

<https://doi.org/10.35339/ekm.2020.87.02.04>

УДК 612.112.91+612.112.64]:612.19

Л.М. Стрільчук, А.Л. Філіпюк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ВІДНОШЕННЯ НЕЙТРОФІЛІВ ДО ЛІМФОЦИТІВ У КАРДІОЛОГІЇ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінювали прогностичне значення іН/Л та його кореляції у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) на стаціонарному та амбулаторному етапах спостереження. Проаналізовані результати обстеження 197 пацієнтів з ІХС, нестабільною (116) та стабільною (81) стенокардією та проспективного спостереження за 121 пацієнтом з хронічною ІХС впродовж 3 років. Для отримання референтних значень іН/Л обстежено 20 здорових осіб. Цифрові дані опрацьовані статистично. Установлено, що зростання іН/Л є незалежним предиктором ІХС, вищої смертності, повторної госпіталізації, фібриляції передсердь, недостатньої ефективності інвазивних кардіологічних втручань. ІН/Л корелює з важкістю серцевої недостатності, гіпертрофією лівого шлуночка, схильністю до гіперкоагуляції, активністю запалення. Індекс Н/Л був вищим за умов гострих форм ІХС (2,91 проти 2,47) та істотно перевищував значення здорових осіб (1,80). Значення іН/Л корелювало з активністю запалення (за лейкоцитами, швидкістю осідання еритроцитів, С-реактивним білком, серомукоїдами, загальним фібриногеном), глюкозою, β -ліпопротеїдами, індексом де Рітиса, креатиніном та сечовиною, а також з розмірами обох шлуночків та лівого передсердя. Пацієнти з іН/Л \geq 3 характеризувались істотно частішим виникненням аритмій [відношення шансів 2,93 (95 % довірчий інтервал 1,05–8,19)] та вищою частотою серцевих скорочень, активацією синдромів запалення та ендогенної інтоксикації. При стабільних формах ІХС за умов іН/Л \geq 3 прогноз впродовж 3 років був істотно гіршим. Індекс Н/Л можна вважати прогностичним маркером перебігу кардіоваскулярних хвороб, він корелює з активністю запалення, глюкозою, бета-ліпопротеїдами, індексом де Рітиса, креатиніном та сечовиною, а також з розмірами обох шлуночків та лівого передсердя. Індекс Н/Л є простим інформативним знаряддям прогнозування в кардіології з точкою розмежування 3,0, що не вимагає збільшення обсягу обстежень госпіталізованих та амбулаторних пацієнтів.

Ключові слова: відношення нейтрофілів до лімфоцитів, ішемічна хвороба серця, запалення, виживання, прогноз.

Вступ

Попри поширення прецизійних методів обстеження, у науковій літературі останніх років не вшухає інтерес до вивчення прогностичного значення індексу відношення нейтрофілів до лімфоцитів (іН/Л, neutrophils to lymphocytes ratio, NLR) при злоякісних пухлинах [1], запаленнях (пневмонія, загострення

хронічних обструктивних захворювань легень, гострий апендицит, сепсис, перитонзиллярний абсцес, інфекційний ендокардит) [2, 3], ревматологічних хворобах (системний червоний вовчак, гранулематоз з поліангіітом, геморагічний васкуліт) [4–6] та інших патологіях. Знайшов іН/Л своє застосування і в кардіології [7–9], що менш відомо. Попри те, що ви-

користання його для нозологічної діагностики себе не виправдало, у визначенні важкості перебігу та прогнозу іН/Л виявився інформативним та доступним, однак, дотепер у реальній кардіологічній практиці його можливості використовуються не повністю.

За даними літератури, іН/Л відображає активність двох універсальних патогенетичних механізмів – системного неспецифічного запалення, про що свідчать описані прямі кореляції його з прозапальними маркерами [10], та відповіді імунної системи, яка здійснює регульовальну та обмежувальну функції [9]. Не викликає сумнівів, що активація системного запалення разом з окисним стресом та продукцією цитокінів відіграють провідну роль у прогресуванні кардіоваскулярних хвороб [9], однак гіперхолестеролемія, метаболічний синдром, цукровий діабет та артеріальна гіпертензія, які є факторами ризику та частими супутниками серцево-судинних уражень, можуть безпосередньо впливати на іН/Л [10].

Проведеним минулого року мета-аналізом 241 публікації за участю понад 12 тис. пацієнтів доведено, що іН/Л може використовуватися у кардіології для прогнозу смертності, ймовірності госпіталізації, перебігу серцевої недостатності та її ускладнень. Зокрема, іН/Л корелював з важкістю хронічної серцевої недостатності, короточасним та тривалим її прогнозом; його зростання виявилось незалежним предиктором госпітальної та тривалої загальної смертності; нижчої функціональної здатності серця; повторної госпіталізації; неэффективності серцевої ресинхронізаційної терапії, імплантованих кардіовертерів-дефібриляторів та лівошлуночкових пристроїв і навіть трансплантації серця (іН/Л>2,41) [11]. Також іН/Л запропоновано використовувати для стратифікації ризику госпіталізованих пацієнтів з гострою серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду, у яких його медіана становила 6,5 [12].

