

Изучение показателей периферической крови для диагностики воспалительной активности при ревматоидном артрите

Ю.В. Муравьев, В.В. Лебедева, С.И. Глухова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Муравьев Юрий Владимирович,
myrawyu@mail.ru
Contacts: Yuri Muravyov,
myrawyu@mail.ru

Поступила 01.10.2021
Принята 21.12.2021

В настоящее время считается общепринятой оценка активности воспаления при ревматоидном артрите (РА) по индексу активности заболевания (DAS28), при вычислении которого используются острофазовые показатели. Однако появились сообщения о том, что для определения воспалительной активности при аутоиммунных заболеваниях могут быть использованы и другие лабораторные параметры.

Цель исследования — уточнить возможность применения показателей периферической крови для диагностики воспалительной активности при ревматоидном артрите.

Материал и методы. В исследование были включены 100 больных РА, последовательно госпитализированных в первом квартале 2021 г. в связи с обострением. Контрольную группу составили 59 здоровых доноров. При поступлении больных в клинику наряду со стандартными клиническими, лабораторными и рентгенологическими показателями определяли отношение нейтрофилов к лимфоцитам (НЛО) и тромбоцитов к лимфоцитам (ТЛО).

Результаты. Корреляционный анализ изучаемых клинико-лабораторных показателей воспалительной активности больных РА по методу Пирсона показал, что НЛО, в отличие от ТЛО, статистически значимо ($p < 0,05$) коррелировало с числом припухших суставов ($r = 0,236$), уровнем С-реактивного белка (СРБ) ($r = 0,448$), скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) ($r = 0,274$) и DAS28-СОЭ ($r = 0,283$). ROC-анализ чувствительности и специфичности значения НЛО по отношению к содержанию СРБ и СОЭ подтвердил приемлемый уровень чувствительности и специфичности при оценке воспалительной активности РА.

Выводы. НЛО, которое вычисляется по данным анализа периферической крови, может применяться в клинической практике в качестве одного из лабораторных показателей воспалительной активности РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, оценка воспалительной активности, DAS28-СОЭ, НЛО, ТЛО

Для цитирования: Муравьев ЮВ, Лебедева ВВ, Глухова СИ. Изучение показателей периферической крови для диагностики воспалительной активности при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):52–56.

ANALYSIS OF PERIPHERAL BLOOD PARAMETERS FOR THE DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY ACTIVITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Yuri V. Muravyov, Vera V. Lebedeva, Svetlana I. Glukhova

Currently, it is considered generally accepted to assess the activity of inflammation in rheumatoid arthritis (RA) according to the disease activity index (DAS28), which requires computer technology. However, there have been reports that inflammatory activity in autoimmune diseases can be diagnosed with peripheral blood counts.

Aim. To clarify the possibility of using peripheral blood parameters for the diagnosis of inflammatory activity in rheumatoid arthritis.

Material and methods. The study included 100 patients with RA who were consecutively hospitalized in the first quarter of 2021 due to an exacerbation. The control group consisted of 59 healthy donors. When patients were admitted to the clinic, along with standard clinical, laboratory and radiological parameters, the neutrophil-to-lymphocyte (NLR) and platelet-to-lymphocyte (PLR) ratios were determined.

Results. Correlation analysis of the studied clinical and laboratory parameters of the inflammatory activity of RA patients using the Pearson method showed that the NLR indicator, in contrast to the PLR, was statistically significant ($p < 0,05$) correlated with the swollen joint count ($r = 0,236$), the values of C-reactive protein (CRP) ($r = 0,448$), erythrocyte sedimentation rate (ESR) ($r = 0,274$) and DAS28-ESR ($r = 0,274$). ROC-analysis of the sensitivity and specificity of the NLR value in relation to the CRP and ESR indicators confirmed an acceptable level of sensitivity and specificity in assessing the inflammatory activity of RA.

Conclusions. The NLR index, calculated from the data of the analysis of peripheral blood, can be used in clinical practice as an objective and accessible marker of the inflammatory activity of RA.

