

11. Torres A, Blasi F, Dartois N, et al. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes,

and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax* 2015;70:984-9.



УДК 616.24–002:616.155.3–037-036

[https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1\(part 1\).127249](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1(part 1).127249)

**Т.О. Перцева,
Т.В. Кіреєва,
К.О. Белослудцева,
М.А. Крихтіна**

РОЛЬ НЕЙТРОФІЛЬНО-ЛІМФОЦИТАРНОГО ІНДЕКСУ У ПРОГНОЗУВАННІ ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ В ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ХВОРИХ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра внутрішньої медицини I
(зав. – д. мед. н., проф. Л.І. Конопкіна)
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of internal medicine I
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: mariakryhtina@gmail.com

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, НЛІ, тяжкість захворювання, ризик смерті
Key words: community acquired pneumonia, NLR, disease severity, mortality prediction

Реферат. Роль нейтрофільно-лімфоцитарного індекса в прогнозуванні течення негоспітальної пневмонії у госпіталізованих пацієнтів. Перцева Т.А., Кіреєва Т.В., Белослудцева К.О., Крихтіна М.А. В наставіе время ведеться поиск маркера, который мог бы использоваться как для оценки тяжести теченія негоспітальної пневмонії (НП), так и для определения риска возникновения осложнений. По данным некоторых авторов, таким маркером может быть нейтрофільно-лімфоцитарний індекс (НЛІ). Поэтому нашей целью было определить диагностическую значимость НЛІ у больных НП, а также установить взаимосвязь уровня этого показателя с другими клинико-лабораторными параметрами. Нами был проведен ретроспективный анализ 171 истории болезни пациентов с НП 3 и 4 клинических групп, с расчетом НЛІ (по данным общего анализа крови). В ходе работы было установлено, что у больных НП НЛІ отражает баланс между ответом нейтрофилов и лимфоцитов, а также этот параметр связан с выраженностью системного воспаления. НЛІ имеет хорошую диагностическую ценность при определении риска летальности больных НП, а именно – повышение уровня НЛІ (особенно больше 10) связано с высоким риском возникновения жизненно опасных осложнений.

Abstract. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting prognosis and course of community community-acquired pneumonia in hospitalized patients. Pertseva T.O., Kirieieva T.V., Bielosludtseva K.O., Krykhtina M.A. Currently, a marker which could be used both to assess the severity of community acquired pneumonia (CAP) and determine the risk of complications is being searched. According to some authors, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) could be such a marker. Therefore, the aim of our research was to determine the diagnostic significance of NLR in patients with CAP

and to establish the relationship of NLR with other clinical and laboratory parameters. We conducted a retrospective analysis of 171 case histories of patients with CAP of 3 and 4 clinical groups, with the calculation of NLR (according to the common blood count). In the course of the work, it was found that NLR reflects a balance between the response of neutrophils and lymphocytes and this parameter is associated with the severity of systemic inflammation in patients with CAP. NLR has good diagnostic value in determining the mortality risk in patients with CAP, specially an increase in the level of NLR (more than 10) is associated with a high risk of life-threatening complications.

Незважаючи на значні досягнення в діагностиці та лікуванні негоспітальної пневмонії (НП), це захворювання залишається потенційно небезпечною хворобою. У теперішній час проводиться постійний пошук різних маркерів, які могли б використовуватися як для оцінки тяжкості перебігу НП, так і для визначення ризику виникнення ускладнень чи летального кінця. Перевага надається швидким та незатратним методам.

Імунокомпетентні популяції лейкоцитів відіграють важливу роль у системній запальній відповіді. Після ендотоксемії кількість циркулюючих нейтрофілів збільшується, а кількість лімфоцитів зменшується [6, 7, 8, 10]. Нейтрофілія вже добре відома як маркер бактеріальної інфекції, а от лімфоцитопенія ще вивчається в якості можливого маркера прогнозування ускладненого перебігу інфекційних хвороб [7, 9, 11]. Поєднана оцінка цих двох показників може бути корисною при визначенні ступеня тяжкості у хворих на НП. Такою поєднаною оцінкою може бути підрахунок нейтрофільно-лімфоцитарного індексу (НЛІ), який останнім часом використовується різними дослідниками в якості маркера життєво небезпечних ускладнень у хворих на НП [7, 8].

Саме тому метою роботи було визначити діагностичну значущість НЛІ у хворих, госпіталізованих з НП, а також встановити взаємозв'язок рівня цього показника з іншими клініко-лабораторними параметрами.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено ретроспективний аналіз медичної документації 171 хворого, госпіталізованих до терапевтичних, пульмонологічних та реанімаційних відділень лікарень Дніпропетровської області і м. Дніпро протягом 2015–2017 рр. із заключним діагнозом НП.