Важливе значення у стратифікації ризику має визначення іН/Л при ішемічній хворобі серця (ІХС) та склерозуючій хворобі аортального клапана, у тому числі й за умов їх хірургічного лікування. Передусім, зростання іН/Л визнано незалежним фактором ризику не тільки кардіоваскулярної смертності, а й розвитку ІХС загалом [10]. Зокрема, при інфаркті міокарда вищі значення іН/Л після черешкірного втручання асоціювались з більшим розміром зони некрозу за даними магнітно-резонансної томографії та ранніми несприят-

ливими подіями: при іН/Л>3,88 їх кумулятивна частка становила 15,6 %, а при <3,88 – лише 7,4 % (p=0,01); у пацієнтів з іН/Л >3,88 були суттєво вищі значення тропоніну, МВ-креатинфосфокінази та менша фракція викиду [13]. Також і власні попередні дослідження показали, що у пацієнтів з ІХС зростання іН/Л >3,0, що зустрічалось також і за умов несприятливих адаптаційних дистрес-реакцій, асоціювалось зі зростанням функціонального класу (ФК) серцевої недостатності, більш вираженою дилатацією лівого шлуночка (ЛШ), схильністю до гіперкоагуляції та виступало предиктором несприятливого перебігу хронічної ІХС [7]. Серед пацієнтів зі склерозуючою хворобою аортального клапана значення іН/Л перевищували контроль за умов бікуспідального та трикуспідального аортального клапана (1,96 та 2,51 проти 0,97, p<0,001), а його значення прямо корелювало з максимумом градієнта на аортальному клапані та тривалістю післяопераційної механічної вентиляції легень [14]. Більш того, у кардіохірургічних пацієнтів високий іН/Л запропоновано використовувати в якості модифікованого прогностичного індикатора тривалості лікування разом із гемоатрактантним протеїном-1 моноцитів (хемокін-ліганд 2, ССЛ-2/МСП-1) [15].

Індекс Н/Л мав прогностичне значення і за умов аритмій серця. Так, після абляції з приводу фібриляції передсердь вищий іН/Л асоціювався з рецидивом фібриляції передсердь (6,27 проти 5,25 без повторних епізодів фібриляції, p=0,04) [16]. Серед понад 21 тис. пацієнтів закладу третинного рівня критичною точкою рівня іН/Л виявилось значення 2,83. Подальше підвищення індексу на кожну одиницю супроводжувалось вищою частотою вперше виниклої фібриляції передсердь на 14 % і вищим ризиком смерті на 20 % [17].

Інформативним виявився іН/Л у прогнозуванні перебігу артеріальної гіпертензії (АГ). Так, у пацієнтів з АГ іН/Л>2,18 разом з підвищеними значеннями С-реактивного протеїну (СРП) та мозкового натрійуретичного пептиду названий індикатором гіпертрофії ЛШ [18], а його логарифм істотно корелював з параметрами добового моніторингу систолічного та діастолічного артеріальних тисків [8].

Використовувався іН/Л для прогнозування перебігу гіпертрофічної та дилатаційної кардіоміопатії. Так, у пацієнтів з гіпертрофічною кардіоміопатією іН/Л був вищим за показник групи контролю (2,0 проти 1,3), залежав від фракції викиду (>/<60 %: 2,7 проти 1,9, p=0,017),

шлуночкових тахікардій (є/нема: 2,7 проти 1,3 $p=0,03$), тривалості електричної систоли ($QTc > / < 0,44$: 2,7 проти 1,6, $p=0,001$), ризику раптової серцевої смерті за 5 років ($> / < 6\%$: 2,4 проти 1,8, $p=0,02$) [16]. У пацієнтів молодого віку з дилатативною кардіоміопатією зростання $iH/L > 5,7$ асоціювалось з поганим прогнозом, вищим ризиком смерті та потребою у трансплантації серця [19].

Таким чином, iH/L можна вважати прогностичним маркером перебігу кардіоваскулярних хвороб (ІХС, АГ, серцева недостатність, склерозуюча хвороба аортального клапана, кардіоміопатії), його зростання є незалежним предиктором розвитку ІХС, вищої смертності, повторної госпіталізації, фібриляції передсердь, недостатньої ефективності інвазивних кардіологічних втручань, корелює з важкістю серцевої недостатності, гіпертрофією ЛШ, схильністю до гіперкоагуляції, активністю запалення. Однак абсолютне значення iH/L залежало від нозології, що зумовлює актуальність та доцільність нашого дослідження.

Мета дослідження – оцінити прогностичне значення iH/L та його кореляції у пацієнтів з ІХС на стаціонарному та амбулаторному етапах спостереження.