Key words: rheumatoid arthritis, assessment of inflammatory activity, DAS28-ESR, NLR, PLR

For citation: Muravyov YuV, Lebedeva VV, Glukhova SI. Analysis of peripheral blood parameters for the diagnosis of inflammatory activity in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):52–56 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-52-56

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание, проявляющееся в первую очередь воспалением синовиальных суставов (синовитом) с последующей их деформацией и потерей функции, что серьезно влияет на качество жизни [1]. Согласно классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской анти-

ревматической лиги (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) 2010 г., визуально подтвержденный синовит — это основной признак РА [2]. Поэтому его динамика, отражающая активность воспаления, — ключевой показатель эффективности лечения РА. Принятым во всем мире

принципом лечения РА является «лечение до достижения цели» (T2T, Treat-to-Target), что определяется как клиническая ремиссия или по крайней мере низкая активность заболевания [3, 4]. Для оценки активности РА в настоящее время широко используется одобренный на заседании Пленума правления Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» в 2007 г. индекс активности заболевания DAS28, который вычисляется с использованием скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [5, 6].

В то же время при определении воспалительной активности, помимо общепринятых лабораторных показателей, по-видимому, могут использоваться и результаты общего анализа крови. Судя по результатам ряда работ, отношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов (НЛО) и числа тромбоцитов к числу лимфоцитов (ТЛО) является маркером воспаления при аутоиммунных заболеваниях [7–9] и, в частности, при РА [10, 11]. В российской популяции больных РА подобных исследований не проводилось.

Цель исследования — уточнить возможность применения показателей периферической крови для диагностики воспалительной активности ревматоидного артрита.

Материал и методы

В исследование были включены 100 больных РА (соответствующих классификационным критериям ACR/EULAR 2010 г. [11], последовательно госпитализированных из разных регионов России в первом квартале 2021 г. для получения высокотехнологичной медицинской помощи в связи с обострением. Контрольную группу составили 59 здоровых доноров (23 женщины и 36 мужчин), средний возраст которых составил $31,6 \pm 7,2$ года: НЛО составляло в среднем $1,61 \pm 0,47$ (норма $\leq 2,3$), ТЛО — $116,78 \pm 36,59$ (норма ≤ 168). При поступлении больных в клинику наряду со стандартными клиническими лабораторными и рентгенологическими показателями определяли НЛО и ТЛО. Для анализа полученных данных мы использовали приложение Microsoft Excel (Microsoft Corp., США) и пакет статистического анализа данных Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США). Количественные переменные описывались следующими статистическими характеристиками: числом больных, средним арифметическим значением (М), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (σ), 25-м и 75-м процентилями, медианой. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне $p < 0,05$. Для количественных переменных проводился тест на соответствие нормальному закону распределения. Оценка полученных результатов исследования проводилась с использованием методов статистического анализа — t -критерия Стьюдента и непараметрических тестов Манна — Уитни и Вилкоксона. С целью определения чувствительности и специфичности новых индексов активности РА был выполнен ROC-анализ по отношению к активности заболевания, определяемой по индексу DAS28-СОЭ.

Результаты

Клиническая характеристика и лабораторные показатели включенных в исследование больных РА представлены в таблице 1.

В таблице 2 представлены данные корреляционного анализа НЛО с изучаемыми клинико-лабораторными показателями воспаления у больных РА.

Из таблицы 2 следует, что НЛО, в отличие от ТЛО статистически значимо ($p < 0,05$) коррелировало с числом припухших суставов (ЧПС; $r = 0,236$), уровнем СРБ ($r = 0,448$), DAS28-СОЭ ($r = 0,283$), СОЭ ($r = 0,274$), но не коррелировало с числом болезненных суставов (ЧБС; $r = 0,157$) и общей оценкой состояния здоровья больным (ООСЗ; $r = 0,085$).

