

# ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙТРОФИЛЬНО/ЛИМФОЦИТАРНОГО КОЭФФИЦИЕНТА В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДА РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

## POSSIBILITIES OF APPLICATION OF NEUTROPHIL/ LYMPHOCYTE RATIO IN DIAGNOSIS AND PREDICTION OF REVASCULARIZATION OUTCOMES IN CRITICAL LIMB ISCHEMIA PATIENTS

**E. Drozzhin  
I. Katelnitskiy  
A. Zorkin  
K. Mazaishvili**

*Summary.* The article deals some questions of additional laboratory criteria in the diagnosis and prognosis of the outcome of revascularization interventions in patients with critical limb ischemia. The level of neutrophils/lymphocytes ratio in peripheral blood (NLK — coefficient) is suggested as an effective diagnostic test. In patients with critical limb ischemia in comparison with peripheral arteries obliterating diseases patients without signs of critical ischemia, NLK was statistically significantly higher. An unfavorable prognosis of arterial revascularization in critical limb ischemia is associated with an increase in the NLK index of more than 8 and lymphopenia.

*Keywords:* critical limb ischemia, obliterating diseases of lower limbs, diagnosis of critical ischemia, prognosis of arterial revascularization outcome, neutrophyl/lymphocyte ratio.

**Дрожжин Евгений Васильевич**

*Д.м.н., профессор, БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»  
fxsurgu@yandex.ru*

**Кательницкий Иван Иванович**

*Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»  
Минздрава России  
rostgmukhb1@yandex.ru*

**Зорькин Алексей Александрович**

*К.м.н., доцент, БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»  
az\_99@mail.ru*

**Мазайшвили Константин Витальевич**

*Д.м.н., доцент, БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»  
fxsurgu@yandex.ru*

*Аннотация.* В статье рассмотрены частные вопросы дополнительных лабораторных критериев в диагностике и прогнозе исхода реваскуляризирующих вмешательств у больных с критической ишемией нижних конечностей. В качестве эффективного диагностического теста для этой цели предложено использование уровня соотношения нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови (НЛК — коэффициент). У больных с критической ишемией в сравнении с больными облитерирующими заболеваниями периферических артерий без признаков критической ишемии НЛК был статистически значимо выше. Неблагоприятный прогноз артериальной реваскуляризации при критической ишемии ассоциируется с повышением показателя НЛК более 8 и лимфопенией.

*Ключевые слова:* критическая ишемия нижних конечностей, облитерирующие заболевания нижних конечностей, диагностика критической ишемии, прогноз исхода артериальной реваскуляризации, нейтрофильно/лимфоцитарный коэффициент.

**О**блитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (ОЗАНК) характеризуются прогрессирующим морфологическими и гемодинамическими изменениями, приводящих к ишемизации конечности, вплоть до развития ее критической ишемии (КИ) и гангрены. Заболеваемость КИ составляет примерно 0,35% от популяции в Соединенных Штатах, достигая показателя 3–7% в России [1, 2]. Несмотря на успехи реконструктивной сосудистой хирургии и развитие эндоваскулярных методов восстановления кровотока, частота высоких ампутаций конечно-

сти при этой патологии остается высокой и достигает 30–50% [3]. Эволюция ишемии до критических степеней угрожает пациенту как инвалидизацией, так и летальностью. Даже после выполнения ампутации, прогноз у пациентов с КИ, особенно при сочетании ОЗАНК и сахарного диабета, неутешителен. За счет прогрессирования мультифокального атеросклеротического процесса летальность в этой категории больных в течение первого года после ампутации составляет 13–40%, а пятилетняя выживаемость не превышает 20%, что хуже, чем при некоторых онкозаболеваниях.