Матеріали та методи

Проведений аналіз результатів обстеження 197 стаціонарних пацієнтів з ІХС: нестабільною (НС; $n=116$, 58 чоловіків та 58 жінок, медіана віку 59 років.) та стабільною (СС; $n=81$, чоловіків – 50, жінок – 31, віком 62 роки) стенокардією І-ІІІ ФК. Проспективний етап включав амбулаторне спостереження впродовж 3-х років за 121 пацієнтом (чоловіки, вік 59 р.) з ІХС (СС). Критеріями виключення слугували печінкова, ниркова чи дихальна недостатність; серцева недостатність ІV ФК; онкологічні процеси; вагітність; анемія; розлади психіки та поведінки. Обстеження та лікування проведені згідно з нормативними документами МОЗ України, дослідження відповідало засадам Гельсінської декларації (1975; 1983). Для отримання референтних значень iH/L обстежено 20 здорових осіб. Підрахунок параметрів гемограми здійснювався стандартним методом або за допомогою автоматичного аналізатора (Humastar 300, Німеччина). Цифрові дані опрацьовані статистично (Statistica 6.0, Statsoft, USA), перевірені на нормальність розподілу, подані як середнє значення та середнє квадратичне відхилення ($M \pm m$), кореляції оцінені за Пірсоном (r); розраховано відношення шансів з 95 % довірчим інтервалом

(ДІ), для якого подані нижня та верхня межі; прогноз безподійного виживання оцінено за Капланом–Майєром з оцінкою різниці за критерієм Кокса та тестом Гехана–Вілкоксона; за подію під час спостереження приймали виникнення гострого коронарного синдрому, інсульту, тромбозу периферійних судин; за поріг істотності прийнято $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Аналіз значень iH/L у пацієнтів з ІХС показав, що вони були дещо вищими за умов НС з розмахом коливань від 1,04 до 10,90 і становили у середньому $2,91 \pm 0,15$. Серед пацієнтів з СС значення iH/L коливались від 0,83 до 11,57, у середньому $2,47 \pm 0,20$, що було дещо нижче від гострої ІХС ($p=0,09$). Однак обидва рівні були істотно вищими за значення здорових осіб ($1,80 \pm 0,26$; обидва $p < 0,05$), яке відповідало межам, встановленим у популяційному дослідженні (1,65–1,86) [20].

Проведений кореляційний аналіз показав, що і при гострих, і при хронічних формах ІХС iH/L істотно корелював з гострофазовими показниками активності запалення (швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ), лейкоцитами периферійної крові, серомукоїдами, загальним фібриногеном та СРП), станом вуглеводного (глюкоза крові натще) та ліпідного (бета-ліпопротеїди) метаболізму, вираженістю ендогенної інтоксикації (креатинін та сечовина крові) та індексом де Рітиса, збільшення якого свідчить про перевагу кардіоспецифічної аспартат-амінотрансферази. Тому вище значення iH/L може вказувати на патогенетичне підґрунтя для розвитку прогностично несприятливих кардіоваскулярних подій (*таблиця*). У пацієнтів з хронічною ІХС iH/L істотно корелював з віком, вказуючи на ту групу пацієнтів, в яких особливого значення набуває кардіопрофілактика. Але більш важливо те, що у цій групі iH/L прямо асоціювався з розміром правого шлуночка та лівого передсердя, що може вказувати на провідні механізми цих структурних змін серця – запалення, ендогенна інтоксикація, гіперглікемія та дисліпідемія. Це підтвердило наші попередні дослідження про зв'язки iH/L з ФК серцевої недостатності [7].

Оскільки у хворих з ІХС (НС) iH/L дорівнював 2,91, ми прийняли за точку розмежування значення 3,0. Незалежно від нозології групи з різними iH/L не відрізнялись за гендерними та віковим складом, артеріальним тиском, структурно-функціональними параметрами серця, однак була виявлена різниця за частотою аритмій, серцевих скорочень та

Істотні кореляції відношення нейтрофілів до лімфоцитів у пацієнтів з ІХС

Нозологія	Друга складова кореляції індексу Н/Л	r	p
ІХС, НС; n=116	- лейкоцити периферійної крові	0,25	<0,05
	- ШОЕ	0,51	<0,001
	- загальний фібриноген	0,53	<0,001
	- серомукоїди	0,58	<0,001
	- СРП	0,33	<0,01
	- глюкоза крові натще	0,33	<0,05
ІХС, СС; n=81	- вік	0,38	<0,01
	- правий шлуночок, діастола	0,44	<0,05
	- ліве передсердя, розмір	0,47	<0,05
	- лейкоцити периферійної крові	0,32	<0,05
	- ШОЕ	0,50	<0,001
	- індекс де Рітиса	0,28	<0,05
	- глюкоза крові натще	0,46	<0,01
	- креатинін	0,63	<0,001
	- сечовина	0,69	<0,001
	- бета-ліпопротеїди	-0,64	<0,05

