

## ИММУНОЛОГИЯ



<https://elibrary.ru/kftxcw>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Арсеньева А.А., Мигачева Н.Б., Лямин А.В., Курмаев Д.П.

### НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ И ЛИМФОЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ КАК БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТЕЧЕНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПСОРИАЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 443099, Самара, Россия

*Psoriasis - хроническое иммуноопосредованное системное заболевание. Патогенез псориаза включает сложное взаимодействие генетических, экологических и иммунных факторов. Необходима своевременная диагностика псориаза. Иммунобиологические методы диагностики весьма дорогостоящие. Не разработаны дешевые и экономически доступные иммунные маркеры, которые можно было бы использовать в повседневной клинической практике для оценки степени воспаления и ответа на терапию при псориазе. Для диагностики интенсивности псориатического воспаления представляют интерес соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR), соотношение тромбоцитов к лимфоцитам (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR), соотношение моноцитов к лимфоцитам (monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR) или производное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (derived neutrophil-to-lymphocyte ratio, d-NLR). Это биомаркеры системного воспаления на основе цельных клеток крови, которые коррелируют с тяжестью псориаза. Некоторые авторы изучали комплексные маркеры, такие как системный иммунный индекс (systemic immune index, SII), системный индекс иммунного ответа (systemic immune response index, SIRI) и совокупный индекс системного воспаления (aggregate index of systemic inflammation, AISI). Представляет интерес применение этих биомаркеров для диагностики псориаза, риска прогрессирования и прогнозирования его осложнений.*

**Ключевые слова:** псориаз; хроническое воспаление; индекс системного иммунного ответа; SIRI; интерлейкины; цитокины; соотношение нейтрофилов к лимфоцитам; NLR; соотношение тромбоцитов к лимфоцитам; PLR

**Для цитирования:** Арсеньева А.А., Мигачева Н.Б., Лямин А.В., Курмаев Д.П. Нейтрофильные и лимфоцитарные индексы как биологические маркеры течения и прогрессирования псориаза (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (12): 837-843

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-837-843>

EDN: KFTXCW

**Для корреспонденции:** Арсеньева Антонина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: a.arsenieva2014@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.07.2025

Принята к печати 25.10.2025

Опубликовано 01.12.2025

*Arsenyeva A.A., Migacheva N.B., Lyamin A.V., Kurmaev D.P.*

### NEUTROPHIL AND LYMPHOCYTE INDICES AS BIOLOGICAL MARKERS OF THE COURSE AND PROGRESSION OF PSORIASIS (LITERATURE REVIEW)

Samara State Medical University, 443099, Samara, Russia

*Psoriasis is a chronic immune-mediated systemic disease. The pathogenesis of psoriasis involves a complex interaction of genetic, environmental and immune factors. Timely diagnosis of this disease is essential. However, immunobiological diagnostic methods are very expensive. There are no immune markers yet available that are cheap and affordable enough to be used in routine clinical practice to assess the degree of inflammation and response to therapy in psoriasis. For the diagnosis of the intensity of psoriatic inflammation, the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) or derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (d-NLR) are of interest. These are whole blood cell-based biomarkers of systemic inflammation that correlate with the severity of psoriasis. Some authors have studied composite markers such as the systemic immune index (SII), the systemic immune response index (SIRI), and the aggregate index of systemic inflammation (AISI). Of interest is the use of these biomarkers for the diagnosis of psoriasis, the risk of progression, and the prediction of its complications.*

**Key words:** psoriasis; chronic inflammation; systemic immune response index; SIRI; interleukins; cytokines; neutrophil to lymphocyte ratio; NLR; platelet to lymphocyte ratio; PLR

**For citation:** Arsenyeva A.A., Migacheva N.B., Lyamin A.V., Kurmaev D.P. Neutrophil and lymphocyte indices as biological markers of the course and progression of psoriasis (literature review). Клиническая Лабораторная Диагностика (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2025; 70 (12): 837-843 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-837-843>

EDN: KFTXCW

**For correspondence:** Арсеньева Антонина Александровна, PhD (Medicine), the associate professor, Head of the Department of dermatovenerology and cosmetology of the Institute of Professional Education of «Samara state medical university» of the Russian Ministry of Health, e-mail: a.arsenieva2014@yandex.ru

**Information about authors:**

Arsenyeva A.A., <https://orcid.org/0000-0002-7933-3515>;  
Migacheva N.B., <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>;  
Lyamin A.V., <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>;  
Kurmaev D.P., <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>.

**Acknowledgment.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interest.** The authors declare absence of conflict of interest.

Received 14.07.2025

Accepted 25.10.2025

Published 01.12.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – иммуноопосредованное хроническое системное заболевание, распространенность которого варьируется от 0,1 до 8 % в зависимости от географического региона и поражает более 125 миллионов человек во всем мире [1]. Патогенез псориаза включает сложное взаимодействие генетических, экологических и иммунных факторов. Непрерывное взаимодействие между дендритными клетками, различными подгруппами Т-клеток и кератиноцитами приводит к усилению воспалительного процесса при псориазе, определяемого высокими уровнями интерлейкинов (IL-) и фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) [2].

Т-лимфоциты, нейтрофилы, кератиноциты, дендритные клетки и различные цитокины, такие как TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-12, IL-17, IL-22 и IL-23, играют важную роль в патогенезе. Системная циркуляция этих цитокинов по организму ведёт к индукции системного воспаления [3]. Установлен высокий уровень окислительного стресса, повышенная активность глутатион-S-трансферазы и сниженная активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в псориатическом эпидермисе [4]. Усиливая воспалительные процессы, псориаз изменяет функцию эндотелиальных клеток, повышая плазменные уровни эндотелина-1 и 2 и увеличивая риск атеросклероза и серьезных сердечно-сосудистых событий через развитие псориатического марша [5]. Пациенты с псориазом подвержены повышенному риску развития хронических воспалительных заболеваний из-за постоянного системного воспаления [6].

