

# Способ оптимизации оценки степени активности ревматоидного артрита

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

ФГБНУ “Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой”, Москва

**Для корреспонденции:**  
Ю.В. Муравьев. Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А. [myrawyu@mail.ru](mailto:myrawyu@mail.ru).

**Для цитирования:**  
Муравьев Ю.В., Глухова С.И., Лебедева В.В. Способ оптимизации оценки степени активности ревматоидного артрита. *Клин фармакол тер* 2022;31(1):39-42 [Muravyov YuV, Glukhova SI, Lebedeva VV. A method for optimizing the assessment of the activity of rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(1):39-42 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-39-42.

**Цель.** Изучить возможность оптимизации определения степени активности ревматоидного артрита (РА).

**Материал и методы.** В исследование были включены 102 больных с обострением РА, у которых при поступлении в клинику наряду со стандартными клинико-лабораторными показателями определяли отношение числа нейтрофилов/лимфоцитов (НЛО), отношение числа тромбоцитов/лимфоцитов (ТЛО) и произведение ТЛО и НЛО — системный иммуновоспалительный индекс (СИВИ). Контрольную группу составили здоровые доноры.

**Результаты.** На первом этапе исследования было установлено, что у больных РА с высокой степенью активности показатели НЛО, ТЛО и СИВИ были достоверно выше, чем у доноров ( $p=0,001$  во всех случаях). При умеренной активности РА выявлено достоверное увеличение ТЛО и СИВИ по сравнению с контролем ( $p=0,001$  и  $p=0,003$ , соответственно). ROC-анализ подтвердил приемлемую чувствительность и специфичность НЛО, ТЛО и СИВИ в оценке активности РА. На втором этапе исследования был разработан индекс воспалительной активности РА, позволяющий оптимизировать определение активности заболевания.

**Заключение.** Индекс воспалительной активности, разработанный на основе доступных маркеров воспаления (НЛО, ТЛО, СИВИ, С-реактивный белок и СОЭ), исключает субъективные, зависящие от мнения врача и больного показатели, применяемые для оценки активности РА.

**Ключевые слова.** *Ревматоидный артрит, активность, DAS28, отношение числа нейтрофилов/лимфоцитов, отношение числа тромбоцитов/лимфоцитов, системный иммуновоспалительный индекс, С-реактивный белок, СОЭ.*

**Р**евматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной

этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов и приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни больных [1]. В настоящее время пациентам с РА проводят “лечение до достижения цели” (T2T), которую определяют как клиническую ремиссию или, по крайней мере, как низкую активность заболевания, поскольку эти состояния обеспечивают наилучшие отдаленные результаты терапии [2,3]. Для оценки активности РА широко используется индекс DAS28-СОЭ, который был одобрен Ассоциацией ревматологов России в 2007 г. В зависимости от значений этого индекса выделяют ремиссию, низкую, среднюю и высокую активность болезни [1].

Индекс DAS28-СОЭ рассчитывают на основании следующих показателей:

- Число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, которое определяется врачом при осмотре 28 суставов, в том числе плечевых, локтевых, лучезапястных, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставов II-V пальцев и межфалангового сустава I пальца кистей, коленных.
- Общее состояние здоровья, которое оценивается пациентом по 100-мм горизонтальной визуальной аналоговой шкале (ВАШ).
- СОЭ (мм/ч) по методу Вестергрена.

Следует отметить, что оценка ЧБС, ЧПС и общего состояния здоровья не лишена субъективизма, поскольку зависит от мнения как врача, так и больного. Кроме того, при определении активности по DAS28-СОЭ не анализируются часто поражаемые при РА суставы стоп. В связи с этим продолжается изучение возможности оптимизации определения степени активности РА. В ряде исследований показано, что отношение числа нейтрофилов/лимфоцитов (НЛО) и