Формулювання діагнозу та визначення ступеня тяжкості НП проводились згідно з критеріями, викладеними в Наказі МОЗ України № 128 [1].

Нами було проаналізовано: антропометричні (стать, вік) та вітальні показники (температура тіла, артеріальний тиск, частота дихання (ЧД), частота серцевих скорочень (ЧСС)), анамнез

хвороби, проведено оцінку тяжкості стану хворих при госпіталізації за допомогою шкали SMRT-CO [5], лабораторні показники включали загальний аналіз крові з визначеною лейкоцитарною формулою, а також С-реактивний протеїн (СРП).

Додатково нами було вираховано НЛІ за формулою:

НЛІ = (мієлоцити + метамієлоцити + паличко-ядерні нейтрофіли + сегментоядерні нейтрофіли) / лімфоцити).

Значення НЛІ від 1,2 до 4,4 вважається нормальним [8].

Отримані результати були оброблені із застосуванням описової та аналітичної статистики за допомогою програми «STATISTICA 6.1» (StatSoft Inc., USA, серійний № AGAR909 E415822FA) [4]. Для всіх показників підраховувалась кількість спостережень (n). Для кількісних ознак визначались медіани (Me) та верхні й нижні квартилі ([25–75%]) за умови ненормального розподілу даних. Нормальність розподілення кількісних ознак перевірялась за методом наглядної оцінки відповідних гістограм. Розподілення вважалось нормальним при $p > 0,05$. Для аналізу ненормально розподілених ознак використовувалися непараметричні методи статистики. Для порівняння показників двох незалежних груп використовувався тест Манна-Уїтні за умов ненормального розподілу даних. Взаємозв'язок оцінювався за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (r).

Ефективність діагностичної значущості нейтрофільно-лімфоцитарного індексу визначалася за допомогою стандартних операційних характеристик діагностичних моделей: чутливості (sensitivity), специфічності (specifity), інтегральної характеристики – площі під ROC-кривою (англ. – area under ROC curve (AUC)), яка показує відношення кількості правильно класифікованих випадків до кількості неправильно класифікованих випадків. Площа під кривою (AUC) дозволяє порівняти ефективність виявлення патологічного стану організму при використанні різних альтернативних діагностичних систем, тобто є мірою того, наскільки добре певний параметр може розрізнити хворих двох

діагностичних груп. Якщо площа під кривою знаходиться в межах 0,9-1, то якість методики вважається відмінною, якщо в межах 0,8-0,9 – дуже хорошою, якщо в межах 0,7-0,8 – хорошою, якщо в межах 0,6-0,7 – середньою, якщо в межах 0,5-0,6 – незадовільною [21, 28].

ROC-аналіз та побудова ROC-кривих здійснювалися в програмному пакеті «MedCalc Version 16.4.3», який є у відкритому доступі на офіційному сайті розробника.

Встановлення ймовірності відмінностей відносних показників проводилося з використанням критерію Хі-квадрат (χ^2) Пірсона.

Різницю між порівнювальними величинами вважали достовірною при $p < 0,05$ (5%) [2, 3, 4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основну групу склали 171 хворий (середній вік – 54,0 (43,5–66,5) роки, чоловіків – 104 (61%)),

які проходили стаціонарне лікування з приводу НП. З них 35 хворих (20%) – НП 3 клінічної групи, та 136 хворих (80%) – НП 4 клінічної групи.

Залежно від результату лікування хворі основної групи були розподілені на 2 підгрупи: підгрупа 1 – 80 хворих (середній вік – 51,0 (37,0–70,0) рік, чоловіків 53 (66,3%)), котрі вижили в результаті лікування, та підгрупа 2 – 91 хворий (середній вік – 54,0 (46,0–66,0) роки, чоловіків 55 (60,1%)), померлі від НП. Хворі у підгрупах були зіставні за віком ($p=0,217$) та статтю ($p=0,817$).

При проведенні аналізу вітальних показників на момент госпіталізації було встановлено, що хворі в підгрупах достовірно не відрізнялися між собою за більшістю показників, що можливо пояснити тим, що більшість хворих в обох підгрупах мала тяжкий перебіг НП (табл. 1).

