

О. М. Радченко, Л. І. Пилипів, О. В. Федик  
**ПОКАЗНИК ВІДНОШЕННЯ НЕЙТРОФІЛІВ ДО ЛІМФОЦИТІВ КРОВІ  
 ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ:  
 КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**ПОКАЗАТЕЛЬ ОТНОШЕНИЯ НЕЙТРОФИЛОВ К ЛИМФОЦИТАМ  
 КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ ЗАБОЛЕВАНИИ  
 ЛЕГКИХ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

О. М. Радченко, Л. И. Пилипив, О. В. Федик

Резюме

Продолжается изучение диагностического и прогностического значения отношения нейтрофилов к лимфоцитам (Н/Л) при многих болезнях, в том числе и при хроническом обструктивном заболевании легких (ХОЗЛ).

**Цель** — оценить уровни индекса Н/Л у пациентов с ХОЗЛ и связанные с ним факторы воспаления, эндогенной интоксикации, активности иммунного звена воспаления.

**Материал и методы.** У 145 стационарных больных с обострением ХОЗЛ проведено определение индекса Н/Л и изучены его корреляции с гематологическими индексами воспаления, эндогенной интоксикации, индексами активности иммунного звена воспаления. Кроме того, проведена ретроспективная оценка Н/Л у 417 стационарных больных с обострением ХОЗЛ, среди которых у 23,5 % диагностирована анемия. Цифровые данные обработаны статистически, проверены на нормальность распределения, представлены как  $(M \pm m)$  при гауссовском распределении и как (медиана [нижний; верхний квартили]) при негауссовском, корреляции оценены по Пирсону ( $r$ ) и Кендаллу ( $\tau$ ), за порог достоверности принято  $p < 0,05$ .

**Результаты.** При обострении ХОЗЛ индекс Н/Л был достоверно выше, чем у здоровых лиц:  $3,8 [3,3; 4,2]$  vs  $1,9 [1,5; 2,2]$  и  $(3,32 \pm 0,14)$  vs  $(1,80 \pm 0,46)$ ;  $p < 0,05$ ; и не зависел от возраста, пола и массы тела пациентов. У больных с ХОЗЛ индекс Н/Л был достоверно выше при наличии анемии хронического заболевания ( $4,45 \pm 0,29$ ) vs  $(3,32 \pm 0,14)$ ;  $p < 0,05$  и при неблагоприятных адаптационных реакциях дистресса. Значение Н/Л прямо коррелировало с содержанием фактора некроза опухоли-альфа, гематологическими индексами активности воспаления и эндогенной интоксикации, а обратно — с индексами активности иммунного звена и индексом адаптации; Н/Л возрастал по мере увеличения продолжительности анамнеза ХОЗЛ и по мере развития эмфиземы с рестриктивными нарушениями функции внешнего дыхания.

**Выводы.** Индекс Н/Л является простым информативным показателем активности воспаления, эндогенной интоксикации и выраженности рестриктивных нарушений функции внешнего дыхания у пациентов с ХОЗЛ, не требует увеличения объема обследований и может быть рекомендован для использования в медицинской практике.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам, фактор некроза опухоли-альфа, воспаление, дистресс.

Укр. пульмонол. журнал. 2020, № 2. С. 41–44.

Радченко Олена Мирославівна  
 Львівський національний медичний університет  
 імені Данила Галицького  
 Завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 2  
 Доктор медичних наук, професор,  
 Тел.: +38067 939-64-39, olradchenko@gmail.com

**NEUTROPHILS TO LYMPHOCYTES RATIO  
 IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE:  
 CLINICAL SIGNIFICANCE**

O. M. Radchenko, L. I. Pylypiv, O. V. Fedyk

Abstract

The diagnostic and prognostic value of the neutrophils to lymphocytes ratio (NLR) is under study in many diseases, including chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Aim:** to evaluate the NLR levels and some related inflammatory, endogenous intoxication, immune system activity factors in COPD patients.

**Methods:** in 145 hospital patients with exacerbation of COPD there was studied NLR and its correlation with inflammatory, endogenous intoxication and immune system activity indices. Besides, in 417 hospital patients (anemia was diagnosed in 23,5 % of them) we conducted a retrospective analysis. Data were processed statistically, verified for distribution normality, presented as  $(M \pm m)$  under Gaussian distribution and as (median[lower;upper quartile]) for non-Gaussian; correlations estimated by Pearson ( $r$ ) and Kendall ( $\tau$ ). Results were considered significant if  $p$  was below 0,05.