ниях [4]. В этой связи существенное значение имеют методы диагностики, позволяющие прогнозировать исход у данной категории больных. Имеющиеся в арсенале современной высокотехнологичной медицины методы диагностики являются дорогостоящими и во многом зависят от объективности интерпретации полученных результатов. Кроме того, наличие у пациентов с атеросклерозом множественной органной патологии, проявлений метаболического синдрома, делает анализ лабораторных данных затруднительным и может привести к принятию неверных тактических решений [5, 6]. Поэтому очевидна целесообразность поиска новых критериев диагностики и прогноза синдрома критической ишемии при облитерирующих заболеваниях артерий.

Течение атеросклеротического процесса относится к категории системной метаболической патологии и протекает с нарушением всех видов обмена веществ. Наряду с этим отмечается дискоординация функций ферментных систем, прежде всего системы свертывания-противосвертывания-фибринолиза, особенно при наличии клинических проявлений критической ишемии. Это сопровождается развитием субклинически протекающего ДВС-синдрома, что лабораторно проявляется в нарастании концентраций Д-димера и РФМК [5]. Существенное значение в патогенезе облитерирующих заболеваний артерий имеют медиаторные взаимодействия и системный эндотелиоз [7]. Его развитие сопровождается изменением концентрации и соотношения тканевого и циркулирующего пула иммункомпетентных клеток. Лейкоциты играют важную роль в развитии атеросклероза и его осложнений, прежде всего за счет метаболитов арахидоновой кислоты и факторов агрегации тромбоцитов. Увеличение количества лейкоцитов может быть использовано для стратификации пациентов в категории риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений [8]. Минимальным уровнем типирования лейкоцитов является рутинная процедура их окраски с подсчетом моноцитарных, нейтрофильных, лимфоцитарных и прочих форм лейкоцитов, а также их соотношений. Лимфоциты в прежних работах рассматривались, как компонент НЛК у больных с атеросклеротической патологией, повышение которого отрицательно влияет на исход, а сам НЛК является простым для определения показателем. [8, 9, 10,] НЛК содержит важную информацию о воспалительном статусе пациента, является недорогим и легкодоступным маркером, требующим только дифференцированного подсчета лейкоцитов, что воспроизводимо в условиях клинико-диагностической лаборатории любого уровня [11]. Поэтому диагностические возможности определения форменных элементов периферической крови лейкоцитарного ряда представляются перспективными.

## Цель исследования

Изучить диагностическую ценность определения содержания нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови и их соотношения (коэффициент НЛК) у больных с синдромом КИ нижних конечностей при ОЗАНК, а также прогностическую значимость этих показателей в отношении сохранения конечности в ранние сроки после проведения реваскуляризирующих вмешательств.

## Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 318 пациентов с ОЗАНК атеросклеротической природы, находившихся на лечении в отделении сосудистой хирургии БУ «Сургутская городская клиническая больница» и в клинике госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный медицинский университет» Минздрава России в период 2009–2017 г.г., отвечавшие критериям включения. Исследование проводилось по единому протоколу. Наличие ОЗАНК было верифицировано методами традиционной ангиографии и мультиспиральной КТ-ангиографии. Гемодинамически значимые нарушения кровотока и их гемодинамическую значимость регистрировали методом УЗДГ с ЦДК. Степень ишемии конечности определяли на основе классификации А. В. Покровского-Фонтейна. Всем пациентам были проведены реваскуляризирующие сосудистые вмешательства на различных сегментах конечностей, в том числе многоэтажные сосудистые реконструкции. Некоторые из вмешательств сопровождались выполнением некрэктомий мягких тканей и «малых» ампутаций. Критериями исключения были наличие документированного иммунодефицита, факт применения цитостатиков и глюкокортикоидных лекарственных средств в течение 1 года перед госпитализацией, а также признаков активного неспецифического артериита. Кроме того, не включались в исследование пациенты, у которых попытка проведения реваскуляризации оказалась неудачной. Под неблагоприятным результатом артериальной реваскуляризации у больных с ОЗАНК понимали развитие до выписки из стационара полиорганной недостаточности (СПОН) с летальным исходом, прогрессирование ишемических проявлений с последующим выполнением вынужденной ранней высокой ампутации конечности. Пациенты были разделены на 2 группы. В основную группу отнесли больных ОЗАНК с признаками КИ нижних конечностей (211 человек). В группу сравнения — больных ОЗАНК без признаков КИ (107 человек). Группы были сопоставимы по основным эпидемиологическим и клиническим параметрам: полу, возрасту, причинам возникновения ОЗАНК, проявлениям сопутствующей патологии, объемам периферической реваскуляризирующей терапии и хирургии

