

Отношение количества нейтрофилов к числу лимфоцитов в общем анализе крови может быть доступным маркером активной болезни Стилла взрослых

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

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

В клинической практике для мониторинга активности и тяжести болезни Стилла взрослых (БСВ) обычно используют определение уровня белков острой фазы воспаления.

Цель исследования — изучение возможности применения в клинической практике отношения количества нейтрофилов к числу лимфоцитов в общем анализе крови (нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, НЛО) в качестве маркера активности и тяжести БСВ.

Пациенты и методы. В исследование включено 48 пациентов с активной БСВ (29 женщин, 19 мужчин, средний возраст $32,8 \pm 12,5$ года), соответствовавших критериям М. Yamaguchi и соавт. Наряду со стандартными клинико-лабораторными показателями и системным счетом, определяли НЛО в общем анализе крови.

Результаты и обсуждение. Наблюдалась статистически значимая корреляция НЛО с уровнем СРБ ($r=0,532$), ферритина ($r=0,43$), СОЭ ($r=0,40$), а также с системным счетом, отражающим тяжесть болезни ($r=0,449$), что позволяет считать НЛО удобным для клинической практики инструментом оценки активности и тяжести БСВ.

Заключение. Полученные результаты показали хорошую чувствительность и специфичность НЛО, что указывает на возможность применения его в качестве доступного маркера для оценки активности и тяжести БСВ в клинической практике.

Ключевые слова: болезнь Стилла взрослых; нейтрофильно-лимфоцитарное отношение; ферритин; С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов.

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев; murawyu@mail.ru

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Лебедева ВВ, Глухова СИ. Отношение количества нейтрофилов к числу лимфоцитов в общем анализе крови может быть доступным маркером активной болезни Стилла взрослых. Современная ревматология. 2020;14(4):65–69. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-65-69

The neutrophil-to-lymphocyte ratio in complete blood cell count may be an available marker for active adult-onset Still's disease

Muravyev Yu.V., Lebedeva V.V., Glukhova S.I.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

In clinical practice, acute-phase protein measurements during inflammation are usually used to monitor the activity and severity of adult-onset Still's disease (AOSD).

Objective: to study the possibility of using the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in complete blood cell count as a marker for the activity and severity of AOSD in clinical practice.

Patients and methods. The investigation enrolled 48 patients (29 females and 19 males; mean age, 32.8 ± 12.5 years) with active AOSD, who met the criteria devised by M. Yamaguchi et al. Along with standard clinical and laboratory parameters and systemic scores, NLR was calculated in complete blood cell count.

Results and discussion. There was a statistically significant correlation of NLR with the level of CRP ($r=0.532$), ferritin ($r=0.43$), ESR ($r=0.40$), and the systemic score reflecting the severity of the disease ($r=0.449$), which allows NLR to be regarded as a tool that is convenient to assess the activity and severity of AOSD in clinical practice.

Conclusion. The findings have shown the good sensitivity and specificity of NLR, which indicates the possibility of using the latter as an available marker for assessing the activity and severity of AOSD in clinical practice.

Keywords: adult-onset Still's disease; neutrophil-to-lymphocyte ratio; ferritin; C-reactive protein; erythrocyte sedimentation rate.

Contact: Yuri Vladimirovich Muravyev; murawyu@mail.ru

For reference: Muravyev YuV, Lebedeva VV, Glukhova SI. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in complete blood cell count may be an available marker for active adult-onset Still's disease. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):65–69. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-65-69

Болезнь Стилла взрослых (БСВ) – редкое аутовоспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся ежедневными резкими подъемами температуры тела более 39 °С, артралгиями или артритом, гепатоспленомегалией и нарушением лабораторных показателей, включая нейтрофильный лейкоцитоз, изменения функциональных

тестов печени и гиперферритинемию. У трети больных БСВ приобретает хроническое течение с плохим прогнозом и сопровождается такими осложнениями, как перикардит, тампонада сердца, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, печеночная и респираторная недостаточность, ведущими к смерти [1–4]. Для эффективного лечения БСВ

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с БСВ
Table 1. Clinical characteristics of patients with AOSD

Признак	п (%)
Боль в горле	33 (68,8)
Миалгии	39 (83)
Артралгии	47 (97,9)
Артрит	41 (85,4)
Утренняя скованность	24 (50)
Сыпь	38 (79,2)
Абдоминальная боль	11 (22,9)
Гепатомегалия	39 (81,3)
Лимфаденопатия	34 (70,8)
Спленомегалия	22 (46,8)
Серозит	20 (41,7)
Лихорадка >38,5 °С	22 (45,8)

