

Взаємозв'язок нейтрофіл-лімфоцитарного співвідношення та хронічної ішемії нижніх кінцівок

О. М. Волошин

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова:
маркери
атеросклерозу,
ішемія, нижня
кінцівка, артерій
оклюзуючі хвороби.

Запорізький
медичний
журнал. – 2018. –
Т. 20, № 3(108). –
С. 330–333

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.3.132117

E-mail:
angiosurg@gmail.com

Мета роботи – вивчити особливості нейтрофіл-лімфоцитарного співвідношення (НЛС) у хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок.

Матеріали та методи. Протягом проспективного дослідження проаналізували показники НЛС у 282 пацієнтів із периферичними артеріальними оклюзіями. Усіх хворих поділили на 4 групи згідно з класифікацією атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок TASC 2. Оцінювання показників НЛС виконали на момент госпіталізації хворого у стаціонар, до проведення хірургічного або консервативного лікування.

Результати. Середня кількість НЛС у групах: TASC A – $2,76 \pm 0,72$, TASC B – $4,00 \pm 1,20$, TASC C – $4,50 \pm 2,38$, TASC D – $5,15 \pm 2,09$. Рівень НЛС значуще підвищувався зі збільшенням класу TASC 2. Показники НЛС були значно вищі в пацієнтів з «агресивнішим» і багаторівневим типом ураження артерій нижніх кінцівок, а саме TASC C і D. У пацієнтів з ураженням артерій нижніх кінцівок типу D рівень НЛС виявився на 46,4 % вищим, ніж у хворих з ураженням типу A за TASC 2.

Висновки. Рівень нейтрофіл-лімфоцитарного співвідношення на 29,8 % ($p < 0,05$) вищий у пацієнтів із C і D типами атеросклеротичного ураження за класифікацією TASC 2, ніж у хворих з ураженнями типу A та B. Рівень нейтрофіл-лімфоцитарного співвідношення понад 3,05 можна розцінювати як маркер більш дифузного атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок, враховуючи рівні чутливості та специфічності (70,7 %, 75,8 %, $p < 0,001$).

Ключевые слова:
маркеры
атеросклероза,
ишемия, нижняя
конечность,
артерий
окклюзирующие
болезни.

Запорожский
медицинский
журнал. – 2018. –
Т. 20, № 3(108). –
С. 330–333

Взаимосвязь нейтрофил-лимфоцитарного соотношения и хронической ишемии нижних конечностей

А. Н. Волошин

Цель работы – изучить особенности нейтрофил-лимфоцитарного соотношения (НЛС) у больных с хронической ишемией нижних конечностей.

Материалы и методы. В ходе проспективного исследования проведен анализ показателей НЛС у 282 больных с периферическими артериальными окклюзиями. Все пациенты были разделены на 4 группы, согласно классификации атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей TASC 2. Оценку показателей НЛС проводили на момент госпитализации больного в стационар, до проведения хирургического или консервативного лечения.

Результаты. Среднее количество НЛС по группам: TASC A – $2,76 \pm 0,72$, TASC B – $4,00 \pm 1,20$, TASC C – $4,50 \pm 2,38$, TASC D – $5,15 \pm 2,09$. Уровень НЛС значительно повышался с увеличением класса поражения артерий нижних конечностей по TASC 2. Показатели НЛС были значительно выше у пациентов с более «агрессивным» и многоуровневым типом поражения артерий нижних конечностей, а именно TASC C и D. У пациентов с поражением артерий нижних конечностей типа D уровень НЛС был на 46,4 % выше, чем у больных с поражением типа A по TASC 2.

Выводы. Уровень нейтрофил-лимфоцитарного соотношения на 29,8 % ($p < 0,05$) выше у пациентов с C и D типами атеросклеротического поражения по классификации TASC 2, чем у пациентов с поражениями типа A и B. Показатель нейтрофил-лимфоцитарного соотношения больше чем 3,05 можно расценивать как маркер более диффузного атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей, учитывая уровни чувствительности и специфичности (70,7 %, 75,8 %, $p < 0,001$).

Key words:
atherosclerosis,
ischemia, arterial
occlusive diseases,
lower limb.

Zaporozhye
medical journal
2018; 20 (3), 330–333

Interrelation between neutrophil-lymphocyte ratio and chronic lower limb ischemia

O. M. Voloshyn

Purpose. The aim is to study the specifics of neutrophil – lymphocyte ratio (NLR) in patients with chronic lower extremity ischemia.