Повышенный и длительный системный воспалительный статус при псориазе является важным фактором, определяющим тяжесть заболевания, прогрессирование и исход. Клинически определяемый по эритеме, шелушению и уплотнению, диагноз псориаза в основном основывается на клинических обследованиях и во вторую очередь на анамнезе и гистопатологических критериях [5].

Разработаны различные инструменты для клинической оценки тяжести псориаза, такие как индекс площасти и тяжести псориаза (PASI), оценка площасти поверхности тела (BSA) или комбинированные оценки, такие как общая оценка врача (PGA)  $\times$  BSA, модифицированная PASI (mPASI) или логарифмическая площасть псориаза (PLASI). Каждая из этих шкал обеспечивает точную и воспроизводимую оценку тяжести псориаза [7, 8].

Поскольку индекс PASI основан на субъективных оценках, существует риск межнаблюдательной вариабельности. Действительно, шкала PASI, хотя и часто используется в практике, учитывает различные параметры, такие как уплотнение, эритема и шелушение

кожи, все из которых зависят до определенной степени от опыта исследователя [5]. В условиях клинических испытаний, изучающих реакцию на новые методы лечения, это может быть серьезным потенциально искающим фактором. Оценка PASI может быть сложной для врачей, не имеющих ежедневного контакта с пациентами с псориазом [9].

Диагностические критерии для измерения системного воспаления при псориазе до сих пор не стандартизированы. Существует потребность в простых, легкодоступных и объективных инструментах для измерения системного псориатического воспаления. Необходимы объективные параметры для количественной оценки псориатического воспаления как в исследованиях на людях, так и в трансляционных исследованиях, изучающих патологические механизмы при псориазе на доклинических моделях [9].

Несмотря на продолжающееся изучение цитокинов, их роли и функции при псориазе, повсеместное лабораторное исследование цитокинового профиля пациентов в клинической практике возможно далеко не всегда. Определение цитокинов в настоящее время не является широкодоступным, они оказываются дорогими и малодоступными для рутинной оценки воспалительного состояния при псориазе. Некоторые исследователи предлагают портативные, быстрые и достаточно точные способы определения цитокинов.

Быстрый анализ уровней интерлейкинов может осуществляться с помощью новых устройств, использующих безметочные электрохимические иммunoсенсоры, такие как датчик, определяющий уровень IL-6. Ведутся активные исследования в области безметочных электрохимических иммunoсенсоров для обнаружения воспалительных молекул. Сообщают о чувствительном, простом и быстром безметочном иммunoсенсоре, использующем одноразовые электроды с трафаретной печатью для измерения IL-6 в сыворотке человека [10]. Аналитическая надежность этого устройства протестирована в буферном растворе, в образцах сыворотки крови человека и на двадцати пяти пациентах. Авторами выявлена удовлетворительная чувствительность и воспроизводимость безметочных иммunoсенсоров, сопоставимых с коммерческим набором ИФА. Этот результат становится еще более примечательным, если учесть экономию средств, скорость и возможность выполнения неподготовленным персоналом [10].

Иммунологические методы до сих пор остаются весьма дорогостоящими для широкого применения в клинической практике.

Различные маркеры воспаления, вычисленные на основе пропорций форменных элементов общего ана-

лиза крови, привлекли внимание ученых в последние годы из-за их высокой доступности и низкой стоимости [5]. Потребность в простых, доступных по стоимости маркерах для оценки воспалительного статуса и ответа на лечение очень высока. Персонализированный подход к терапии псориаза с учетом прогностических для оценки эффективности терапии биомаркеров может помочь в получении более быстрого и полного разрешения поражений кожи. В последние годы различные маркеры, такие как соотношение нейтрофилов к лимфоцитам и соотношение тромбоцитов к лимфоцитам, стали надежными и легкодоступными маркерами системного воспаления [2].

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данная работа является описательным обзором литературы. Поиск источников литературы осуществлялся в электронных базах данных PubMed, Scopus. Проанализированы научные статьи, размещенные в этих электронных базах данных до 28 февраля 2025 года. Ключевые слова для поиска литературы: «псориаз», «хроническое воспаление», «интерлейкины», «цитокины», «соотношение нейтрофилов к лимфоцитам», «NLR», «соотношение тромбоцитов к лимфоцитам», «PLR». Обзор охватывал клинические и эпидемиологические исследования, описательные и систематические обзоры литературы. Из анализа исключены авторефераты диссертаций, тезисы конгрессов и конференций, работы, в которых представлены неполные данные.

### *Репертуар клеток кожи в норме и при псориазе.*

Т-клетки являются важнейшим элементом иммунитета кожи [11]. В коже здоровых взрослых людей содержится около 20 миллиардов эффекторных Т-клеток памяти, несущих разнообразных репертуар TCR-антителенсвязывающих рецепторов [12]. Примечательно, что количество Т-клеток в активных псориатических поражениях в 100 раз выше, чем в здоровой коже [13]. При псориазе активированные Т-клетки преимущественно накапливаются и пролиферируют в эпидермисе [13, 14].

