

## **КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НЕЙТРОФИЛЬНО-ЛИМФОЦИТАРНОГО ИНДЕКСА ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

**Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Полунина Е.А.**

*ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России», Астрахань, e-mail: prokofeva-730@inbox.ru*

Коморбидный больной на врачебном приеме – скорее правило, чем исключение. Поиск простых и убедительных маркеров тяжести состояния и предикторов осложненного течения и неблагоприятного исхода инфаркта миокарда заставляет обратить внимание на гематологические индексы клеточной реактивности, в частности на нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ). Целью исследования явилось: определить клинико-диагностическую значимость нейтрофильно-лимфоцитарного индекса в остром периоде инфаркта миокарда у больных с хронической обструктивной болезнью легких. Обследованы 325 пациентов с ИМ; из них у 195 вместе с ИМ имелась диагностированная ранее ХОБЛ стабильного течения (ИМ+ХОБЛ), а у 130 ИМ протекал в виде мононозологии (ИМ без ХОБЛ). В группу контроля вошли 110 лиц без значимой соматической патологии, сопоставимых по полу и возрасту. НЛИ рассчитывался по формуле: (миелоциты + метамиелоциты + палочкоядерные нейтрофилы + сегментоядерные нейтрофилы) / лимфоциты. Статистическая обработка данных производилась посредством SPSS 26.0 (IBM, США). Значения НЛИ у больных ИМ без ХОБЛ были сопоставимы со значениями, полученными в группе соматически здоровых лиц. НЛИ у больных ИМ+ХОБЛ был статистически значимо выше по сравнению с группами соматически здоровых лиц и больных ИМ без ХОБЛ. НЛИ не продемонстрировал зависимости от таких характеристик ИМ, как глубина поражения миокарда, одно- или многососудистое поражение и наличие осложнений острого периода ИМ. Это свидетельствует о выраженном влиянии ХОБЛ, даже стабильного течения, на развитие системно-воспалительного процесса у коморбидных больных ИМ+ХОБЛ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидность, индексы клеточной реактивности, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс.

## **NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE INDEX IN MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

**Prokofyeva T.V., Polunina O.S., Polunina E.A.**

*FGBOU VO «Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia», Astrakhan, e-mail: prokofeva-730@inbox.ru*

Comorbid patient at the doctor's office is the rule rather than the exception. The search for simple and convincing markers of state severity and predictors of complicated course and unfavorable outcome of myocardial infarction makes us pay attention to hematological indices of cellular reactivity, in particular to neutrophil-lymphocytic index. The aim of the investigation was to determine clinical and diagnostic significance of neutrophil-lymphocytic index in the acute period of myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. 325 MI patients were examined; 195 of them had previously diagnosed stable COPD (MI + COPD), and 130 had monoinflammatory MI (MI without COPD). The control group included 110 individuals without significant somatic pathology, comparable by sex and age. NLI was calculated according to the formula: (myelocytes + metamyelocytes + stab neutrophils + segmented neutrophils) / lymphocytes. The data were statistically processed using SPSS 26.0 software. NLI values in the group of MI patients without COPD were comparable to those in the group of somatically healthy individuals. In patients with MI+COPD the values were statistically significantly higher compared to both groups. NLI showed no dependence on such characteristics of MI as depth of myocardial lesion, single- or multivessel lesion and presence of acute MI complications. This indicates a pronounced influence of COPD, even with a stable course, on the development of the systemic inflammatory process in comorbid MI+COPD patients.

Keywords: myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity, cell reactivity indices, neutrophil-lymphocytic index.