**Results.** The NLR level was significantly higher in patients with COPD exacerbation, than in healthy persons:  $3,8[3,3;4,2]$  vs  $1,9[1,5;2,2]$  and  $3,32 \pm 0,14$  vs  $1,80 \pm 0,46$  (both  $p < 0,05$ ) and did not depend on patients' age, sex and body weight. Among the patients with COPD, the NLR was significantly higher in patients with anemia of chronic disease ( $4,45 \pm 0,29$  vs  $3,32 \pm 0,14$ ,  $p < 0,05$ ) and with unfavorable adaptational reactions of distress. The NLR values correlated directly with tumor necrosis factor-alpha level, hematological indexes of inflammation and endogenous intoxication activity and correlated negatively with immune system activity indexes and index of adaptation. NLR level was elevated in patients with longer COPD history, presence of emphysema and restrictive lung function disorders.

**Conclusions.** The NLR is a simple informative indicator for inflammation activity, endogenous intoxication and the severity of restrictive lung function disorders in patients with COPD, which does not require extensive examination and may be recommended for practical use.

**Key words:** COPD, neutrophils to lymphocytes ratio, tumor necrosis factor alpha, inflammation, distress.

Ukr. Pulmonol. J. 2020;2:41–44.

Olena M. Radchenko  
 Danylo Halytsky Lviv National Medical University  
 Head of the Department of Internal Medicine № 2  
 Doctor of medicine, professor  
 Tel: +38067 939-64-39, olradchenko@gmail.com

У науковій літературі зростає інтерес до вивчення прогностичного значення індексу відношення нейтрофілів до лімфоцитів крові (Н/Л) (neutrophils to lymphocyte ratio) при злоякісних пухлинах, запаленнях, кардіорев-

матологічних хворобах та інших патологіях (отосклероз, раптова втрата слуху, ішемічний інсульт, розлади психіки, тромбоемболія легеневої артерії).

Індекс Н/Л відображає активність двох протилежних патогенетичних механізмів — системного неспецифічного запалення та стресової специфічної відповіді імунної системи [1]. Відомо, що запалення при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) втягує у

патологічний процес обидві ланки, причому перевага тої чи іншої зумовлює фенотип ХОЗЛ. Специфічна роль нейтрофілів при ХОЗЛ полягає у тому, що активовані клітини вивільняють нейтрофільну еластазу, катепсин G, протеїназу-3, матричні металопротеїнази-8 та -9, міолопероксидазу, нейтрофільний ліпокалін. Зокрема, еластаза руйнує нерозчинний еластин, мілопероксидаза забезпечує бактерицидну дію, а обидві вони руйнують тканину легень [2].

Описана також прогностична роль Н/Л у стаціонарних пацієнтів з негоспітальними пневмоніями, в яких високий Н/Л асоціювався з смертністю впродовж 90 днів [4]. У своєму мета-аналізі Paliogiannis P. з співавт. (2017) наводять 21 повідомлення (з них 13 ретроспективних) про використання Н/Л при ХОЗЛ як предиктора загострення (Н/Л > 3,29; 3,3; 7,3), як доказ бактеріального походження загострення (> 11,5), як критерію потреби у госпіталізації (> 2,8) та регоспіталізації, як фактора ризику смерті (> 4,0; 6,24; 16,0), у тому числі, за умов коморбідних станів чи застосуванні кортикостероїдів, однак цифри розмежування різняться [2].

За нашими попередніми даними, при ХОЗЛ за умов несприятливих типів адаптаційних реакцій — дистресу — значення Н/Л були істотно більшими, ніж при сприятливих реакціях еустресу (4,0 [3,8; 4,3] vs 1,7 [1,0; 2,3],  $p < 0,05$ ) [4]. Таким чином, у визначенні тяжкості перебігу та прогнозу ХОЗЛ індекс Н/Л виявився інформативним та мало затратним. Однак дотепер у клінічній практиці його можливості використовуються не повністю, що зумовило потребу у нашому дослідженні.

**Мета:** оцінити рівні індексу Н/Л у пацієнтів з ХОЗЛ та пов'язані з ним фактори запалення, ендогенної інтоксикації, активності імунної ланки запалення.