На рисунках 1 и 2 представлены диаграммы рассеяния корреляционного анализа НЛО и СРБ; НЛО и DAS28-СОЭ.

В таблице 3 представлены значения НЛО в зависимости от уровня СРБ у больных РА.

В контрольной группе НЛО составляло в среднем $1,61 \pm 0,47$.

Для характеристики информативности НЛО был выполнен ROC-анализ по отношению к повышенному уровню СРБ > 5 мг/л, подтвердивший приемлемый уровень чувствительности и специфичности изучаемого теста (рис. 3).

На рисунке 3 показано, что площадь под кривой составила $0,701$ ($0,591 - 0,81$) ($p < 0,001$). При пороговом значении НЛО, равном $2,1$, чувствительность составила 60% , специфичность — 77% , что показывает соответствие повышенных значений НЛО более высоким значениям СРБ.

В таблице 4 представлены значения НЛО в зависимости от СОЭ у больных РА.

ROC-анализ НЛО по отношению к повышенной СОЭ ($> N$) также подтвердил хороший уровень чувствительности и специфичности изучаемого теста (рис. 4).

На рисунке 4 показано, что площадь под кривой составила $0,695$ ($0,587 - 0,803$) ($p < 0,001$). При пороговом значении НЛО, равном $2,1$, чувствительность составила 64% , специфичность — 69% .

Обсуждение

Нейтрофилы, лимфоциты и тромбоциты играют важную роль в контроле воспаления при РА. Считается, что нейтрофилы являются ключевыми участниками патогенеза РА, способствуя активации антиген-презентирующих клеток, выработке прооксидантных медиаторов и литических ферментов в микроокружении суставов [12, 13]. Совсем недавно решающую роль в нарушении регуляции адаптивного ответа иммунной системы приписали высвобождению нейтрофилами больных РА нейтрофильных внеклеточных ловушек, содержащих большое количество цитруллинированных белков [14, 15]. Роль тромбоцитов в патогенезе РА представляется более противоречивой [16]. Тем не менее, НЛО и ТЛО, которые легко определить, сделав общий анализ крови, могут отражать активность заболевания. Этот аспект потенциально актуален, поскольку, несмотря на рост информации об интерлейкинах, цитокинах и сывороточных аутоантителах при РА, сохраняется потребность в идентификации более качественных диагностических маркеров системного воспаления, нежели традиционные СРБ и СОЭ. Поэтому исследованиям значимости НЛО и ТЛО при РА посвящены два метаанализа [9, 10]. В первом проанализированы три работы и установлено, что у больных РА НЛО и ТЛО заметно выше, нежели у здоровых лиц. Поэтому авторы сделали заключение о том, что НЛО и ТЛО могут быть использованы в качестве маркеров воспаления при РА [9]. Во втором метаанализе, охватившем 13 исследований, обобщаются результаты определения НЛО у 1550 больных РА

Таблица 1. Характеристика больных РА

Показатель	Значения
Пол (женщины/мужчины), <i>n</i> (%)	83 (83)/17 (17)
Возраст (годы), <i>M</i> ± <i>σ</i>	53,5±12,4
Возраст начала заболевания (годы), <i>M</i> ± <i>σ</i>	41,4±13,8
Длительность болезни (годы), Ме [25-й; 75-й процентиля]	10 [3; 16]
Наличие ревматоидного фактора, <i>n</i> (%)	89 (89)
Наличие антител к циклическому цитрулинированному пептиду, <i>n</i> (%)	78 (78)
Клиническая стадия, <i>n</i> (%)	
развернутая	70 (70)
поздняя	30 (30)
Число болезненных суставов из 28, <i>M</i> ± <i>σ</i>	10,0±6,1
Число припухших суставов из 28, <i>M</i> ± <i>σ</i>	6,4±5,0
DAS28-CO3, <i>M</i> ± <i>σ</i>	5,4±1,4
Рентгенологическая стадия, <i>n</i> (%)	
I	2 (2)
II	54 (54)
III	24 (24)
IV	20 (20)
Функциональный класс, <i>n</i> (%)	
I	2 (2)
II	81 (81)
III	15 (15)
IV	2 (2)
СОЭ по Вестергрену (мм/ч), <i>M</i> ± <i>σ</i>	35,7±33,6
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й процентиля]	8,3 [2,1; 36,9]
НЛО, <i>M</i> ± <i>σ</i>	2,4±1,5
ТЛО, <i>M</i> ± <i>σ</i>	181,3±83,4

