

# Маркеры воспаления и активации нейтрофилов при болезни Бехчета

Нурбаева К.С.<sup>1,2</sup>, Решетняк Т.М.<sup>1,2</sup>, Голоева Р.Г.<sup>1</sup>, Лиля А.М.<sup>1,2</sup>, Насонов Е.Л.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

<sup>2</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр.1;

<sup>3</sup>Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит, сопровождающийся рецидивирующими атаками воспаления в виде афтозного стоматита, язв гениталий, поражения кожи, суставов и внутренних органов. Надежные лабораторные маркеры, которые могли бы использоваться для мониторинга активности ББ, отсутствуют. СОЭ и СРБ обладают низкой чувствительностью, в связи с чем продолжается поиск новых биомаркеров. Интенсивность реактивности нейтрофилов (NEUT-RI), интенсивность гранулярности нейтрофилов (NEUT-GI), незрелые гранулоциты (IG), нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (NLR), системный иммунореактивный индекс (SII) — новые показатели воспаления, роль определения которых при ББ недостаточно изучена.

**Цель** исследования — оценить и сравнить эффективность использования NEUT-RI, NEUT-GI, IG, SII, NLR, СОЭ и СРБ в диагностике активной формы ББ.

**Материал и методы.** В исследование включено 84 пациента с достоверным диагнозом ББ и 38 лиц в качестве здорового контроля. Активность ББ оценивалась с помощью индекса активности ББ — BDCAF. В зависимости от активности ББ больные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошел 41 пациент с высокой (BDCAF >5), во 2-ю — 43 пациента с низкой (BDCAF ≤5) активностью ББ. Всем пациентам и здоровым донорам был выполнен общий анализ крови с определением NEUT-RI, NEUT-GI, IG, SII, NLR с помощью автоматического гематологического анализатора Sysmex XN 1000 (Sysmex Corp., Япония). СОЭ оценивалась по Вестергрену. Уровень СРБ в сыворотке крови у пациентов с ББ (норма ≤5 мг/л) изучался с помощью высокочувствительного иммунофлуориметрического метода.

**Результаты и обсуждение.** У пациентов с активной формой ББ обнаружены статистически значимо более высокие показатели числа нейтрофилов, SII, NLR, NEUT-RI, IG, СОЭ и СРБ, чем у больных с низкой активностью. Для сравнения информативности этих маркеров воспаления в оценке активности ББ был проведен ROC-анализ. Наибольшей площадью под ROC-кривой обладал SII (AUC=0,816). Чувствительность и специфичность SII (оптимальная точка отсечения ≥509,75) при определении активной формы ББ составили 79,4 и 71,8% соответственно.

**Заключение.** Новые (SII, NLR, NEUT-RI, IG) и традиционные (СРБ, СОЭ, нейтрофилы) показатели воспаления являются лабораторными маркерами активности ББ. Для выявления активной формы ББ наиболее информативным параметром, характеризующимся оптимальной чувствительностью и специфичностью, может служить SII.

**Ключевые слова:** болезнь Бехчета; активность; острофазовые показатели; нейтрофильные индексы; маркеры воспаления.

**Контакты:** Татьяна Магомедовна Решетняк; [t\\_reshetnyak@yahoo.com](mailto:t_reshetnyak@yahoo.com)

**Для ссылки:** Нурбаева КС, Решетняк ТМ, Голоева РГ, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Маркеры воспаления и активации нейтрофилов при болезни Бехчета. Современная ревматология. 2024;18(1):15–20. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-1-15-20

## Inflammatory and neutrophil activation markers in Behcet's disease

Nurbaeva K.S.<sup>1,2</sup>, Reshetnyak T.M.<sup>1,2</sup>, Goloeva R.G.<sup>1</sup>, Lila A.M.<sup>1,2</sup>, Nasonov E.L.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; <sup>3</sup>8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia

Behcet's disease (BD) is a systemic vasculitis characterized by recurrent episodes of inflammation with aphthous stomatitis, genital ulcers, skin, joint and internal organ involvement. Currently, there are no reliable laboratory markers that can be used to monitor BD activity. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) have low sensitivity, so the search for new biomarkers continues. Neutrophil reactivity intensity (NEUT-RI), neutrophil granularity intensity (NEUT-GI), immature granulocytes (IG), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), systemic immune inflammation index (SII) are new inflammatory indicators whose role in BD is not well studied.

