

ИНДЕКС СООТНОШЕНИЯ НЕЙТРОФИЛОВ К ЛИМФОЦИТАМ КАК ПРЕДИКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НЕКОРОНАРОГЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ

Бахчоян М.Р.^{1,2}, Космачева Е.Д.^{1,2}, Славинский А.А.²

¹ГБУЗ «НИИ - ККБ№1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия

²ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия

Цель исследования. Определить прогностическую значимость индекса соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ) в общем анализе крови у пациентов с некоронарогенной этиологией СН в госпитальный период и после выписки из стационара.

Материалы и методы. Исследованы данные 75 пациентов, страдающих СН некоронарогенной этиологии (ФВ ЛЖ < 40%). Первичной конечной точкой явился летальный исход. Пациенты были разделены на группы: 1) «дилатационная кардиомиопатия» (ДКМП) (n=51); 2) «миокардит» (n=7); 3) «постмиокардитический кардиосклероз» (n=10); 4) «другие» (n=7). Общий анализ крови исследовался в день госпитализации и через 7 дней. Отдаленный прогноз был анализирован по данным телефонных контактов с пациентами, их родственниками, амбулаторным картам.

Результаты. Выявлена статистически достоверная связь между ИСНЛ в день госпитализации и общей летальностью среди пациентов группы «миокардиты» (ИСНЛ (%) = 2,23+ 0,78; p<0,05). ИСНЛ у умерших в группе «ДКМП» составил 3,98+0,60, что достоверно выше в сравнении с выжившими больными в той же группе (ИСНЛ 2,28+0,17; p<0,001). На фоне проводимого лечения через 7 дней ИСНЛ существенно снизился во всех группах (для группы ДКМП p<0,05, а в группе ПМКС он практически был сопоставим с данными здоровых людей).

Выводы. Динамическое нарастание ИСНЛ в периферической крови может служить предиктором летального исхода у пациентов, страдающих ДКМП при ФВ ЛЖ <40%. ИСНЛ следует брать на вооружение для стратификации риска у данной группы пациентов.

Ключевые слова: индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам, сердечная недостаточность, некоронарогенные заболевания сердца.

NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO AS A PREDICTOR OF ADVERSE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE OF NONCORONAROGENIC ETIOLOGY

M.R. Bakhchoyan, E.D. Kosmacheva, A.A. Slavinsky

Aim of the study. To determine the prognostic significance of NLR ratio in patients with noncoronogenic etiology HF during the hospital period and after hospital stay.

Materials and methods. Totally, 75 patients were studied. LVEF < 40%. The primary endpoint was a lethal outcome. Patients were divided into groups: 1) “dilated cardiomyopathy” (DCM) (n = 51); 2) “myocarditis” (n = 7); 3) “postmyocarditis cardiosclerosis” (n = 10); 4) “other” (n = 7). A general blood test was performed on the day of hospitalization and 7 days later. The long-term prognosis was analyzed according to the data of telephone contacts with patients, their relatives, outpatient cards.

Results. A statistically significant relationship was established between NLR on the day of hospitalization and the overall mortality in the group “myocarditis” (NLR (%) = 2.23 + 0.78, p <0.05). NLR of the deceased in the group “DCM” was 3.98 + 0.60, which is significantly higher in comparison with

the surviving patients in the same group (NLR $2.28 + 0.17$, $p < 0.001$). NLR was significantly decreased in all groups after 7 days ($p < 0.05$ for the “DCM”, and NLR was practically comparable with the data of healthy people in the “PMCC”).

Conclusions. The dynamic growth NLR of blood can serve as a predictor of death in patients suffering from DCM with LV EF $< 40\%$. NLR should be adopted for stratification of risk in this group of patients.

Keywords: Neutrophil-lymphocyte ratio, heart failure, noncoronarogenic heart disease.