В здоровой коже IL-17A вырабатывается в основном Т-клетками CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, а IFN- $\gamma$  – преимущественно Т-клетками CD<sub>8</sub><sup>+</sup>, при псориазе как Т-клетки CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, так и Т-клетки CD<sub>8</sub><sup>+</sup> совместно вырабатывают как IL-17A, так и IFN- $\gamma$  [1]. Эндотелиальные клетки, эпидермальные кератиноциты и дермальные дендритные клетки участвуют в выработке высоких уровней TNF- $\alpha$ , в то время как клетки Th<sub>17</sub>, нейтрофилы, тучные клетки и макрофаги вырабатывают IL-17. Нейтрофилы способствуют увеличению выработки активных форм кислорода [15], являются основным источником антимикробных белков [16] и липокалина-2 [17], что еще больше поддерживает системное воспаление.

Эпидермальная инфильтрация нейтрофилов, гистопатологического маркера псориаза [18], с последующей активацией приводит к образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET), которые далее напрямую взаимодействуют с кератиноцитами и усиливают воспалительный ответ на IL-17A [19]. В исследовании псориаз характеризовался повышенным количеством нейтрофилов в крови; отмечено более высокое количество нейтрофилов в крови, повышение концентрации эластазы, лактоферрина и продуктов перекисного окис-

ления липидов при активном псориазе по сравнению с неактивным заболеванием [20].

Обнаружение нейтрофилов при псориатических поражениях кожи служит типичным гистопатологическим признаком псориаза. Эти клетки за счет высвобождения IL-17 могут поддерживать воспалительный каскад при псориатическом поражении кожи [21]. Респираторный взрыв с генерацией активных форм кислорода, дегрануляцией и образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек из нейтрофилов вносит вклад в иммунопатогенез псориаза [15]. Биологическая терапия псориаза может снизить активность моноцитов и нейтрофилов [22].

Доказано, что лимфоциты являются ключевым фактором в патогенезе псориаза [23, 24], однако, согласно данным [25], у пациентов с псориазом количество циркулирующих лимфоцитов имеет тенденцию к снижению. Одна из возможных гипотез, объясняющих это явление, заключается в том, что многочисленные лимфоциты попадают в кожу из периферической крови, что вызывает снижение количества циркулирующих лимфоцитов у пациентов с псориазом [26].

**Маркеры системного воспаления из общего анализа крови при псориазе.** Все чаще появляются сообщения о соотношении нейтрофилов к лимфоцитам и соотношении тромбоцитов к лимфоцитам как маркерах системного воспаления. Они отражают баланс между острым или хроническим воспалением (через абсолютное количество нейтрофилов или тромбоцитов) и адаптивным иммунитетом (через количество лимфоцитов); исследованы как потенциальные прогностические маркеры при различных заболеваниях: от инфекционных, онкологических, сердечно-сосудистых до аутоиммунных заболеваний, включая псориаз [27–30].

Наиболее широко изученные маркеры, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) и соотношение тромбоцитов к лимфоцитам (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR), описаны при таких кожных заболеваниях, как гнойный гидраденит [31, 32], атопический дерматит [33], буллезный пемфигоид [34].

Известны такие маркеры, как совокупный индекс системного воспаления (aggregate index of systemic inflammation, AISI), производное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (derived neutrophil-to-lymphocyte ratio, d-NLR), соотношение тромбоцитов к моноцитам (platelet-to-monocyte ratio, PMR). Для диагностики интенсивности псориатического воспаления представляют интерес соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR), соотношение тромбоцитов к лимфоцитам (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR), соотношение моноцитов к лимфоцитам (monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR) и производное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (derived neutrophil-to-lymphocyte ratio, d-NLR) [5].

В отличие от NLR, d-NLR включает моноциты и другие гранулоциты, поскольку он рассчитывается путем деления количества нейтрофилов на разницу между количеством лейкоцитов крови (white blood count, WBC) и количеством нейтрофилов. При выраженным системном воспалении, как при псориазе, из костного мозга могут высвобождаться незрелые нейтрофилы, что приводит к быстрому увеличению количества нейтрофилов в крови. По сравнению с NLR, d-NLR более

точно отражает активацию нейтрофилов крови на фоне системного воспаления, ограничивает потенциальную предвзятость в отношении признаков воспаления и оказывается наиболее надежным маркером, полученным из анализа крови, для прогнозирования тяжести заболевания [5].

Соотношение NLR является маркером, наиболее подробно изученным в отношении псориаза. Опубликован систематический обзор и метаанализ с целью поиска ассоциаций NLR и PLR с наличием и клинической тяжестью псориаза [28]. В метаанализ включены двенадцать исследований случай-контроль, в которых приняли участие 1067 пациентов с псориазом (537 мужчин и 530 женщин) и 799 здоровых лиц (404 мужчины и 395 женщины). NLR оценивался во всех исследованиях, в то время как PLR оценивался в четырех исследованиях. Объединенные результаты показали, что значения как NLR, так и PLR значительно выше у пациентов с псориазом ( $SMD = 0,69$ , 95 % ДИ  $0,53$ – $1,85$ ,  $p < 0,001$  и  $SMD = 0,40$ , 95 % ДИ  $0,12$ – $0,68$ ,  $p = 0,006$  соответственно). Значимых различий в значениях NLR в зависимости от тяжести заболевания не наблюдалось ( $p = 0,52$ ). NLR и PLR значимо связаны с наличием, но не с тяжестью псориаза [28].