**Objective:** to evaluate and compare the efficacy of the determination of NEUT-RI, NEUT-GI, IG, SII, NLR, ESR and CRP in the diagnosis of active BD.

**Material and methods.** 84 patients with a reliable diagnosis of BD and 38 healthy controls were included in the study. BD activity was assessed using the Behcet's Disease Current Activity Form (BDCAF). Patients with BD were divided into two groups according to activity: Group I included 41 patients with high activity (BDCAF >5) and Group II included 43 patients with low activity (BDCAF ≤5). A complete blood count with determination of NEUT-RI, NEUT-GI, IG, SII and NLR was performed in all patients and healthy donors using the Sysmex XN 1000 automated haematology analyzer (Sysmex Corp, Japan). ESR was determined using the Westergren method. High-sensitivity serum CRP level was determined in all patients with BD (normal range ≤5) by immunonephelometric method.

**Results and discussion.** Patients with active BD had significantly higher levels of neutrophils, SII, NLR, NEUT-RI, IG, ESR and CRP compared to patients with low disease activity. ROC analysis was performed to compare the significance of these inflammatory markers in the assessment of BD activity. The SII had the largest area under the ROC curve (AUC =0.816). The sensitivity and specificity of the SII at a value of 509.75 or higher for determining the active form of BD were 79.4% and 71.8%, respectively.

**Conclusion.** The new inflammatory parameters (SII, NLR, NEUT-RI and IG) and the traditional inflammatory parameters (ESR, CRP, neutrophils) can serve as laboratory markers for BD activity. SII is the most informative parameter to determine BD activity with optimal sensitivity and specificity.

**Keywords:** Behcet's disease; disease activity; acute phase reactants; neutrophil indices; inflammatory markers.

**Contact:** Tatyana Magomedalieva Reshetnyak; [t\\_reshetnyak@yahoo.com](mailto:t_reshetnyak@yahoo.com)

**For reference:** Nurbaeva KS, Reshetnyak TM, Goloeva RG, Lila AM, Nasonov EL. Inflammatory and neutrophil activation markers in Behcet's disease. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(1):15–20. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-1-15-20

Болезнь Бехчета (ББ) — системный вариабельный васкулит, характеризующийся рецидивирующим афтозным стоматитом, язвами гениталий, поражением кожи, суставов и внутренних органов [1, 2]. В настоящее время отсутствуют надежные лабораторные маркеры для мониторинга активности ББ и оценки ответа на лекарственную терапию [3, 4]. Наиболее широко используемые в реальной клинической практике острофазовые показатели — СОЭ и СРБ — обладают низкой чувствительностью в определении активности ББ, в связи с чем продолжается поиск новых биомаркеров [5].

Ведущую роль в патогенезе ББ отводят гиперактивации нейтрофилов [6, 7]. В период высокой активности ББ может наблюдаться повышение числа лейкоцитов и нейтрофилов, однако у многих больных эти параметры остаются в пределах нормы. Более чувствительным показателем является нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR) — индекс, который был изучен при многих воспалительных заболеваниях, в том числе при ББ [8]. Так, было показано, что NLR значимо выше у больных с активными клиническими проявлениями ББ [9]. Системный иммуновоспалительный индекс (systemic immune-inflammation index, SII) — показатель воспаления, который рассчитывается по формуле: нейтрофилы × тромбоциты/лимфоциты [10]. В настоящее время SII рассматривается как перспективный биомаркер, который отражает активность и тяжесть воспалительных заболеваний [11, 12]. Данные о его роли при ББ ограничены [13]. Интенсивность реактивности нейтрофилов (neutrophil reactivity intensity, NEUT-RI) и интенсивность нейтрофильной гранулярности (neutrophil granularity intensity, NEUT-GI) — новые показатели воспаления и активации нейтрофильного звена [14]. NEUT-RI характеризует степень флуоресцентного сигнала метаболически активной клетки, а NEUT-GI — степень зернистости нейтрофила [14]. Незрелые гранулоциты (immature granulocytes, IG) — это предшественники нейтрофилов, в число ко-

торых входят промиелоциты, миелоциты и метамиелоциты [14]. Наличие IG в периферической крови указывает на лейкопоз и может быть самым ранним признаком стимуляции костного мозга при воспалении [15]. Обнаружено, что NEUT-RI, NEUT-GI и число IG при воспалительных процессах повышены [16, 17]. Учитывая ключевую роль нейтрофилов в развитии ББ, представляется важным изучение данных показателей. Роль их определения при ББ на сегодня не установлена, отсутствуют данные их сравнения с острофазовыми белками.