Material and methods. In the course of the prospective study, the analysis of the NLR parameters in 282 patients with peripheral arterial occlusions was performed. All patients were divided into 4 groups, according to the classification of peripheral arterial disease – TASC II. Evaluation of the NLR parameters was performed on admission before surgical or conservative treatment administration.

Results. The average NLR number by groups was as follows: TASC A – 2.76 ± 0.72 ; TASC B – 4.00 ± 1.2 ; TASC C – 4.5 ± 2.38 and TASC D – 5.15 ± 2.09 . NLR level significantly increased with a greater degree of TASC II. The indices of NLR were significantly higher in patients with a more “aggressive” and multilevel type of lesions, namely TASC II C and D. In patients with lesions type D the level of NLR was 46.4 % more than in patients with TASC II type A lesion.

Conclusions. The value of neutrophil-lymphocyte ratio was 29.8 % ($P < 0.05$) higher in patients with C and D atherosclerotic lesion types according to TASC II classification than in patients with lesions of type A and B. Neutrophil-lymphocyte ratio greater than 3.05 could be interpreted as a marker of more diffuse lower limb atherosclerotic lesion given the sensitivity and specificity levels (70.7 %, 75.8 %; $P < 0.001$).

Облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок (ОАНК) – захворювання, що має надзвичайне соціальне значення та високу поширеність. У загальній популяції ОАНК виявляють у 3–12 %, він досягає 15–20 % у віковій групі старше за 70 років і є однією з головних причин інвалідності та смертності працездатного населення [1,2]. Атеросклероз характеризується неухильним прогресивним перебігом, а спрогнозувати ризик розвитку критичної ішемії нижніх кінцівок (КІНК) і можливі ускладнення тільки за клінічними даними доволі складно. Нині гостро постає проблема пошуку й виділення в окрему категорію хворих зі злякнішим перебігом атеросклерозу і великим ризиком розвитку критичної ішемії [2,3].

Перспективним методом є оцінювання ризику розвитку КІНК у хворих на облітеруючий атеросклероз за допомогою різних біомаркерів. Широке впровадження у клінічну практику маркерів прогресування атеросклерозу дасть змогу правильно підходити до вибору тактики ведення цієї групи хворих і підбирати відповідну консервативну терапію для кожного пацієнта індивідуально. Також можливо буде попередньо спрогнозувати ранні та пізні результати лікування [3].

Спроби знайти біомаркери, які корелювали б із прогнозом захворювання, роблять уже давно, але вони виявилися недосконалими через складність визначення необхідних показників або їхню відсутність у клінічній практиці. Відомо, що атеросклероз – поліетіологічне захворювання зі складним патогенезом, одну з ключових ролей відіграє активний запальний процес, у розвитку якого чимале значення відіграють лейкоцити. Визначення кількості лейкоцитів і вивчення лейкоцитарної формули – найширше використовуваний у клінічній практиці метод і дуже важливий маркер запалення. Знаючи ці показники, можна розрахувати нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (НЛС) – маркер системного запалення, що з'явився як прогностичний показник поганого прогнозу при гострому коронарному синдромі й онкологічних захворюваннях [4]. Розрахувати цей показник можна за допомогою ділення кількості нейтрофілів на кількість лімфоцитів. Особливості НЛС у пацієнтів із периферичними артеріальними оклюзіями залишаються недостатньо вивченими.

Мета роботи

Вивчити особливості нейтрофіл-лімфоцитарного співвідношення в пацієнтів із хронічною ішемією нижніх кінцівок.

Матеріали і методи дослідження

Протягом проспективного дослідження здійснили аналіз показників НЛС у 282 пацієнтів із периферичними артеріальними оклюзіями, які перебували на лікуванні в обласному центрі судинної та ендovasкулярної хірургії ЗОКЛ м. Запоріжжя в період з жовтня 2013 р. до грудня 2016 р. Етіологічним фактором розвитку хронічної периферичної оклюзії в усіх хворих був атеросклероз. У 47 (16,6 %) хворих супутнім захворюванням був цукровий діабет. Чоловіків було 268 (95 %), жінок – 14 (5 %). Середній вік хворих – 59,8 ± 8,2 року.

