индекса интоксикации ранее в амбулаторных условиях, при профилактическом осмотре, нами была обследована группа здоровых людей - 450 человек. Статистическая обработка материала произведена с использованием t-критерия Стьюдента.

### **Результаты исследования**

При изучении показателей у здоровых лиц определено нормальное значение лейкоцитарного индекса интоксикации в пределах от 1 до 3, средний показатель составил  $1,9 \pm 0,02$ . Это вполне подтверждается количеством клеток нейтрофильного ряда, который в норме составляет по принятым в медицине показателям от 50 до 75%.

Учитывая характер и тяжесть воспалительного процесса, пациенты при поступлении в стационар были разделены по клиническим данным (жалобы на тяжесть стопы, ощущение онемения, отсутствие или наличие болей; наличие пульсации на нижних конечностях) и по дополнительным методам исследования (сахара крови, подсчет лодыжечно-плечевого индекса, ультразвукового - сосудов и рентгенологического - стопы) на три группы по

степени тяжести: в удовлетворительном состоянии поступило 28 (24,0%) человек, состояние средней тяжести выставлено 36 (31,2%) пациентам, и самую большую группу составили пациенты в тяжелом состоянии - 52 (44,8%) человека (рис. 1). Это можно вполне объяснить тем, что пациенты в первой стадии развития синдрома диабетической стопы наблюдаются и лечатся больше в амбулаторных условиях.

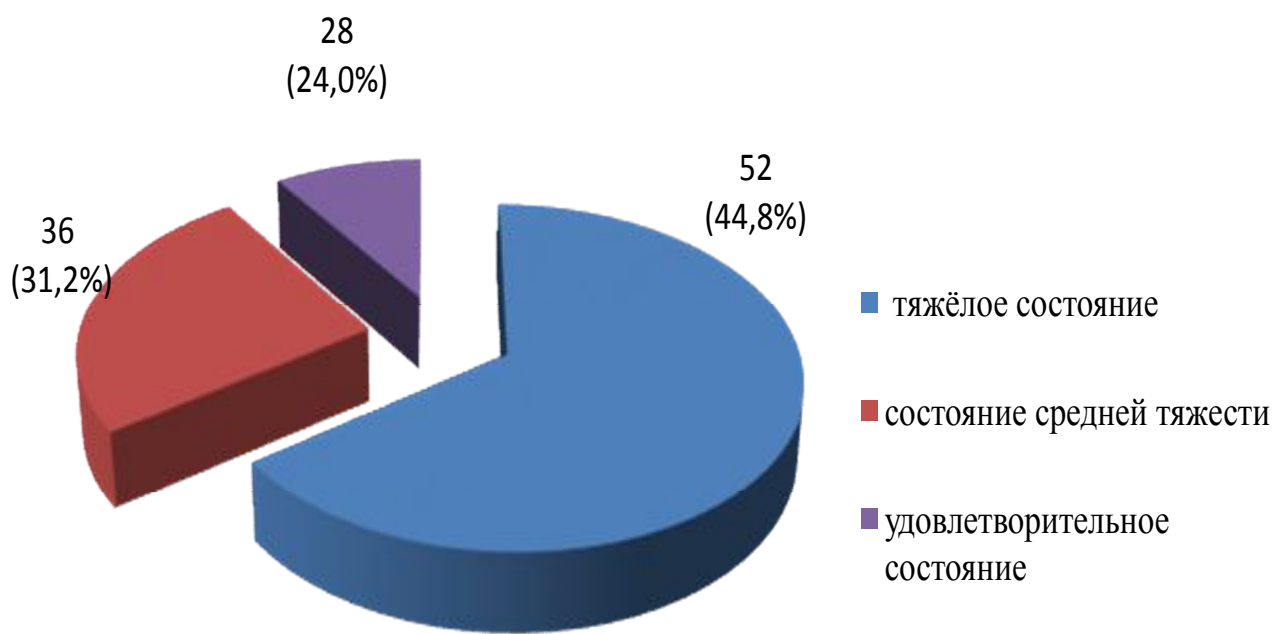


Рис. 1. Тяжесть состояния

При поступлении в стационар исследование количества лимфоцитов крови показало, что их количество пропорционально снижалось во всех группах пациентов в соответствии с ухудшением состояния (табл. 1).