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентов с БСВ (Ме [25-й; 75-й перцентили])
Table 2. Laboratory indicators in patients with AOSD (Me [25th; 75th percentile])

Показатель	Значение
СРБ, мг/л	92 [8,6; 139,5]
СОЭ, мм/ч	35 [19,5; 52,5]
Ферритин, мкг/мл	346 [150; 1891]
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л	13,8 [9,95; 23,2]
АЛТ, ед/л	17,4 [11,4; 26,1]
АСТ, ед/л	16,8 [13; 21,9]

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартат-аминотрансфераза.

Note. ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase.

необходимы ее своевременная диагностика и определение активности. В настоящее время с этой целью применяются маркеры воспаления: СОЭ, СРБ и ферритин сыворотки крови. Однако в ряде случаев эти показатели недостаточно чувствительны и специфичны для успешного монитори-

рования воспалительной активности и тяжести заболевания. Известно, что системное воспаление связано с нейтрофилией, тромбоцитозом, лимфопенией и нормохромной анемией. Поэтому компоненты циркулирующей крови считаются биомаркерами для оценки воспалительной активности [5]. *Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО)* – это отношение абсолютного количества нейтрофилов к числу лимфоцитов в общем анализе крови. Некоторые авторы рассматривают НЛО в качестве простого маркера системного воспаления [5, 6]. Согласно данным литературы, повышение НЛО связано с коронарной болезнью сердца, плохим прогнозом при панкреатите, со злокачественными новообразованиями, такими хроническими воспалительными заболеваниями, как язвенный колит и ревматоидный артрит [6–12].

Цель исследования – оценка возможности применения НЛО в клинической практике в качестве маркера активности и тяжести БСВ.

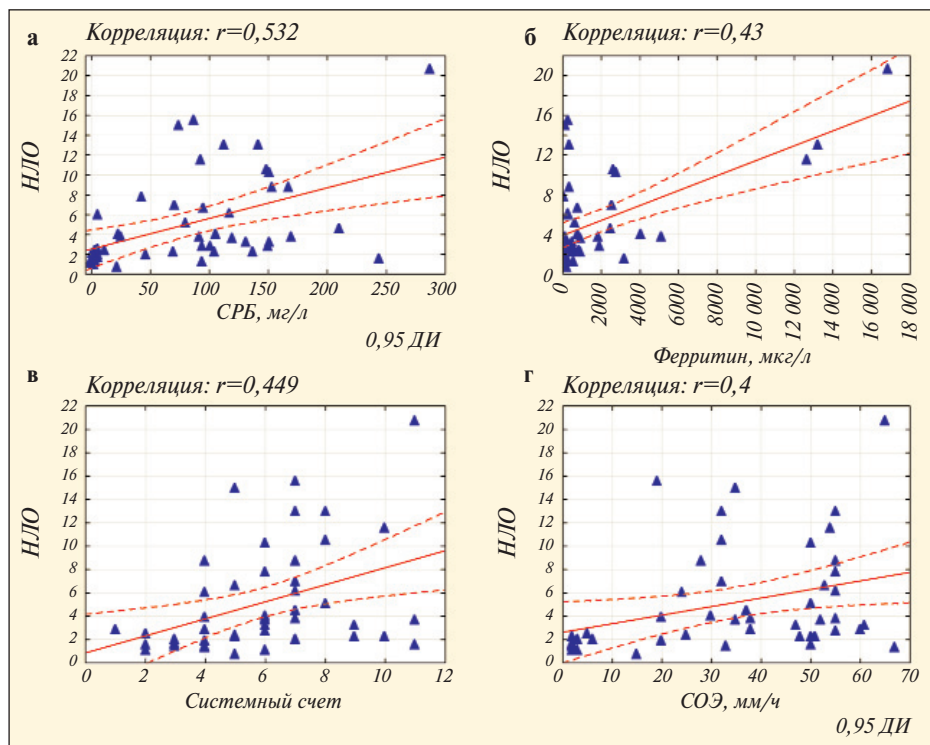


Рис. 1. Корреляционный анализ значения НЛО по отношению к уровню СРБ, ферритина, СОЭ, системному счету (а–г). ДИ – доверительный интервал

Fig. 1. Correlation analysis of the value of NLR in relation to the level of CRP, ferritin, ESR, and systemic scores (a–d). CI – confidence interval