**ТАБЛИЦА 1. Демографические и клинические показатели у больных РА**

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	84 (82,4)
Возраст, годы	56 [47; 62]
Возраст начала заболевания, годы	43 [32; 52]
Длительность болезни, годы	10 [3; 18]
Ревматоидный фактор, n (%)	89 (87,3)
АЦЦП, n (%)	79 (77,5)
Клиническая стадия, n (%)	
развернутая	72 (70,6)
поздняя	30 (29,4)
Число болезненных суставов	8 [5; 14]
Число припухших суставов	5 [2; 9]
Активность по DAS28-СОЭ, n (%)	
минимальная	2 (2,0)
умеренная	51 (50,0)
высокая	49 (48,0)
DAS28-СОЭ,	5,1 [4,3; 6,6]
Рентгенологическая стадия, n (%)	
I	2 (2,0)
II	55 (53,9)
III	25 (24,5)
IV	20 (19,6)
Функциональный класс, n (%)	
I	2 (2,0)
II	83 (81,3)
III	15 (14,7)
IV	2 (2,0)
СОЭ, мм/ч	19 [11; 58]
СРБ, мг/л	8,3 [2,1; 36,9]
НЛО, ед.	2 [1,5; 3,3]
ТЛО, ед.	173 [124; 222]
СИВИ, ед.	582 [406; 993]

Примечание: приведены медианы и 25-й и 75-й перцентили, если не указано иное. АЦЦП – антитела к цитруллинированному пептиду

отношение числа тромбоцитов/лимфоцитов (ТЛО) в крови являются маркерами воспаления при аутоиммунных заболеваниях [4-7], в том числе РА [7,8]. Системный иммунно-воспалительный индекс (СИВИ), представляющий собой произведение ТЛО и НЛО, также считается маркером воспаления [9,10].

Целью исследования было изучить возможность оптимизации определения степени активности ревматоидного артрита (РА) на основе показателей, не зависящих от мнения лечащего врача и больного.

## Материал и методы

В исследование включали больных с обострением РА, соответствующим классификационным критериям ACR/EULAR 2010 г. [11]. Контрольную группу составили 59 здоровых доноров (23 женщины и 36 мужчин, средний возраст – 31,6±7,2 года). При поступлении больных в клинику, наряду со стандартными лабораторными показателями, в том числе СОЭ по Вестергрену и содержание С-реактивного белка (СРБ), определяли НЛО, ТЛО и СИВИ.

Для статистического анализа данных использовали приложение Microsoft Excel и пакет Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA). Для количественных переменных рассчитывали среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (σ), медиану, 25-й и 75-й перцентили, для качественных – абсолютное значение и процент. Для количественных переменных проводился тест на соответствие нормальному закону распределения. Показатели

сравнивали с помощью непараметрических тестов Манна-Уитни и критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . 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

В исследование были включены 102 больных РА, соответствующих классификационным критериям ACR/EULAR 2010 г. Большинство из них были женщинами (82,4%), а медиана возраста составила 56 лет (табл. 1). Практически у всех больных определялась умеренная или высокая активность РА по DAS28-СОЭ.

У больных РА с высокой степенью активности медианы НЛО, ТЛО и СИВИ были достоверно выше, чем у доноров ( $p=0,001$  во всех случаях; табл. 2). При умеренной активности РА медианы ТЛО и СИВИ также значительно превышали таковые у доноров ( $p=0,001$  и  $p=0,003$ ), в то время как медиана НЛО достоверно не отличалась от контроля.

ROC-анализ показал приемлемые чувствительность и специфичность НЛО, ТЛО и СИВИ в оценке активности РА, которую определяли с помощью DAS28-СОЭ (рис. 1). Значения площади под кривой для трех показателей составили 0,71 (95% доверительный интервал 0,60–0,81), 0,58 (0,46–0,69) и 0,74 (0,64–0,83), соответственно.

На следующем этапе исследования был разработан индекс воспалительной активности (ИВА) РА, который рассчитывается в баллах на основе значений СОЭ, СРБ, НЛО, ТЛО и СИВИ, т.е. показателей, не зависящих от мнения врача или больного (табл. 3). Результаты сравнения оценки активности заболевания с помощью ИВА и DAS28-СОЭ приведены в табл. 4.