Коморбидность является негативным трендом последних десятилетий. Больной с сочетанием нескольких заболеваний на приеме у врача – скорее правило, чем исключение. Ведение коморбидных больных сопряжено с диагностическими трудностями, низкой комплаентностью пациентов и вероятностью полипрагмазии [1]. Инфаркта миокарда, развившийся у больных с хронической обструктивной болезнью легких, как на фоне обострения, так и вне его, являет собой пример частого и неблагоприятного сочетания двух заболеваний. Участие клеточных элементов крови в типовых реакциях обеспечения метаболического гомеостаза, тромбообразования, атеросклеротического ремоделирования сосудистой стенки, воспалительного ответа обосновывает интерес к изучению кровяных элементов в развитии ХОБЛ, ИБС и оценке их прогностической значимости [2]. Поиск простых и убедительных маркеров тяжести состояния и предикторов осложненного течения и неблагоприятного исхода инфаркта миокарда заставляет обратить внимание на гематологические индексы клеточной реактивности. Их расчет производится на основе стандартного общего анализа крови, не требуя ни финансовых, ни временных затрат [3].

Одним из гематологических индексов, наиболее часто используемых в работах современных авторов, является нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) [3, 4, 5]. Он характеризует наличие и выраженность воспалительной реакции в организме.

Цель исследования: определить клинико-диагностическую значимость нейтрофильно-лимфоцитарного индекса в остром периоде инфаркта миокарда у больных с хронической обструктивной болезнью легких.

**Материал и методы исследования.** Обследованию подверглись 325 больных ИМ; из них у 195 ИМ имелась диагностированная ранее ХОБЛ стабильного течения (ИМ+ХОБЛ), а у 130 ИМ протекал в виде мононозолии (ИМ без ХОБЛ). В группу контроля вошли 110 лиц без значимой соматической патологии, сопоставимых по полу и возрасту.

Диагноз ИМ выставлялся в соответствии с клиническими рекомендациями (2020) на основании данных ЭКГ и динамического повышения уровня тропонина. Критерии включения пациентов в исследование: ИМ I типа, наличие ХОБЛ вне обострения, диагноз, которой ранее был подтвержден результатами спирометрии, наличие информированного согласия больного на участие в исследовании и готовность соблюдать комплаенс. Критерии исключения: другие типы ИМ; перенесенный ранее ИМ; наличие значимой соматической патологии, способной оказать влияние на исследуемые показатели. В основной группе больных ИМ+ХОБЛ средний возраст составил 56,0 [52,0; 60,0] лет. В данной группе было 189 мужчин и 6 женщин. Инфаркт миокарда с зубцом Q (Q-ИМ) отмечался у 146 человек (74,9%), многососудистое поражение коронарных артерий – у 145 (74,4%). Осложненное течение острого периода ИМ отмечено у 84 человек (41,3%). Среди осложнений острого

периода отмечены нарушения ритма и проводимости, острая сердечная недостаточность высоких градаций (Killip III-IV), ТЭЛА, разрыв миокарда.

В группе больных ИМ без ХОБЛ средний возраст пациентов был 56,0 [50,0; 62,0] лет, количество мужчин и женщин – 89 и 41 соответственно. Q-ИМ наблюдался у 101 человека (77,7%), многососудистое поражение коронарных артерий – у 59 человек (45,4%) ( $p < 0,001$ ), осложненное течение ИМ – у 32 больных (24,6%) ( $p < 0,001$ ).

Всем пациентам была выполнена коронароангиография не позднее 2 часов от момента обращения за медицинской помощью. При наличии подъема сегмента ST осуществлялось первичное чрескожное вмешательство с инвазивной реперфузией. Медикаментозное лечение ИМ включало антиангинальные препараты,  $\beta$ -адреноблокаторы, антикоагулянты, дезагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины.