Некоронарогенные заболевания миокарда (НЗМ) являются одной из ведущих причин сердечной недостаточности (СН), которая, в свою очередь, приводит к ухудшению качества жизни пациентов, снижению или полной утрате трудоспособности и в итоге – к смерти больных [1]. Большую роль среди них по распространенности (9-16% случаев у взрослых пациентов) и тяжести течения занимают миокардиты. Согласно данным зарубежных авторов, в 10% случаев именно миокардит является причиной впервые возникшей острой сердечной недостаточности (ОСН), а в 30% эта группа заболеваний прогрессирует с развитием дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), что связывают с плохим прогнозом [2, 3]. Частота ДКМП составляет 5-8 случаев на 100 000 населения в год и имеет тенденцию к увеличению, при этом ежегодная летальность колеблется от 10 до 50% [4, 5]. Во всем мире летальность от ХСН продолжает оставаться высокой [6], в связи с чем активно ведется поиск новых предикторов возможных осложнений.

На сегодняшний день клиническая лабораторная медицина располагает огромным количеством методов ранней и точной диагностики большого числа заболеваний, динамического контроля за патологическим процессом. Количественные показатели лейкоцитов крови и, особенно, показатели ее лейкоцитарной формулы, являются методами исследования, имеющими значение в диагностике острых воспалительных заболеваний разной локализации и этиологии. С целью объективизации оценки этих результатов в настоящее время предложен ряд индексов, позволяющих судить о течении патологического процесса в организме, в том числе – о выраженности воспалительных проявлений и эффективности проводимой терапии [13]. Одним из таких показателей является индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам крови (ИСНЛ). Согласно литературным данным, в современной кардиологии наиболее изученным этот показатель является среди больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). При прове-

дении ряда исследований удалось установить, что ИСНЛ является независимым предиктором смерти, в том числе от кардиальных причин, как при стабильной ИБС, так и при остром коронарном синдроме [12]. Особенно впечатляющие результаты получены у пациентов с инфарктом миокарда [7, 8]. Кроме того, ИСНЛ также может быть использован для стратификации риска у пациентов как с ХСН, так и при острой декомпенсации СН. Согласно данным американских коллег, более высокий ИСНЛ связан с повышенной летальностью в течение 30 дней при острой декомпенсации сердечной недостаточности. Так, чем выше исследуемый показатель, тем хуже прогноз [9-11]. Следует отметить, что единого мнения относительно градации ИСНЛ для стратификации риска осложнений, в том числе летального исхода, не существует. Однако до настоящего времени крупномасштабные рандомизированные исследования по данному вопросу не проводились. В отечественной и зарубежной литературе также отсутствует информация о применении ИСНЛ для стратификации риска среди пациентов, страдающих НЗМ, в том числе ДКМП, миокардитом.

Цель исследования. Определить прогностическую значимость ИСНЛ в общем анализе крови у пациентов с некоронарогенной этиологией СН в госпитальный период и после выписки из стационара.

Материалы и методы. Исследованы данные 75 пациентов, которые страдали СН некоронарогенной этиологии разной степени выраженности. Среди них мужчин было 58, женщин – 17. Средний возраст составил от 19 до 66 лет ($52,52 \pm 4,74$ лет). Сроки госпитализации – от 4 до 52 дней.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; отсутствие в анамнезе данных за перенесенный инфаркт миокарда; отсутствие клинических проявлений ИБС; отсутствие по данным коронароангиографии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий; снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $< 40\%$; выполнение эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) с целью морфологической

верификации нозологии, приведшей к СН со снижением ФВ ЛЖ; наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: возраст < 18 лет; верифицированный диагноз ИБС; врожденные и приобретенные пороки сердца; наличие по данным коронароангиографии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий; лимфопролиферативные заболевания; активный инфекционный процесс любой этиологии, за исключением патологии миокарда; отказ пациента от участия в исследовании.

Первичной конечной точкой был принят летальный исход.

Всем больным была выполнена трансторакальная эхокардиография (ЭХО-КГ), по данным которой ФВ ЛЖ оценена < 40%. С целью исключения ИБС у 66 человек проведена коронароангиография. Для морфологической верификации диагноза пациентам выполняли ЭМБ правого желудочка в условиях рентгеноперационной по общепринятой методике с последующим патогистологическим анализом полученного материала с использованием методов компьютерной морфометрии. Согласно полученным клинико-anamnestическим, патоморфологическим данным, пациенты были разделены на группы: 1) «дилатационная кардиомиопатия» (ДКМП) (n=51); 2) «миокардиты» (МК) (n=7); 3) «постмиокардитический кардиосклероз» (ПМКС) (n=10); 4) «другие» (n=7: амилоидоз – 1, некомпактный миокард – 1, выраженная гипертрофия кардиомиоцитов при отсутствии признаков отека интерстиция, фиброза, некроза кардиомиоцитов – 1, неинформативность биопсийного материала – 2).