Таблица 3. Значение НЛО в зависимости от уровня СРБ, ферритина, СОЭ
Table 3. The value of NLR according to the level of CRP, ferritin, ESR

Показатель	Ме [25-й; 75-й перцентили]	10–90-й перцентиль	p
СРБ:			
N (n=8)	1,5 [1,3; 2,0]	1–2,3	0,0003
>N (n=38)	3,9 [2,5; 8,7]	1,7–13	
СОЭ:			
N (n=13)	1,9 [1,4; 2,3]	1–3,9	0,0007
>N (n=33)	4,1 [2,8; 8,7]	2,2–13	
Ферритин:			
N (n=11)	1,9 [1,4; 2,5]	1,1–7,8	0,009
>N (n=34)	3,9 [2,7; 8,7]	1,7–13	

Примечание. N – норма.
Note. N – normal value.

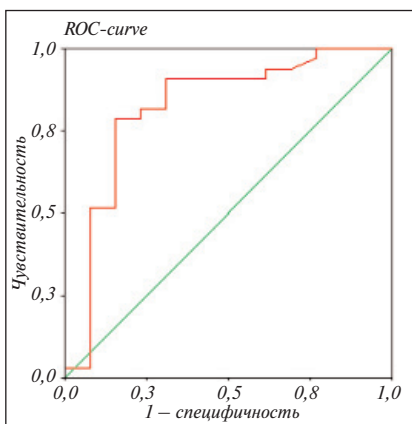


Рис. 2. РОК-анализ чувствительности и специфичности значения НЛО 2,5 по отношению к повышению СОЭ. Площадь под кривой – 0,822 (0,666–0,977), $p < 0,001$. При НЛО, равном 2,5, чувствительность составила 79%, специфичность – 77%

Fig. 2. ROC analysis of the sensitivity and specificity of a NLR value of 2.5 in relation to elevated ESR. The area under the curve is 0.822 (0.666–0.977), $p < 0.001$. With a NLR equal to 2.5, the sensitivity was 79%, the specificity was 77%

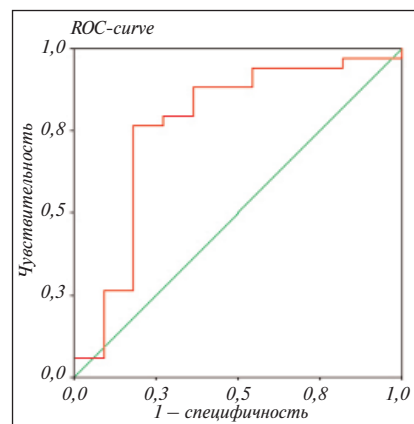


Рис. 3. РОК-анализ чувствительности и специфичности значения НЛО 2,5 по отношению к повышению уровня ферритина. Площадь под кривой – 0,765 (0,576–0,954), $p < 0,001$. При НЛО, равном 2,5, чувствительность составила 77%, специфичность – 73%

Fig. 3. ROC analysis of the sensitivity and specificity of a NLR value of 2.5 in relation to an elevated ferritin level. The area under the curve is 0.765 (0.576–0.954), $p < 0.001$. With a NLR equal to 2.5, the sensitivity was 77%; the specificity was 73%

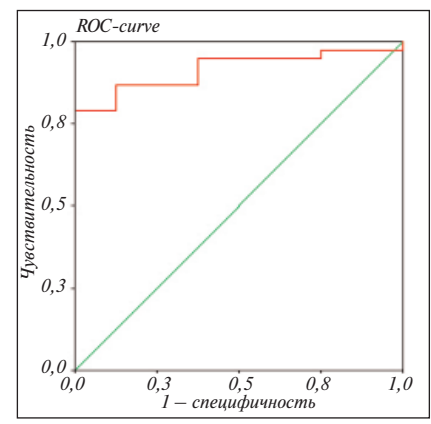


Рис. 4. РОК-анализ чувствительности и специфичности значения НЛО 2,5 по отношению к повышению уровня СРБ. Площадь под кривой – 0,914 (0,832–0,997), $p < 0,001$. При НЛО, равном 2,5, чувствительность составила 73%, специфичность – 100%

Fig. 4. ROC analysis of the sensitivity and specificity of a NLR value of 2.5 in relation to an elevated CRP. The area under the curve is 0.914 (0.832–0.997), $p < 0.001$. With a NLR equal to 2.5, the sensitivity was 73%; the specificity was 100%