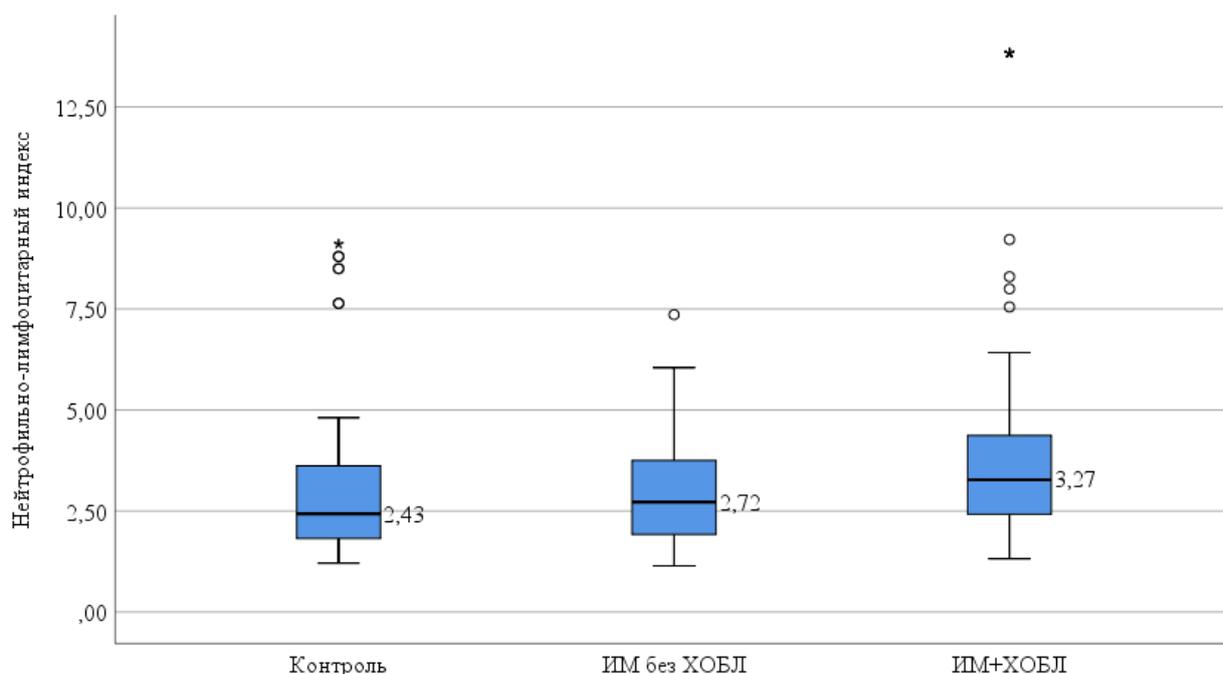
Данное исследование было одобрено региональным независимым этическим комитетом (от 18.01.2016, протокол № 12).

Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) представляет собой соотношение клеток миелоцитарного ряда к лимфоцитам. Он рассчитывается по следующей формуле:  $\text{НЛИ} = (\text{миелоциты} + \text{метамиелоциты} + \text{палочкоядерные нейтрофилы} + \text{сегментоядерные нейтрофилы}) / \text{лимфоциты}$ .

НЛИ рассчитывался на основании общего анализа крови, взятого на начальном этапе госпитализации.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием SPSS 26.0 (IBM, США). Шкалированные значения имели непараметрическое распределение и с учетом этого представлены в виде медианы (Me), и первого и третьего квартилей (Q1; Q3). При межгрупповом сравнении данных в двух группах наблюдения использовался критерий Манна–Уитни, в трех и более – Краскела–Уоллиса.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Значения НЛИ в группах наблюдения представлены на рисунке.



### Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс в группах наблюдения

Как видно на рисунке, НЛИ в группе больных ИМ+ХОБЛ был наиболее высоким – 3,13 [2,41; 4,22]. Он статистически значимо превышал значение данного показателя в группе контроля – 2,43 [1,82; 3,6],  $p < 0,001$ , и среди больных ИМ без ХОБЛ – 2,84 [1,99; 3,75],  $p = 0,092$ . Значения НЛИ у соматически здоровых лиц и больных ИМ без ХОБЛ были сопоставимы ( $p = 0,358$ ).

Нами была предпринята попытка проанализировать значения НЛИ в зависимости от наличия зубца Q, то есть от объема и глубины некроза (табл. 1).