### Матеріал та методи

У 145 стаціонарних пацієнтів (96 чол. та 49 жін., медіани віку — 51 та 50 рр.) з загостренням ХОЗЛ (груп: А — 5,5 %, В — 28,3 %, С — 57,2 %, D — 9,0 %) визначено індекс Н/Л та оцінені його кореляції з іншими клініко-лабораторними та інструментальними параметрами. Для визначення впливу анемії ретроспективно проаналізовано результати обстеження 417 стаціонарних пацієнтів з ХОЗЛ із 4 медичних центрів (груп: В — 50,4 %, С — 35,8 %, D — 12,2 %) віком (66,6 ± 0,89) р., серед яких анемію діагностовано у 23,50 % (59 чоловіків, 39 жінок, середній вік — 69,4 р.). Для отримання референтних норм Н/Л обстежено 20 здорових осіб відповідного віку та статі.

Діагноз ХОЗЛ і обсяг обстежень відповідали наказу МОЗ України від 27.6.2013 № 555 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень», рекомендаціям GOLD, засадам Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, 2004, 2013). Додатково визначені гематологічні індекси запалення [5] та вміст фактора некрозу пухлин-альфа імуноферментним аналізом. Цифрові дані опрацьовані статистично (Statistica 6.0), перевірені на нормальність роз-

поділу, подані як ( $M \pm m$ ) або (медіана [нижній; верхній квартилі]) залежно від розподілу даних, кореляції оцінені за Пірсоном ( $r$ ) та Кендаллом ( $\tau$ ); за поріг істотності прийнято  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

За даними як проспективного, так і ретроспективного дослідження, індекс Н/Л за умов загострення ХОЗЛ був істотно більшим, ніж у здорових осіб: 3,8 [3,3; 4,2] vs 1,9 [1,5; 2,2] та (3,32 ± 0,14) vs (1,8 ± 0,46); обидва  $p < 0,05$ . Значення Н/Л не залежало від віку, статі та маси тіла пацієнтів, хоча прослідковувалася тенденція до вищих значень у жінок та в осіб у більш молодому віці: серед пацієнтів з ХОЗЛ середнього віку (45-59 рр.) Н/Л становив (5,36 ± 1,02), у пацієнтів похилого віку (60-74 рр.) — (4,29 ± 0,49), в осіб старечого віку (75-90 рр.) — (4,57 ± 0,43); усі  $p > 0,05$ ; у жінок Н/Л — (4,54 ± 0,45), у чоловіків — (4,04 ± 0,38) од.;  $p > 0,05$ . Серед пацієнтів з ХОЗЛ та нормальною масою тіла (індекс маси тіла, ІМТ = 20-24,9 кг/м<sup>2</sup>) Н/Л становив 3,8 [3,3; 4,2], при надлишковій масі (ІМТ = 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup>) — 3,6 [3,4; 4,0], а за умов супутнього ожиріння (ІМТ ≥ 30,0 кг/м<sup>2</sup>) — 3,8 [3,4; 4,0]; обидва  $p > 0,05$ . Індекс Н/Л може слугувати додатковим критерієм ефективності лікування, оскільки після стандартного стаціонарного лікування ХОЗЛ він зменшився на 84 % ( $p < 0,05$ ). Встановлені нами рівні Н/Л загалом відповідають результатам досліджень Günaу E. та співавт. (2014), які наводять такі дані: Н/Л у здорових — (1,71 ± 0,65), за умов ремісії ХОЗЛ — (2,59 ± 1,7), а при загостренні — (4,28 ± 4,12) [6], але розмах коливань серед наших пацієнтів був меншим.

В обстежених нами пацієнтів індекс Н/Л залежав від характеру адаптаційних процесів, він був істотно вищим за умов несприятливих реакцій дистресу, ніж еустресу, і це також не залежало від маси тіла пацієнтів: 4,0 [3,8; 4,2] vs 1,0 [0,9; 3,7],  $p = 0,00002$  при надлишковій масі тіла та 4,0 [3,9; 4,3] vs 2,0 [1,7; 2,3],  $p = 0,01$  за умов ожиріння.