Таблиця 1

Деякі клінічні показники хворих на НП, Ме [25–75%]

Показник	Підгрупи хворих		p
	1	2	
Температура тіла, °С	38,0 [37,5–39,0]	38,2 [37,0–39,0]	0,319
Пульс	100,0 [88,0–105,0]	98,0 [88,5–111,0]	0,650
Систолічний артеріальний тиск (САТ), мм рт. ст.	115,0 [100,0–120,0]	109,5 [90,0–130,0]	0,889
Діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), мм рт. ст.	70,0 [60,0–80,0]	70,0 [60,0–80,0]	0,530
Частота дихання (ЧД)	26,0 [24,0–29,0]	28,0 [22,0–33,0]	0,285
Рівень сатурації киснем, %	90,0 [87,0–92,0]	76,9 [68,0–90,0]	0,000

На етапі оцінки деяких показників аналізу крові виявилось, що хворі в підгрупах достовірно не відрізнялися між собою ані за кількістю

лейкоцитів, ані за рівнем СРП. Разом з тим достовірні відмінності між підгрупами були виявлені лише за показником НЛП (табл. 2).

Таблиця 2

Деякі лабораторні показники хворих на НП різної тяжкості, Ме [25–75%]

Показник	Підгрупи хворих		p
	1	2	
СРП	227,0 [146,0–323,0]	215,0 [141,0–380,0]	0,917
Лейкоцити, $\times 10^9$ клітин/л	10,6 [5,3–11,8]	8,1 [3,5–12,0]	0,293
Лімфоцити	17,0 [10,2–20,0]	10,0 [5,4–16,0]	0,964
Нейтрофіли	75,0 [71,0–80,0]	83,5 [79,0–90,0]	0,181
НЛП	4,6 [3,5–7,2]	8,2 [5,0–16,6]	0,014

При визначенні взаємозв'язків НЛІ з деякими клінічними та лабораторними показниками було встановлено прямий кореляційний зв'язок між НЛІ та СРП, а також НЛІ та температурою тіла у

хворих, померлих від НП (табл. 3), що відображає баланс між відповіддю нейтрофілів і лімфоцитів та може бути пов'язано з виразністю системного запалення.

Таблиця 3

Зв'язок НЛІ з деякими клінічними та лабораторними показниками

Показник	Підгрупи хворих			
	1 _{НЛІ}		2 _{НЛІ}	
	R	p	R	p
SMRT-CO	-0,207	0,341	-0,219	0,106
СРП	0,361	0,140	0,376	0,027
Температура	0,036	0,869	0,282	0,046
ЧД	0,237	0,276	-0,225	0,240
ЧСС	-0,043	0,845	0,070	0,566
SAT	0,460	0,072	0,078	0,612
ДАТ	-0,154	0,482	0,093	0,491
Рівень сатурації киснем	0,288	0,185	-0,099	0,493

Вважається, що при підвищенні НЛІ \geq 10 ризик виникнення бактеріємії та сепсису є дуже високим [8]; у зв'язку з цим нами був проведений більш детальний аналіз рівнів НЛІ у підгрупах.

Виявилось, що в 50 хворих (55%) підгрупи 2 рівень НЛІ був \geq 10, тоді як серед хворих підгрупи 1 НЛІ \geq 10 виявився тільки в 20 осіб (25%) (p=0,028) (рис. 1).