Пациенты и методы. В исследование включено 48 больных с БСВ (29 женщин, 19 мужчин, средний возраст $32,8 \pm 12,5$ года, медиана – Ме – длительности болезни 2,0 [0,8; 6,0] года), соответствовавших критериям M. Yamaguchi и соавт. [13]. При поступлении в клинику наряду со стандартными клинико-лабораторными показателями определяли СОЭ (по Вестергрену), концентрацию СРБ в сыворотке крови высокочувствительным иммунофелометрическим методом с латексным усилением на анализаторе N-ProSpec (Siemens, ФРГ), уровень сывороточного ферритина иммунотурбометрическим методом на биохимическом анализаторе Integra 400 Plus. Верхней границей нормы для СОЭ считали 20 мм/ч, для СРБ – 5 мг/л, для ферритина – 150 мкг/л.

Тяжесть заболевания оценивали с помощью системного счета, который представляет собой сумму оценок в бал-

лах (0 – признак отсутствует, 1 – присутствует) следующих клинических признаков заболевания: лихорадка, сыпь, плеврит, пневмонит, перикардит, гепатомегалия или нарушение функции печени, спленомегалия, боль в горле, миалгии, абдоминальная боль, лейкоцитоз $> 15 \cdot 10^9$ /л, лимфоаденопатия [14].

Статистическая обработка результатов. Количественные переменные описывали в виде числа пациентов, среднего арифметического (M), стандартного отклонения (δ), Ме, 25-го и 75-го перцентилей. Качественные переменные представлены абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для количественных переменных проводили тест на соответствие нормальному распределению. При оценке полученных результатов были использованы критерий Пирсона χ^2 , U-критерий Манна–Уитни, критерий Краскела–Уоллиса.

Для определения взаимного влияния показателей применяли корреляционный анализ Спирмена и Пирсона. Анализ данных выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA).

Результаты. Клинические и лабораторные данные больных, включенных в исследование, представлены в табл. 1 и 2.

При БСВ НЛО статистически значимо коррелировало с уровнем СРБ ($r=0,532$), ферритина ($r=0,43$), СОЭ ($r=0,40$), а также с системным счетом, отражающим тяжесть болезни ($r=0,449$; рис. 1). Для оценки выраженности корреляционной зависимости были построены диаграммы рассеяния (см. рис. 1). Наиболее информативными оказались диаграммы корреляций НЛО с уровнем СРБ, СОЭ, системным счетом. В табл. 3 приведены значения НЛО в зависимости от концентрации СРБ, ферритина и СОЭ. Ме НЛО при нормальных значениях указанных параметров варьировалась от 1,5 до 1,9, при повышенных — от 3,9 до 4,1.

Хорошая чувствительность и специфичность порогового значения НЛО 2,5 по отношению к повышению уровня СРБ, ферритина и СОЭ была продемонстрирована с помощью ROC-анализа (рис. 2–4).

Обсуждение. БСВ не имеет специфических клинических и лабораторных признаков, поэтому диагноз устанавливается после исключения инфекций и онкологических заболеваний [15]. Традиционно применяемые простые маркеры воспаления, включая СОЭ и СРБ, неспецифичны

и недешевы. НЛО определяется просто и может служить недорогим биомаркером [16, 17]. Нейтрофилия в сочетании с лимфопенией является реакцией врожденной иммунной системы на системное воспаление [18]. Повышение НЛО связано с прогнозом системных воспалительных заболеваний, в частности инфекционных [19–21]. До настоящего времени опубликовано одно исследование, посвященное ретроспективному анализу изменений НЛО при БСВ [22]. Его авторы показали, что НЛО у пациентов с БСВ выше, чем у лиц, не страдающих БСВ, что позволило сделать заключение о полезности такого теста в качестве дополнительного инструмента диагностики. В то же время они обнаружили, что НЛО слабо коррелировало с такими маркерами воспаления, как системный счет, СОЭ и уровень ферритина, и поэтому является плохим маркером для оценки активности БСВ. Полученные нами результаты оказались симметрично противоположными. У наших пациентов НЛО статистически значимо коррелировало с уровнем СРБ ($r=0,532$), ферритина ($r=0,43$), СОЭ ($r=0,40$), а также с системным счетом, отражающим тяжесть болезни ($r=0,449$), что подтверждено диаграммами рассеяния (см. рис. 1). Наиболее информативными оказались диаграммы корреляций НЛО с уровнем СРБ, СОЭ, системным счетом.