ческого вмешательства. Количественное определение нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови выполнялось на автоматическом гематологическом анализаторе МЕК-7222, NihonKohden, Япония, с применением стандартных реагентов. Рассчитывали коэффициент нейтрофилы/лимфоциты (НЛК). Сравнивали исходные показатели между группами (диагностическая значимость при КИ), а также показатели в раннем послеоперационном периоде через 1–3 суток после вмешательства (прогностическая значимость исхода артериальной ревааскуляризации). Оценку проводили методами вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 с учетом характера распределения показателей. При нормальном характере распределения для оценки значимости различий применяли t-критерий Стьюдента, при ненормальном распределении использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез принимался за 0,05.

### Результаты и их обсуждение

В основной группе уровень лейкоцитов составил  $9,9 \pm 5,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , уровень нейтрофилов составил  $8,7 \pm 1,8 \cdot 10^9/\text{л}$ , уровень лимфоцитов составил  $1,2 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$ . В группе сравнения уровень лейкоцитов составил  $7,4 \pm 4,9 \cdot 10^9/\text{л}$ , уровень нейтрофилов составил  $5,0 \pm 1,4 \cdot 10^9/\text{л}$ , уровень лимфоцитов составил  $2,4 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ . Различия по указанным показателям не были статистически значимы. Коэффициент НЛК в основной группе составил  $7,25 \pm 0,49$ , в группе сравнения —  $2,09 \pm 0,41$ ,  $p < 0,01$ . У пациентов с ОЗАНК нами не было отмечено статистически значимых различий между группами в связи с существенными колебаниями результатов количественного подсчета абсолютного числа лейкоцитов и структурных элементов периферических клеток лейкоцитарного ряда. В то же время сравнение их соотношения проявило статистически значимое различие с относительно более высоким показателем НЛК в группе больных с критической ишемией, что согласуется с имеющимися литературными данными в отношении как изучаемой группы пациентов, так и иных категорий сосудистых больных [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

Указанные выше показатели были рассмотрены с учетом непосредственного исхода проведенного ревааскуляризирующего сосудистого вмешательства. Так у больных с неблагоприятным исходом артериальной ревааскуляризации уровень лейкоцитов составил  $18,3 \pm 6,2 \cdot 10^9/\text{л}$ , уровень нейтрофилов составил  $9,7 \pm 1,8 \cdot 10^9/\text{л}$ , уровень лимфоцитов составил  $1,1 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$ . В группе успешной артериальной ревааскуляризации уровень лейкоцитов составил  $7,4 \pm 4,6 \cdot 10^9/\text{л}$ , уровень нейтрофилов соста-

вил  $7,7 \pm 1,4 \cdot 10^9/\text{л}$ , уровень лимфоцитов составил  $2,4 \pm 0,6 \cdot 10^9/\text{л}$ . НЛК в группе неблагоприятного исхода ревааскуляризации составил  $8,81 \pm 0,53$ , в группе благоприятного исхода —  $3,22 \pm 0,34$ . Отмечены статистически значимые различия между группами с неблагоприятным и благоприятным исходом ревааскуляризации по величине НЛК ( $p < 0,005$ ) и абсолютному количеству лимфоцитов ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты в целом соотносятся с мировыми данными. Так, в работе Tasoglu I. et al., было показано, что показатель НЛК  $\geq 5,2$  с чувствительностью 83% и специфичностью 63% прогнозирует ампутацию конечности в 30-дневный период после операции и с чувствительностью 63% и специфичностью 63% — в среднесрочной перспективе [18].