Для исследования общего анализа крови осуществляли забор крови из периферической вены в день госпитализации и через 7 дней на фоне проводимой терапии. ИСНЛ определяли математической формулой: количество нейтрофилов/количество лимфоцитов (abs – абсолютные значения; %) в каждой из выделенных групп.

Для сравнительного анализа полученных результатов использовались нормальные значения показателей общего анализа крови, принятые в локальной лаборатории ГБУЗ НИИ-ККБ№1.

Отдаленный прогноз был исследован по данным телефонных контактов с пациентами, их родственниками, амбулаторных карт больных Краевой клинической поликлиники.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10 for

WINDOWS. Показатели считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

Результаты. Все пациенты страдали СН разной степени выраженности. Фракция выброса левого желудочка по данным трансторакальной ЭХО-КГ составляла $24,02 \pm 1,68\%$. С учетом компенсации проявлений СН на фоне медикаментозной терапии больные были разделены на группы по функциональному классу (ФК) классификации NYHA: I – 2,7 %, II – 22,3 %, III – 53,1%, IV – 21,3%.

Результаты общего анализа крови представлены в таблице.

Проанализировав полученные результаты, установлено, что на фоне проводимого лечения через 7 дней ИСНЛ существенно снизился при сравнении с исходными данными (для группы ДКМП $p < 0,05$, а в группе ПМКС он практически был сопоставим с данными здоровых людей) (рис.).

В госпитальный период летальный исход был зарегистрирован только в группе больных с фульминантным миокардитом, осложненным кардиогенным шоком, полиорганной недостаточностью (n=3). У этих пациентов ИСНЛ (abs; %) в день госпитализации составлял $2,61 \pm 0,65$; $2,57 \pm 0,87$, в динамике на фоне лечения (4-11 дней) – $2,69 \pm 2,06$; $2,69 \pm 2,07$, но при этом $p > 0,05$, что, вероятно, обусловлено небольшой численностью умерших больных в анализируемой группе, а также недостаточной продолжительностью лечения ввиду развившегося летального исхода. Нами установлена статистически значимая и достоверная связь ИСНЛ в день госпитализации в стационар с общей летальностью (госпитальная летальность + летальность в отдаленном периоде) среди пациентов группы «миокардиты» (ИСНЛ (%) = $2,23 \pm 0,78$; $p < 0,05$). Более детально проанализированы лабораторные данные умерших в госпитальном периоде пациентов. В этой группе отмечена тенденция к увеличению ИСНЛ ($2,43 \Rightarrow 3,03$, abs) в сравнении с больными, страдающими миокардитом с благоприятным исходом ($2,09 \Rightarrow 1,24$, abs). У выживших больных на фоне лечения ИСНЛ снижался преимущественно за счет уменьшения количества нейтрофилов ($5,78 \Rightarrow 4,13$) и увеличения содержания лимфоцитов ($2,76 \Rightarrow 3,33$).

В ходе анализа полученных данных выявлена связь ИСНЛ (abs) в день госпитализации с летальностью пациентов в разные сроки после выписки из стационара. Так, ИСНЛ у умерших в группе «ДКМП» составил $3,98 \pm 0,60$, что досто-

Таблица

Результаты общего анализа крови (* - $p < 0,05$)