**Цель исследования** — оценить и сопоставить эффективность использования NEUT-RI, NEUT-GI, IG, SII, NLR, СОЭ, СРБ в диагностике активной формы ББ.

**Материал и методы.** В исследование включено 84 пациента с достоверным диагнозом ББ (51 мужчина, 33 женщины) и 38 лиц (26 женщин, 12 мужчин) в качестве здорового контроля. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Оно было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой), протокол № 25 от 23.12.2021.

**Таблица 1. Характеристика пациентов с ББ (n=84)**  
**Table 1. Characteristics of patients with BD (n=84)**

Показатель	Число пациентов, n (%)
Клинические проявления:	
афтозный стоматит	84 (100)
язвы гениталий	63 (75)
поражение кожи	80 (95)
поражение глаз	31 (37)
поражение ЦНС	9 (11)
поражение сосудов	10 (12)
поражение ЖКТ	17 (20)
артрит	32 (38)
Лекарственная терапия на момент включения:	
ГК	48 (57)
колхицин	33 (39)
азатиоприн	30 (36)
циклоsporин А	3 (4)
ГИБП	9 (11)
без терапии	18 (21)

**Примечание.** Здесь и в табл. 3: ЦНС — центральная нервная система; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ГК — глюкокортикоиды; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Диагноз ББ соответствовал Международным критериям ББ 2014 г. (International Criteria for Behcet's Disease). Медиана возраста больных и лиц группы контроля была сопоставима: 32 [26; 37] и 32 [25; 42] года соответственно. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Активность ББ оценивали с помощью индекса текущей активности ББ BDCAF (Behcet's Disease Current Activity Form) [18]. Активная форма ББ соответствовала значению трансформированного в шкалу интервалов индекса BDCAF >5 баллов.

Все обследования проводились на базе НИИР им. В.А. Насоновой. Пациентам и здоровым донорам был выполнен общий анализ крови с определением числа лейкоцитов (норма  $4,0-9,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ), абсолютного числа нейтрофилов (норма  $2,04-5,80 \cdot 10^9/\text{л}$ ), лимфоцитов (норма  $1,20-3,00 \cdot 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитов (норма  $150-390 \cdot 10^9/\text{л}$ ), NEUT-RI (единица измерения: FI – fluorescence intensity – интенсивность флуоресценции), NEUT-GI (единица измерения: SI – scatter intensity – интенсивность рассеяния света), числа IG с помощью автоматического гематологического анализатора Sysmex XN 1000 (Sysmex Corp., Япония). СОЭ оценивалась по Вестергрену (норма  $\leq 20$  мм/ч). NLR рассчитывалось по формуле: абсолютное число нейтрофилов / абсолютное число лимфоцитов. SII определялся по формуле: абсолютное число нейтрофилов  $\times$  тромбоциты / абсолютное число лимфоцитов. Уровень СРБ в сыворотке крови (норма  $\leq 5$  мг/л) у пациентов с ББ изучался с помощью высокочувствительного иммуноне-

Таблица 2. Параметры воспаления у пациентов с ББ и в группе контроля, Ме [25-й; 75-й перцентили]  
Table 2. Inflammatory parameters in patients with BD and in the control group, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Пациенты с ББ (n=84)	Контрольная группа (n=38)	p
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	6,9 [5,6; 8,6]	6,1 [5,25; 7,3]	0,030
Нейтрофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	3,82 [3,0; 4,98]	3,57 [2,86; 4,07]	0,088
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,97 [1,64; 2,54]	2,03 [1,5; 2,4]	0,477
NLR	1,86 [1,36; 2,66]	1,84 [1,48; 2,21]	0,695
SII	521,7 [369; 690,2]	436,09 [348,4; 503,84]	0,039
NEUT-RI, FI	44,9 [43,7; 46,25]	42,5 [41,6; 44,6]	<0,0001
NEUT-GI, SI	152,6 [150,2; 155,9]	150,75 [149,2; 153,1]	0,019
IG, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,02 [0,01; 0,04]	0,01 [0,01; 0,02]	0,001
СОЭ, мм/ч	7,0 [4; 16]	6,0 [4,0; 8,0]	0,061

фелометрического метода на автоматическом анализаторе (Siemens, Германия).

