

Прогностическое и диагностическое значение показателя отношения нейтрофилов к лимфоцитам у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени

М.Р. Саркарова , <https://orcid.org/0000-0001-7263-2881>, medsar88@mail.ru

М.В. Маевская, <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>, mvmaevskaya@me.com

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1

Резюме

Цель данного обзора – провести анализ данных последних научных исследований, оценивающих диагностическую и прогностическую ценность показателя отношения нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) повышенное значение показателя отношения нейтрофилов к лимфоцитам коррелировало со степенью выраженности фиброза и активностью заболевания, а также позволяло дифференцировать пациентов со стеатозом и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). У пациентов с циррозом печени ОНЛ показало свою прогностическую значимость в развитии летального исхода, сопоставимую со шкалами MELD и Child – Pugh, а в некоторых исследованиях даже превосходило их. Противоречивые данные получены в отношении его прогностической ценности в риске развития инфекционных осложнений у данной категории больных. У пациентов с болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК) повышенное значение показателя ОНЛ ассоциировалось с активностью заболевания. ОНЛ служит предиктором летального исхода и более тяжелого течения острого панкреатита. У пациентов с острым аппендицитом ОНЛ показало свою диагностическую значимость в выявлении его тяжелых форм и прогностическую ценность в развитии летального исхода у пациентов с онкологическими заболеваниями ЖКТ. ОНЛ служит маркером системного воспаления, который можно рассчитать с помощью параметров простого клинического анализа крови, что доступно в повседневной клинической практике. Ценность ОНЛ обусловлена его неинвазивностью и низкой стоимостью. Анализ литературы показал его прогностическую и диагностическую ценность при определенных заболеваниях ЖКТ и печени: чем выше значение исследуемого показателя, тем хуже прогноз, однако нет единого мнения относительно градации ОНЛ, а уровни отсечения колеблются в различных исследованиях. Также большинство работ носит ретроспективный характер, в связи с чем необходимо проведение крупных проспективных исследований в этом направлении.

Ключевые слова: отношение нейтрофилов к лимфоцитам, маркер системного воспаления, желудочно-кишечный тракт, печень, заболевания

Для цитирования: Саркарова М.Р., Маевская М.В. Прогностическое и диагностическое значение показателя отношения нейтрофилов к лимфоцитам у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени. *Медицинский совет.* 2022;16(7):60–68. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-60-68>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prognostic and diagnostic value of the ratio of neutrophils to lymphocytes of patients with diseases of the gastrointestinal tract and liver

Medina R. Sarkarova , <https://orcid.org/0000-0001-7263-2881>, medsar88@mail.ru

Marina V. Maevskaya, <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>, mvmaevskaya@me.com

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The purpose of the review is to analyze the data of the latest scientific studies assessing the diagnostic and predictive value of the indicator of the ratio of neutrophils to lymphocytes (NLR) in patients with diseases of the gastrointestinal tract and liver. Patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) have the increased ratio of neutrophils to lymphocytes correlated with the severity of fibrosis and the activity of the disease, and also made it possible to differentiate patients with steatosis and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). NLR of patients with liver cirrhosis has shown its prognostic significance in the development of death, comparable to the MELD and Child – Pugh scales, and in some studies even surpassed them. Contradictory data have been obtained regarding its predictive value at risk of infectious complications in this category of patients. In patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), an increased value of NLR was associated with the activity of the disease. NLR serves as a predictor of death and a more severe course of acute pancreatitis. In patients with acute appendicitis, NLR has shown its diagnostic signifi-

cance in identifying its severe forms. NLR has also shown its prognostic value in the development of death among patients with gastrointestinal cancer. NLR serves as a marker of systemic inflammation, which can be calculated using the parameters of the simple clinical blood test, which is available in everyday clinical practice. The value of NLR is due to its non-invasiveness and low cost. The analysis of the literature showed its predictive and diagnostic value in certain diseases of the gastrointestinal tract and liver. The higher the indicator under study, the worse the prognosis of the disease and/or life of the patient. However, there is no consensus on the gradation of NLR and cut-off levels fluctuate in various studies, and their results are often contradictory. Also, most studies are retrospective, so it is necessary to conduct major prospective studies in this direction.

Keywords: ratio of neutrophils to lymphocytes, marker of systemic inflammation, gastrointestinal tract, liver, diseases

For citation: Sarkarova M.R., Maevskaya M.V. Prognostic and diagnostic value of the ratio of neutrophils to lymphocytes of patients with diseases of the gastrointestinal tract and liver. *Meditsinskiy Sovet* 2022;16(7):60–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-60-68>

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Количественные показатели лейкоцитов крови и лейкоцитарной формулы применяются в клинической практике и имеют значение в диагностике острых воспалительных заболеваний разной локализации и этиологии. В настоящее время предложен ряд показателей, позволяющих судить о выраженности воспалительных изменений в организме и эффективности проводимой терапии. Один из таких показателей – отношение нейтрофилов к лимфоцитам, маркер системного воспаления, для расчета которого нужно разделить абсолютное количество нейтрофилов на абсолютное количество лимфоцитов периферической крови. Анализ литературы последних лет показал прогностическую ценность ОНЛ у больных с онкологическими, сердечно-сосудистыми, аутоиммунными, инфекционными заболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких, болезнью Альцгеймера, рассеянным склерозом, шизофренией [1–8]. Также на сегодняшний день активно ведутся исследования ОНЛ как прогностического маркера при COVID-19 [9]. Интересны исследования данного показателя в гастроэнтерологии, в частности, изучалось его прогностическое и диагностическое значение у пациентов с заболеваниями печени, воспалительными заболеваниями кишечника, острым панкреатитом, острым аппендицитом, злокачественными новообразованиями ЖКТ.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой самостоятельное заболевание, характеризующееся накоплением жировых включений в 5 и более процентах гепатоцитов с возможной последующей воспалительной инфильтрацией ткани печени, образованием фокальных (очаговых) некрозов печеночных клеток и развитием соединительной ткани. Большая часть случаев НАЖБП ассоциирована с метаболическим синдромом. НАЖБП включает в себя три последовательные стадии: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит и цирроз печени. Биопсия печени служит на сегодняшний день «золотым стандартом» в диагностике формы и стадии НАЖБП, однако данное исследование инвазивно и сопряжено с развитием осложнений в ходе процедуры, в связи с чем ее проводят не во всех случаях [10]. В настоящее время

активно ведутся исследования показателя ОНЛ у пациентов с НАЖБП. Получены интересные результаты, наблюдалась достоверная корреляция между повышенным значением ОНЛ и стадией фиброза, а также степенью активности [11–14]. В работе Н. Yilmaz et al. показано, что ОНЛ дает возможность дифференцировать стеатоз от неалкогольного стеатогепатита, а также пациентов с НАСГ с прогрессирующим фиброзом от пациентов с фиброзом легкой и умеренной степени тяжести, что указывает на значительную ассоциацию ОНЛ со степенью гистологических изменений при НАСГ [12]. В другой работе был выведен уровень отсечения ОНЛ 1,9 для идентификации пациентов с НАСГ с чувствительностью и специфичностью 72 и 70% соответственно [13].