Для визначення показників загального аналізу крові та лейкоцитарної формули використовували автоматизований гематологічний аналізатор – ABX Micros 60 (HORIBA, Франція). Показники лейкоцитарної формули визначили кондуктометричним методом, використовуючи зразки цільної крові пацієнта. Показники НЛС оцінювали на момент госпіталізації хворого у стаціонар, до проведення хірургічного або консервативного лікування.

Результати наведені у вигляді середньої (M) ± стандартне відхилення (SD) у випадку нормального розподілу або медіани при асиметричному розподілі. Міжгрупові порівняння виконали за допомогою непарного t-тесту (при нормальному розподілі), χ^2 –тесту (для категоріальних даних). Значення p менше ніж 0,05 вважали за статистично вірогідне. Для визначення порогового предикативного рівня співвідношення НЛС при ураженні периферичних артерій, чутливості та специфічності параметра НЛС використовували ROC-аналіз. Результати опрацьовані методом варіаційної статистики за допомогою пакета прикладних програм Microsoft Excel for Windows і Statistica.

Результати та їх обговорення

Усіх пацієнтів поділили на 4 групи згідно з класифікацією атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок TASC 2. Ця класифікація заснована на типі атеросклеротичного ураження периферичних артерій від локального до багаторівневого й впливає на вибір тактики хірургічного або ендovasкулярного лікування. Середня кількість нейтрофілів була значно вищою в пацієнтів із вищим класом TASC, у пацієнтів з ураженням TASC A кількість нейтрофілів була на 12,3 % менше, ніж у пацієнтів з іншими типами ураження артерій нижніх кінцівок. У пацієнтів з ураженням TASC D був значно менший рівень лімфоцитів (на 13,8 %), ніж у пацієнтів інших груп.

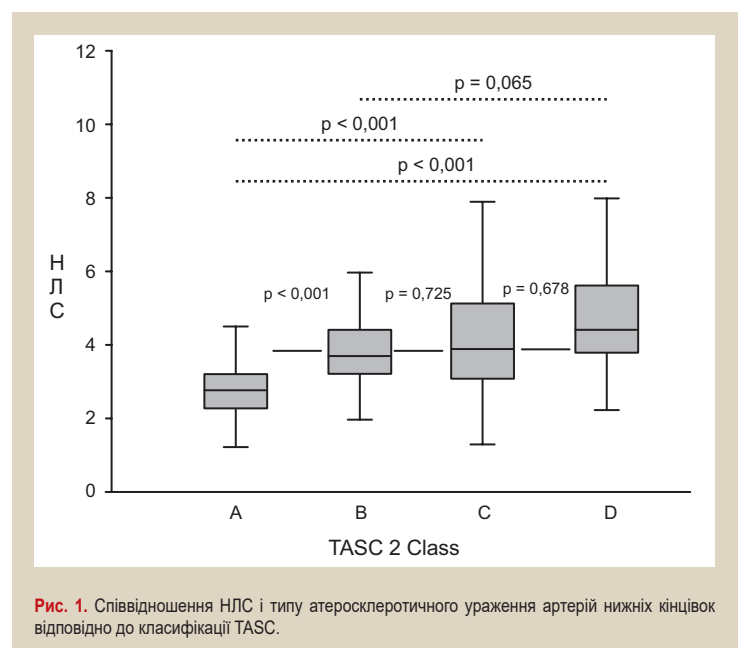


Рис. 1. Співвідношення НЛС і типу атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок відповідно до класифікації TASC.

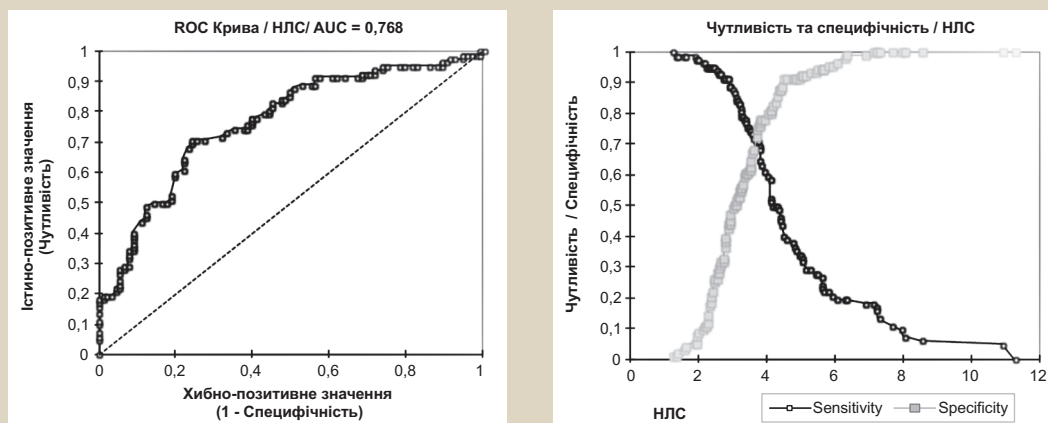


Рис. 2. ROC-крива, чутливість і специфічність НЛС для прогнозування вищого класу TASC 2.