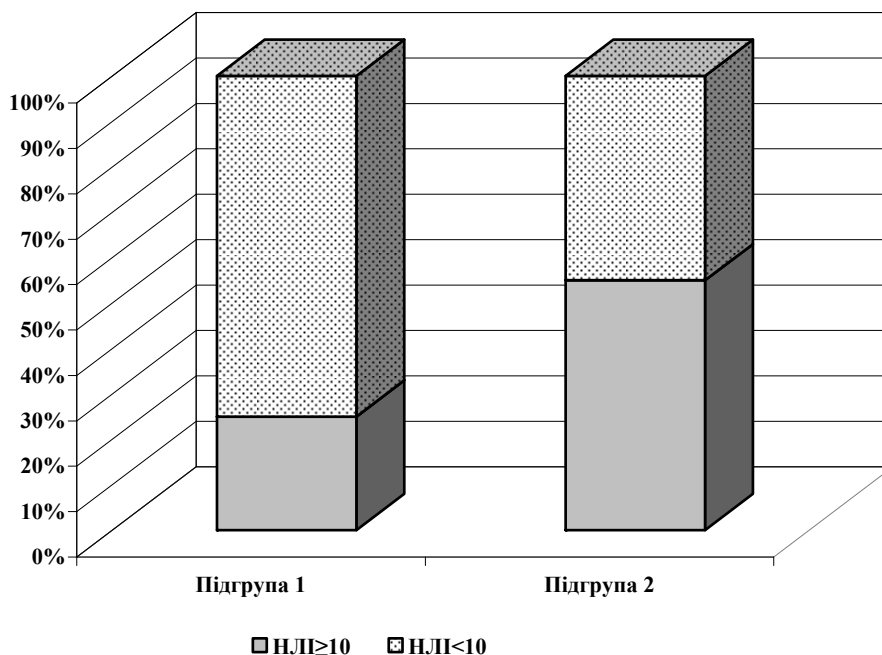


Рис. 1. Розподілення рівнів НЛІ за підгрупами

Задля визначення прогностичної значущості НЛІ було проведено оцінювання характеристик діагностичних моделей: чутливості, специфічності, а також інтегральної характеристики площі під ROC-кривою (area under the ROC curve (AUC)) (рис. 2).

Було встановлено, що чутливість НЛІ становила 78%, а специфічність – 55%. При цьому операційна характеристика AUC становила 0,760, $p=0,000$. За загальноприйнятою класифікацією розміру площі під кривою діагностична значущість НЛІ належить до «хороших».

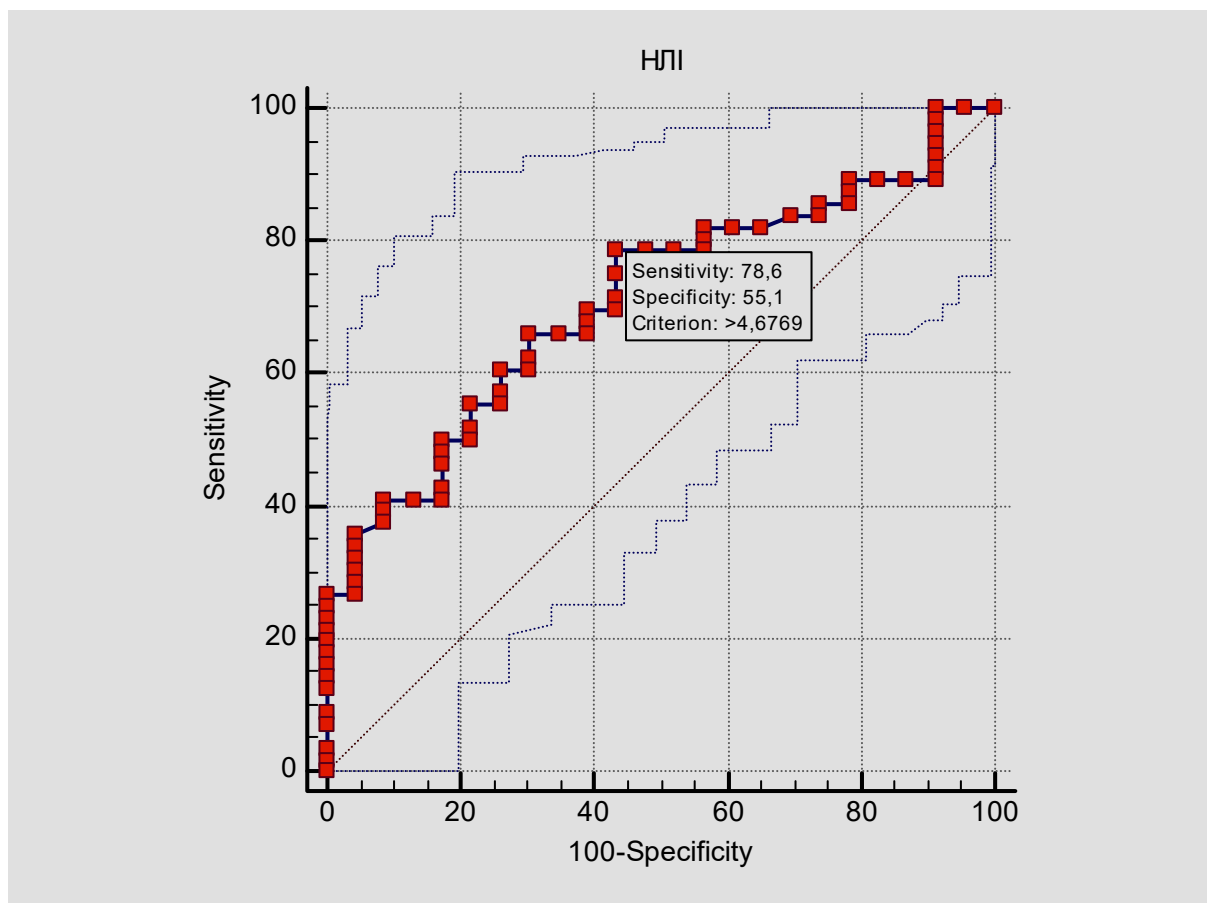


Рис. 2. Результати ROC-аналізу НЛІ

ВИСНОВКИ

1. У хворих на НП НЛІ відображає баланс між відповіддю нейтрофілів і лімфоцитів та пов'язаний з виразністю системного запалення.
2. На відміну від загальноприйнятих показників та СРП, НЛІ може використовуватися як прогностичний маркер у госпіталізованих хворих на НП.