Примечание: DAS28-CO3 – индекс активности заболевания, вычисляемый с использованием скорости оседания эритроцитов; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; НЛО – отношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов, ТЛО – отношение числа тромбоцитов к числу лимфоцитов

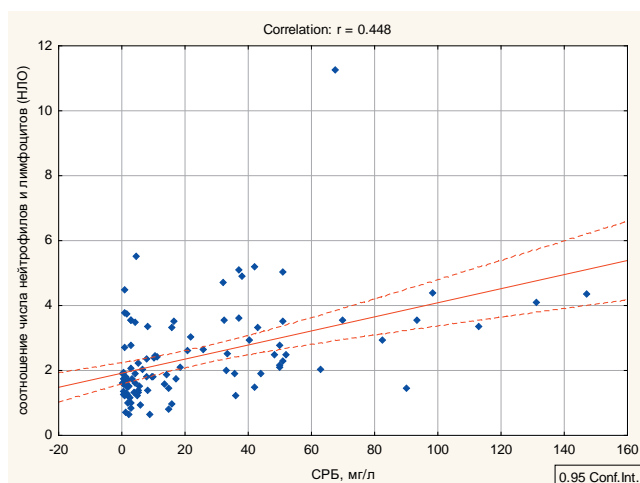


Рис. 1. Корреляция НЛО с СРБ

Таблица 2. Корреляционный анализ НЛО с изучаемыми клинико-лабораторными показателями воспаления у больных РА по методу Пирсона

Показатели	НЛО	ТЛО
ЧБС (из 28)	0,157 <i>p</i> =0,117	0,047 <i>p</i> =0,642
ЧПС (из 28)	0,236 <i>p</i> =0,018	0,085 <i>p</i> =0,403
ООСЗ (по ВАШ)	0,085 <i>p</i> =0,398	-0,076 <i>p</i> =0,453
СОЭ	0,274 <i>p</i> =0,005	0,159 <i>p</i> =0,111
СРБ	0,448 <i>p</i> =0,001	0,162 <i>p</i> =0,107
DAS28-CO3	0,283 <i>p</i> =0,004	0,141 <i>p</i> =0,156

Примечание: НЛО – отношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов, ТЛО – отношение числа тромбоцитов к числу лимфоцитов; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ООСЗ – общая оценка состояния здоровья больным; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; DAS28-CO3 – индекс активности заболевания, вычисляемый с использованием скорости оседания эритроцитов

Таблица 3. Значения НЛО у больных РА в зависимости от уровня СРБ

СРБ	НЛО, Ме [25-й; 75-й процентиля]	НЛО, 10-й-90-й процентиля	<i>p</i>
≤5 мг/л* (<i>n</i> =40)	1,6 [1,3; 2,0]	1–3,54	0,001
>5 мг/л (<i>n</i> =60)	2,4 [1,8; 3,4]	1,3–4,5	

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; НЛО – отношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов, ТЛО – отношение числа тромбоцитов к числу лимфоцитов; * – нормальные значения