К аналогичным выводам пришли González-Fajardo J.A., et al. В группе 651 больных с КИ, которым выполнено реконструктивное хирургическое вмешательство, изучена летальность в зависимости от величины НЛК. Пятилетняя летальность в группе с НЛК  $< 5$  составила 33% и была ниже, чем в группе с НЛК  $> 5$  (49%,  $P < 0,001$ ). Сохранение конечности в группах составило соответственно 50% и 26%,  $P < 0,001$ . Многофакторный анализ продемонстрировал, что предоперационный показатель НЛК  $> 5$  ассоциировался с неблагоприятным прогнозом в отношении сохранения конечности в 5-летний период после операции [19]. По данным Chan C., et al., повышенный риск летального исхода отмечен в группе с НЛК  $\geq 5,25$ , чем в группе с НЛК  $< 5,25$  ( $P = 0,03$ ). Кроме того, более высокая летальность отмечена при снижении абсолютного количества лимфоцитов в группе с  $< 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$  [20, 21]. Наши данные демонстрируют более высокие (более 8), чем в указанных работах, показатели НЛК у пациентов при неблагоприятном исходе артериальной реконструкции, что объясняется развитием СПОН, нарастанием нейтрофильного лейкоцитоза и лимфопенией. Это может служить дополнительным критерием негативного прогноза течения раннего послеоперационного периода при ОЗАНК с КИ конечности.

### Выводы

1. В качестве дополнительного лабораторного критерия наличия КИ нижних конечностей при ОЗАНК можно использовать соотношение нейтрофилы/лимфоциты.
2. Лимфопения и повышение НЛК более 8 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом артериальной ревааскуляризации.