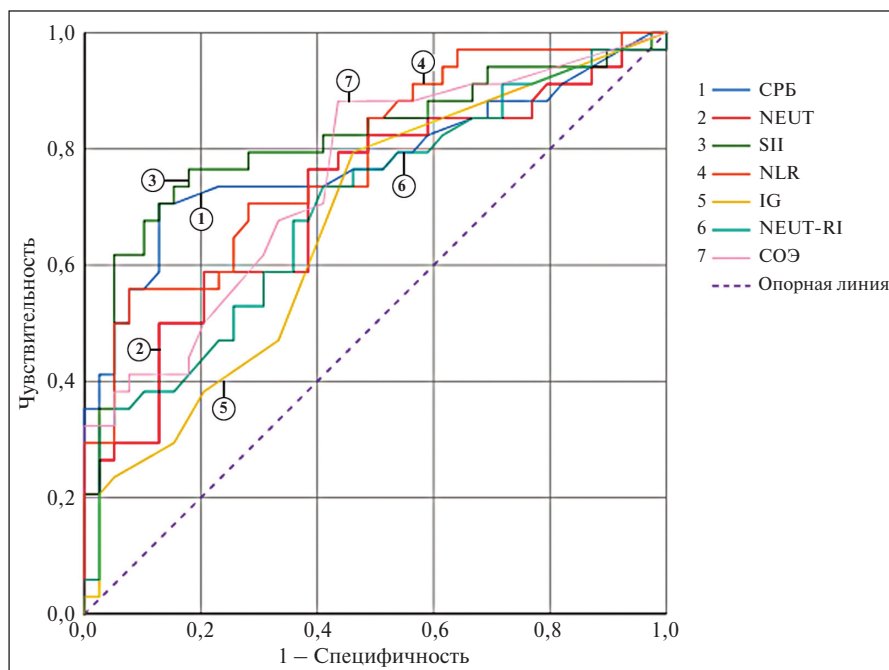
Статистическая обработка данных выполнялась в программе IBM SPSS Statistics Version 26 для Windows (IBM Corp., США). Количественные переменные описывались в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение, и медианы с интерквартильным интервалом (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Проверку нормальности распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные признаки сравнивались с использованием t-критерия Стьюдента и критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. ROC-анализ использовался

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов и лекарственная терапия в зависимости от активности ББ  
Table 3. Clinical characteristics of patients and drug therapy depending on BD activity

Показатель	Активная форма ББ (n=41)	Неактивная форма ББ (n=43)	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	32 [26; 37]	32 [26; 40,5]	0,75
Пол, n (%): мужчины/женщины	24/17 (58,5/ 41,5)	27/16 (62,8/ 37,2)	0,69
Возраст дебюта ББ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	22 [15; 29]	17 [14; 24,5]	0,11
Длительность ББ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9 [4; 13]	13 [8; 18]	0,026
Клинические проявления за весь период заболевания, n (%):			
афтозный стоматит	41 (100)	43 (100)	—
язвы гениталий	32 (78)	31 (72)	0,52
поражение кожи	41 (100)	39 (90,7)	0,11
поражение глаз	17 (41,5)	14 (32,6)	0,39
поражение ЦНС	4 (9,8)	5 (11,6)	0,47
поражение сосудов	6 (9,8)	4 (9,3)	0,52
поражение ЖКТ	8 (19,5)	9 (20,9)	0,54
артрит	18 (43,9)	14 (32,6)	0,28
Лекарственная терапия на момент включения n (%):			
ГК	25 (60,9)	23 (53,5)	0,48
колхицин	11 (26,8)	22 (51,2)	0,022
азатиоприн	14 (34,1)	16 (37,2)	0,77
циклоsporин А	3 (7,3)	0	0,11
ГИБП	2 (4,9)	7 (16,3)	0,16
без терапии	11 (26,8)	7 (16,3)	0,29