Середня кількість НЛС у групах: TASC A – $2,76 \pm 0,72$, TASC B – $4,00 \pm 1,20$, TASC C – $4,50 \pm 2,38$, TASC D – $5,15 \pm 2,09$. Рівень НЛС значно підвищувався зі збільшенням класу TASC 2.

Як видно з діаграми (рис. 1), показники НЛС були значно вищі в пацієнтів із більш «агресивним» і багаторівневим типом ураження артерій нижніх кінцівок, а саме TASC C і D. У пацієнтів з ураженням артерій нижніх кінцівок типу D рівень НЛС виявився на 46,4 % вищим, ніж у хворих з ураженням типу А за TASC 2.

Середня кількість нейтрофілів і НЛС помірно корелювала з типом ураження TASC 2 ($r = 0,34$; $p < 0,05$). Пацієнтів класів TASC A та B і TASC C і D згрупували, щоб виконали ROC-аналіз (рис. 2). З'ясували, що значення нейтрофіл-лімфоцитарного співвідношення при аналізі ROC кривої для прогнозування TASC C і D було $>3,05$ (чутливість = 70,7 %, специфічність = 75,8 %, $p < 0,001$).

Отже, на основі даних ROC-аналізу, показників прогностичної чутливості та специфічності значення НЛС можна розцінювати як маркер більш дифузного атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок. Середній показник НЛС у пацієнтів із дифузним ураженням периферичних артерій нижніх кінцівок типів C і D становив $4,820 \pm 0,524$, що на 29,8 % більше, ніж у пацієнтів із типами A та B за TASC – $3,38 \pm 0,92$ відповідно ($p < 0,05$).

Запальні та імунні механізми відіграють ключову роль у розвитку та прогресуванні мультифокального атеросклерозу [5]. Важливе значення при коронарному атеросклерозі відіграє інфільтрація атеросклеротичних бляшок нейтрофілами [6]. Запальні біомаркери можуть бути корисні для оцінювання ризику стратифікації та вибору найбільш ефективної терапії. Нейтрофіли є важливим предиктором серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із симптоматичними периферичними артеріальними оклюзіями. Це зумовлено зв'язком між запаленням і ступенем атеросклеротичного ураження периферичного річища, а нейтрофіл-лімфоцитарне співвідношення є маркером для виявлення зв'язку з цим [6].

У здійсненому дослідженні показано, що нейтрофіл-лімфоцитарне співвідношення може бути маркером хронічного запалення і незалежним предиктором тяжкості ураження периферичних артерій згідно з

класифікацією TASC 2. За результатами дослідження, підвищення кількості нейтрофілів було пов'язане з тяжкістю ураження артеріального річища артерій нижніх кінцівок.

Зіставляючи результати з відомостями фахової літератури, слід відзначити, що схожі дані отримали Ахмет Загрей і співавт., у роботі яких показана залежність НЛС і ступеня атеросклеротичного ураження периферичного артеріального річища [5]. У роботі також показано, що рівень НЛС можна використовувати як критерій стратифікації ризику у пацієнтів із переміжною кульгавістю. У роботі Н. Bhutta et al. (2011 р.) показано, що підвищення НЛС >5 може бути незалежним предиктором ризику ампутації або смертності у хворих із КІНК, а отже цінним маркером у судинній хірургії, що викликало великий інтерес дослідників у цій галузі [7]. Для виявлення найбільш вірогідних маркерів периферичного атеросклерозу та їхнього впливу на прогноз комплексного лікування необхідні клінічні дослідження з оцінюванням віддалених результатів.

Висновки

1. Рівень нейтрофіл-лімфоцитарного співвідношення на 29,8 % ($p < 0,05$) вищий у пацієнтів із C і D типами атеросклеротичного ураження за класифікацією TASC 2, ніж у пацієнтів з ураженнями типу А і В.