Повышение показателя ОНЛ у пациентов с НАСГ указывает на важность воспаления в развитии и прогрессировании НАЖБП. Это можно объяснить следующими причинами. Как известно, основным патогенетическим фактором НАЖБП служит инсулинорезистентность [10]. В исследовании Y. Kamari et al. установлена корреляция между уровнем ОНЛ и метаболическим синдромом, в патогенезе которого инсулинорезистентность играет ключевую роль [15]. Повышение ОНЛ также может быть обусловлено активацией медиаторов воспаления при НАСГ. Воспаление при НАСГ обусловлено инсулинорезистентностью, липотоксичностью метаболитов липидов, выработкой провоспалительных цитокинов и адипокинов висцеральной жировой ткани, синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) и окислительным стрессом. У пациентов с НАСГ повышены как сывороточные, так и печеночные значения ФНО- α , а они, в свою очередь, коррелируют с тяжестью гистологических изменений [14]. Аналогичным образом концентрация IL-6 в сыворотке крови коррелирует с прогрессированием воспаления и фиброза печени [16, 17]. Цитокины, продуцируемые гепатоцитами, играют ключевую роль в переходе стеатоза в стадию НАСГ, это подтверждают исследования, в которых продемонстрирована способность цитокинов приводить к гистологическим изменениям, характерным для НАСГ. Этому способствует хемотаксис нейтрофилов, апоптоз/некроз гепатоцитов, образование телец Мэллори и активация звездчатых клеток [16, 18]. В работе M. Yoneda et al. оценивался уровень пентраксина-3 у пациентов с НАЖБП, и авторы обнаружили его значительное повышение в случае НАСГ

по сравнению со стеатозом. Также была установлена корреляция между уровнем пентраксина-3 и стадией фиброза [18]. В исследовании H. Yilmaz et al. значение ОНЛ у пациентов с НАСГ коррелировало со стадией фиброза, его повышение служило предиктором выраженного фиброза ($F \geq 4$) [12]. Еще одной причиной повышения показателя ОНЛ может быть изменение профиля гормонов. Повышение активности фермента 11β -гидроксиesteroиддегидрогеназы 1-го типа (11β -HSD1) в печеночной и висцеральной жировой ткани играет определенную роль в патогенезе жировой дистрофии печени [19, 20]. При прогрессировании НАЖБП, увеличении воспалительных и дистрофических изменений наблюдается индукция экспрессии и активности 11β -HSD1 в печени [21]. 11β -HSD1 катализирует превращение физиологически неактивного кортизона в активный гормон кортизол. В связи с развитием относительной гиперкортизолемии развиваются лейкоцитоз и лимфопения [22]. В результате происходит повышение показателя ОНЛ.

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Цирроз печени (ЦП) по определению ВОЗ – это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов. Он является конечной стадией ряда хронических заболеваний печени. Основными этиологическими факторами ЦП в России являются алкоголь и гепатотропные вирусы гепатита В и С. Синдром системного воспалительного ответа и иммунодефицит ассоциированы с прогрессированием цирроза печени, появлением клинических осложнений, развитием острой печеночной недостаточности на фоне хронической, полиорганной недостаточности и летального исхода [23]. Существующие клинико-лабораторные прогностические модели, такие как шкалы Child – Pugh и MELD, не отражают иммунные нарушения и их потенциальное влияние на клиническое течение ЦП, в связи чем в научном сообществе начался поиск лабораторных маркеров, отражающих данные нарушения. ОНЛ – это один из них.

Согласно анализу литературы, большая часть исследований показателя ОНЛ у пациентов с циррозом печени посвящена оценке его прогностической значимости в развитии декомпенсации и летального исхода. Была доказана прогностическая ценность ОНЛ в определении краткосрочного, среднесрочного и долгосрочного прогноза пациентов с декомпенсированным ЦП и острой печеночной недостаточностью на фоне хронической [24–26]. В исследовании L. Lin et al. было показано, что повышение ОНЛ служит независимым фактором риска летального исхода у пациентов с декомпенсированным ЦП в течение 30 дней, при этом получены данные о положительной корреляции между значением ОНЛ и уровнем провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 [27]. В других исследованиях также было установлено, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам служит независимым фактором риска летального исхода у пациентов с острой печеночной недостаточностью на фоне хронической [28, 29]. Нами начаты

исследования этого показателя у больных с циррозом печени. Показано что уровень отношения нейтрофилов к лимфоцитам более 3,7 служит независимым фактором риска развития синдрома системного воспалительного ответа и летального исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени [30].

На сегодняшний день для отбора кандидатов на трансплантацию печени и регулирования очередности в листах ожидания успешно применяется шкала MELD, однако ее прогностическая ценность в определении летального исхода снижается при значении менее 20 [31, 32]. В ряде исследований прогностическая ценность ОНЛ была сопоставима со шкалой MELD, а в некоторых работах даже превосходила ее. В исследовании H. Zhang et al. изучалась роль отношения нейтрофилов к лимфоцитам как предиктора неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени вирусной HBV-этиологии [33]. В данной работе было показано, что высокий уровень отношения нейтрофилов к лимфоцитам на момент поступления в стационар служит дополнительным независимым фактором риска летального исхода пациентов с декомпенсированным циррозом печени HBV-этиологии наряду со шкалой MELD. Исследователи разделили всех пациентов на три группы в соответствии со значениями отношения нейтрофилов к лимфоцитам: группа А – $\leq 2,0$; группа В – 2–5; группа С – ≥ 5 . Согласно выбранному разделению получены разные показатели летального исхода в течение месяца: 4,9; 10,7; 22,6% соответственно. В работе M. Biyik et al. показано, что ОНЛ служит прогностическим маркером летального исхода у пациентов с ЦП независимо от шкалы Child – Pugh и MELD [34]. В исследовании A. Kalra et al. изучалась прогностическая ценность ОНЛ в развитии декомпенсации и летального исхода у пациентов с циррозом печени, имеющих низкий балл по шкале MELD. Было установлено, что значение ОНЛ ≥ 4 прогнозирует декомпенсацию и летальный исход независимо от стадии MELD и Child – Pugh [35]. В других исследованиях ОНЛ также стал предиктором смертности, независимым от баллов MELD у пациентов с циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой, а также у кандидатов в листе ожидания трансплантации печени [36–39].