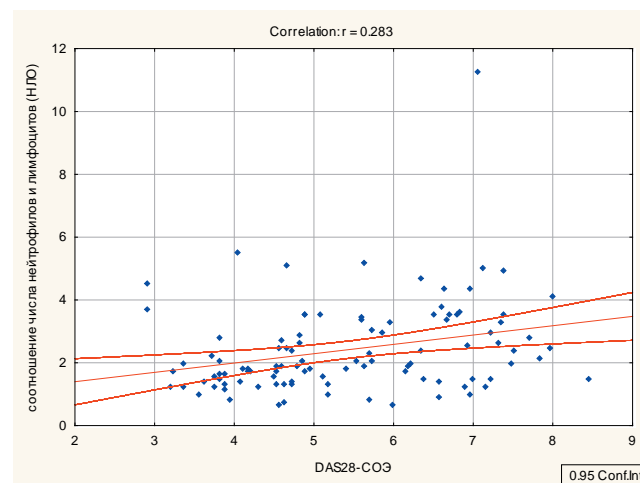


Рис. 2. Корреляция НЛО с DAS28-CO3

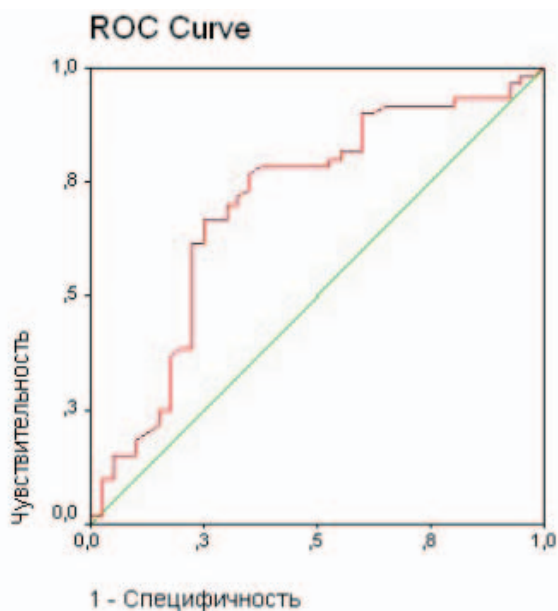


Рис. 3. ROC-анализ чувствительности и специфичности значения НЛО по отношению к уровню СРБ

Таблица 4. Значения НЛО у больных РА в зависимости от СОЭ

СОЭ	НЛО, Ме [25-й; 75-й проценти]	НЛО, 10-й-90-й проценти	p
≤N мм/ч* (n=58)	1,7 [1,31; 2,38]	1,17–3,54	0,001
>N мм/ч (n=42)	2,52 [1,9; 3,54]	1,23–4,71	

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; НЛО – отношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов, ТЛО – отношение числа тромбоцитов к числу лимфоцитов; * – нормальные значения (СОЭ ≤ 15 мм/ч – мужчины в возрасте до 50 лет; СОЭ ≤ 20 мм/ч – женщины в возрасте до 50 лет; СОЭ ≤ 20 мм/ч – мужчины старше 50 лет; СОЭ ≥ 30 мм/ч – женщины старше 50 лет)

(477 мужчин и 1073 женщины) и 1128 здоровых лиц (326 мужчин и 802 женщины). Средний возраст больных и здоровых составлял $52,1 \pm 2,4$ и $47,1 \pm 1,7$ года соответственно. Средние значения СРБ и СОЭ у больных РА колебались от 1,1 до 38,6 г/л и от 16,8 до 108,41 мм/ч соответственно, указывая на высокую вариабельность воспаления. У больных РА наблюдались высокие, по сравнению с контролем, значения НЛО [10].

Проведенное нами исследование на российской популяции больных РА позволяет говорить о возможности использования НЛО в качестве одного из показателей воспалительной активности. Характерные особенности НЛО:

- приемлемые показатели чувствительности и специфичности;
- легкость расчета;
- отсутствие необходимости в специальной технике и дополнительных затратах;

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2338–2348. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–2581. doi: 10.1002/art.27584