Таблица 4. Лабораторные показатели в зависимости от активности ББ  
Table 4. Laboratory parameters depending on BD activity

Показатель	Активная форма ББ (n=41)	Неактивная форма ББ (n=43)	p
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$ , Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,3 [5,9; 8,35]	6,1 [5,45; 7,85]	0,09
Нейтрофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$ , Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,52 [3,52; 5,87]	3,27 [2,83; 4,03]	<0,001
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$ , Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,84 [1,53; 2,28]	2,12 [1,76; 2,66]	0,011
NLR, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,24 [1,61; 3,02]	1,47 [1,04; 1,99]	<0,0001
SII, Ме [25-й; 75-й перцентили]	647,4 [516; 857,6]	412,9 [282,2; 546,05]	<0,0001
NEUT-RI, FI, $\text{M} \pm \sigma$	45,42 $\pm$ 2,34	44,4 $\pm$ 1,89	0,035
NEUT-GI, SI, $\text{M} \pm \sigma$	152,6 $\pm$ 4	151,6 $\pm$ 4,4	0,29
IG, $\cdot 10^9/\text{л}$ , Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,02 [0,02; 0,05]	0,01 [0,01; 0,03]	0,024
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,1 [1,75; 27,65]	1,2 [0,45; 2,05]	<0,0001
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [6; 27]	5 [2; 11]	<0,001



ROC-кривые маркеров воспаления для определения активной формы ББ. NEUT – нейтрофилы

ROC curves of inflammatory markers for determining the active form of BD. NEUT – neutrophils

для определения площади под кривой (AUC), оптимальных точек отсека, чувствительности и специфичности исследуемых параметров. Положительная предсказательная сила (ППС) рассчитывалась по формуле:  $\text{ППС} = \frac{\text{истинно положительные результаты}}{\text{истинно положительные результаты} + \text{ложноположительные результаты}} \times 100\%$ . Отрицательная предсказательная сила (ОПС) рассчитывалась по формуле:  $\text{ОПС} = \frac{\text{истинно отрицательные результаты}}{\text{истинно отрицательные результаты} + \text{ложноотрицательные результаты}} \times 100\%$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** При ББ отмечались значимо более высокие показатели числа лейкоцитов, IG, SII, NEUT-RI и NEUT-GI, чем в группе контроля (табл. 2).

Пациенты с ББ были разделены на две группы: в 1-ю группу включен 41 больной с высокой (BDCAF >5), во 2-ю – 43 пациента с низкой (BDCAF ≤5) активностью. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Больные с активным течением ББ имели значимо меньшую продолжительность заболевания. Клинические проявления за весь период болезни в обеих группах были сопоставимы. Пациенты с активной формой ББ значимо реже принимали колхицин, частота приема остальных лекарственных препаратов значимо не различалась (табл. 3).

У больных с активной формой ББ число нейтрофилов, IG, SII, NLR, NEUT-RI, СОЭ, уровень СРБ были значимо выше, а число лимфоцитов – ниже, чем у пациентов с низкой активностью (табл. 4).

Проанализированы уровень СРБ, число нейтрофилов, СОЭ, SII, NLR, IG, NEUT-RI, которые были статисти-

чески значимо повышены у пациентов с активными клиническими проявлениями ББ (см. табл. 4). Для сравнения информативности этих маркеров воспаления в оценке активности ББ был проведен ROC-анализ (см. рисунок).

Площади под кривой (AUC) изучаемых параметров воспаления для определения активной формы ББ представлены в табл. 5. Наибольшей площадью под ROC-кривой обладал SII. По построенным кривым выбраны оптимальные точки отсека (cut-off) для определения высокой активности ББ с оценкой чувствительности и специфичности, а также ППС и ОПС для изучаемых параметров (см. табл. 5).