Таблица 1

Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ с различной глубиной поражения миокарда

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ без ХОБЛ		ИМ+ХОБЛ		p
		Не Q-ИМ (n=29)	Q-ИМ (n=101)	Не Q-ИМ (n=49)	Q-ИМ (n=146)	
НЛИ	2,43 [1,82; 3,6]	3,53 [2,0; 3,91] $p_1=0,352$	2,63 [1,99; 3,65] $p_1=1,0$ $p_2=1,0$	3,04 [2,24; 3,75] $p_1=0,563$ $p_3=1,0$	3,27 [2,46; 4,33] $p_1 < 0,001$ $p_2=1,0$ $p_3=0,021$	$< 0,001$

Примечание: p – уровень статистической значимости при межгрупповом сравнении в 5 группах;  $p_1$  – с группой соматически здоровых лиц;  $p_2$  – с больными не Q-ИМ в данной группе;  $p_3$  – с соответствующей подгруппой больных ИМ без ХОБЛ.

Как следует из таблицы 1, в группах больных ИМ без ХОБЛ и больных ИМ+ХОБЛ не было выявлено статистически значимых различий значений НЛИ в зависимости от глубины поражения миокарда (наличия зубца Q). Это свидетельствует об однотипности изменений клеточного состава крови независимо от величины некротического очага.

Нами были проанализированы значения НЛИ в зависимости от данных КАГ. Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ при одно- и многососудистом поражении КА

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ без ХОБЛ		ИМ+ХОБЛ		p
		Поражение 1 КА (n=71)	Поражение 2 и более КА (n=59)	Поражение 1 КА (n=50)	Поражение 2 и более КА (n=145)	
НЛИ	2,43 [1,82; 3,6]	2,97 [2,05; 3,78] p <sub>1</sub> =0,371	2,56 [1,94; 3,65] p <sub>1</sub> =1,0 p <sub>2</sub> =1,0	3,01 [2,24; 3,75] p <sub>1</sub> =0,557 p <sub>3</sub> =1,0	3,17 [2,46; 4,0] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> =1,0 p <sub>3</sub> =0,049	<0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости при межгрупповом сравнении в 5 группах; p<sub>1</sub> – с группой соматически здоровых лиц; p<sub>2</sub> – с больными с поражением 1 КА в данной группе; p<sub>3</sub> – с соответствующей подгруппой больных ИМ без ХОБЛ.

В группе больных ИМ без ХОБЛ значения НЛИ при однососудистом и многососудистом поражении составили 2,97 [2,05; 3,78] и 2,56 [1,94; 3,65] соответственно, и это было сопоставимо между собой (p=1,0). Аналогичная картина наблюдалась у больных ИМ+ХОБЛ – значение НЛИ при однососудистом поражении составило 3,01 [2,24; 3,75], при многососудистом – 3,17 [2,46; 4,0], что не имело статистической значимости (p=1,0).

Таким образом, в нашем исследовании не отмечалось статистически значимых различий значений НЛИ у больных групп обследования при одно- и многососудистом поражении КА.

Нами была предпринята попытка выявить взаимосвязь между наличием осложнений раннего периода ИМ и значением НЛИ в группах наблюдения (табл. 3).

Таблица 3

Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс в группах наблюдения в зависимости от наличия осложнений в остром периоде ИМ

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ без ХОБЛ		ИМ+ХОБЛ		p
		Неосложненное (n=98)	Осложненное (n=32)	Неосложненно е (n=111)	Осложненное (n=84)	
НЛИ	2,43 [1,82; 3,6]	2,77 [1,94; 3,75] p <sub>1</sub> =1,0	3,06 [2,29; 3,68] p <sub>1</sub> =0,683	3,17 [2,46; 4,01] p <sub>1</sub> =0,001	3,07 [2,28; 4,37] p <sub>1</sub> =0,004	<0,001

			$p_2=1,0$	$p_3=0,202$	$p_2=1,0$ $p_3=1,0$	
--	--	--	-----------	-------------	------------------------	--

Примечание:  $p$  – уровень статистической значимости при межгрупповом сравнении в 5 группах;  $p_1$  – с соматически здоровыми лицами;  $p_2$  – с больными с неосложненным течением ИМ в данной группе;  $p_3$  – с соответствующей подгруппой больных ИМ без ХОБЛ.