Параметры	Диагноз, $M \pm m$			P (ПМКС/МК)	P (ДКМП/ПМКС)	P (ДКМП/МК)	
	МК	ПМКС	ДКМП				
При поступлении в стационар	ЛЦ, $\times 10^9/\text{л}$	$7,71 \pm 0,36$	$18,63 \pm 8,27$	$9,39 \pm 1,21$	0,50	0,04*	0,97
	НФ, %	$60,81 \pm 1,88$	$63,23 \pm 2,73$	$60,06 \pm 4,27$	0,39	0,64	0,66
	НФ, abs	$6,86 \pm 1,41$	$7,37 \pm 3,00$	$6,04 \pm 1,07$	0,05*	0,23	0,26
	ЛФ, %	$25,01 \pm 1,44$	$25,42 \pm 2,61$	$27,55 \pm 3,64$	0,64	0,42	0,97
	ЛФ, abs	$3,09 \pm 0,83$	$2,32 \pm 0,38$	$2,66 \pm 0,40$	0,40	0,40	0,09
	ИСНЛ (abs)	$2,49 \pm 0,45$	$2,83 \pm 0,57$	$3,34 \pm 0,55$	0,50	0,38	0,64
	ИСНЛ (%)	$2,59 \pm 0,51$	$2,81 \pm 0,49$	$4,53 \pm 1,33$	0,28	0,72	0,26
Через 7 дней	ЛЦ, $\times 10^9/\text{л}$	$7,96 \pm 0,47$	$10,66 \pm 4,96$	$9,01 \pm 2,46$	0,99	0,79	0,02*
	НФ, %	$54,89 \pm 2,69$	$51,87 \pm 7,74$	$47,0 \pm 10,59$	0,88	0,85	0,02*
	НФ, abs	$6,73 \pm 2,13$	$6,21 \pm 3,44$	$5,11 \pm 2,13$	0,96	0,24	0,47
	ЛФ, %	$27,48 \pm 1,74$	$36,00 \pm 8,47$	$39,96 \pm 9,89$	0,89	0,07	0,07
	ЛФ, abs	$3,23 \pm 1,07$	$3,09 \pm 0,81$	$2,87 \pm 0,78$	1,00	0,78	0,04*
	ИСНЛ (abs)	$2,20 \pm 1,19$	$1,71 \pm 0,59$	$2,23 \pm 0,20$	0,91	0,83	0,12
	ИСНЛ (%)	$2,20 \pm 1,19$	$1,71 \pm 0,59$	$2,22 \pm 0,20$	0,91	0,87	0,12

ЛЦ – лейкоциты, НФ – нейтрофилы, ЛФ – лимфоциты, ИСНЛ – индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам

верно выше в сравнении с выжившими больными в той же группе (ИСНЛ $2,28 \pm 0,17$; $p < 0,001$).

Следует отметить, что за весь период наблюдения всего умерло 8 человек: трое в госпитальный период (диагноз – фульминантный миокардит), двое – спустя 4 и 5 месяцев (1 пациент с ПМКС, 1 больной с ДКМП), трое (ДКМП) спустя год от даты выписки из стационара. При этом 16 человек в разные сроки наблюдения перенесли операцию ортотопической трансплантации сердца в связи с прогрессированием СН и бесперспективностью консервативной терапии. С четырьмя пациентами потерял контакт. Остальные больные регулярно наблюдаются у кардиолога по месту жительства, принимают назначенную терапию.

Выводы. Динамическое нарастание ИСНЛ периферической крови может служить предиктором неблагоприятного прогноза (летального исхода) у пациентов, страдающих дилатационной кардиомиопатией при ФВ ЛЖ $< 40\%$.

Согласно полученным данным, у умерших пациентов, страдающих фульминантным миокардитом, осложненным кардиогенным шоком, ИСНЛ (3,03) практически в два раза превышает должные нормальные значения (1,69-1,70), из чего можно предположить, что, чем выше ИСНЛ, тем хуже прогноз.

Динамика изменений ИСНЛ на фоне тера-

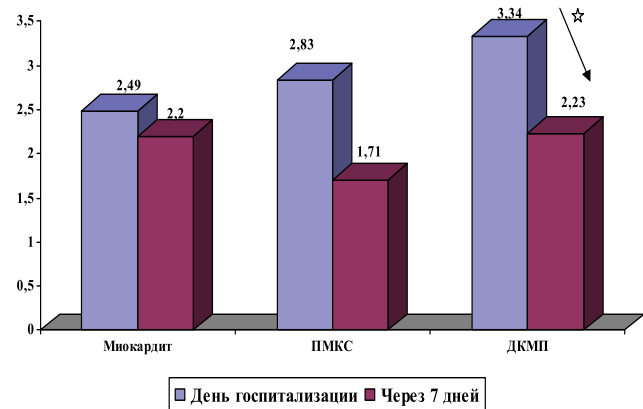


Рис. Распределение ИСНЛ в группах «миокардиты», «ПМКС» и «ДКМП» в день госпитализации и через 7 дней нахождения в стационаре на фоне проводимой терапии. * - $p < 0,05$

пии СН во всех группах говорит о закономерном снижении интенсивности воспалительных процессов в организме и, в миокарде, в частности. С помощью применения интегральных математических показателей лейкоцитарной формулы периферической крови можно расширить возможности получения информации о состоянии иммунологической реактивности организма вообще, и при НЗМ в частности. Учитывая необходимость поиска точных и экономически выгодных маркеров стратификации риска при сердечной недостаточности, ИСНЛ следует брать на вооружение у данной группы пациентов.