Некоторыми авторами показано, что NLR снижался в ходе лечения псориаза биологическими препаратами [35, 36]. Опубликованы результаты проспективного исследования для оценки влияния системной терапии на уровень С-реактивного белка (CRP) и NLR при псориазе [35]. Сто пациентов с псориазом, получали лечение узкополосным ультрафиолетом B, ацитретином, циклоспорином, метотрексатом, адалимумабом, этанерцептом, устекинумабом. Статистически значимое снижение наблюдалось в показателях PASI, CRP, NLR от исходного уровня до 12-недельного визита ( $p = 0,001$ ). Снижение показателей PASI и значений NLR положительно коррелировало ( $r = 0,460$ ,  $p = 0,001$ ). Сравнения между группами лечения показали, что медианное снижение значений NLR статистически выше в группе адалимумаба, чем в группе метотрексата ( $p = 0,007$ ). Медианное снижение показателей PASI значительно выше в группе адалимумаба по сравнению с группой терапии метотрексатом и ацитретином ( $p = 0,007$ ,  $p = 0,042$  соответственно). Доказано, что системная терапия псориаза снижает уровни CRP и NLR, которые, как известно, являются индикаторами системного воспаления и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваний [35]. Проведён сравнительный ретроспективный анализ активности системного воспаления, оцениваемого при помощи NLR у 196 пациентов с псориазом, на фоне лечения антагонистами фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкина-12/23 [36]. Установлено, что соотношение NLR значительно снизилось в течение 3 мес после начала лечения и оставалось стабильным в течение как минимум 33 мес. У пациентов, получавших лечение фактором некроза опухоли- $\alpha$ , NLR во время лечения ниже, его динамика более выражена по сравнению с пациентами, получавшими терапию антагонистами интерлейкина-12/23 (среднее геометрическое (95 % доверительный интервал): 2,03 (1,9, 2,1) против 2,63 (2,2, 3,2) соответственно,  $p = 0,014$ ). Лечение антагонистом фактора некроза опухоли- $\alpha$  и исходное соотношение NLR менее 2,15, являются независимыми предиктора-

ми низкого сердечно-сосудистого риска. Эти результаты демонстрируют быстрое и устойчивое снижение биомаркеров системного воспаления при проведении биологической терапии [36].

NLR, PLR и системный иммунный индекс (systemic immune index, SII) измерены у пациентов с псориазом, которым инициирована терапия ингибиторами TNF- $\alpha$  ( $n = 131$ ), ингибиторами IL-17/IL-17R ( $n = 65$ ) или ингибиторами IL-23/IL-12/23 ( $n = 50$ ) [37]. Уровни TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , интерферона- $\gamma$ , IL-17A, IL-6, растворимого рецептора IL-6 (sIL-6R) и растворимого сигнального трансдуктора IL-6 (sIL-6ST) в крови измерена у пациентов, начавших лечение адалимумабом ( $n = 62$ ) или ингибиторами IL-17/IL-17P ( $n = 24$ ). Ответ на лечение определялся индексом площади и тяжести псориаза (PASI)  $\leq 2$  через три месяца после начала лечения. У пациентов, ответивших на ингибиторы TNF- $\alpha$ , исходный уровень NLR ниже, чем у не ответивших (медиана и межквартильный размах 2,15 (1,67–2,86) по сравнению с 2,54 (1,88–3,55);  $p = 0,04$ ). У пациентов, ответивших на лечение адалимумабом, исходный уровень IL-6 ниже, чем у пациентов, не ответивших на лечение (0,99 (0,42–1,4) против 1,62 (0,96–2,41) пг/мл;  $p = 0,02$ ). У большинства пациентов уровни IL-17A, IL-1 $\beta$  и интерферона- $\gamma$  ниже пределов количественного определения. По мнению авторов исследования, NLR и IL-6 могут служить прогностическими биомаркерами ответа на терапию ингибиторами TNF- $\alpha$  у пациентов с псориазом [37].

Показано, что анти-TNF- $\alpha$  агенты, такие как адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, значительно снижают NLR, NMR, PLR уже через три месяца после начала лечения [38]. Показатель NLR положительно коррелирует со значениями PASI ( $R$  (rho Спирмена) = 0,201;  $p = 0,032$ ), CRP ( $R = 0,263$ ;  $p = 0,029$ ), что подчеркивает надежность этого маркера при оценке системного воспалительного статуса при псориазе [38].

Доказано, что высокий PLR в сочетании с повышенными значениями сывороточного IL-6 и поражением ногтей является субклиническим индикатором псориатического артрита [39]. В это исследование было включено в общей сложности 109 пациентов с бляшечным псориазом (без поражения суставов), 47 пациентов с псориатическим артритом и 41 пациент с ревматоидным артритом (PA). Исследование показало, что доля пациентов с повышенным уровнем сывороточного IL-6, PLR и SII значительно выше у пациентов с ранним псориатическим артритом, по сравнению с пациентами с бляшечным псориазом ( $p < 0,05$ ). После внесения поправок на возраст, пол, тяжесть поражений кожи и сопутствующие заболевания (сахарный диабет 2 типа, гипертония, гиперлипидемия, гиперурикемия и избыточный вес/ожирение) исследование выявило псориаз ногтей ( $OШ = 4,35$ , 95 % ДИ  $1,67$ – $11,29$ ,  $p < 0,002$ ), повышенный уровень IL-6 в сыворотке ( $OШ = 6,78$ , 95 % ДИ  $2,34$ – $19,67$ ,  $p < 0,001$ ) и PLR ( $OШ = 8,37$ , 95 % ДИ  $2,97$ – $23,61$ ,  $p < 0,001$ ) как независимые факторы риска псориатического артрита [39].