3. НЛІ має хорошу діагностичну цінність визначення ризику летальності у хворих на НП, а саме – підвищення рівня НЛІ (особливо більше 10) пов'язано з високим ризиком життєво небезпечних ускладнень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»: Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. – Київ, 2007. – С. 146.
2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
3. Румянцев П.О. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть I. Одномерный статистический анализ / П.О. Румянцев, В.А. Саенко, У. В. Румянцева // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 5. – С. 48–55.
4. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А.А. Халафян. – Москва: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.

5. Birnbaumer D.M. SMART-COP: A Better Pneumonia Stratification Score? / D.M. Birnbaumer // J. Watch Emergency Medicine. –2008. – Vol. 1. – P. 375.

6. de Jager C.P.C. The Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in Patients with Community-Acquired Pneumonia / C.P.C. de Jager, P.C. Wever, E.F.A. Gemen // Eberl M. J. Plos One. – 2012. – Vol. 7. – P. e46561.

7. Cataudella E. Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker Predicting Prognosis in Elderly Adults with Community-Acquired Pneumonia / E. Cataudella, C.M. Giraffa, S.Di Marca // J. Am. Geriatr. Soc. – 2017. – Vol. 65, N 8. – P. 1796-1801.

8. Cornelis P.C. The Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in Patients with Community-Acquired Pneumonia / P.C. Cornelis, C.W. Peter, F.A. Eugenie // J. Plos. – 2012. – h0046561 7(10): e46561.

9. Curbelo J. Inflammation biomarkers in blood as mortality predictors in community-acquired pneumonia admitted patients: Importance of comparison with neutrophil count percentage or neutrophil-lymphocyte ratio / J. Curbelo, S.L. Bueno, J.M. Galván-Román // J. Plos One. – 2017. – Vol. 12, N 3. – P. e0173947.

10. Martinez R. Factors associated with inflammatory cytokine patterns in community-acquired pneumonia / R. Martinez, R. Menendez, S. Reyes // Eur. Resp. J. – 2011. – Vol. 37. – P. 393–399.

11. Schuetz P. Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections / P. Schuetz, M. Wolbers, M. Christ-Crain // Crit. Care. – 2010. – Vol.14. – P. 106.

REFERENCES

1. [About the approval of clinical protocols for the provision of medical care in the specialty "Pulmonology": Order of the Ministry of Health of Ukraine N 128 dated March 19, 2007]. Kyiv. 2007;146. Ukrainian.

2. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data. Application package STATISTICA]. MedyaSfera, 2002;312. Russian.

3. Rumiantsev PO. [Statistical methods of analysis in clinical practice. Part I. One-Dimensional Statistical Analysis]. Problemy endokrinologii. 2009;55(5):48-55. Ukrainian.

4. Khalafian AA. [STATISTICA 6. Statistical analysis of data]. ООО «Bynom-Press», 2007;512. Russian.

5. Birnbaumer DM. SMART-COP: A Better Pneumonia Stratification Score? Journal Watch Emergency Medicine. 2008;1:375.

6. de Jager CPC, Wever PC, Gemen EFA. The Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in Patients with Community-Acquired Pneumonia. Eberl M. J. Plos One. 2012;7:e46561.

7. Cataudella E, Giraffa CM, Di Marca S. Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker Predicting

Prognosis in Elderly Adults with Community-Acquired Pneumonia. J Am Geriatr Soc. 2017;65(8):1796-801.

8. Cornelis PC, Peter CW, Eugenie FA. The Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in Patients with Community-Acquired Pneumonia. J. Plos. 2012;0046561 7(10):e46561.

9. Curbelo J, Bueno SL, Galván-Román JM. Inflammation biomarkers in blood as mortality predictors in community-acquired pneumonia admitted patients: Importance of comparison with neutrophil count percentage or neutrophil-lymphocyte ratio. J. Plos One. 2017;12(3):e0173947.

10. Martinez R, Menendez R, Reyes S, Polverino E, Cilloniz C, et al. Factors associated with inflammatory cytokine patterns in community-acquired pneumonia. Eur Respir J. 2011;37:393-9

11. Schuetz P, Wolbers M, Christ-Crain M, Thomann R. Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections. Crit Care 2010;14:R106.