Небольшое количество исследований посвящено изучению прогностической ценности ОНЛ в развитии риска бактериальных инфекций у пациентов с циррозом печени. В работе J.H. Kwon et al. изучалась прогностическая ценность С-реактивного белка (СРБ) и показателя ОНЛ в развитии бактериальных инфекций и летального исхода у пациентов с циррозом печени. Авторы пришли к выводу, что ОНЛ лучше предсказывал летальный исход, особенно у пациентов с классом С по Child – Pugh, а СРБ был более информативным маркером инфекции [40]. В другом исследовании было установлено, что значение ОНЛ более 4,3 повышало риск развития бактериальных инфекций у пациентов с декомпенсированным циррозом печени [41].

Синдром системного воспалительного ответа достаточно часто встречается у пациентов с осложненным циррозом печени, и все чаще признается, что он играет важную

роль в его развитии и прогрессировании. Высокое значение ОНЛ отражает системное воспаление, сложный патофизиологический процесс, который лежит в основе прогрессирования цирроза [42, 43]. Его причиной может быть очаг инфекции или т. н. «стерильное воспаление», обусловленное прогрессирующим повреждением паренхимы печени с образованием молекулярных структур, ассоциированных с повреждением гепатоцитов – DAMPs (damage-associated molecular patterns) [44]. У пациентов с ЦП чаще встречается инфекция бактериальной природы, а ее ведущими источниками служат дыхательные пути, мочеполовой тракт и бактериальная транслокация из кишечника [43]. Это характеризуется увеличением уровня нейтрофилов в крови, что является отражением провоспалительной фазы системного воспалительного ответа [44]. Вследствие ассоциированного с ЦП иммунодефицита происходит снижение числа лимфоцитов, что, как полагают, связано с атрофией тимуса, их секвестрацией селезенкой, снижением периферической пролиферации лимфоцитов и бактериальной транслокацией [45]. Кроме того, как правило, у всех пациентов с терминальной стадией заболевания печени наблюдаются признаки трофологической недостаточности с лимфопенией как одним из критериев этого состояния. Также у пациентов с циррозом печени значительный вклад в развитие системного воспаления вносит синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке вследствие повышенной проницаемости кишечной стенки, что приводит к бактериальной транслокации патогенассоциированных молекул (PAMPs – pathogen-associated molecular patterns) липополисахаридов, протеогликанов, ДНК и т. п. в региональные лимфатические узлы и портальный кровоток. В ответ на это происходит активация лейкоцитов, продукции провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, 17, 18, ИФ- γ и др.) и снижение уровня противовоспалительных цитокинов (ТФР- β и др.) [46–49]. По мере прогрессирования ЦП происходит функциональное истощение иннатного и адаптивного звеньев иммунитета с развитием иммунной толерантности к эндотоксинам, что приводит к формированию иммунодефицита, характеризующегося повышением уровня провоспалительных цитокинов и снижением функциональной активности лейкоцитов [30, 47, 50–52]. Таким образом, отношение нейтрофилов к лимфоцитам служит хорошим индикатором системного воспаления и фактором риска прогрессирования и неблагоприятного исхода заболевания у пациентов с циррозом печени.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) относятся к группе хронических воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) со сложной этиологией, включающей генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, кишечную микрофлору и различные факторы окружающей среды. Наиболее широко признанными лабораторными маркерами воспаления для определения степени активности болезни Крона и язвенного колита служат СРБ, скорость оседания эритро-

цитов (СОЭ), общее количество лейкоцитов, а также фекальный лактоферрин и кальпротектин. Однако они имеют ограниченную чувствительность и специфичность, высокую стоимость и малую доступность для лабораторий большинства больниц, поэтому поиск простых и доступных лабораторных маркеров, отражающих степень воспалительных изменений в организме у пациентов с БК и ЯК, вызвал интерес в научном сообществе. ОНЛ – один из таких показателей, отражающих воспалительные (нейтрофилы) и регуляторные компоненты (лимфоциты) иммунной системы у больных с ВЗК. Анализ литературы свидетельствует о том, что данный показатель изучался для определения степени активности и прогноза у пациентов с БК и ЯК. В частности, в работе G. Acarturk et al. установлена диагностическая ценность ОНЛ в определении активности заболевания у пациентов с БК, среднее значение ОНЛ у пациентов с активным течением БК составило 5,25 [53]. В другом ретроспективном исследовании авторы не обнаружили взаимосвязи между высоким значением ОНЛ и активностью заболевания у пациентов с БК [54]. В исследовании W.M. Kang et al. изучалось прогностическое значение ОНЛ в оценке риска развития послеоперационных осложнений при БК и было установлено, что при ОНЛ $\geq 4,1$ риск послеоперационных осложнений увеличивается в 2,8 раза [55]. В работе S. Argeny et al. не было выявлено корреляции между значением ОНЛ и развитием послеоперационных осложнений, однако ОНЛ показало значительную корреляцию со специфическими фенотипами заболевания. Более высокое значение ОНЛ было обнаружено у пациентов с наличием абсцессов (5,36 против 4,28; $p = 0,0254$), воспалительными массами (5,23 против 4,08; $p = 0,0294$) или злокачественными новообразованиями в резецированном образце (9,06 против 4,35; $p = 0,0231$) [56]. Результаты исследований в отношении активности заболеваний и риска развития послеоперационных осложнений у пациентов с БК, представленные выше, противоречивы, а также большинство исследований носит ретроспективный характер, в связи с чем необходимо проведение крупных проспективных клинических исследований в этом направлении. Немногочисленные исследования посвящены изучению показателя ОНЛ в определении активности заболевания у пациентов с язвенным колитом. Среднее значение ОНЛ у пациентов с активным ЯК варьировало между 2,59 и 3,22. Установлено, что значения отсечения ОНЛ между 2,16 и 2,47 наилучшим образом отличают активное заболевание от неактивного [57–59]. В других исследованиях сообщается, что ОНЛ может быть использовано в качестве прогностического показателя тяжести ЯК [60, 61].

На сегодняшний день основной механизм связи ОНЛ с клиническим течением ЯК и БК остается недостаточно изученным. ОНЛ представляет собой баланс между системной воспалительной реакцией и иммунным ответом. Роль нейтрофилов в патологии БК и ЯК также остается неясной. Нарушение функции нейтрофилов может привести к ограничению бактериального клиренса и поддерживать хроническую воспалительную реакцию. Накопление нейтрофилов в эпителиальных криптах и в просвете кишечника

напрямую коррелирует с клинической активностью заболевания и повреждением эпителия [62]. Функция лимфоцитов у пациентов с БК и ЯК нарушена как на периферическом, так и на местном (слизистом) уровне [63]. Воспаление, как следствие ВЗК, применение иммуносупрессивных препаратов и тяжелая недостаточность питания приводят к увеличению количества нейтрофилов и снижению количества лимфоцитов у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом. Таким образом, ОНЛ может отражать тяжесть заболевания. Более выраженное системное воспаление приводит к ухудшению состояния питания и повышенному риску послеоперационных осложнений.