Заключение. Полученные нами данные показали хорошую чувствительность и специфичность НЛО, что позволяет применять его в качестве доступного маркера для оценки активности и тяжести БСВ в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008 Oct;22(5):773-92. doi: 10.1016/j.berh.2008.08.006.
- Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY. Association of intercellular adhesion molecule-1 with clinical manifestations and interleukin-18 in patients with active, untreated adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2005 Jun 15;53(3):320-7. doi: 10.1002/art.21164.
- Najam F, Fuchs HA. Cardiac tamponade: a life-threatening complication of Still's disease. *J Clin Rheumatol.* 2001 Apr;7(2):97-101. doi: 10.1097/00124743-200104000-00009.
- Biron C, Chambellan A, Agard C, et al. Acute respiratory failure revealing adult-onset Still's disease: diagnostic value of low glycosylated ferritin level. *Clin Clin Rheumatol.* 2006 Sep;25(5):766-8. doi: 10.1007/s10067-005-0078-0. Epub 2005 Nov 10.
- Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2008 May;75(3):291-4. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.06.016. Epub 2008 Apr 9.
- Mercan R, Bitik B, Tufan A, et al. The association between neutrophil/lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal.* 2016 Sep;30(5):597-601. doi: 10.1002/jcla.21908. Epub 2015 Dec 14.
- Uslu AU, Küçük A, Sahin A, 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 Sep;18(7):731-5. doi: 10.1111/1756-185X.12582. Epub 2015 Apr 21.
- Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. *Atherosclerosis.* 2012 Dec;225(2):456-60. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.009. Epub 2012 Sep 21.
- Suppiah A, Malde D, Arab T, et al. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in acute pancreatitis: identification of an optimal NLR. *J Gastrointest Surg.* 2013 Apr;17(4):675-81. doi: 10.1007/s11605-012-2121-1. Epub 2013 Feb 1.
- Yin Y, Wang J, Wang X, et al. Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancer: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo).* 2015 Jul;70(7):524-30. doi: 10.6061/clinics/2015(07)10. Epub 2015 Jul 1.
- Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014 May 29;106(6):dju124. doi: 10.1093/jnci/dju124. Print 2014 Jun 12.
- Torun S, Tunc BD, Suvak B, et al. Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio in ulcerative colitis: a promising marker in predicting disease severity. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012 Oct;36(5):491-7. doi: 10.1016/j.clinre.2012.06.004. Epub 2012 Jul 27.
- Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992 Mar;19(3):424-30.
- Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore).* 1991 Mar;70(2):118-36.
- Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F, et al. Adult-onset Still's disease: evaluation of prognostic tools and validation of the systemic score by analysis of 100 cases from three centers. *BMC Med.* 2016 Dec 1;14(1):194. doi: 10.1186/s12916-016-0738-8.
- Gu L, Ma X, Li H, et al. Prognostic value of preoperative inflammatory response biomarkers in patients with sarcomatoid renal cell carcinoma and the establishment of a nomogram. *Sci Rep.* 2016 Mar 31;6:23846. doi: 10.1038/srep23846.
- Mc Ardle A, Flatley B, Pennington SR,

- et al. Early biomarkers of joint damage in rheumatoid and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Jun 1;17(1):141. doi: 10.1186/s13075-015-0652-z.
18. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med*. 2012 Jan 26;5(1):2. doi: 10.1186/1755-7682-5-2.
19. Liu X, Shen Y, Wang H, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with sepsis: a prospective observational study. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:8191254. doi: 10.1155/2016/8191254. Epub 2016 Mar 24.
20. Bozbay M, Uyarel H. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: a novel and simple prognostic marker for infective endocarditis. *J Crit Care*. 2015 Aug;30(4):822. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.04.115. Epub 2015 May 1.
21. Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, et al. Can neutrophil-lymphocyte ratio be independent risk factor for predicting acute kidney injury in patients with severe sepsis? *Ren Fail*. 2015 Mar;37(2):225-9. doi: 10.3109/0886022X.2014.982477. Epub 2014 Nov 14.
22. Seo JY, Suh CH, Jung JY et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio could be a good diagnostic marker and predictor of relapse in patients with adult-onset Still's disease: A STROBE-compliant retrospective observational analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul;96(29):e7546. doi: 10.1097/MD.00000000000007546.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
23.10.2019/14.012.2019/23.01.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

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

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