Многоцентровое ретроспективное исследование, проведенное на взрослых пациентах (240 человек, средний возраст  $50,76 \pm 14,35$  лет, из них 143 мужчины) с диагнозом хронический бляшечный псориаз опубликовано в 2024 году [2]. Авторы оценили возможность

применения AISI и d-NLR в качестве воспалительных маркеров, на которые влияют биологические препараты и ингибиторы малых молекул при псориазе. Целью работы было установить, могут ли AISI и d-NLR служить предикторами ответа на лечение биологическими препаратами. Авторы стремились выявить независимые прогностические факторы ответа на лечение и описать биогуморальный профиль пациентов с надлежащим и устойчивым благоприятным ответом на биологические препараты. Установлены следующие целевые показатели лечения: PASI 75 на трехмесячном контролльном этапе, PASI 90 на шестимесячном контролльном визите и PASI 100 на 12-месячном визите. Пациенты, достигшие PASI 100 на шестимесячном визите, считались суперответчиками. PLR, d-NLR, SII коррелируют с показателем PASI. d-NLR оказался достаточно информативным биомаркером у пациентов, достигших статуса суперответа [2].

Считают, что существуют различия между клиническим ответом и биологическим ответом у пациентов с псориазом [2]. По мнению авторов, лечение должно быть направлено на ограничение и сдерживание кожных поражений и устранение возможных сопутствующих заболеваний. В этом вопросе еще раз подчеркивается необходимость многопрофильного, комплексного подхода к пациентам с псориазом для предотвращения распространения заболевания, используя тщательное наблюдение за пациентами во время лечения биологическими препаратами. Даже для пациентов, которые не достигли PASI100 за 12 мес терапии биологическими препаратами, все значения воспалительных маркеров ниже по сравнению с исходными значениями, что указывает на то, что биологические препараты действительно снижают общий воспалительный статус у пациентов с псориазом [2].

В систематический обзор и метаанализ включены 36 исследований (4794 пациентов с псориазом и 55 121 человек в общей сложности) [40]. Цель – систематическое изучение связей NLR, PLR, SII, MLR со средними показателями индекса тяжести площади псориаза. Все воспалительные маркеры значительно повышены в группах пациентов с псориазом по сравнению с контролльными группами здоровых лиц (NLR: MD = 0,59, 95 % ДИ: 0,47–0,7; PLR: MD = 15,53, 95 % ДИ: 8,48–22,58; SII: MD = 111,58, 95 % ДИ: 61,49–161,68; MLR: MD = 0,034, 95 % ДИ: 0,021–0,048; все  $p < 0,001$ ). Межгрупповые средние различия в NLR и PLR положительно коррелируют со средними показателями индекса тяжести площади псориаза (NLR:  $p = 0,041$ ; PLR:  $p = 0,021$ ). NLR, PLR, SII, MLR связаны с наличием псориаза, а NLR и PLR служат значимыми показателями тяжести псориаза [40].

PLR и NLR предложены как информативные маркеры системного воспаления у пациентов с псориазом, а также при имиквимод-индуцированном поражении кожи у мышей [9].

Проспективно исследована когорта пациентов с псориазом, проходящих системное псориаз-специфическое лечение [9]. Изучено несколько мышиных моделей псориазоподобного заболевания кожи (на основе двух основных патологических механизмов – либо лечения имиквимодом, либо сверхэкспрессии IL-17A), различающихся по времени начала заболевания и тя-

жести относительно их значений PLR и NLR. Показана высокая информативность индексов NLR и PLR как маркеров у пациентов с псориазом и связанных с ними мышиных моделей псориазоподобного заболевания кожи. На основании проведенного исследования сделано несколько выводов/заключений. Во-первых, NLR, но не PLR, показал статистически значимую положительную корреляцию с индексом площади и тяжести псориаза (PASI) в когорте лиц с псориазом. Во-вторых, как NLR, так и PLR значительно увеличены на моделях псориаза у мышей по сравнению с соответствующими контрольными группами, с постепенным уменьшением значений от тяжелого острого до легкого псориатического фенотипа с поздним началом. В-третьих, NLR может представлять собой легкодоступный, дешевый и объективный параметр для мониторинга псориатического воспаления как в клинических условиях, так и в доклинических экспериментальных моделях на мышах [9].

**Индексы SII, SIRI, AISI.** Проанализированы комплексные маркеры, такие как системный иммунный индекс (systemic immune index, SII), системный индекс иммунного ответа (systemic immune response index, SIRI) и совокупный индекс системного воспаления (aggregate index of systemic inflammation, AISI) [41].

Показано, что SII и SIRI, относительно новых воспалительных маркеров, обладают потенциалом для обеспечения всестороннего отражения системного воспаления по сравнению с NLR или PLR по отдельности [42, 43]. Приведены формулы для расчета SII и SIRI: SII = количество тромбоцитов  $\times$  количество нейтрофилов / количество лимфоцитов; SIRI = количество моноцитов  $\times$  количество нейтрофилов / количество лимфоцитов [6]. Установлено, что SII и SIRI отражают баланс между воспалительным ответом и иммунным статусом [44].

Выявлено, что SII коррелирует с тяжестью заболевания и активностью при таких состояниях, как псориаз и псориатический артрит [45–47].

Опубликовано наблюдательное ретроспективное исследование, включающее пациентов с диагнозом псориаз обыкновенный [5], включающее 366 пациентов. Большинство из них мужчины ( $n = 219$ ), средний возраст которых составил  $54,48 \pm 16,48$  лет. Показатель площади поверхности тела (Body Surface Area, BSA) использован для оценки тяжести псориаза. Легкая степень тяжести ( $BSA < 5\%$ ), умеренная ( $5\% \leq BSA < 10\%$ ), тяжелая ( $BSA > 10\%$ ). У 180 пациентов – легкое течение псориаза, у 143 – умеренный псориаз, у 43 – тяжелое течение. Оценены следующие лабораторные параметры: общий анализ крови, количество лейкоцитов (WBC), количество лейкоцитарных субпопуляций (нейтрофилов и моноцитов) и лимфоцитов, количество тромбоцитов и скорость оседания эритроцитов (СОЭ). По мере прогрессирования заболевания увеличивалось количество тромбоцитов и нейтрофилов, PLR, NLR, d-NLR, PMR, SII, SIRI, AISI. Отмечено постоянное постепенное снижение количества лимфоцитов. Количество лейкоцитов, количество нейтрофилов, PLR, NLR, d-NLR, MLR, SII, SIRI, AISI значительно и положительно коррелируют с тяжестью заболевания. NLR показал самую сильную корреляцию ( $r = 0,30$ ). Не выявлено корреляции для PMR, количества тромбоцитов, лимфоцитов и моноцитов [5].