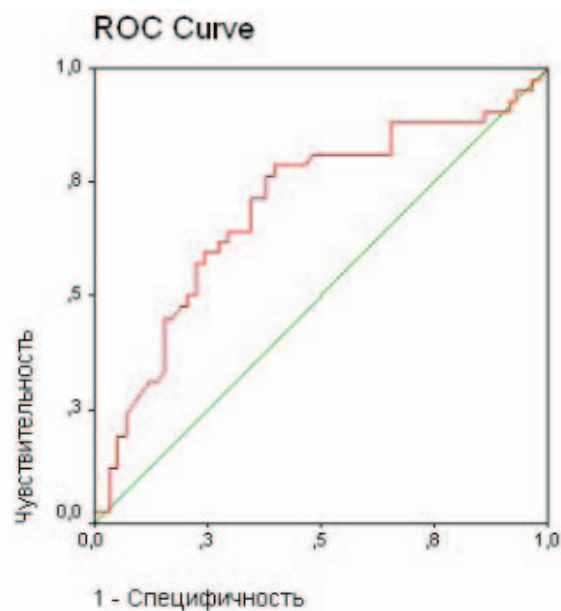


Рис. 4. ROC-анализ чувствительности и специфичности значения НЛО по отношению к СОЭ

- доступность для широкого применения в клинической практике;
- удобство для рутинного мониторинга воспалительной активности при РА;
- статистически значимая корреляция с ЧПС, уровнем СРБ, DAS28-СОЭ и СОЭ.

Для подтверждения потенциальной полезности определения НЛО в качестве диагностического маркера системного воспаления при РА необходимы дальнейшие исследования.

Выводы

Отношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов, которое вычисляется по данным общего анализа крови, может применяться в клинической практике в качестве одного из лабораторных показателей воспалительной активности РА.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

5. Каратеев ДЕ, Олюнин ЮА. О классификации ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(1):5-16. [Karateev DE, Olyunin YuA. On the classification of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(1):5-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-1
6. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical recommendations*. Moscow:GEOTAR-Media;2017 (In Russ.)].
7. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Ann Lab Med*. 2019;39(4):345-357. doi: 10.3343/alm.2019.39.4.345
8. Yang Z, Zhang Z, Lin F, Ren Y, Liu D, Zhong R, et al. Comparisons of neutrophil-, monocyte-, eosinophil-, and basophil- lymphocyte ratios among various systemic autoimmune rheumatic diseases. *APMIS*. 2017;125(10):863-871. doi: 10.1111/apm.12722
9. Hao X, Li D, Wu D, Zhang N. The relationship between hematological indices and autoimmune rheumatic diseases (ARDs), a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):10833. doi: 10.1038/s41598-017-11398-4
10. Erre GL, Paliogiannis P, Castagna F, Mangoni AA, Carru C, Passiu G, et al. Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(1):e13037. doi: 10.1111/eci.13037
11. Uslu AU, Küçük A, Şahin A, Ugan Y, Yılmaz R, Güngör T, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(7):731-735. doi: 10.1111/1756-185X.12582
12. Rosas EC, Correa LB, das Graças Henriques M. Neutrophils in rheumatoid arthritis: A target for discovering new therapies based on natural products. In: Khajah MA. *Role of neutrophils in disease pathogenesis*. London: IntechOpen;2017. URL: <https://www.intechopen.com/books/role-of-neutrophils-in-disease-pathogenesis/neutrophils-in-rheumatoid-arthritis-a-target-for-discovering-new-therapies-based-on-natural-products> (Accessed: 17th February 2018).
13. Cross A, Bucknall RC, Cassatella MA, Edwards SW, Moots RJ. Synovial fluid neutrophils transcribe and express class II major histocompatibility complex molecules in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(10):2796-2806. doi: 10.1002/art.11253
14. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, Gizinski A, Yalavarthi S, Knight JS, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2013;5(178):178ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.3005580
15. Corsiero E, Pratesi F, Prediletto E, Bombardieri M, Migliorini P. NETosis as source of autoantigens in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2016;7:485. doi: 10.3389/fimmu.2016.00485
16. Andia I. Rheumatoid arthritis: The ins and outs of platelets in RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(5):262-264. doi: 10.1038/nrrheum.2017.52

Муравьев Ю.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5394-883X>

Лебедева В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8338-5441>

Глухова С.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>