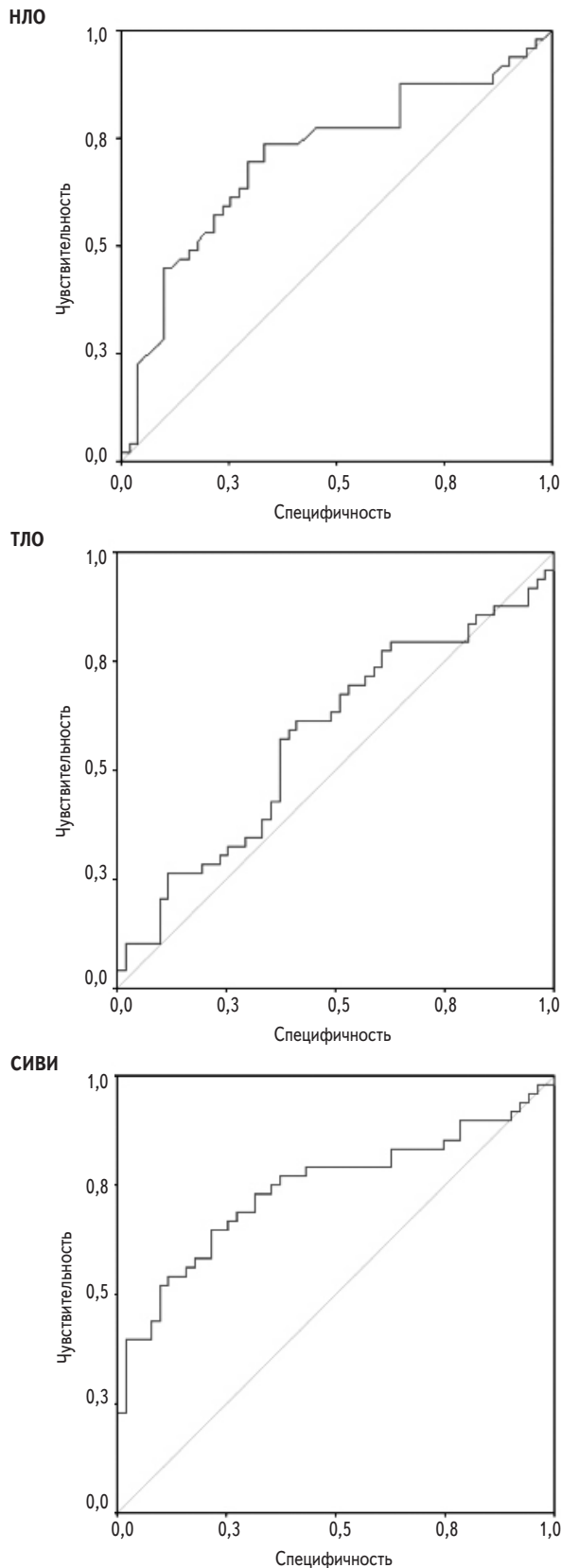
## Обсуждение

Для оценки активности воспаления при РА применяют различные комплексные индексы, в том числе DAS28 – счет активности болезни (Disease Activity Score) для 28 суставов, SDAI – упрощенный индекс активности болезни (Simplified Disease Activity Index) и CDAI – клинический индекс активности болезни (Clinical Disease Activity Index). Все вышеперечисленные индексы рассчитывают на основе следующих клинико-лабораторных показателей – числа припухших суставов

**ТАБЛИЦА 2. Медианы НЛО, ТЛО и СИВИ у больных РА с умеренной и высокой активностью, которую оценивали по DAS28-СОЭ**

Показатели	Доноры	Больные РА, активность	
		Умеренная, n=51	Высокая, n=49
НЛО	1,7 [1,2; 2,0]	1,7 [1,3; 2,2]	2,5 [1,8; 3,5]***
ТЛО	120 (81; 140)	162 [117; 221]***	184 [138; 243]***
СИВИ	384 [270; 471]	453 [357; 663]**	905 [547; 1290]***

Примечание: \*\* $p=0,003$ , \*\*\* $p=0,001$  по сравнению с контролем. Два пациента с минимальной активностью РА были исключены из анализа.