Отмечено постоянное постепенное снижение коли-

чества лимфоцитов по мере увеличения тяжести псориаза. Эта парадоксальная реакция, скорее всего, является обратным эффектом повышенного притока лимфоцитов в кожу у пациентов с тяжелым заболеванием. По мере прогрессирования заболевания увеличивалось количество тромбоцитов. Повышенное количество тромбоцитов может быть связано с гиперпродукцией тромбоцитов из мегакариоцитов костного мозга, следующей за их накоплением в местах воспаления, с тем, что TNF- $\alpha$  может напрямую активировать тромбоциты [5]. Показали, что NLR, PLR, d-NLR, MLR SII, SIRI, AISI являются прогностически важными индикаторами системного воспаления и тяжести заболевания при псориазе. d-NLR, NLR, SII являются независимыми прогностическими факторами для легкого и среднетяжелого псориаза ( $p < 0,05$ ). d-NLR оказался единственным независимым прогностическим фактором тяжести псориаза для всех трех исследуемых групп. Среднетяжелый псориаз определялся значениями d-NLR между 1,49 и 2,19. d-NLR точно отражал системное воспаление, связанное с этим заболеванием, и оказывается наиболее надежным маркером воспаления, полученным из анализа крови, для прогнозирования тяжести заболевания во всех трех исследуемых группах (легкий, среднетяжелый, тяжелый псориаз). Легкодоступные и недорогие маркеры из общего анализа крови, позволили судить об интенсивности системного воспаления и прогрессирования псориаза. Подчеркивается прогностическая ценность применения d-NLR и AISI для оценки и прогнозирования тяжести псориаза [5].

Опубликовано интересное исследование, посвященное применению маркеров воспаления на основе клеток крови для контроля эффективности биологической терапии при лечении псориаза [6]. Ретроспективно оценено 108 пациентов (51 женщина, 57 мужчин; средний возраст  $48,18 \pm 13,58$  лет) с псориазом, находившихся на биологическом лечении, включая ингибиторы интерлейкина (IL)-17, IL-23, IL-12/23, в течение как минимум 12 нед. Проанализированы показатели индекса тяжести площади псориаза (PASI), параметры общего анализа крови и уровня CRP до и после 12 нед лечения. В исследовании применены следующие препараты: устекинумаб (ингибитор IL12/23), секукинумаб (ингибитор IL-17), иксекизумаб (ингибитор IL-17), гуселькумаб (ингибитор IL-23), рисанкизумаб (ингибитор IL-23). Обнаружено, что существует слабая, но значимая корреляция между снижением баллов PASI и снижением PLR, SII и SIRI. PLR, SII, SIRI могут быть прогностически ценными лабораторными параметрами для оценки ответа на биологическое лечение псориаза. Исследование подтвердило эффективность терапии биологическими агентами в снижении риска системного воспаления у лиц с псориазом. К ограничениям данного исследования можно отнести ретроспективный дизайн, проведение в одном центре, короткий период наблюдения за пациентами и отсутствие пациентов, принимающих ингибиторы TNF- $\alpha$  [6].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные исследования доказали, что нейтрофильные и лимфоцитарные индексы, полученные из данных обычной гемограммы, могут служить недорогими и легкодоступными параметрами для оценки

течения и прогноза псориаза. Эти индексы могут применяться и для оценки влияния биологической терапии на системное воспаление и для мониторинга ответа на лечение у пациентов с псориазом. Для подтверждения прогностической значимости и доказательств преимущества использования этих параметров при оценке ответа на биологическое лечение необходимо проведение комплексных проспективных исследований с большим количеством пациентов, охватывающих все биологические агенты, используемые при лечении псориаза, и имеющие более длительный период наблюдения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES



1. Sieminska I., Pieniawska M., Grzywa T.M. The Immunology of Psoriasis-Current Concepts in Pathogenesis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2024; 66(2): 164-91. DOI: 10.1007/s12016-024-08991-7.
2. Morariu S.H., Cotoi O.S., Tiucă O.M., Baican A., Gheuă-Solovăstru L., Decean H. et al. Blood-Count-Derived Inflammatory Markers as Predictors of Response to Biologics and Small-Molecule Inhibitors in Psoriasis: A Multicenter Study. *J. Clin. Med.* 2024; 13(14): 3992. DOI: 10.3390/jcm13143992.
3. Mahil S.K., Capon F., Barker J.N. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin. Immunopathol.* 2016; 38(1): 11-27. DOI: 10.1007/s00281-015-0539-8.
4. Campione E., Mazzilli S., Di Prete M., Dattola A., Cosio T., Lettieri Barbato D. et al. The Role of Glutathione-S Transferase in Psoriasis and Associated Comorbidities and the Effect of Dimethyl Fumarate in This Pathway. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022; 9: 760852. DOI: 10.3389/fmed.2022.760852.
5. Tiucă O.M., Morariu S.H., Mariean C.R., Tiucă R.A., Nicolescu A.C., Cotoi O.S. Impact of Blood-Count-Derived Inflammatory Markers in Psoriatic Disease Progression. *Life (Basel)*. 2024; 14(1): 114. DOI: 10.3390/life14010114.
6. Kulakli S., Oguz I.D., Aksan B. Could Blood Cell-Based Inflammatory Markers Be Used to Monitor Response to Biologic Therapy in Psoriasis?. *Sisli Efhal Hastan Tip. Bul.* 2023; 57(4): 536-42. DOI: 10.14744/SEMB.2023.43569.
7. Berth-Jones J., Grotzinger K., Rainville C., Pham B., Huang J., Daly S. et al. A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index, Physician's Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. *Br. J. Dermatol.* 2006; 155(4): 707-13. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07389.x.
8. Henseler T., Schmitt-Rau K. A comparison between BSA, PASI, PLASI and SAPASI as measures of disease severity and improvement by therapy in patients with psoriasis. *Int. J. Dermatol.* 2008; 47(10): 1019-23. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2008.03753.x.
9. Kommoos K.S., Bieler T., Ringen J., Lehmann A., Mihalceanu S., Hobohm L. et al. A simple tool for evaluation of inflammation in psoriasis: Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio as markers in psoriasis patients and related murine models of psoriasis-like skin disease. *J. Mol. Med. (Berl)*. 2024; 102(2): 247-55. DOI: 10.1007/s00109-023-02406-4.
10. Cancelliere R., Cosio T., Campione E., Corvino M., D'Amico M.P., Micheli L. et al. Label-free electrochemical immunosensor as a reliable point-of-care device for the detection of Interleukin-6 in serum samples from patients with psoriasis. *Front. Chem.* 2023; 11: 1251360. DOI: 10.3389/fchem.2023.1251360.
11. Ho A.W., Kupper T.S. T cells and the skin: from protective immunity to inflammatory skin disorders. *Nat. Rev. Immunol.* 2019; 19(8): 490-502. DOI: 10.1038/s41577-019-0162-3.
12. Clark R.A., Chong B., Mirchandani N., Brinster N.K., Yamanaka K., Dowgiert R.K. et al. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J. Immunol.* 2006; 176(7): 4431-39. DOI: 10.4049/jimmunol.176.7.4431.
13. Cheuk S., Wikén M., Blomqvist L., Nylén S., Talme T., Ståhle M. et al. Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. *J. Immunol.* 2014; 192(7): 3111-20. DOI: 10.4049/jimmunol.1302313.