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 5. Сопоставление маркеров воспаления для оценки активности ББ методом ROC-анализа  
Table 5. Comparison of inflammatory markers for the assessment of BD activity by ROC analysis

Переменные	AUC	p	ДИ		Оптимальная точка отсечения	Чувствительность, %	Специфичность, %	ППС	ОПС
			25%	75%					
СРБ, мг/л	0,778	<0,0001	0,665	0,892	5,7	52,9	92,3	86,4	66,7
Нейтрофилы, ·10 <sup>9</sup> /л	0,712	<0,002	0,591	0,833	4,1	58,8	79,5	69,4	66,7
SII	0,816	<0,0001	0,712	0,920	509,75	79,4	71,8	72,1	75,6
NLR	0,782	<0,0001	0,677	0,887	1,95	70,6	71,8	71,1	69,6
IG, ·10 <sup>9</sup> /л	0,670	0,013	0,545	0,794	0,025	47,1	66,7	57,6	56,9
NEUT-RI, FI	0,697	0,004	0,576	0,819	44,85	67,6	64,1	60,5	63,4
СОЭ, мм/ч	0,750	<0,0001	0,637	0,862	21,5	38,2	94	83,3	57,7

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

**Обсуждение.** В настоящее время определение активности ББ основано на комплексной оценке многообразных клинических проявлений заболевания. Роль лабораторных методов в диагностике активной формы ББ остается предметом исследований. Идеальный лабораторный показатель должен обладать высокой чувствительностью и специфичностью, однако существующие и активно применяющиеся в реальной клинической практике маркеры, такие как СОЭ и СРБ, при ББ недостаточно информативны. Целью нашего исследования стал поиск наиболее эффективного параметра воспаления, который отражал бы клиническую активность ББ.

Результаты нашей работы свидетельствуют о клинической значимости определения нейтрофильных показателей воспаления при ББ. Выявленные у больных ББ более высокие параметры IG, NEUT-RI и NEUT-GI по сравнению со здоровым контролем подтверждают важную роль нейтрофильных гранулоцитов в патогенезе ББ. У пациентов с активной формой ББ отмечались статистически значимо более высокие число нейтрофилов, IG, NLR, SII, NEUT-RI, уровень СРБ и СОЭ, чем у больных с низкой активностью. Наши данные согласуются с результатами других авторов. Так, при активных проявлениях ББ в части работ наблюдалось повышение СОЭ [3, 19–26], уровня СРБ [3, 9, 19–26] и количества нейтрофилов [22, 27]. Мы впервые обнаружили у пациентов с ББ статистически значимое увеличение числа IG и NEUT-RI, которые рассматриваются как маркеры воспаления и активации нейтрофилов, особенно высокими эти показатели были при активной форме ББ.

NLR считается полезным инструментом для оценки активности ББ [3, 28]. По данным метаанализа, включившего результаты 7 исследований, было установлено, что NLR при активной форме ББ было значимо выше, чем при неактивной: стандартизированная разность средних (standard mean dif-

ference, SMD) составила 1,774 (95% ДИ 0,179–3,368;  $p=0,029$ ) [28]. С.С. Ню и J.L. Guan [3] показали, что повышение NLR  $>2,0$ , независимо от значений СОЭ и СРБ, было фактором риска развития активной формы ББ. В нашем исследовании при активной форме ББ NLR так же было  $>1,95$ .

Для оценки SII необходимо определение не только числа нейтрофилов и лимфоцитов, но и количества тромбоцитов. Известно, что его повышение может отражать воспалительную активность, в связи с чем SII можно рассматривать как «усовершенствованный» NLR [29]. Мы обнаружили увеличение SII у пациентов с высокой активностью ББ, что согласуется с данными Е. Tanacan и соавт. [13], и, кроме того, установили, что именно SII является оптимальным биомаркером активности ББ с наибольшей прогностической вероятностью (AUC=0,816) по сравнению с другими изученными показателями (см. рисунок). Чувствительность и специфичность SII (оптимальная точка отсечения  $\geq 509,75$ ) в определении активной формы ББ оказались также самыми высокими – 79,4 и 71,8% соответственно. Именно SII обладал наибольшей ОПС (75,6%). Традиционные показатели воспаления, такие как СОЭ и СРБ, характеризовались высокой специфичностью, но довольно низкой чувствительностью (38,2 и 52,9% соответственно), что подтверждается данными реальной клинической практики и литературы. Стоит отметить, что значения СОЭ и СРБ имели наиболее высокую ППС (83,3 и 86,4% соответственно).