Как среди больных ИМ без ХОБЛ, так и в группе больных ИМ+ХОБЛ НЛИ не продемонстрировал статистически значимых отличий в подгруппах больных с неосложненным и осложненным течением ИМ.

Таким образом, в нашем исследовании значение НЛИ у коморбидных больных ИМ+ХОБЛ статистически значимо превышало соответствующий показатель у соматически здоровых лиц и у больных ИМ без ХОБЛ. С учетом того, что значения НЛИ в группах соматически здоровых лиц и больных ИМ без ХОБЛ были сопоставимы, можно заключить, что ХОБЛ вносит свой вклад в развитие воспалительной реакции у коморбидных больных.

НЛИ фигурирует в большом количестве современных работ как значимый маркер воспалительной реакции [4, 6, 7]. При воспалении происходят активация нейтрофилов, секреция ими медиаторов воспаления. Это приводит к активации нейтрофилов. Активированные нейтрофилы могут оказывать повреждающее действие на сосудистый эндотелий. Вместе с тем развивается лимфопения, которая может быть объяснена интенсификацией апоптотических процессов в циркулирующих лимфоцитах, а также их миграцией в очаг ишемии и некроза. НЛИ может отражать выраженность воспалительного процесса. Косвенно по данному показателю можно судить о наличии нестабильных бляшек [3, 8].

В.А. Соколов с соавт. (2022) выявили высокую прогностическую значимость НЛИ при оценке риска периоперационных сердечно-сосудистых осложнений при некардиальных оперативных вмешательствах. Авторы установили предикторную роль НЛИ в отношении развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений, что позволило рекомендовать использование данного индекса как в качестве маркера высокого кардиального риска, так и дополнительного показателя, позволяющего выделить группу больных, которым показано углубленное, экономически затратное обследование [3].

Е.А. Сергеев с соавт. (2021) определяли взаимосвязи индикаторов легочной волемии и системного воспаления у больных с коморбидным течением ХОБЛ и ИБС, которым было произведено аортокоронарное шунтирование. Авторами выявлены высокие значения НЛИ у коморбидных больных, преимущественно за счет снижения лимфоцитов. По мнению авторов, это может быть связано с миграцией лимфоцитов из кровотока в миокард. Повышение данных индексов было ассоциировано с риском постперфузионных осложнений, связанных с искусственным кровообращением [9].

В работе М.М. Циванюк (2022) среди показателей с высоким предиктивным потенциалом обструктивного поражения коронарных артерий у больных с ОКС без подъема ST оказались: содержание лимфоцитов более 49%, отношение нейтрофилов к холестерину липопротеидов высокой плотности более 5,7 усл. ед. и НЛИ более 3 [2].

По результатам ретроспективного когортного исследования более 700 больных с критическим ИМ при высоком уровне НЛИ (более 21,1) определено, что повышен риск годовой летальности, внутривидеостационарной и 90-дневной смертности по сравнению с группой с низким уровнем НЛИ [10].

В нашем исследовании не было выявлено зависимости значений НЛИ от глубины поражения миокарда, одно- или многососудистого поражения КА и наличия осложнений острого периода ИМ.