активністю синдромів запалення та ендогенної інтоксикації. Індекс Н/Л перевищував 3,0 за умов НС у (45,26±5,11) % пацієнтів, які мали певні особливості та у середньому дорівнював 4,20±0,26. У таких пацієнтів спостерігались вищі прояви активності синдрому запалення за ШОЕ [(15,74±2,08) проти (9,59±0,66) мм/год, p<0,05], вмістом високочутливого СРП [(15,36±1,51) проти (11,71±1,02) мг/л, p<0,05] та серомукоїдів [(0,45±0,04) проти (0,34±0,02) од., p<0,05], що супроводжувалось вищими значеннями кількості нейтрофілів, відповідальних за фагоцитоз, та нижчим вмістом імунокомпетентних лімфоцитів. Крім того, у цих пацієнтів істотно частіше зустрічалась аритмія: відношення шансів склало 2,93 (95 % ДІ 1,05–8,19). Підвищений іН/Л корелював з вмістом сегментоядерних нейтрофілів (r=0,64, p<0,01), ШОЕ (r=0,46, p<0,05), загальним фібриногеном (r=0,76, p<0,01), серомукоїдами (r=0,76, p<0,01), та високочутливим СРП (r=0,44, p<0,05).

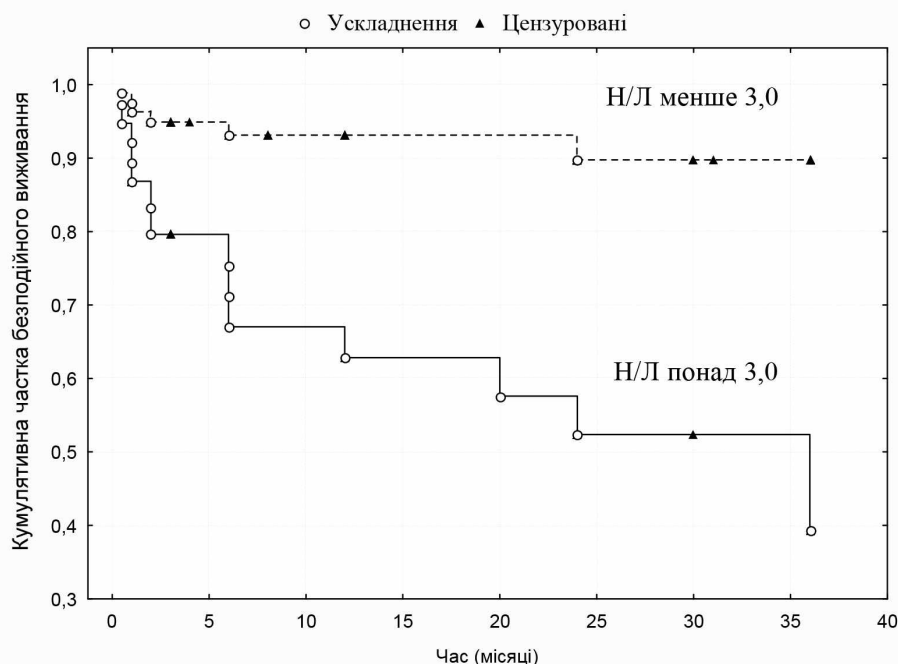
Значення іН/Л>3 за умов стабільної стенокардії діагностувалось дещо рідше, ніж при гострих формах [(35,80±5,33) %, p>0,05] і становило 4,61±0,61. Пацієнти з вищим значенням іН/Л характеризувались активацією синдрому запалення за лейкоцитами [(7,60±0,46) проти (6,52±0,21) Г/л, p<0,05], паличкоядерними та сегментоядерними нейтрофілами периферійної крові, більш вираженою ендогенною інтоксикацією за вмістом креатиніну [(113,06±9,39) проти (80,40±3,37) мкмоль/л, p<0,05] та сечовини [(7,26±0,55) проти (5,82±0,27) ммоль/л, p<0,05]. Крім того, у них спостерігалась істотно вища частота серцевих скорочень [(76,79±4,00) проти (67,86±1,35) уд/хв, p<0,05]. Збільшений іН/Л істотно прямо корелював не тільки з ШОЕ (r=0,55, p<0,05), креатиніном (r=0,66,

p<0,05) та сечовиною (r=0,85, p<0,01), а й з ехокардіографічними структурно-функціональними параметрами – розміром правого шлуночка (r=0,90, p<0,001), ЛШ у діастолу (r=0,66, p<0,05) та лівого передсердя (r=0,65, p<0,05), тобто, у цих пацієнтів слід очікувати більш вираженого ремоделювання ЛШ.