Однак наявність супутньої анемії хронічного захворювання (АХЗ) істотно впливала на значення Н/Л: (4,45 ± 0,29) vs (3,32 ± 0,14),  $p < 0,05$ . Порівняно з пацієнтами без анемії, істотна різниця зафіксована серед жінок: ч. — (4,04 ± 0,38) vs (3,27 ± 0,21),  $p > 0,05$ ; ж. — (4,54 ± 0,45) vs (3,34 ± 0,18),  $p < 0,05$ . Залежно від тяжкості анемії спостерігалась чітка тенденція до зростання Н/Л: від (3,91 ± 0,47) при анемії легкого ступеня (гемоглобін (Hb) — 110-129 г/л) до (4,51 ± 0,31) при анемії середньої тяжкості (Hb = 80-109 г/л) та (5,48 ± 1,30) у пацієнтів з ХОЗЛ та тяжкою АХЗ (Hb < 80 г/л). Крім того, за умов наявності АХЗ індекс Н/Л завжди був більшим, ніж у пацієнтів без анемії — група В: (4,19 ± 0,40) vs (3,28 ± 0,24),  $p > 0,05$ ; група С: (3,99 ± 0,39) vs (2,96 ± 0,15),  $p < 0,05$ ; група D: (5,71 ± 0,81) vs (3,78 ± 0,31),  $p < 0,05$ . Встановлені нами зв'язки індексу Н/Л з розвитком АХЗ при ХОЗЛ підтверджуються також описаними позитивними кореляціями Н/Л з шириною розподілу еритроцитів (red cell distribution width, RDW) та середнім об'ємом тромбоцита у пацієнтів з ХОЗЛ через руйнування мембрани еритроцитів та зменшення тривалості їх життя через системне запалення [6].

Таблиця 1

**Істотні кореляційні зв'язки відношення нейтрофіли/лімфоцити з іншими вивченими параметрами у пацієнтів з ХОЗЛ та різною масою тіла**

Друга складова зв'язку	Нормальна маса		Надмірна маса		Ожиріння	
	$\tau$	$p$	$\tau$	$p$	$\tau$	$p$
–емфізема (є, нема)	-	-	0,3	0,02	-	-
–тривалість анамнезу ХОЗЛ	-	-	-	-	0,3	0,04
–тромбоцити крові	-0,7	0,01	-	-	-	-
–форсована життєва ємність легень	-	-	-0,3	0,04	-	-
–індекс Генслера	-	-	0,3	0,03	-	-
–середня об'ємна швидкість СОШ <sub>25-75</sub>	-	-	0,4	0,003	-	-
–максимальна об'ємна швидкість МОШ <sub>50</sub>	-	-	0,4	0,01	-	-
–максимальна об'ємна швидкість МОШ <sub>75</sub>	-	-	0,4	0,01	-	-
–життєва ємність легень ЖЄЛ	-	-	-0,3	0,03	-	-
–індекс Тіффно ІТ	-	-	0,4	0,02	-	-

В літературі описані також позитивні кореляції Н/Л з гострофазовими показниками запалення, зокрема з С-реактивним протеїном (СРП) [6]. За проведеним нами кореляційним аналізом Пірсона, значення Н/Л прямо корелювало з інтегральними гематологічними індексами запалення та ендогенної інтоксикації (індексом активності запалення:  $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ; індексом зсуву лейкоцитів:  $r = 0,93$ ;  $p < 0,001$ ; лейкоцитарним індексом інтоксикації:  $r = 0,98$ ,  $p < 0,001$ ) та обернено — з індексами активності імунної ланки запалення (індексом імунної реактивності:  $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ; лімфоцитарно-гранулоцитарним індексом:  $r = -0,8$ ;  $p < 0,001$ ; індексом алергізації:  $r = -0,63$ ;  $p < 0,01$ ). Тобто зростання індексу Н/Л свідчить не тільки про активацію нейтрофільного запалення, про що ми могли би судити і за абсолютним чи відносним вмістом молодих клітин нейтрофільного ряду, які здійснюють фагоцитоз, а й про депресію імунного захисту, який виступає регульовальним обмежувальним фактором системного запалення. Саме за умов імунодепресії виникає неконтрольована активація запалення з викидом великої кількості цитокінів (так званий цитокіновий шторм) і процес запалення стає неконтрольованим. Тому суттєве збільшення індексу Н/Л може слугувати першим вказівником на загрозу надмірної активації запалення. Така наша думка доведена виявленням нами у хворих на ХОЗЛ прямим кореляційним зв'язком Н/Л з рівнем фактора некрозу пухлин-альфа ( $\tau = 0,3$ ;  $p = 0,02$ ) — цитокіном переважно моноцитарно-макрофагального походження, який опосередковує такі системні процеси, як шок, некроз, кахексія, анемія та хронічне запалення [7].