14. Conrad C., Boyman O., Tonel G., Tun-Kyi A., Laggner U., de Fougerolles A. et al. Alpha1beta1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. *Nat. Med.* 2007; 13(7): 836-42. DOI: 10.1038/nm1605.
15. Chiang C.C., Cheng W.J., Korinek M., Lin C.Y., Hwang T.L. Neutrophils in Psoriasis. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2376. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02376.
16. Schonthaler H.B., Guinea-Viniegra J., Wculek S.K., Ruppen I., Ximénez-Embún P., Guío-Carrión A. et al. S100A8-S100A9 protein complex mediates psoriasis by regulating the expression of complement factor C<sub>3</sub>. *Immunity.* 2013; 39(6): 1171-81. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.11.011.
17. Shao S., Cao T., Jin L., Li B., Fang H., Zhang J. et al. Increased Lipocalin-2 Contributes to the Pathogenesis of Psoriasis by Modulating Neutrophil Chemotaxis and Cytokine Secretion. *J. Invest. Dermatol.* 2016; 136(7): 1418-28. DOI: 10.1016/j.jid.2016.03.002.
18. Yamanaka K., Yamamoto O., Honda T. Pathophysiology of psoriasis: A review. *J. Dermatol.* 2021; 48(6): 722-31. DOI: 10.1111/1346-8138.15913.
19. Shao S., Fang H., Dang E., Xue K., Zhang J., Li B. et al. Neutrophil Extracellular Traps Promote Inflammatory Responses in Psoriasis via Activating Epidermal TLR4/IL-36R Crosstalk. *Front. Immunol.* 2019; 10: 746. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00746.
20. Rocha-Pereira P., Santos-Silva A., Rebelo I., Figueiredo A., Quintanilha A., Teixeira F. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150(5): 917-28. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.05984.x.
21. Wang W.M., Jin H.Z. Role of Neutrophils in Psoriasis. *J. Immunol. Res.* 2020; 2020: 3709749. DOI: 10.1155/2020/3709749.
22. Yamanaka K., Umezawa Y., Yamagawa A., Saeki H., Kondo M., Gazzetta E.C. et al. Biologic therapy improves psoriasis by decreasing the activity of monocytes and neutrophils. *J. Dermatol.* 2014; 41(8): 679-85. DOI: 10.1111/1346-8138.12560.
23. Ebbo M., Crinier A., Vély F., Vivier E. Innate lymphoid cells: major players in inflammatory diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2017; 17(11): 665-78. DOI: 10.1038/nri.2017.86.
24. Baker K.F., Isaacs J.D. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis?. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77(2): 175-87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211555.
25. Wang W.M., Wu C., Gao Y.M., Li F., Yu X.L., Jin H.Z. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and other hematological parameters in psoriasis patients. *BMC Immunol.* 2021; 22(1): 64. DOI: 10.1186/s12865-021-00454-4.
26. Langewouters A.M., van Erp P.E., de Jong E.M., van de Kerkhof P.C. Lymphocyte subsets in peripheral blood of patients with moderate-to-severe versus mild plaque psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 2008; 300(3): 107-13. DOI: 10.1007/s00403-007-0819-9.
27. Song M., Graubard B.I., Rabkin C.S., Engels E.A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 464. DOI: 10.1038/s41598-020-79431-7.
28. Paliogiannis P., Satta R., Deligia G., Farina G., Bassu S., Mangoni A.A. et al. Associations between the neutrophil-to-lymphocyte and the platelet-to-lymphocyte ratios and the presence and severity of psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Med.* 2019; 19(1): 37-45. DOI: 10.1007/s10238-018-0538-x.
29. Kurtul A., Ornek E. Platelet to Lymphocyte Ratio in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Angiology.* 2019; 70(9): 802-18. DOI: 10.1177/0003319719845186.
30. Gasparyan A.Y., Ayvazyan L., Mukanova U., Yessirkepov M., Kitas G.D. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann. Lab. Med.* 2019; 39(4): 345-57. DOI: 10.3343/alm.2019.39.4.345.
31. Gambichler T., Hessam S., Cramer P., Abu Rached N., Bechara F.G. Complete blood collection-based systemic inflammation biomarkers for patients with hidradenitis suppurativa. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2022; 36(9): 1593-96. DOI: 10.1111/jdv.18175.
32. Öksüm Solak E., Baran Ketencioglu B., Cinar S.L., Kartal D., Borlu M. The role of new inflammatory markers in determining disease activation and severity in patients with hidradenitis suppurativa. *Int. J. Dermatol.* 2023; 62(8): 1076-81. DOI: 10.1111/ijd.16744.
33. Bakic M., Klisic A., Karanikolic V. Comparative Study of Hematological Parameters and Biomarkers of Immunity and Inflammation in Patients with Psoriasis and Atopic Dermatitis. *Medicina (Kaunas).* 2023; 59(9): 1622. DOI: 10.3390/medicina59091622.
34. Sun C., Li X., Qian H., Liang G., Xiang R., Zhao C. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are positively correlated with disease activity of bullous pemphigoid. *Arch. Dermatol. Res.* 2023; 315(8): 2383-91. DOI: 10.1007/s00403-023-02639-w.
35. Aktaş Karabay E., Aksu Çerman A., Demir D., Kivanç Altunay I. The Effects of Systemic Psoriasis Therapies on the C-Reactive Protein and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio. *Ann. Dermatol.* 2019; 31(6): 601-10. DOI: 10.5021/ad.2019.31.6.601.
36. Hoffmann J.H.O., Knoop C., Enk A., Hadaschik E.N. Detailed Long-term Dynamics of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio under Biologic Treatment Reveals Differential Effects of Tumour Necrosis Factor-alpha and Interleukin 12/23 Antagonists. *Acta Derm. Venereol.* 2021; 101(10): adv00568. DOI: 10.2340/actadv.v101.271.
37. Andersen C.S.B., Kvist-Hansen A., Siewertsen M., Enevold C., Hansen P.R., Kaur-Knudsen D. et al. Blood Cell Biomarkers of Inflammation and Cytokine Levels as Predictors of Response to Biologics in Patients with Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(7): 6111. DOI: 10.3390/ijms24076111.
38. Albayrak H. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Neutrophil-to-Monocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Systemic Immune-Inflammation Index in Psoriasis Patients: Response to Treatment with Biological Drugs. *J. Clin. Med.* 2023; 12(17): 5452. DOI: 10.3390/jcm12175452.
39. Liu X., Zhao Y., Mu Z., Jia Y., Liu C., Zhang J. et al. The Combination of IL-6, PLR and Nail Psoriasis: Screen for the Early Diagnosis of Psoriatic Arthritis. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2023; 16: 1703-13. DOI: 10.2147/CCID.S413853.
40. Liu Y.C., Chuang S.H., Chen Y.P., Shih Y.H. Associations of novel complete blood count-derived inflammatory markers with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Dermatol. Res.* 2024; 316(6): 228. DOI: 10.1007/s00403-024-02994-2.
41. Ma R., Cui L., Cai J., Yang N., Wang Y., Chen Q. et al. Association between systemic immune inflammation index, systemic inflammation response index and adult psoriasis: evidence from NHANES. *Front. Immunol.* 2024; 15: 1323174. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1323174.
42. Geng Y., Zhu D., Wu C., Wu J., Wang Q., Li R. et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting postoperative survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int. Immunopharmacol.* 2018; 65: 503-10. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.10.002.
43. Xie Q.K., Chen P., Hu W.M., Sun P., He W.Z., Jiang C. et al. The systemic immune-inflammation index is an independent predictor of survival for metastatic colorectal cancer and its association with the lymphocytic response to the tumor. *J. Transl. Med.* 2018; 16(1): 273. DOI: 10.1186/s12967-018-1638-9.
44. Wang R.H., Wen W.X., Jiang Z.P., Du Z.P., Ma Z.H., Lu A.L. et al. The clinical value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), systemic immune-inflammation index (SII), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the occurrence and severity of pneumonia in patients with intracerebral hemorrhage. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1115031. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1115031.
45. Yorulmaz A., Hayran Y., Akpinar U., Yalcin B. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Increased Severity in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Curr. Health. Sci. J.* 2020; 46(4): 352-57. DOI: 10.12865/CHSJ.46.04.05.
46. Dincer Rota D., Tanacan E. The utility of systemic-immune inflammation index for predicting the disease activation in patients with psoriasis. *Int. J. Clin. Pract.* 2021; 75(6): e14101. DOI: 10.1111/ijcp.14101.
47. Guo H.H., Chen R.X. Association of systemic inflammation index with psoriasis risk and psoriasis severity: A retrospective cohort study of NHANES 2009 to 2014. *Medicine (Baltimore).* 2024; 103(8): e37236. DOI: 10.1097/MD.00000000000037236.