Оскільки ми виявили, що пацієнти з іН/Л≥3 характеризувались частішим виникненням аритмій, вищою частотою серцевих скорочень, активацією синдромів запалення та ендогенної інтоксикації, ми оцінили результати проспективного спостереження впродовж 3-х років за 121 пацієнтом з ІХС (СС). Встановлено, що збільшення значення іН/Л понад 3 супроводжувалось частішим розвитком гострого коронарного синдрому, інсульту, тромбозу периферійних судин. Аналіз прогнозу за Капланом–Майером показав, що виживання хворих на хронічні форми ІХС виявилось прямо пов'язаним з іН/Л: кумулятивна частка безподійного виживання за умов іН/Л≥3 становила 49,5 %, тоді як при іН/Л<3 – істотно більше (87,6 %, за F-критерієм Кокса p=0,001; за тестом Гехана–Вілкоксона p=0,0005) (рисунк). Тобто, іН/Л ≥/ <3,0 може слугувати предиктором гострих кардіоваскулярних подій впродовж 3-х років.

Таким чином, іН/Л є простим інформативним засобом прогнозування в кардіології та при гострих і хронічних формах ІХС, зокрема з точкою розмежування 3,0, що не вимагає збільшення обсягу обстежень госпіталізованих та амбулаторних пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень полягають у з'ясуванні рівня іН/Л при інших серцево-судинних хворобах та станах, зокрема, при гострому коронарному синдромі, а також у вивченні його зв'язків з іншими предикторами.



Криві безподійного виживання пацієнтів з хронічними формами ІХС впродовж 3-х років на умов індексу Н/Л менше та більше ніж 3,0

Висновки

1. За даними літератури, іН/Л можна вважати прогностичним маркером перебігу кардіоваскулярних хвороб; його зростання є незалежним предиктором ІХС, вищої смертності, повторної госпіталізації, фібриляції передсердь, недостатньої ефективності інвазивних кардіологічних втручань, корелює з важкістю серцевої недостатності, гіпертрофією ЛШ, схильністю до гіперкоагуляції, активністю запалення.

2. Індекс Н/Л був вищим за умов гострих форм ІХС та істотно перевищував значення здорових осіб.

3. Індекс Н/Л корелював з активністю запалення (за лейкоцитами, ШОЕ, СРП, серомукоїдами, загальним фібриногеном), глюкозою, бета-ліпопротеїдами, індексом де Рітиса,

креатиніном та сечовиною, а також з розмірами обох шлуночків та лівого передсердя.

4. Пацієнти з іН/Л \geq 3 характеризувались частішим виникненням аритмій та вищою частотою серцевих скорочень, активацією синдромів запалення та ендогенної інтоксикації.

5. При стабільних формах ІХС за умов іН/Л понад 3,0 прогноз впродовж 3-х років був істотно гіршим.

6. Індекс Н/Л є простим інформативним засобом прогнозування в кардіології з точкою розмежування 3,0, що не вимагає збільшення обсягу обстежень госпіталізованих та амбулаторних пацієнтів.

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів та будь-якого фінансування.

Література

1. Increased neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in malignant parotid tumors / I. Kuzucu, I. Guler, R. O. Kum [et al.] // *Braz J Otorhinolaryngol.* – 2020. – № 86 (1). – P. 105–110. – DOI: 10.1016/j.bjorl.2019.02.009.

2. Радченко О. М. Гематологічні параметри у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з дистресом та еустресом / О. М. Радченко, Л. І. Пилипів // *Актуальні проблеми сучасної медицини.* – 2016. – Т. 16, Вип. 4 (1). – С. 175–179.

3. Neutrophil count percentage and neutrophil-lymphocyte ratio as prognostic markers in patients hospitalized for community-acquired pneumonia / J. Curbelo, O. Rajas, B. Arnalich [et al.] // *Arch Bronconeumol.* – 2019. – № 55 (9). – С. 472–477. – DOI: 10.1016/j.arbres.2019.02.005.

4. Abaza N. M. Clinical significance of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with granulomatosis with polyangiitis / N. M. Abaza, E. M. A. El-Latif, T. A. Gheita // *Reumatol Clin.* – 2019. – № 15 (6). – С. 363–367. – DOI:10.1016/j.reuma.2017.11. 003.

5. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in systemic lupus erythematosus: relation with disease activity and lupus nephritis / W. M. Soliman, N. M. Sherif, I. M. Ghanima [et al.] // *Reumatol Clin.* – 2020. – Vol. 16, Issue 4. – P. 255–261. – DOI: 10.1016/j.reuma.2018.07.008.

6. Predictive role of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume in Henoch-Schonlein purpura related gastrointestinal and renal involvement / H. I. Yakut, T. Kurt, N. Uncu [et al.] // *Arch Argent Pediatr.* – 2020. – № 118 (2). – P. 139–142. – DOI: 10.5546/aap.2020.eng.139.

7. Філіпюк А. Л. Вживаність пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця залежно від типу адаптаційної реакції / А. Л. Філіпюк, О. М. Радченко // *Кровообіг та гемостаз.* – 2011. – № 1–2. – С. 96–100.