Полученные у больных ОЗАНК с признаками КИ лабораторные данные позволяют использовать их для более точной диагностики и прогнозирования результатов ревааскуляризации сосудистого русла.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Nehler M.R., Duval S., Diao L., Annex B. H., Hiatt W. R., Rogers K., et al. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population. // *J. Vasc. Surg.* 2014. Vol.60. P. 686–695.
2. Зудин А.М., Засорина М. А., Орлова М. А. Эпидемиологические аспекты хронической критической ишемии нижних конечностей // *Хирургия.* 2014. № 10. С. 91–95.
3. Miyahara T., Suhara M., Nemoto Y., Shirasu T., Haga M., Mochizuki Y., et al. Long-term results of treatment for critical limb ischemia. // *Ann. Vasc. Dis.* 2015. Vol.8. P. 192–197.
4. Fei Y.F., Wang C., Chen D.W., Li Y. H., Lin S., Liu G. J., et al. Incidence and risk factors of amputation among inpatients with diabetic foot. // *Natl. Med. J. China.* 2012. Vol.92. P. 1686–1689.
5. Cassar K., Bachoo P., Ford I., Greaves M., Brittenden J. Markers of coagulation activation, endothelial stimulation and inflammation in patients with peripheral arterial disease // *Eur J Vase Endovasc Surg.* 2005 Feb. Vol.29(2). P. 171–176.
6. Varu, V.N., Hogg, M.E., M. R. Kibbe. Critical limb ischemia. // *J. Vasc. Surg.* 2010. Vol.51. P. 230–241.
7. Krishna S.M., Moxon J.V., Golledge J. A review of the pathophysiology and potential biomarkers for peripheral artery disease. // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. Vol.16. P. 11294–11322.
8. Erturk M., Cakmak H. A., Surgit O., Celik O., Aksu H. U., Akgul O., Gurdogan M., Bulut U., Ozalp B., Akbay E., Yildirim A. Predictive value of elevated neutrophil to lymphocyte ratio for long-term cardiovascular mortality in peripheral arterial occlusive disease. // *JCardiol.* 2014. Vol.64(5). P. 371–376.
9. Gary T., Pichler M., Belaj K., Eller P., Hafner F., Gerger A., Brodmann M. Lymphocyte-to-monocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in PAOD patients. // *Int. J. Clin. Pract.* 2014. Vol.68(12). P. 1483–1487.
10. Templeton A.J., McNamara M.G., Seruga B., Vera-Badillo F.E., Aneja P., Ocana A., et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. // *J. Natl. Cancer Inst.* 2014. Vol.106. dju124.
11. Luo H., Yuan D., Yang H., Yukui M., Huang B., Yang Y., et al. Post-treatment neutrophil-lymphocyte ratio independently predicts amputation in critical limb ischemia without operation. // *Clinics.* 2015. Vol.70. P. 273–277.
12. Spark J.I., Sarveswaran J., Blest N., Charalabidis P., Asthana S. An elevated neutrophil-lymphocyte ratio independently predicts mortality in chronic critical limb ischemia. // *J. Vasc. Surg.* 2010. Vol.52(3). P. 632–636.
13. Gary T., Pichler M., Belaj K., Hafner F., Gerger A., Froehlich H., Eller P., Pigler E., Brodmann M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and its association with critical limb ischemia in PAOD patients. // *PLOS One.* 2013. Vol.8(2). e56745.
14. Appleton N.D., Bailey D. M., Morris-Stiff G., Lewis M. H. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts perioperative mortality following open elective repair of abdominal aortic aneurysms. // *Vasc. Endovascular Surg.* 2014. Vol.48(4). P. 311–316.
15. Tan T.P., Arekapudi A., Metha J., Prasad A., Venkatraghavan L. Neutrophil-lymphocyte ratio as predictor of mortality and morbidity in cardiovascular surgery: a systematic review. // *ANZ J. Surg.* 2015. Vol.85(6). P. 414–419.
16. Bhat T.M., Afari M. E., Garcia L. A. Neutrophil lymphocyte ratio in peripheral vascular disease: a review. // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2016. Vol.14(7). P. 871–875.
17. Wang Q., Liu H., Sun S., Cheng Z., Zhang Y., Sun X., Wang Z., Wang S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is effective prognostic indicator for post-amputation patients with critical limb ischemia. // *Saudi Med. J.* 2017. Vol.38(1). P. 24–29.
18. Tasoglu I., CiCek O.F., Lafci G., Kadirogullari E., Sert D. E., Demir A., Cavus U., Colak N., Songur M., Hodo B. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of amputation after embolectomy for acute limb ischemia. // *Ann. Vasc. Surg.* 2014. Vol.28(3). P. 606–613.
19. González-Fajardo J.A., Brizuela-Sanz J.A., Aguirre-Gervás B., Merino-Díaz B., Del Río-Solá L., Martín-Pedrosa M., Vaquero-Puerta C. Prognostic significance of an elevated neutrophil-lymphocyte ratio in the amputation-free survival of patients with chronic critical limb ischemia. // *Ann. Vasc. Surg.* 2014. Vol.28(4). P. 999–1004.
20. Chan C., Puckridge P., Ullah S., Delaney C., Spark J. I. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker of outcome in infrapopliteal percutaneous interventions for critical limb ischemia. // *J. Vasc. Surg.* 2014. Vol.60(3). P. 661–668.
21. Belaj K., Pichler M., Hackl G., Rief P., Eller P., Hafner F., Brodmann M., Gary T. Association of the derived neutrophil-lymphocyte ratio with critical limb ischemia. // *Angiology.* 2016. Vol. 67(4). P. 350–354.

© Дрожжин Евгений Васильевич ( fxsurgu@yandex.ru ), Кательницкий Иван Иванович ( rostgmukhb1@yandex.ru ),

Зорькин Алексей Александрович ( az\_99@mail.ru ), Мазайшвили Константин Витальевич ( fxsurgu@yandex.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»