**Рис. 1.** ROC-анализ чувствительности и специфичности НЛО, ТЛО и СИВИ в оценке активности РА, определяемой по индексу DAS28-СОЭ

**ТАБЛИЦА 3.** Оценка в баллах округленных показателей ИВА

Показатель	Оценка показателя в баллах			
	0	1	2	3
СОЭ, мм/ч*	≤12	13-23	24-50	>50
СРБ, мг/л*	≤1,0	1,1-2,0	2,1-3,0	>3
НЛО, ед	≤1,7	1,8-2,1**	2,2-3,5***	>3,5****
СИВИ, ед	≤450	451-659**	660-1290***	>1290****
ТЛО, ед	≤120	121-219**	220-240***	>240****

Примечание: \*Интервалы показателя для каждой степени активности РА определяли согласно рекомендациям отечественных руководств по ревматологии [15,16], модифицировав в них СРБ в соответствии с предложениями, принятыми на круглом столе “Классификация ревматоидного артрита” III съезда ревматологов России. \*\*Интервалы показателя определяли с учетом значений медианы для умеренной степени активности. \*\*\*Интервалы показателя определяли с учетом 75-го перцентилля для умеренной степени активности. \*\*\*\*Интервалы показателя определяли с учетом 75-го перцентилля для высокой степени активности. Каждый показатель оценивается по таблице в баллах. ИВА равен сумме баллов. Степень активности РА определяется по сумме баллов: отсутствует – 0; 1-я (низкая) – 1-5 баллов; 2-я (умеренная) – 6-10 баллов; 3-я (высокая) – 11-15 баллов

**ТАБЛИЦА 4.** Распределение включенных в исследование больных РА в зависимости от степени активности, определенной по ИВА и DAS28-СОЭ, n (%)

Степень активности	ИВА	DAS28-СОЭ
Низкая	39 (38,2)	2 (2,0)
Умеренная	38 (37,3)	51 (50,0)
Высокая	25 (24,5)	49 (48,0)

(ЧПС) и числа болезненных суставов (ЧБС) из 28, общей оценки активности заболевания врачом или общей оценки состояния здоровья больным по 100 мм ВАШ для DAS28 и 10 см ВАШ для SDAI и CDAI, СОЭ по Вестергрену, содержания СРБ в сыворотке крови в мг/л для DAS28 и в мг/дл для SDAI и CDAI [1]. Определение ЧБС, ЧПС, общей оценки активности заболевания врачом или общей оценки состояния здоровья больным в значительной мере субъективно, поскольку зависит от мнения врача и больного.

В настоящее время не вызывает сомнения, что клетки периферической крови, в том числе нейтрофилы, лимфоциты и тромбоциты, участвуют в контроле системного воспаления, поэтому их соотношение может быть использовано для его выявления [4-6,8-12]. Ряд авторов полагают, что показатели НЛО и ТЛО полезны для оценки активности воспаления у больных РА [13,14]. По данным мета-анализа 13 исследований (550 больных РА и 1112 здоровых людей), НЛО и ТЛО у больных РА были значительно выше, чем в контрольной группе, что обосновывает дальнейшее изучение практической пользы определения этих показателей при РА [7]. Проведенное нами исследование позволило уточнить возможность определения умеренной и высокой степени активности РА на основе не только НЛО и ТЛО, но и менее известного СИВИ. Согласно принципу “лечение до достижения цели”, длительно (более 3-6 месяцев) сохраняющаяся умеренная и высокая степень активности РА требует коррекции терапии. Следова-

тельно, при мониторинговании эффективности проводимого лечения РА очень важно определять именно эти уровни активности. Полученные нами данные подтверждают возможность применения индексов НЛО, ТЛО и СИВИ для определения умеренной и высокой активности РА с приемлемыми показателями чувствительности и специфичности. Кроме того, нами предложен ИВА, который рассчитывается в баллах на основе только объективных, т.е. не зависящих от мнения врача и больного, и доступных показателей, в том числе дистанционно. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения практического значения полученных данных.