**Заключение.** Настоящее исследование продемонстрировало, что новые (SII, NLR, NEUT-RI, IG) и традиционные (СРБ, СОЭ, нейтрофилы) показатели активности воспаления являются лабораторными маркерами активности ББ. Наиболее эффективным параметром для определения активной формы ББ, обладающим оптимальной чувствительностью и специфичностью, является SII.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лисицына ТА, Алекберова ЗС, Голоева РГ, Давыдова ГА. Болезнь Бехчета: клинические проявления, современные принципы диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):553–563. [Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Goloeva RG, Davydova GA. Behcet's disease: clinical mani-

festations, current principles of diagnosis and therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(5):553–563. (In Russ.)].  
2. Алекберова ЗС, Лисицына ТА, Кудавев МТ. Болезнь Бехчета. Москва: Перо; 2022. 117 с. [Alekberova ZS, Lisitsyna TA, Kudaev MT. *Bolezni' Bekhcheta* [Behcet's Disease]. Moscow:

Pero; 2022. 117 p.].  
3. Hou CC, Guan JL. Risk factors of disease activity in patients with Behcet's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2021 Apr;40(4):1465–1471. doi: 10.1007/s10067-020-05386-9.  
4. Arbrile M, Radin M, Medica D, et al. Finding the Needle in the Haystack: Serological