Таблица 1

Показатели крови: лейкоциты, лимфоциты и лейкоцитарный индекс интоксикации при поступлении в стационар

Показатели крови	Удовлетворительное состояние (n=28)	Состояние средней тяжести (n=36)	Тяжелое состояние (n=52)
Лимфоциты (%)	19,3±0,3	16,8±0,2	10,3±0,3
Лейкоциты (на 10 <sup>9</sup> /л)	8,4±0,2	11,9±0,3	10,5±0,7
Лейкоцитарный индекс интоксикации (условные единицы)	3,7±0,2	4,6±0,4	5,6±0,3

Низкое количество лимфоцитов у пациентов в тяжелом состоянии статистически

достоверно снижено в сравнении с двумя первыми группами ( $p < 0,05$ ), следовательно, показатели лимфоцитов имеют прогностическое значение, лабораторно отражая тяжесть больного.

У пациентов с синдромом диабетической стопы выявлена разнородность показателей лейкоцитов крови и их несоответствие тяжести состояния больных по клиническим данным. Но анализ достоверности в разнице этих показателей констатировал то, что лейкоцитоз имел достоверное различие между группами пациентов, находившихся при поступлении в состоянии легкой степени тяжести, и группой исследования поступивших в состоянии средней степени тяжести ( $p < 0,001$ ). Стоит обратить внимание, что в группе больных, поступивших в тяжелом состоянии, количество лейкоцитов несколько меньше, чем в группе с состоянием средней тяжести, и не имеет статистически достоверного различия.

В ходе лечения пациенты с синдромом диабетической стопы получали как общее лечение, так и местное. В первую очередь было назначено лечение для коррекции гликемии под контролем гликемического профиля (дозировки индивидуальные). В схему назначений включали препараты тиоктовой кислоты в дозе 600 мг в сутки в/в 14 дней; при болевом синдроме назначали габапентин с начальной дозировки 300 мг в вечернее время, в дальнейшем по нарастающей схеме; обязательно нейротропные витамины В1, В6 50 мг в сутки в/в на физ. растворе по схеме чередования, миорелаксанты центрального действия, (хороший эффект получен от мидокалма) 100 мг препарата на 250,0 мл физиологического раствора внутривенно капельно медленно 1 раз в день в течение 20 дней с последующим продолжением приема перорально в дозе 150 мг 2 раза в день на протяжении 10 дней. Актовегин в инъекциях по 5-10 мл внутривенно в течение 10-20 дней. И, по рекомендации «Центра диабетической стопы» города Казани, назначали субтилизины и статины, ловастатин табл. 20 мг 1 раз/сут вечером во время еды.

Исследование показателей крови к концу лечения продемонстрировало факт нормализации и числа лейкоцитов, и лимфоцитов крови, лейкоцитарного индекса интоксикации (табл. 2).

Отмечено, что в группе больных, поступавших в тяжелом состоянии, восстановление уровня лимфоцитов крови происходит менее интенсивно, чем в других группах, что достаточно тесно коррелирует с нормализацией лейкоцитарного индекса интоксикации. В ходе выбора тактики хирургического лечения мы учитывали факт повышения показателей лейкоцитарного индекса интоксикации и снижения количества лимфоцитов, соответствующих тяжести состояния пациентов с диабетической стопой.

Показатели крови: лейкоциты, лимфоциты и лейкоцитарный индекс интоксикации к концу лечения в стационаре

Показатели крови	Удовлетворительное состояние (n=28)	Состояние средней тяжести (n=36)	Тяжелое состояние (n=52)
Лимфоциты (%)	29,3±0,3	32,9±0,3	18,5±0,2
Лейкоциты (на 10 <sup>9</sup> /л)	4,2±0,2	5,1±0,3	6,3±0,7
Лейкоцитарный индекс интоксикации (условные единицы)	1,8±0,3	2,5±0,3	2,6±0,8

В качестве примера приведём историю болезни № 334, пациента С., поступившего 4 февраля 2016 г. в состоянии средней тяжести по объективным и инструментальным данным. Рентгенография стопы показана на рисунке 2.