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ

Острый панкреатит (ОП) – это первоначально асептическое воспаление поджелудочной железы, при котором возможно поражение окружающих тканей и отдаленных органов и систем. У 80–90% больных ОП протекает как самоограничивающееся заболевание, не требующее какого-либо специфического лечения, однако в 10–20% случаев оно приобретает тяжелую форму с местными или системными осложнениями. Существующие прогностические шкалы ОП (APACHE II, Ranson, BISAP, Glasgow-Imrie) требуют много времени и сложны в применении у пациентов вне отделений интенсивной терапии, поскольку они включают много переменных величин и непригодны для оценки состояния пациентов в момент поступления или вскоре после этого [64]. Сывороточные маркеры, такие как СРБ, прокальцитонин, интерлейкин-6 и интерлейкин-8, также применяются для оценки тяжести и прогноза больных с ОП, но они дороги, малодоступны и не могут адекватно предсказать прогноз или тяжесть процесса [65]. В связи с этим ведутся исследования по поиску более простых и доступных в повседневной клинической практике маркеров, одним из которых служит ОНЛ. Связь между летальным исходом и величиной ОНЛ при остром панкреатите была отмечена в нескольких исследованиях. В работе B. Gulen et al. выявлена достоверная корреляция между высоким значением ОНЛ и смертностью больных с ОП [66]. В другом исследовании продемонстрировано, что повышенное ОНЛ ассоциировано с возникновением стойкой органной недостаточности, длительностью пребывания в ОРИТ более 7 дней и увеличением риска смерти [67]. Также изучалась прогностическая ценность ОНЛ в определении тяжести ОП и развитии системных осложнений. В исследовании K. okulu et al. было установлено, что значение ОНЛ было значительно выше (уровень отсечения > 7,13) в группах тяжелого течения острого панкреатита, чем в группах его легкого течения, как по шкале Рансона, так и по пересмотренной классификации Атланты. Значение ОНЛ было выше при панкреатите с системными осложнениями, чем без них. Однако данное исследование имело ряд ограничений. Во-первых, небольшой объем выборки (100 пациентов), во-вторых, отсутствие больных с панкреатитом алкогольной этиологии, выборка включала билиарный панкреатит (61%) и панкреатит иной этиологии.

В-третьих, небольшое число случаев тяжелого течения острого панкреатита и низкий уровень смертности [68]. В исследовании T.J. Jeon et al., проведенном в Южной Корее, было обнаружено, что ОНЛ при поступлении и на 2-й день было значительно выше в группе умеренного и тяжелого острого панкреатита в соответствии с пересмотренной классификацией Атланты, чем в группе его легкого течения [69]. В ROC-анализе того же исследования, проведенного для прогнозирования прогрессирования органной недостаточности, значение отсечения для ОНЛ при поступлении было рассчитано как 5,03. Этиология острого панкреатита включала алкоголь у 51% пациентов и камни в желчном пузыре у 27,8%. Результаты исследований, проведенных в Южной Корее, а также турецкими коллегами были параллельны, несмотря на различия в этиологии острого панкреатита [68, 69].

Повышение значения ОНЛ при остром панкреатите, согласно анализу литературы, можно интерпретировать следующим образом: нейтрофилы провоцируют каскады воспалительных цитокинов (интерлейкин ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО), протеолитические ферменты (миелопероксидаза, эластаза, коллагеназа и β -глюкуронидаза), свободные радикалы кислорода и стимулируют воспаление и разрушение тканей [70]. Данные медиаторы воспаления оказывают важное влияние на системную воспалительную реакцию во время острого панкреатита [71]. Увеличение количества нейтрофилов указывает на развитие синдрома системного воспалительного ответа (СИРС) и синдрома полиорганной недостаточности, которые служат индикаторами тяжелого течения острого панкреатита [66]. Нейтрофилы провоцируют воспалительный каскад и СИРС при остром панкреатите, приводя к снижению количества лимфоцитов при тяжелом сепсисе, а это связано с плохим прогнозом [65, 72–74]. СИРС, полиорганная недостаточность и тяжелый сепсис являются системными осложнениями острого панкреатита. Исследования также показали, что существует связь между низким количеством периферических лимфоцитов и тяжестью острого панкреатита [75, 76].

ОСТРЫЙ АППЕНДИЦИТ

Острый аппендицит – острое воспаление червеобразного отростка слепой кишки. Различают катаральный, флегмонозный и гангренозный аппендицит. Данная классификация острого аппендицита отражает степень выраженности воспалительных изменений. Так как ОНЛ отражает воспалительные изменения в организме, авторы нижепредставленных исследований попытались оценить его прогностическую и диагностическую роль в выявлении, определении формы и тяжести острого аппендицита.

В исследовании D.A. Goodman et al., проведенном почти 20 лет назад, впервые упоминается о показателе ОНЛ у пациентов с острым аппендицитом. Было установлено, что у пациентов с гистологически доказанным аппендицитом значение ОНЛ было выше 3,5. Авторы также пришли к выводу, что ОНЛ имеет лучшую диагностическую ценность в выявлении острого аппендицита по сравнению

с общим количеством лейкоцитов [77]. В другом крупном ретроспективном исследовании ОНЛ показало большую диагностическую ценность у пациентов с острым аппендицитом, чем общее количество лейкоцитов и СРБ [78]. Ряд исследований показал прогностическую значимость ОНЛ в определении тяжести острого аппендицита [79–81]. В работе M. Ishizuka et al. выявлена достоверная корреляция между высоким значением ОНЛ (≥ 8) и гангренозным аппендицитом у пациентов, перенесших аппендэктомия [79]. В другом исследовании также показано, что пациенты с гистологически подтвержденным диагнозом аппендицита имели более высокие значения ОНЛ, чем пациенты с нормальными результатами гистологии. В том же исследовании у пациентов с осложненным течением острого аппендицита (перфоративный или гангренозный аппендицит) значение ОНЛ было выше, чем у пациентов с неосложненным течением [80].