Литература:

1. Моисеев В.С., Киякбаев Г.К. Кардиомиопатии и миокардиты. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2012, 345 с.
2. Saforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2013 Sep;34(33):2636-48.
3. Gupta S., Markham D.W., Drazner M.H., Mammen P. Fulminant myocarditis. Nature clinical practice cardiovascular medicine. 2008; 5 (11): 693–706
4. Hare J. The dilated restrictive cardiomyopathies. – Braunwald: Braunwald's Heart Disease, 2008. P. 1739-1762.
5. Levy WC., Mozaffarian D., Linker D. The Seattle heart failure model: prediction of survival in heart failure. Circulation. 2006;113:1424.
6. Фомин И.В. Выживаемость больных ХСН в когортной выборке Нижегородской области (данные 1998– 2002 годов.). Всероссийская конференция ОССН: «Сердечная недостаточность, 2005 год». М., 2005. с. 31–32.
7. Vakili H, Shirazi M, Charkhkar M, et al. Correlation of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio with thrombolysis in myocardial infarction frame count in ST-segment elevation myocardial infarction. Eur J Clin Invest. 2017 Apr; 47(4):322-327. doi: 10.1111/eci.12736.
8. Yu C, Chen M, Chen Z2, et al. Predictive and prognostic value of admission neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with CHD. Herz. 2016 Nov; 41(7): 605-613.
9. Wasilewski J, Pyka Ł, Hawranek M et al. Prognostic value of neutrophil- to-lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in patients with ischemic and nonischemic heart failure. Pol Arch Med Wewn. 2016;126(3):166-73. doi: 10.20452/pamw.3316.
10. Benites-Zapata VA, Hernandez AV, Nagarajan V., et al. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio in risk stratification of patients with advanced heart failure. Am J Cardiol. 2015 Jan 1;115(1):57-61. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.10.008.
11. Uthamalingam S1, Patvardhan EA, Subramanian S. et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. Am J Cardiol. 2011 Feb 1;107(3):433-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.09.039.
12. Papa A1, Emdin M, Passino C, et al. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. Clin Chim Acta. 2008 Sep;395(1-2):27-31. PMID: 18498767. doi: 10.1016/j.cca.2008.04.019.
13. Сперанский И.И., Самойленко Г.Е., Лобачева М.В. Общий анализ крови – все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения. Здоровье Украины. 2009; 6 (19): 51–57:
14. Кобец Т. В., Кобец Ю. В., Гавриков И. В. Применение современных информационных технологий для оценки эффективности лечения на курорте // Молодой ученый. 2016; 5: 219-221.

Контактная информация:

*Бахчоян Мариам Рубеновна, аспирант кафедры терапии №1 ФПК и ППС
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,
врач-кардиолог ГБУЗ «НИИ - ККБ№1 им. проф. С.В. Очаповского», г. Краснодар
Тел.: 8-952-853-99-54. e-mail: marbach1988@mail.ru
Адрес: Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Димитрова, д. 131, кв 25.*

*Космачева Елена Дмитриевна, проф., д.м.н., заведующая кафедрой терапии №1 ФПК и ППС
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,
Зам. главного врача по медицинской части ГБУЗ «НИИ - ККБ№1 им. проф. С.В. Очаповского», г. Краснодар*

*Славинский Александр Александрович, проф. д.б.н., заведующий кафедрой патологической анатомии.
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.*

*¹ГБУЗ «НИИ - ККБ№1 им. проф. С.В. Очаповского», Российская Федерация,
Краснодарский Край, г. Краснодар, ул. 1 мая, 167, 350086,*

*²ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Российская Федерация, Краснодарский Край,
г. Краснодар, ул. Седина, 4, 350063.*