8. The relationship between 24-hour ambulatory blood pressure load and neutrophil-to-lymphocyte ratio / T. Cimen, H. Sunman, T. H. Efe [et al.] // *Rev Port Cardiol.* – 2016. – № 36 (2). – P. 97–105. – DOI: 10.1016/j.repc.2016.07.009.

9. The importance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with hypertrophic cardiomyopathy / S. Ozyilmaz, O. Akgul, H. Uyarel [et al.] // *Rev Port Cardiol.* – 2017. – № 36 (4). – P. 239–246. – DOI: 10.1016/j.repc.2016.09.014.

10. The relation between atherosclerosis and the neutrophil-lymphocyte ratio / S. Balta, T. Celik, D. P. Mikhailidis [et al.] // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2016. – № 22 (5). – P. 405–411. – DOI: 10.1177/1076029615569568.

11. *Delcea C.* The neutrophil to lymphocyte ratio in heart failure: a comprehensive review / C. Delcea, C. A. Buzea, G. A. Dan // *Rom.J.Intern.Med.* – 2019. – № 57 (4). – P. 296–314. – DOI:10.2478/rjim-2019-0018.

12. Value of neutrophil to lymphocyte ratio and its trajectory in patients hospitalized with acute heart failure and preserved ejection fraction / K. A. Boralkar, Y. Kobayashi, M. Amsellem [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2020. – № 125 (2). – P. 229–235. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.10.020.

13. Prognostic implications of post-percutaneous coronary intervention neutrophil-to-lymphocyte ratio on infarct size and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction / D. Hong, K. H. Choi, Y. B. Song [et al.] // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9 (1). – Article number: 9646. – DOI: 10.1038/s41598-019-46117.

14. Predictive roles of neutrophil-to-lymphocyte ratio and C-reactive protein in patients with calcific aortic valve disease / J. Song, Q. Zheng, X. Ma // *Int Heart J.* – 2019. – Vol. 60 (2). – P. 345–351. – DOI: 10.1536/ihj.18-196.

15. Fibrosis independent atrial fibrillation in older patients is driven by substrate leukocyte infiltration: diagnostic and prognostic implications to patients undergoing cardiac surgery / C. M. Aguiar, K. Gawdat, S. Legere [et al.] // *J Transl Med.* – 2019. – Vol. 17 (1). – P. 413. – DOI: 10.1186/s12967-019-02162-5.

16. Simple hematological predictors of AF recurrence in patients undergoing atrial fibrillation ablation / G. Bazoukis, K. P. Letsas, K. Vlachos [et al.] // *J Geriatr Cardiol.* – 2019. – Vol. 16 (9). – P. 671–675. – DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.09.008.

17. Relation of neutrophil to lymphocyte ratio to risk of incident atrial fibrillation / A. Berkovitch, A. Younis, Y. Grossman [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2019. – Vol. 123 (3). – P. 396–401. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.10.036.

18. NLR-A simple indicator of inflammation for the diagnosis of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension / X. Yu, Y. Xue, B. Bian [et al.] // *Int Heart J.* – 2020. – Vol. 61, Issue 2. – P. 373–379. – DOI: 10.1536/ihj.19-138.

19. Neutrophil-to-lymphocyte ratio used as prognostic factor marker for dilated cardiomyopathy in childhood and adolescence / F. D. D. R. Araujo, R. M. F. D. L. Silva, C. A. L. Oliveira [et al.] // *Ann Pediatr Cardiol.* – 2019. – Vol. 12 (1). – P. 18–24. – DOI:10.4103/apc.APC_47_18.

20. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? / P. Forget, C. Khalifa, J.-Ph. De-four [et al.] // *BMCRes Notes.* – 2017. – Vol. 10. – P. 12. – DOI: 10.1186/s13104-016-2335.

References

1. Kuzucu I., Guler I., Kum R.O. et al. (2020). Increased neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in malignant parotid tumors. *Braz J Otorhinolaryngol.*, vol. 86 (1), pp. 105–110, DOI: 10.1016/j.bjorl.2019.02.009.

2. Radchenko O.M., Pylypiv L.I. (2016). Hematologichni parametry u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen z dystresom ta eustresom [Hematological parameters in patients

with chronic obstructive lung diseases with eustress and distress]. *Aktualni problemy suchasnoji medycyny – Actual problems of modern medicine*, vol. 16, issue 4 (1), pp. 175–179 [in Ukrainian].

3. Curbelo J., Rajas O., Arnalich B. et al. (2019). Neutrophil count percentage and neutrophil-lymphocyte ratio as prognostic markers in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Arch Bronconeumol.*, vol. 55 (9), pp. 472–477, DOI: 10.1016/j.arbres.2019.02.005.

4. Abaza N.M., El-Latif E.M.A., Gheita T.A. (2019). Clinical significance of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Reumatol Clin.*, vol. 15 (6), pp. 363–367, DOI:10.1016/j.reuma.2017.11. 003.