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЖКТ

Было проведено большое количество исследований в онкологии, подтвердивших прогностическую ценность ОНЛ в выживаемости у данной категории больных. Ряд исследований продемонстрировал связь между ОНЛ, прогрессированием опухоли и, как следствие, выживаемостью у пациентов при раке желудочно-кишечного тракта. В частности, согласно результатам крупного метаанализа (45 905 пациентов), проведенного с целью определения прогностической ценности ОНЛ при раке желудочно-кишечного тракта (холангиокарцинома, колоректальная карцинома, карцинома пищевода, рак желудка, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, гепатоцеллюлярная карцинома и рак поджелудочной железы), было установлено, что ОНЛ, превышающее значение 3,0, указывает на снижение общей выживаемости независимо от этнической принадлежности пациентов и стадии рака [82]. В другом метаанализе, изучающем прогностическое значение ОНЛ в выживаемости больных с солидными опухолями, медиана отсечения ОНЛ была ниже, чем в предыдущем исследовании, и составила 4 [83]. В работе I. Noga et al. оценивалось прогностическое значение ОНЛ в развитии регионарных и отдаленных метастазов и рецидива заболевания при злокачественных опухолях желудочно-кишечного тракта (пищевода, желудка, поджелудочной железы, желчных путей, прямой кишки). Было установлено, что среднее значение ОНЛ было выше у пациентов с регионарными ($5,95 \pm 3,69$), и отдаленными ($6,51 \pm 6,57$) метастазами по сравнению с пациентами без метастазов ($2,22 \pm 1,41$). В свою очередь, у пациентов с регионарными и отдаленными метастазами различия в значениях ОНЛ были минимальными. Уровень ОНЛ более 2,25 служит значимым предиктором развития регионарных или отдаленных метастазов и рецидива заболевания при злокачественных опухолях желудочно-кишечного тракта [84].

Повышение ОНЛ в прогнозировании рака можно интерпретировать следующим образом. Иммунная система и воспалительная реакция играют ключевую роль на различных стадиях процесса канцерогенеза, включая инициа-

цию, инвазию, прорастание и метастазирование [85, 86]. В настоящее время не вызывает сомнений, что нейтрофилы играют важную роль как в торможении роста опухоли, так и в инициации, прогрессировании и метастазировании раковых клеток. Известно, что нейтрофилы первыми мигрируют в опухоль уже на ранних стадиях болезни и становятся активными компонентами стромы. Их принято обозначать как опухоль-ассоциированные нейтрофилы (TAN) и разделять на два типа. Первый тип – это клетки со зрелым фенотипом, обладающие противоопухолевой, иммуностимулирующей активностью, они тормозят рост опухоли. Второй тип – это клетки с незрелым фенотипом, обладающие проканцерогенной, иммуносупрессорной активностью, они стимулируют опухолевую прогрессию. Установлено, что TAN при раке имеют определенный фенотип $CD15^{hi}CD66b^{+}CD11b^{+}$ – классические TAN. Однако в процессе опухолевой прогрессии такие нейтрофилы могут менять свои свойства и фенотип [87]. На ранней стадии развития опухоли (узел < 3 см) в инфильтрате выявляются TAN с противоопухолевой активностью, по-видимому, сдерживающие рост опухоли. На поздних стадиях заболевания (узел более 5–7 см) опухоль инфильтрируется нейтрофилами, в основном с проканцерогенным, супрессорным фенотипом [88]. В свою очередь, раковые клетки играют важную роль в стимуляции высвобождения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), который может увеличить периферическое количество нейтрофилов. С другой стороны, нейтрофилы играют важную роль в инвазии и метастазировании раковых клеток, высвобождая определенные факторы роста, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и другие протеазы, ферменты матриксной металлопротеиназы и эластазы. В последние годы появились данные о том, что нейтрофилы могут оказывать как активирующее (хелперное), так и ингибирующее (супрессорное) влияние на разные субпопуляции иммунокомпетентных клеток (макрофаги, дендритные клетки, T- и B-лимфоциты [89]). Напротив, лимфоциты играют ключевую роль в обеспечении противоопухолевого иммунитета, индуцируя цитотоксическую гибель клеток и препятствуя пролиферации и миграции опухолевых клеток, объясняя связь между низким количеством лимфоцитов и плохим исходом при раке [85]. Повышенное значение показателя ОНЛ является следствием низкого количества лимфоцитов, которые, как известно, обладают подавляющими эффектами на опухоль, и/или высокого количества нейтрофилов, которые могут способствовать метастазированию опухоли, вызывая ангиогенез [90–92]. Высокое значение ОНЛ отражает усиленную воспалительную реакцию, которая, в свою очередь, коррелирует со снижением специфического для опухоли иммунитета. Таким образом, ОНЛ может быть фактором, отражающим баланс между опухолевым свойством нейтрофилов и противоопухолевым иммунным ответом лимфоцитов. Высокий уровень ОНЛ может привести к подозрению на прогрессирующую или агрессивную опухоль с наличием системного воспаления, которое позволяет нам определить прогноз жизни у онкологических больных, что подтверждает ряд клинических исследований, описанных выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОНЛ служит маркером системного воспаления, рассчитывается по параметрам клинического анализа крови путем деления абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное количество лимфоцитов периферической крови, может использоваться в повседневной клинической практике. Ценность ОНЛ обусловлена его легкой доступностью и неинвазивностью. Вкпе с другими прогностическими параметрами ОНЛ может улучшить диагностику. Анализ литературы показал его прогностическую и диагностическую ценность при опреде-

ленных заболеваниях ЖКТ и печени: чем выше исследуемый показатель, тем хуже прогноз заболевания и/или жизни пациента. Однако нет единого мнения относительно грации ОНЛ, уровни отсечения колеблются в различных исследованиях, а их результаты нередко противоречивы. Также большинство исследований носит ретроспективный характер, в связи с чем необходимо проведение крупных проспективных исследований в этом направлении.