**Заключение.** На сегодняшний день ХОБЛ рассматривается как воспалительный процесс с системными проявлениями. При развитии ИМ имеет место резорбционно-некротический синдром. Наличие в патогенезе обоих заболеваний воспалительного компонента обосновывает изучение НЛИ у пациентов с кардиореспираторной коморбидностью в виде одновременного наличия ИМ и ХОБЛ. Значения НЛИ не продемонстрировали статистически значимых отличий между группами больных ИМ без ХОБЛ и контролем. У больных ИМ+ХОБЛ значение НЛИ превышало показатели в группе контроля и у больных ИМ без ХОБЛ. НЛИ не продемонстрировал зависимости от таких характеристик ИМ, как глубина поражения миокарда, одно- или многососудистое поражение и наличие осложнений острого периода ИМ. Это свидетельствует о выраженном влиянии ХОБЛ, даже стабильного течения, на развитие системно-воспалительного процесса у коморбидных больных ИМ+ХОБЛ. На наш взгляд, использование нейтрофильно-лимфоцитарного индекса у больных ИМ+ХОБЛ для оценки тяжести состояния или прогноза заболевания нецелесообразно или должно осуществляться в комплексе с другими маркерами.

### Список литературы

1. Полунина О.С., Уклистая Т.А., Полунина Е.А. Распространенность коморбидного сочетания хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии по данным ретроспективного анализа // Астраханский медицинский журнал. 2018. Т. 13, № 2. С. 90-96. DOI: 10.17021/2018.13.2.90.96.
2. Циванюк М.М., Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Вишневский А.А., Шекунова О.И. Показатели клинического анализа крови, липидного спектра и их соотношений в

прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST // Российский кардиологический журнал. 2022. Т. 27, № 8. С. 50-79. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5079.

3. Соколов Д.А., Каграманян М.А., Козлов И.А. Расчетные гематологические индексы как предикторы сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии (пилотное исследование) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022. Т. 19, № 2. С. 14-22. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-14-22.

4. Zhou D., Wan Z., Fan Y., Zhou J., Yuan Z. A combination of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the GRACE risk score better predicts PCI outcomes in Chinese Han patients with acute coronary syndrome // *Anatol. J. Cardiol.* 2015. Vol. 15, № 12. P. 995-1001. DOI: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.6174.

5. Zuin M., Rigatelli G., Picariello C., dell'Avvocata F., Marcantoni L., Pastore G., Carraro M., Nanjundappa A., Faggian G., Roncon L. Correlation and prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio and SYNTAX score in patients with acute myocardial infarction // *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2017. Vol. 18, № 8. P. 565-571. DOI: 10.1016/j.carrev.2017.05.007.

6. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Павлова Т.В., Дупляков Д.В. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 12. С. 172-177. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3923.

7. Wu X., Luo Q., Su Z., Li Y., Wang H., Liu Q., Yuan S., Yan F. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of mortality in intensive care unit patients: a retrospective analysis of the Medical Information Mart for Intensive Care III Database // *BMJ Open.* 2021. Vol. 11, № 11. P. e053548. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-053548.

8. Борисова Л.В., Рукавишников С.А., Пушкин А.С., Ахмедов Т.А., Яковлев В.В. Роль гематологических показателей в качестве предикторов летального исхода у пациентов пожилого и старческого возраста в госпитальном периоде // Сибирский научный медицинский журнал. 2020. Т. 40, № 6. С. 89-98. DOI: 10.15372/SSMJ20200609.

9. Сергеев Е.А., Гельцер Б.И., Саид Шох С.М.Х., Котельников В.Н., Маркелова В.Е. Оценка индикаторов легочной волемии и системной воспалительной реакции у пациентов с коморбидностью хронической обструктивной болезни лёгких и ишемической болезни сердца после коронарного шунтирования // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. № 80. С. 8-17. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-8-17.

10. Wang W., Liu L., Ning Z., Che L., Li X. The neutrophil-lymphocyte ratio to predict poor prognosis of critical acute myocardial infarction patients: a retrospective cohort study // *Biochem Med (Zagreb).* 2023. Vol. 33, № 1. P. 010702. DOI: 10.11613/BM.2023.010702.