5. Soliman W.M., Sherif N.M., Ghanima I.M., El-Badawy M.A. (2020). Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in systemic lupus erythematosus: relation with disease activity and lupus nephritis. *Reumatol Clin.*, vol. 16, issue 4, pp. 255–261, DOI: 10.1016/j.reuma.2018.07.008.

6. Yakut H.I., Kurt T., Uncu N., et al. (2020). Predictive role of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume in Henoch-Schonlein purpura related gastrointestinal and renal involvement. *Arch Argent Pediatr.*, vol. 118 (2), pp. 139–142, DOI: 10.5546/aap.2020.eng.139.

7. Filipyuk A.L., Radchenko O.M. (2011) Vyzyvanyist patsientiv z khronichnoyu ishemichnoyu khvoroboyu sercya zalezho vid typu adaptacijnoji reaktsiji [Surviv of patients with chronic ischemic heart disease in dependence of adaptational reaction type]. *Krovoobig ta hemostaz – Blood circulation and haemostasis*, № 1–2, pp. 96–100.

8. Cimen T., Sunman H., Efe T.H. et al. (2016). The relationship between 24-hour ambulatory blood pressure load and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Rev Port Cardiol.*, vol. 36 (2), pp. 97–105, DOI: 10.1016/j.repc.2016.07.009.

9. Ozyilmaz S., Akgul O., Uyarel H. et al. (2017). The importance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol.*, vol. 36 (4), pp. 239–246, DOI: 10.1016/j.repc.2016.09.014.

10. Balta S., Celik T., Mikhailidis D.P. et al. (2016). The relation between atherosclerosis and the neutrophil-lymphocyte ratio. *Clin Appl Thromb Hemost.*, vol. 22 (5), pp. 405–411, DOI: 10.1177/1076029615569568.

11. Delcea C., Buzea C.A., Dan G.A. (2019). The neutrophil to lymphocyte ratio in heart failure: a comprehensive review. *Rom. J. Intern. Med.*, vol. 57 (4), pp. 296–314, DOI:10.2478/rjim-2019-0018.

12. Boralkar K.A., Kobayashi Y., Amsallem M. et al. (2020). Value of neutrophil to lymphocyte ratio and its trajectory in patients hospitalized with acute heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol.*, vol. 125 (2), pp. 229–235, DOI: 10.1016/j.amjcard.2019. 10.020.

13. Hong D., Choi K.H., Song Y.B. et al. (2019). Prognostic implications of post-percutaneous coronary intervention neutrophil-to-lymphocyte ratio on infarct size and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Sci Rep.*, vol. 9 (1), article number: 9646, doi: 10.1038/ s41598-019-46117.

14. Song J., Zheng Q., Ma X. et al. (2019). Predictive roles of neutrophil-to-lymphocyte ratio and C-reactive protein in patients with calcific aortic valve disease. *Int Heart J.*, vol. 60 (2), pp. 345–351, DOI: 10.1536/ihj.18-196.

15. Aguiar C.M., Gawdat K., Legere S. et al. (2019). Fibrosis independent atrial fibrillation in older patients is driven by substrate leukocyte infiltration: diagnostic and prognostic implications to patients undergoing cardiac surgery. *J Transl Med.*, vol. 17 (1), p. 413, DOI: 10.1186/s12967-019-02162-5.

16. Bazoukis G., Letsas K.P., Vlachos K. et al. (2019). Simple hematological predictors of AF recurrence in patients undergoing atrial fibrillation ablation. *J Geriatr Cardiol.*, vol. 16 (9), pp. 671–675, DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.09.008.

17. Berkovitch A., Younis A., Grossman Y. et al. (2019). Relation of neutrophil to lymphocyte ratio to risk of incident atrial fibrillation. *Am J Cardiol.*, vol. 123 (3), pp. 396–401, DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.10.036.

18. Yu X., Xue Y., Bian B. et al. (2020). NLR-A simple indicator of inflammation for the diagnosis of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension. *Int Heart J.*, vol. 61, issue 2, pp. 373–379, DOI: 10.1536/ihj.19-138, PMID: 32173694.

19. Araujo F.D.D.R., Silva R.M.F.D.L., Oliveira C.A.L., Meira Z.M.A. (2019). Neutrophil-to-lymphocyte ratio used as prognostic factor marker for dilated cardiomyopathy in childhood and adolescence. *Ann Pediatr Cardiol.*, vol. 12 (1), pp. 18–24, DOI:10.4103/apc.APC_ 47_18, PMID: 30745765, PMCID: PMC6343383.

20. Forget P., Khalifa C., Defour J.-Ph. et al. (2017). What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMCRes Notes.*, vol. 10, p. 12, DOI: 10. 1186/s13104-016-2335.