Поступила / Received 20.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 23.03.2022
Принята в печать / Accepted 25.03.2022

Список литературы / References

- Cupp M., Cariolou M., Tzoulaki I., Aune D., Evangelou E., Berlanga-Taylor A.J. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Med.* 2020;18(1):360. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01817-1>.
- Afari M.E., Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(5):573–577. <https://doi.org/10.1586/14779072.2016.1154788>.
- 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. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11398-4>.
- Russell C.D., Parajuli A., Gale H.J., Bulteel N.S., Schuetz P., de Jager C.P.C. et al. The utility of peripheral blood leukocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2019;78(5):339–348. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.02.006>.
- Pascual-González Y., López-Sánchez M., Dorca J., Santos S. Defining the role of Neutrophil-to-lymphocyte ratio in COPD: a systematic literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3651–3662. <https://doi.org/10.2147/COPD.S178068>.
- Kuyumcu M.E., Yesil Y., Oztürk Z.A., Kizilarslanoglu C., Etlül S., Halil M., Arioğul S. The evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;34(2):69–74. <https://doi.org/10.1159/000341583>.
- D'Amico E., Zanghi A., Romano A., Scianra M., Palumbo G.A.M., Patti F. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio is Related to Disease Activity in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Cells.* 2019;8(10):1114. <https://doi.org/10.3390/cells8101114>.
- Steiner J., Frodl T., Schiltz K., Dobrowolny H., Jacobs R., Fernandes B.S. et al. Innate Immune Cells and C-Reactive Protein in Acute First-Episode Psychosis and Schizophrenia: Relationship to Psychopathology and Treatment. *Schizophr Bull.* 2020;46(2):363–373. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz068>.
- Moutchia J., Pokharel P., Kerri A., McGaw K., Uchai S., Nji M., Goodman M. Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2020;15(10):e0239802. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239802>.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Шупелькова Ю.О., Буеверов А.О., Драпкина О.М., Морозова М.А. *Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени.* М.; 2012. 32 с.
- Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Shupelkova Yu.O., Buyeverov A.O., Drapkina O.M., Morozova M.A. *Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease.* Moscow; 2012. 32 p (In Russ.)
- Peng Y., Li Y., He Y., Wei Q., Xie Q., Zhang L. et al. The role of neutrophil to lymphocyte ratio for the assessment of liver fibrosis and cirrhosis: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(5):503–513. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1463158>.
- Yilmaz H., Yalcin K.S., Namuslu M., Celik H.T., Sozen M., Inan O. et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Could Be Better Predictor than C-reactive Protein (CRP) for Liver Fibrosis in Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Ann Clin Lab Sci.* 2015;45(3):278–286. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26116591>.
- Alkhoury N., Morris-Stiff G., Campbell C., Lopez R., Tamimi T.A., Yerian L. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: a new marker for predicting steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2012;32(2):297–302. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02639.x>.
- Wu L., Gao X., Guo Q., Li J., Yao J., Yan K. et al. The role of neutrophils in innate immunity-driven nonalcoholic steatohepatitis: lessons learned and future promise. *Hepatol Int.* 2020;14(5):652–666. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10081-7>.
- Kamari Y., Shaish A., Vax E., Shemesh S., Kandel-Kfir M., Arbel Y. et al. Lack of interleukin-1 α or interleukin-1 β inhibits transformation of steatosis to steatohepatitis and liver fibrosis in hypercholesterolemic mice. *J Hepatol.* 2011;55(5):1086–1094. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.01.048>.
- Fujii H., Kawada N. Inflammation and fibrogenesis in steatohepatitis. *J Gastroenterol.* 2012;47(3):215–225. <https://doi.org/10.1007/s00535-012-0527-x>.
- Tarantino G., Conca P., Pasanisi F., Ariello M., Mastrolia M., Arena A. et al. Could inflammatory markers help diagnose nonalcoholic steatohepatitis? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(5):504–511. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283229b40>.
- Yoneda M., Uchiyama T., Kato S., Endo H., Fujita K., Yoneda K. et al. Plasma Pentraxin3 is a novel marker for nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *BMC Gastroenterol.* 2008;8:53. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-8-53>.
- Paterson J.M., Morton N.M., Fievet C., Kenyon C.J., Holmes M.C., Staels B. et al. Metabolic syndrome without obesity: Hepatic overexpression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(18):7088–7093. <https://doi.org/10.1073/pnas.0305524101>.
- Candia R., Riquelme A., Baudrand R., Carvajal C.A., Morales M., Solís N. et al. Overexpression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in visceral adipose tissue and portal hypercortisolism in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2012;32(3):392–399. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02685.x>.
- Ahmed A., Rabbitt E., Brady T., Brown C., Guest P., Bujalska J.J. et al. A switch in hepatic cortisol metabolism across the spectrum of non alcoholic fatty liver disease. *PLoS ONE.* 2012;7(2):e29531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029531>.
- Kumar, Abbas, Abui K. Fausto. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease.* 7th ed. New York; 2005.
- Jalan R., Gines P., Olson J.C., Mookerjee R.P., Moreau R., Garcia-Tsao G. et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol.* 2012;57(6):1336–1348. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.06.026>.
- Liu H., Zhang H., Wan G., Sang Y., Chang Y., Wang X., Zeng H. Neutrophil-lymphocyte ratio: a novel predictor for short-term prognosis in acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *J Viral Hepat.* 2014;21(7):499–507. <https://doi.org/10.1111/jvh.12160>.
- Fan Z., EnQiang C., Yao D.L., LiBo Y., Hong L., Lang B. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts short term mortality in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure treated with an artificial liver support system. *PLoS ONE.* 2017;12(4):e0175332. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175332>.
- Cai J., Wang K., Han T., Jiang H. Evaluation of prognostic values of inflammation-based makers in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(46):e13324. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013324>.
- Lin L., Yang F., Wang Y., Su S., Su Z., Jiang X. et al. Prognostic nomogram incorporating neutrophil-to-lymphocyte ratio for early mortality in decompensated liver cirrhosis. *Int Immunopharmacol.* 2018;56(3):58–64. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.01.007>.
- Cai Y.J., Dong J.J., Dong J.Z., Chen Y., Lin Z., Song M. et al. A nomogram for predicting prognostic value of inflammatory response biomarkers in decompensated cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(11):1413–1426. <https://doi.org/10.1111/apt.14046>.
- Chen L., Lou Y., Chen Y., Yang J. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with acute-on-chronic liver failure. *Int J Clin Pract.* 2014;68(8):1034–1040. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12408>.
- Луньков В.Д., Маевская М.В., Цветаева Е.К., Мендес А.Г., Жаркова М.С., Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсирован-