Мало у кого вызывает сомнение, что такие параметры, как число болезненных суставов, общая оценка больным состояния здоровья, общая оценка активности врачом, входящие в суммарную оценку активности РА, являются субъективными и могут зависеть не только от выраженности системного воспаления, но и от психоэмоционального состояния больного, в частности от наличия симптомов невропатической боли. У таких больных достоверно выше показатели DAS28 и ниже вероятность достижения ремиссии [17]. ИВА не зависит от субъективных показателей, поэтому показатели активности, определенные по ИВА, заметно отличаются от показателей активности, определенной по DAS28-СОЭ (табл. 4). Дальнейшие исследования позволят понять практическое значение полученных данных.

### Заключение

Разработанный на основе анализа доступных маркеров воспаления (НЛО, ТЛО, СИВИ, СРБ и СОЭ) индекс воспалительной активности исключает субъективные, зависящие от мнения врача и больного показатели, обычно применяемые для оценки активности РА. Практическое значение ИВА планируется уточнить в дальнейших исследованиях.

### Конфликт интересов: нет.

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л.Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017, 464 с.
2. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016;75:3-15.
3. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis* 2016;75(1):16-22.
4. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, et al. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Ann Lab Med* 2019;39(4):345-57.
5. Yang Z, Zhang Z, Lin F, et al. Comparisons of neutrophil-, monocyte-, eosinophil-, and basophil-lymphocyte ratios among various systemic autoimmune rheumatic diseases. *APMIS* 2017;125(10):863-71.
6. 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.
7. Erre GL, Paliogiannis P, Castagna F, et al. Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest* 2019;49(1):e13037.
8. Uslu AU, Kucuk 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;18:731-5.
9. Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014;20(23):6212-22.

10. Chen JB, Tang R, Zhong Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts a reduced risk of end-stage renal disease in Chinese patients with myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A retrospective observational study. *Exp Ther Med* 2021;22(3):989.
11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69(9):1580-8.
12. Hobbs KF, Cohen MD. Rheumatoid arthritis disease measurement: a new old idea. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51 Suppl 6:vi21-7.
13. Wright HL, Moots RJ, Edwards SW. The multifactorial role of neutrophils in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(10):593-601.
14. Boulos D, Proudman SM, Metcalf RG, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio in early rheumatoid arthritis and its ability to predict subsequent failure of triple therapy. *Semin Arthritis Rheum* 2019;49(3):373-6.
15. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1989, 592 с.
16. Ревматические болезни. Руководство для врачей. Под ред. В.А.Насоновой, Н.В.Бунчука. М.: Медицина, 1997, 520 с.

### A method for optimizing the assessment of the activity of rheumatoid arthritis

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

**Aim.** To study the possibility of optimizing the assessment of the degree of activity of rheumatoid arthritis (RA).

**Material and methods.** In 102 patients hospitalized with an exacerbation of RA, we calculated the ratios of the neutrophils to the lymphocytes counts (NLR) and the platelets to the lymphocytes counts (PLR) and the product of PLR and NLR – the systemic immuno-inflammatory index (SIVI). The control group consisted of healthy donors.

**Results.** In RA patients with a high disease activity, NLR, PLR and SIVI were significantly higher than in the control group ( $p = 0.001$  in all cases). In RA patients with a moderate disease activity, PLR and SIVI were also significantly higher compared to donors ( $p = 0.001$  and  $p = 0.003$ , respectively), whereas the difference in NLR between the two groups was statistically insignificant. The ROC analysis confirmed the acceptable sensitivity and specificity of NLR, PLR and SIVI indices. At the second stage of our study, a scoring algorithm for assessing the RA activity was developed using NLR, PLR, SIVI, ESR and C-reactive protein.

**Conclusions.** The inflammatory activity index developed on the basis of available inflammatory markers (NLR, PLR, SIVI, C-reactive protein and ESR) excludes subjective indicators that depend on the opinion of physician and are being used to assess RA activity.

**Key words.** *Rheumatoid arthritis, disease activity, DAS28, the ratio of the neutrophils to the lymphocytes counts, the ratio of the platelets to the lymphocytes counts, the systemic immuno-inflammatory index, C-reactive protein, ESR.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** Yu.V. Muravyov. Kashirskoe Shosse, 34A, Moscow, 115522, Russia. myrawyu@mail.ru.

**To cite:** Muravyov YuV, Glukhova SI, Lebedeva VV. A method for optimizing the assessment of the activity of rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(1):39-42 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-39-42.