Л.Н. Стрільчук, А.Л. Филипюк

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОТНОШЕНИЯ НЕЙТРОФИЛОВ К ЛИМФОЦИТАМ В КАРДИОЛОГИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Оценивали прогностическое значение иН/Л и его корреляции у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) на стационарном и амбулаторном этапах наблюдения. Проанализированы результаты обследования 197 пациентов с ИБС, нестабильной (116) и стабильной (81) стенокардией и проспективного наблюдения за 121 пациентом с хронической ИБС на протяжении 3 лет. Для получения референтных значений иН/Л обследовано 20 здоровых лиц. Цифровые данные обработаны статистически. Установили, что повышение Н/Л является независимым предиктором ИБС, высокой смертности, повторной госпитализации, фибрилляции предсердий, недостаточной эффективности инвазивных кардиологических вмешательств. Индекс Н/Л коррелирует с тяжестью сердечной недостаточности, гипертрофией левого желудочка, склонностью к гиперкоагуляции, активностью воспаления. Индекс Н/Л был более высоким при острых формах ИБС (2,91 против 2,47) и достоверно превышал показатели здоровых лиц (1,80). Значение иН/Л коррелировало с активностью воспаления (по лейкоцитам, скорости оседания эритроцитов, С-реактивному белку, серомукоидам, общему фибриногену), глюкозой, β -липопротеидами, индексом де Ритиса, креатинином и мочевиной, а также с размерами обоих желудочков и левого предсердия. Пациенты с иН/Л \geq 3 характеризовались достоверно более частым возникновением аритмий [отношение шансов 2,93 (95 % доверительный интервал 1,05–8,19)] и более высокой частотой сердечных сокращений, активацией синдромов воспаления и эндогенной интоксикации. При стабильных формах ИБС в условиях Н/Л \geq 3 прогноз на протяжении 3 лет был значительно худшим. Выводы. Индекс Н/Л можно считать прогностическим маркером течения кардиоваскулярных болезней, он коррелирует с активностью воспаления, глюкозой, бета-липопротеидами, индексом де Ритиса, креатинином и мочевиной, а также с размерами обоих желудочков и левого предсердия. Индекс Н/Л является простым информативным способом прогнозирования в кардиологии с точкой размежевания 3,0, не требующим увеличения объема обследований госпитализированных и амбулаторных пациентов.

Ключевые слова: *отношение нейтрофилов к лимфоцитам, ишемическая болезнь сердца, воспаление, выживаемость, прогноз.*

L.M. Strilchuk, A.L. Filipyuk

CLINICAL ASPECTS OF USAGE OF NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO IN CARDIOLOGY: LITERATURE REVIEW AND OWN DATA

We analyzed the data of 197 patients with IHD, unstable (116) and stable (81) angina pectoris, and also prospective data 121 patient with chronic IHD (3 years of follow-up). We included 20 healthy volunteers for reference values. Digital data was statistically processed. According to literature data, NLR can serve as a prognostic marker of cardiovascular disease course. Its level depends on nosology; its increase is an independent predictor of IHD, higher mortality level, repeated inpatient treatment, atrial fibrillation, insufficient efficiency of invasive cardiologic procedures. NLR also correlates with heart failure class, left ventricle hypertrophy, tendency to hypercoagulation, inflammation level. NLR was higher in patients with acute forms of IHD [2.91 vs 2.47; significantly higher than in healthy patients (1.80)]. NLR correlated with inflammation level (according to leucocytes, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, seromucoids, total fibrinogen), glucose, β -lipoproteids, de Ritis index, creatinine and urea, and also with sizes of both ventricles and left atrium. Patients with NLR \geq 3 were characterized by significantly more frequent arrhythmias [odds ratio 2.93 (95% confidence interval 1.05–8.19)] and higher heart rate, activation of inflammation and endogenous intoxication. In stable IHD NLR \geq 3 was accompanied by significantly worse 3 years' prognosis. NLR can be considered a prognostic marker of cardiovascular diseases course. It correlates with inflammation level, glucose, β -lipoproteids, de Ritis index, creatinine, urea, and also both ventricles and left atrium. NLR is a simple informative method of prognosis in cardiology with a breaking point of 3.0, which does not involve the increase of investigations of inpatients and outpatients.

Keywords: *neutrophils to lymphocyte ratio, ischemic heart disease, inflammation, survival, prognosis.*

Надійшла до редакції 03.07.2020

Відомості про авторів

Стрільчук Лариса Миколаївна – кандидат медичних наук, в.о. доцента кафедри терапії № 1, медичної діагностики і гематології та трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Адреса: Україна, 790026, м. Львів, вул. Сахарова, 56/33.

Тел.: +38(098)706-77-53.

E-mail: larysa.stril4uk@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7077-2610>.

Філітюк Анжеліка Левонівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Адреса: Україна, 79000, м. Львів, вул. Пекарська 69.

Тел.: +38(032)260-14-90

E-mail: Kaf_internalmed_2@meduniv.lviv.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6641-0780>.