*Рис. 2. Рентгенограмма стопы пациента с синдромом диабетической стопы*

Мы четко видим деструкцию дистальных фаланг первого и пятого пальцев стопы. У больного лейкоцитарный индекс интоксикации при поступлении был 4,8. Количество лейкоцитов - 11,5 на 10<sup>9</sup>/л., лимфоцитов - 16,2%.

Было решено ограничиться только ампутацией первого и пятого пальца, с сохранением срединных трёх пальцев.

В конце лечения был получен положительный результат с заживлением ран и

нормализацией лабораторных показателей: лейкоцитарный индекс интоксикации составил 2,2. Количество лейкоцитов - 4,9 на  $10^9$ /л, лимфоцитов - 31,3%. Фотография пациента перед выпиской на амбулаторное лечение представлена на 3 рисунке.



*Рис. 3 . Состояние стопы после лечения*

Данный клинический пример демонстрирует хирургическую тактику ведения больного с учетом лабораторного мониторинга пациентов с сахарным диабетом, осложненным синдромом диабетической стопы.

Таким образом, мы разработали более упрощенную формулу определения лейкоцитарного индекса интоксикации, математически легче подсчитываемую и легко применяемую, практически у постели пациента с синдромом диабетической стопы.

С нашей точки зрения, цифровые коэффициенты в общепризнанной формуле лейкоцитарного индекса интоксикации Я.Я. Кальф-Калифа существуют для усиления значения некоторых клеток лейкоцитарной формулы, которое усложняет подсчет лейкоцитарного индекса интоксикации, но не даёт достоверно определить значимость каждой отдельной клетки.

### **Выводы**

Мы полагаем, что обычное соотношение клеток крови, повышающееся и снижающееся у пациентов с синдромом диабетической стопы, без каких-либо коэффициентов отражает истинный количественный нейтрофильный сдвиг, который до этого определялся врачами примерно, без количественных характеристик.

При оценке лейкоцитарного индекса интоксикации выявлена четкая тенденция его

повышения с ухудшением состояния пациента с  $3,7 \pm 0,2$  до  $5,6 \pm 0,3$  ( $p < 0,001$ ). Этот факт может иметь место как прогностическое значение.

### Список литературы

1. Безрукова М.А. Применение биологических препаратов в лечении хронических ран у больных с нейропатической формой синдрома диабетической стопы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Самара, 2017. - 24 с.
2. Khan A., Junaid N. Prevalence of diabetic foot syndrome amongst population with type 2 diabetes in Pakistan in primary care settings. J Pak Med Assoc., 2017, no. 67 (12), pp. 1818-1824.
3. Taksande B.A., Thote M., Jajoo U.N. Knowledge, attitude, and practice of foot care in patients with diabetes at central rural India. J Family Med Prim Care [serial online], 2017, no. 6, pp. 284-287.
4. Ang G.Y., Yap C.W., Saxena N. Effectiveness of Diabetes Foot Screening in Primary Care in Preventing Lower Extremity Amputations. Biotech, Healthcare and Medical Resourcer, 2017, vol. 46, no. 11, pp. 417-423.
5. Kostev K., Dippel F.W., Rockel T., Siegmund T. Risk of diabetic foot ulceration during treatment with insulin glargine and NPH insulin. J Wound Care, 2012, no. 21, pp. 483-484.
6. Chen J., Wang J., Zhang X., Zhu H. Inverse Relationship Between Serum Bilirubin Levels and Diabetic Foot in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Med Sci Monit, 2017, no. 23, pp. 5916-5923.
7. Ключкин И.В. Современные методы диагностики при синдроме диабетической стопы / И.В. Ключкин, Р.И. Фатыхов // Казанский медицинский журнал. - 2012. – Т. 93, № 2. - С. 298-301.
8. Сонис А.Г. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в лечении пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей, костей и суставов / А.Г. Сонис [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. - 2016. - № 5-6. – С. 162-167.
9. Островский В.К. Показатели крови и лейкоцитарный индекс интоксикации при оценке тяжести течения и определении прогноза воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости и легких / В.К. Островский [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2011. - № 1. - С. 73-78.