- and Urinary Biomarkers in Behçet's Disease: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 3;24(3):3041. doi: 10.3390/ijms24033041.
5. Cantarini L, Pucino V, Vitale A, et al. Immunometabolic biomarkers of inflammation in Behçet's disease: relationship with epidemiological profile, disease activity and therapeutic regimens. *Clin Exp Immunol*. 2016 May;184(2):197-207. doi: 10.1111/cei.12768.
6. Mattioli I, Bettiol A, Saruhan-Direskeneli G, et al. Pathogenesis of Behçet's Syndrome: Genetic, Environmental and Immunological Factors. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Oct 8;8:713052. doi: 10.3389/fmed.2021.713052.
7. Нурбаева КС, Лисицына ТА, Лиля АМ, Решетняк ТМ. Роль нейтрофилов в патогенезе болезни Бехчета. Современная ревматология. 2022;16(4):74-79.
- [Nurbaeva KS, Lisitsyna TA, Lila AM, Reshetnyak TM. The role of neutrophils in the pathogenesis of Behçet's disease. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):74-79. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-74-79.
8. Zhang Z, Su Q, Zhang L, et al. Diagnostic value of hemoglobin and neutrophil-to-lymphocyte ratio in Behçet Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Dec;98(52):e18443. doi: 10.1097/MD.00000000000018443.
9. Rifaioğlu EN, Bülbül Sen B, Ekiz Ö, Cigdem Dogramaci A. Neutrophil to lymphocyte ratio in Behçet's disease as a marker of disease activity. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2014;23(4):65-7.
10. Yan Q, Ertao Z, Zhimei Z, et al. Systemic immune-inflammation index (SII): A More Promising Inflammation-Based Prognostic Marker for Patients with synchronous colorectal peritoneal carcinomatosis. *J Cancer*. 2020 Jul 9;11(18):5264-5272. doi: 10.7150/jca.46446.
11. Xie Y, Zhuang T, Ping Y, et al. Elevated systemic immune inflammation index level is associated with disease activity in ulcerative colitis patients. *Clin Chim Acta*. 2021 Jun;517:122-126. doi: 10.1016/j.cca.2021.02.016.
12. Kim Y, Choi H, Jung SM, et al. Systemic immune-inflammation index could estimate the cross-sectional high activity and the poor outcomes in immunosuppressive drug-naïve patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton)*. 2019 Jul;24(7):711-717. doi: 10.1111/nep.13491.
13. Tanacan E, Dincer D, Erdogan FG, Gurler A. A cutoff value for the Systemic Immune-Inflammation Index in determining activity of Behçet disease. *Clin Exp Dermatol*. 2021 Mar;46(2):286-291. doi: 10.1111/ced.14432.
14. Kwiecie I, Rutkowska E, Kulik K, et al. Neutrophil Maturation, Reactivity and Granularity Research Parameters to Characterize and Differentiate Convalescent Patients from Active SARS-CoV-2 Infection. *Cells*. 2021 Sep 6;10(9):2332. doi: 10.3390/cells10092332.
15. Georgakopoulou VE, Makrodimitis S, Triantafyllou M, et al. Immature granulocytes: Innovative biomarker for SARS CoV2 infection. *Mol Med Rep*. 2022 Jul;26(1):217. doi: 10.3892/mmr.2022.12733. Epub 2022 May 13.
16. Kocatürk I, Gülsen S. Immature Granulocyte and Other Hematological Inflammatory Parameters in Patients With Migraine Headache. *Kastamonu Medical Journal*. 2021;1(4):101-4. doi: 10.51271/KMJ-0025.
17. Stiel L, Delabranche X, Galois AC, et al. Neutrophil fluorescence: a new indicator of cell activation during septic shock-induced disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*. 2016 Nov;44(11):e1132-e1136. doi: 10.1097/CCM.0000000000001851.
18. Bhakta BB, Brennan P, James TE, et al. Behçet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Aug;38(8):728-33. doi: 10.1093/rheumatology/38.8.728.
19. Elden MS, Hammad G, Farouk H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: relation to disease activity and carotid intima-media thickness in Behçet's disease. *Egypt Rheumatol Rehabil*. 2018;45:133-139. doi:10.4103/err.26\_18.
20. Balkarli A, Kucuk A, Babur H, Erbasan F. Neutrophil/lymphocyte ratio and mean platelet volume in Behçet's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Jul;20(14):3045-50.
21. Kim M, Park YG, Park YH. C-reactive protein/albumin ratio as an indicator of disease activity in Behçet's disease and human leukocyte antigen-B27-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Jul;259(7):1985-1992. doi: 10.1007/s00417-021-05207-y.
22. Gheita TA, Sakr BR, Rabea RE, et al. Value of hematological indices versus VEGF as biomarkers of activity in Behçet's disease. *Clin Rheumatol*. 2019 Aug;38(8):2201-2210. doi: 10.1007/s10067-019-04513-5.
23. Örem A, Yayli S, Arica DA, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 level in patients with Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2013 Mar;27(3):e289-93. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04631.x.
24. Ozuguz P, Karabulut AA, Tulmac M, et al. Markers of endothelial dysfunction and evaluation of vascular reactivity tests in Behçet disease. *Angiology*. 2014 Nov;65(10):937-43. doi: 10.1177/0003319713512413.
25. Jiang Y, Zang M, Li S. Serum PLR and LMR in Behçet's disease: Can they show the disease activity? *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(21):e6981. doi: 10.1097/MD.00000000000006981.
26. Arica DA, Aksan B, Örem A, et al. High levels of endothelial progenitor cells and circulating endothelial cells in patients with Behçet's disease and their relationship to disease activity. *An Bras Dermatol*. 2019 Jul 29;94(3):320-326. doi: 10.1590/abd1806-4841.20198169.
27. Yuksel M, Yildiz A, Oylumlulu M, et al. Novel markers of endothelial dysfunction and inflammation in Behçet's disease patients with ocular involvement: epicardial fat thickness, carotid intima media thickness, serum ADMA level, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Clin Rheumatol*. 2016 Mar;35(3):701-8. doi: 10.1007/s10067-015-2907-0.
28. Lee YH, Song GG. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume and platelet-to-lymphocyte ratio in Behçet's disease and their correlation with disease activity: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2018 Dec;21(12):2180-2187. doi: 10.1111/1756-185X.13404.
29. Ye Z, Hu T, Wang J, et al. Systemic immune-inflammation index as a potential biomarker of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Aug 8;9:933913. doi: 10.3389/fcvm.2022.933913.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.09.2023/27.11.2023/01.12.2023

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы №122040400024-7.

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 article was prepared within the framework of the basic scientific topic №122040400024-7.

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.

Нурбаева К.С. <https://orcid.org/0000-0001-6685-7670>

Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Голоева Р.Г. <https://orcid.org/0000-0002-3139-8811>

Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>