За умов і проспективного, і ретроспективного дослідження ми виявили істотні обернені кореляції Н/Л з індексом адаптації ( $\tau = -0,9$ ;  $p < 0,000001$  та  $r = -0,79$ ;  $p <$

0,0001). Тобто збільшення Н/Л супроводжується зменшенням індексу адаптації та наближенням його до стресових значень (дистрес). Це підтверджує також описані вище збільшені значення Н/Л за умов несприятливих реакцій дистресу.

Хоча абсолютне значення індексу Н/Л не залежало від маси тіла, кореляційні зв'язки його відрізнялись, найбільше їх встановлено за умов надмірної маси тіла (табл. 1). При нормальній масі тіла, зростання індексу Н/Л асоціювалось зі зменшенням кількості тромбоцитів периферійної крові, за умов надлишкової маси – з наявністю емфіземи і рестриктивними порушеннями функції зовнішнього дихання, а за умов ожиріння – з тривалістю анамнезу ХОЗЛ (табл. 1).

### Висновки

1. За умов загострення ХОЗЛ індекс Н/Л достовірно вищий, ніж у здорових осіб, він не залежить від віку, статі та маси тіла пацієнтів.

2. Серед пацієнтів з ХОЗЛ індекс Н/Л істотно вищий за умов анемії та несприятливих реакцій дистресу.

3. Значення Н/Л прямо корелює з вмістом ФНП-альфа, індексами активності запалення та ендогенної інтоксикації, обернено – з індексами активності імунної ланки та індексом адаптації; Н/Л зростає зі збільшенням тривалості анамнезу ХОЗЛ та по мірі розвитку емфіземи з рестриктивними порушеннями функції зовнішнього дихання.

4. Індекс Н/Л є простим інформативним показником активності запалення, ендогенної інтоксикації та вираженості рестриктивних порушень функції зовнішнього дихання у пацієнтів з ХОЗЛ, що не вимагає збільшення обсягу обстежень і може бути рекомендовано для використання у медичній практиці.

### ЛІТЕРАТУРА

- Ozyilmaz S, Akgul O, Uyarel H, et al. The importance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Port Cardiol.* 2017;36(4):239–246.
- Paliogiannis P, Fois AG, Sotgia S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and clinical outcomes in COPD: recent evidence and future perspectives. *Eur Respir Rev.* 2018;27(147):pii:170113.
- Curbelo J, Rajas O, Arnalich B, et al. Neutrophil Count Percentage and Neutrophil-Lymphocyte Ratio as Prognostic Markers in Patients Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. *Arch Bronconeumol.* 2019;55(9):472–477.

### REFERENCES

- Ozyilmaz S, Akgul O, Uyarel H, et al. The importance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Port Cardiol.* 2017;36(4):239–246.
- Paliogiannis P, Fois AG, Sotgia S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and clinical outcomes in COPD: recent evidence and future perspectives. *Eur Respir Rev.* 2018;27(147):pii:170113.
- Curbelo J, Rajas O, Arnalich B, et al. Neutrophil Count Percentage and Neutrophil-Lymphocyte Ratio as Prognostic Markers in Patients Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. *Arch Bronconeumol.* 2019;55(9):472–477.

4. Радченко ОМ, Пилипів ЛІ. Гематологічні параметри у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з дистресом та еустресом. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2016;16(4):175–179.
5. Годлевський АІ, Саволюк СІ. Діагностика та моніторинг ендотоксикозу у хірургічних хворих. Вінниця: Нова Книга. 2015;230.
6. Günay E, Sarıncı US, Akar O, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study. *Inflammation* 2014;37:374–380.
7. Strilchuk L, Pylypiv L. Tumor-necrotizing factor  $\alpha$  and its role in pathogenesis of heart and gallbladder disorders. *Polish Journal of Applied Sciences*. 2019;5:32–36.
4. Radchenko OM, Pylypiv LI. *Gematologichni parametry u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen z dystresom ta eustresom* (Hematological parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease with distress and eustress). *Aktualni problemy suchasnoyi medytsyny*. 2016;16(4):175–179.
5. Godlevskyy AI, Savolyuk SI. *Diagnostyka ta monitoryng endotoksykozu u khirurgichnykh khvorykh* (Diagnosis and monitoring of endotoxycosis in surgical patients). Vinnytsya: Nova Knyga. 2015;230.
6. Günay E, Sarıncı US, Akar O, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study. *Inflammation* 2014;37:374–380.
7. Strilchuk L, Pylypiv L. Tumor-necrotizing factor  $\alpha$  and its role in pathogenesis of heart and gallbladder disorders. *Polish Journal of Applied Sciences*. 2019;5:32–36.