2. Рівень нейтрофіл-лімфоцитарного співвідношення понад 3,05 можна розцінювати як маркер більш дифузного атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок, враховуючи рівні чутливості, специфічності (70,7 %, 75,8 %, $p < 0,001$).

Перспективи подальших досліджень. Доцільним вважаємо продовження дослідження впливу показників НЛС на прогноз хірургічного та комплексного лікування пацієнтів із хронічною ішемією нижніх кінцівок.

Фінансування: Дослідження виконане в рамках НДР

Запорізького державного медичного університету «Реконструктивно-відновлювальні операції з використанням мініінвазивних технологій в торако-абдомінальній, серцево-судинній та ендокринній хірургії» № держреєстрації 0117U006963 (2017–2021).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Волошин О. М., канд. мед. наук, асистент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Волошин А. Н., канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Voloshyn O. M., MD, PhD, Assistant of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 26.12.2017

Після доопрацювання / Revised: 12.01.2018

Прийнято до друку / Accepted: 19.01.2018

Список літератури

- [1] Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) / L. Norgren, W.R. Hiatt, J.A. Dormandy, et al. // *J. Vasc. Surg.* – 2007. – Vol. 45. – Suppl. S: S5–67.
- [2] Risk stratification in critical limb ischemia: derivation and validation of a model to predict amputation-free survival using multicenter surgical outcomes data / A. Schanzer, J. Mega, J. Meadows, et al. // *J. Vasc. Surg.* – 2008. – Vol. 48. – P. 1464e71.
- [3] Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice / P. Libby, P.M. Ridker, G.K. Hansson // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54. – P. 2129–2138.
- [4] Tamhane U.U. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome / U.U. Tamhane, S. Aneja, D. Montgomery // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102. – Issue 6. – 653e7.
- [5] Neutrophil-to-lymphocyte ratio may be a marker of peripheral artery disease complexity / A.Ç. Aykan, E. Hatem, E. Kalaycıoğlu, et al. // *Anatol. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 16. – Issue 7. – P. 497–503.
- [6] An elevated neutrophilelymphocyte ratio independently predicts mortality in chronic critical limb ischemia / J.I. Spark, J. Sarveswaran, N. Blest, et al. // *J. Vasc. Surg.* – 2010. – Vol. 52. – Issue 3. – 632-6.
- [7] Neutrophilelymphocyte ratio predicts medium term survival following elective major vascular surgery: a cross sectional study / H. Bhutta, R. Agha, J. Wong, et al. // *Vasc. Endovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 45. – Issue. 3. – 227-31.

References

- [1] Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., Nehler, M. R., Harris, K. A., & Fowkes, F. G. (2007) Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.*, 45, S: S5–67. doi: 10.1016/j.jvs.2006.12.037.
- [2] Schanzer, A., Mega, J., Meadowset, J., Samson, R. H., Bandyk, D. F., & Conte, M. S. (2008) Risk stratification in critical limb ischemia: derivation and validation of a model to predict amputation-free survival using multicenter surgical outcomes data. *J Vasc Surg.*, 48, 1464e71. doi: 10.1016/j.jvs.2008.07.062.
- [3] Libby, P., Ridker, P. M., & Hansson, G. K. (2009) Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.*, 54, 2129–2138. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009.
- [4] Tamhane, U. U., Aneja, S., Montgomery, D., Rogers, E. K., Eagle, K. A., & Gurm, H. S. (2008) Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.*, 102(6), 653–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.05.006.
- [5] Aykan, A. Ç., Hatem, E., Kalaycıoğlu, E., Karabay, C. Y., Zehir, R., Gökdeniz, T., et al. (2015) Neutrophil-to-lymphocyte ratio may be a marker of peripheral artery disease complexity. *Anatol J Cardiol.*, 16(7), 497–503. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.6240.
- [6] Spark, J. I., Sarveswaran, J., Blest, N., Charalabidis, P., & Asthana, S. (2010) An elevated neutrophilelymphocyte ratio independently predicts mortality in chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg.*, 52(3), 632–6. doi: 10.1016/j.jvs.2010.03.067.
- [7] Bhutta, H., Agha, R., Wong, J., Tang, T. Y., Wilson, Y. G., & Walsh, S. R. (2011) Neutrophilelymphocyte ratio predicts medium term survival following elective major vascular surgery: a cross sectional study. *Vasc Endovasc Surg.*, 45(3), 227–31. doi: 10.1177/1538574410396590.