- ным циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;(1):47–61. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61>.
- Lunkov V.D., Maevskaya M.V., Tsvetaeva E.K., Mendez A.G., Zharkova M.S., Tkachenko P.E., Ivashkin V.T. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Adverse Outcome in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;(1):47–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61>.
31. Wedd J., Bambha K.M., Stotts M., Laskey H., Colmenero J., Gralla J., Biggins S.W. Stage of cirrhosis predicts the risk of liver-related death in patients with low Model for End-Stage Liver Disease scores and cirrhosis awaiting liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20(10):1193–1201. <https://doi.org/10.1002/lt.23929>.
32. Biggins S.W., Bambha K. MELD-based liver allocation: who is underserved? *Semin Liver Dis.* 2006;26(3):211–220. <https://doi.org/10.1055/s-2006-947291>.
33. Zhang H., Sun Q., Mao W., Fan J., Ye B. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Early Mortality in Patients with HBV-Related Decompensated Cirrhosis. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:4394650. <https://doi.org/10.1155/2016/4394650>.
34. Biyik M., Ucar R., Solak Y., Gungor G., Polat I., Gaipov A. et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(4):435–441. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32835c2af3>.
35. Kalra A., Wedd J.P., Bambha K.M., Gralla J., Golden-Mason L., Collins C. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with proinflammatory neutrophils and predicts death in low model for end-stage liver disease patients with cirrhosis. *Liver Transpl.* 2017;23(2):155–165. <https://doi.org/10.1002/lt.24702>.
36. Leithead J.A., Rajoriya N., Gunson B.K., Ferguson J.W. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Liver Int.* 2015;35(2):502–509. <https://doi.org/10.1111/liv.12688>.
37. Motomura T., Shirabe K., Mano Y., Muto J., Toshima T., Umemoto Y. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment. *J Hepatol.* 2013;58(1):58–64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.08.017>.
38. Xue T.C., Zhang L., Xie X.Y., Ge N.L., Li L.X., Zhang B.H. et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in primary liver cancer: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9:e96072. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096072>.
39. Zhang M., Zhang Y., Liu L., Prithweeraj M., Xu H., Wu R. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Albumin: New Serum Biomarkers to Predict the Prognosis of Male Alcoholic Cirrhosis Patients. *Biomed Res Int.* 2020;2020:7268459. <https://doi.org/10.1155/2020/7268459>.
40. Kwon J.H., Jang J.W., Kim Y.W., Lee S.W., Nam S.W., Jaegal D. et al. The usefulness of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting the outcome in hospitalized patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:146. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0378-z>.
41. Cai Y.J., Dong J.J., Dong J.Z., Yang N.B., Song M., Wang Y.Q. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts hospital-acquired bacterial infections in decompensated cirrhosis. *Clin Chim Acta.* 2017;469:201–207. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.04.011>.
42. Thabut D., Massard J., Gangloff A., Carbonell N., Francoz C., Nguyen-Khac E. et al. Model for endstage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology.* 2007;46(6):1872–1882. <https://doi.org/10.1002/hep.21920>.
43. Cazzaniga M., Dionigi E., Gobbo G., Fioretti A., Monti V., Salerno F. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol.* 2009;51(3):475–482. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.017>.
44. Dirchwolf M., Ruf A.E. Role of systemic inflammation in cirrhosis: From pathogenesis to prognosis. *World J Hepatol.* 2015;7(16):1974–1981. <https://doi.org/10.4254/wjv.v7.i16.1974>.
45. Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.* 2014;61(6):1385–1396. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.010>.
46. Jalan R., Fernandez J., Wiest R., Schnabl B., Moreau R., Angeli P. et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference. *J Hepatol.* 2013;60(6):1310–1324. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.024>.
47. Jalan R., Gines P., Olson J.C., Mookerjee R.P., Moreau R., Garcia-Tsao G. et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol.* 2012;57(6):1336–1348. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.06.026>.
48. Bruns T., Zimmermann H.W., Stallmach A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2542–2554. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2542>.
49. Attar B.M., Moore C.M., George M., Ion-Nedelcu N., Turbay R., Zachariah A. et al. Procalcitonin, and cytokines document a dynamic inflammatory state in non-infected cirrhotic patients with ascites. *World J Gastroenterol.* 2014;20(9):2374–2382. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i9.2374>.
50. Sipeki N., Antal-Szalmas P., Lakatos P.L., Papp M. Immune dysfunction in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2564–2577. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2564>.
51. Tiegs G., Lohse A.W. Immune tolerance: what is unique about the liver. *J Autoimmun.* 2010;24(1):1–6. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.08.008>.
52. Wasmuth H.E., Kunz D., Yagmur E., Timmer-Stranghöner A., Vidacek D., Siewert E. et al. Patients with acute on chronic liver failure display “sepsis-like” immune paralysis. *J Hepatol.* 2005;42(2):195–201. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.10.019>.
53. Acarturk G., Acay A., Demir K., Ulu M.S., Ahsen A., Yuksel S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease – as a new predictor of disease severity. *Bratisl Lek Listy.* 2015;116(4):213–217. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25773946>.
54. Gao S.Q., Huang L.D., Dai R.J., Chen D.D., Hu W.J., Shan Y.F. Neutrophil-lymphocyte ratio: a controversial marker in predicting Crohn's disease severity. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(11):14779–14785. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26823804>.
55. Kang W.M., Zhu C.Z., Yang X.X., Yu J.C., Ma Z.Q., Ye X. et al. Application of the Onodera prognostic nutrition index and neutrophil-to-lymphocyte ratio in risk evaluation of postoperative complications in Crohn's disease. *Sci Rep.* 2017;7(1):8481. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09265-3>.
56. Argeny S., Stift A., Bergmann M., Mittlböck M., Maschke S., Yang Y. et al. Prognostic value of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in Crohn's disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2018;130(11–12):398–403. <https://doi.org/10.1007/s00508-018-1322-3>.
57. Posul E., Yilmaz B., Aktas G., Kurt M. Does neutrophil-to-lymphocyte ratio predict active ulcerative colitis? *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127(7–8):262–265. <https://doi.org/10.1007/s00508-014-0683-5>.
58. Celikbilek M., Dogan S., Ozbakir O., Zarsarsiz G., Küçük H., Gürsoy S. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal.* 2013;27(1):72–76. <https://doi.org/10.1002/jcla.21564>.
59. Demir A.K., Demirtas A., Kaya S.U., Tastan I., Butun I., Sagcan M. et al. The relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio and disease activity in patients with ulcerative colitis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015;31(11):585–590. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2015.10.001>.
60. Torun S., Tunc B.D., Suvak B., Yildiz H., Tas A., Sayilir A. et al. Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio in ulcerative colitis: a promising marker in predicting disease severity. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36(5):491–497. <https://doi.org/10.1016/j.cline.2012.06.004>.
61. Nishida Y., Hosomi S., Yamagami H., Yukawa T., Otani K., Nagami Y. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio for Predicting Loss of Response to Infliximab in Ulcerative Colitis. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0169845. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169845>.
62. Qin X. Etiology of inflammatory bowel disease: A unified hypothesis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(15):1708–1722. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i15.1708>.
63. Selby W.S., Janossy G., Bofill M., Jewell D.P. Intestinal lymphocyte subpopulations in inflammatory bowel disease: an analysis by immunohistological and cell isolation techniques. *Gut.* 1984;25(1):32–40. <https://doi.org/10.1136/gut.25.1.32>.
64. Pavlidis T.E., Pavlidis E.T., Sakantamis A.K. Advances in prognostic factors in acute pancreatitis: a mini-review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2010;9(5):482–486. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20943456>.
65. Suppiah A., Malde D., Arab T., Hamed M., Allgar V., Smith A.M., Morris-Stiff G. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in acute pancreatitis: identification of an optimal NLR. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(4):675–681. <https://doi.org/10.1007/s11605-012-2121-1>.
66. Gülen B., Sonmez E., Yaylacı S., Serinken M., Eken C., Dur A. et al. Effect of harmless acute pancreatitis score, red cell distribution width and neutrophil to lymphocyte ratio on the mortality of patients with nontraumatic acute pancreatitis at the emergency department. *World J Emerg Med.* 2015;6(1):29–33. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2015.01.005>.
67. Zhang Y., Wu W., Dong L., Yang C., Fan P., Wu H. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts persistent organ failure and in-hospital mortality in an Asian Chinese population of acute pancreatitis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(37):e4746. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004746>.
68. Kokulu K., Günaydin Y.K., Akılı N.B., Köylü R., Sert E.T., Köylü Ö., Cander B. Relationship between the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute pancreatitis and the severity and systemic complications of the disease. *Turk J Gastroenterol.* 2018;29(6):684–691. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17563>.
69. Jeon T.J., Park J.Y. Clinical significance of the neutrophil-lymphocyte ratio as an early predictive marker for adverse outcomes in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(21):3883–3889. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i21.3883>.
70. Felderbauer P., Muller C., Bulut K., Belyaev O., Schmitz F., Uhl W. et al. Pathophysiology and treatment of acute pancreatitis: new therapeutic targets—a ray of hope? *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005;97(6):342–350. https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto_274.x.
71. Wittel U.A., Rau B., Gansauge F., Gansauge S., Nussler A.K., Beger H.G., Poch B. Influence of PMN leukocyte-mediated pancreatic damage on the systemic immune response in severe acute pancreatitis in rats. *Dig Dis Sci.* 2004;49(7–8):1348–1357. <https://doi.org/10.1023/b:ddas.0000037833.16433.77>.
72. De Jager C.P., van Wijk P.T., Mathoera R.B., de Jongh-Leuvenink J., van der Poll T., Wever P.C. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict

- bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care*. 2010;14(5):R192. <https://doi.org/10.1186/cc9309>.
73. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5–14. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11723675>.
 74. Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, Guilloux V, Tribut O, Amiot L et al. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock*. 2002;18(6):487–494. <https://doi.org/10.1097/00024382-200212000-00001>.
 75. Pavlov P, Uchikov P, Murdzheva M, Tuleva S, Tsvetkova T. Main lymphocyte populations and their subpopulations in patients with acute pancreatitis studied in the course of disease. *Khirurgiia (Sofia)*. 2001;57(5–6):4–11. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12122758>.
 76. Pezzilli R, Billi P, Beltrandi E, Maldini M, Mancini R, Morselli Labate A.M., Miglioli M. Circulating lymphocyte subsets in human acute pancreatitis. *Pancreas*. 1995;11(1):95–100. <https://doi.org/10.1097/00006676-199507000-00010>.
 77. Goodman D.A., Goodman C.B., Monk J.S. Use of the neutrophil:lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am Surg*. 1995;61(3):257–259. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7887542>.
 78. Markar S.R., Karthikesalingam A., Falzon A., Kan Y. The diagnostic value of neutrophil: lymphocyte ratio in adults with suspected acute appendicitis. *Acta Chir Belg*. 2010;110:543–547. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21158332>.
 79. Ishizuka M., Shimizu T., Kubota K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio has a close association with gangrenous appendicitis in patients undergoing appendectomy. *Int Surg*. 2012;97(4):299–304. <https://doi.org/10.9738/CC1611>.
 80. Kahramanca Ş., Özgehan G., Şeker D., Gökçe E.I., Seker G., Tunç G. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2014;20(1):19–22. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2014.20688>.
 81. Kucuk A., Erol M.F., Senel S., Eroler E., Yumun H.A., Uslu A.U. et al. The role of neutrophil lymphocyte ratio to leverage the differential diagnosis of familial Mediterranean fever attack and acute appendicitis. *Korean J Intern Med*. 2016;31(2):386–391. <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.039>.
 82. Bowen R.C., Little N.A.B., Harmer J.R., Ma J., Mirabelli L.G., Roller K.D. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic indicator in gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(19):32171–32189. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16291>.
 83. Templeton A.J., McNamara M.G., Seruga B., Vera-Badillo F.E., Aneja P., Ocaña A. et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):dju124. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju124>.
 84. Nora I., Shridhar R., Huston J., Meredith K. The accuracy of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as a marker for gastrointestinal malignancies. *J Gastrointest Oncol*. 2018;9(5):972–978. <https://doi.org/10.21037/jgo.2018.08.05>.
 85. Kitamura T., Qian B.Z., Pollard J.W. Immune cell promotion of metastasis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(2):73–86. <https://doi.org/10.1038/nri3789>.
 86. Karki R., Man S.M., Kanneganti T.D. Inflammasomes and Cancer. *Cancer Immunol Res*. 2017;5(2):94–99. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-16-0269>.
 87. Fridlender Z.G., Albelda S.M. Tumor-associated neutrophils: friend or foe? *Carcinogenesis*. 2012;33(5):949–955. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs123>.
 88. Singhal S., Bhojnagarwala P.S., O'Brien S., Moon E.K., Garfall A.L., Rao A.S. et al. Origin and role of a subset of tumor-associated neutrophils with antigen-presenting cell features in early-stage human lung cancer. *Cancer Cell*. 2016;30(1):120–135. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.06.001>.
 89. Долгушин И.И. Нейтрофильные гранулоциты: новые лица старых знакомых. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;(1):30–37. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-30-37>.
 90. Dolgushin I.I. Neutrophil granulocytes: new faces of old acquaintances. *Bulleten' Sibirskoj Mediciny*. 2019;(1):30–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-30-37>.
 91. Nicolás-Ávila J.Á., Adrover J.M., Hidalgo A. Neutrophils in homeostasis, immunity, and cancer. *Immunity*. 2017;46(1):15–28. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.12.012>.
 92. Powell D.R., Huttenlocher A. Neu-trophils in the tumor microenvironment. *Trends Immunol*. 2016;37(1):41–52. <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.11.008>.
 93. Shaul M.E., Fridlender Z.G. Cancer related circulating and tumor-associated neutrophils – subtypes, sources and function. *FEBS J*. 2018;285(23):4316–4342. <https://doi.org/10.1111/febs.14524>.

Информация об авторах:

Маевская Марина Викторовна, д.м.н., профессор, консультант лечебно-диагностического отделения №3 Университетской клинической больницы №2, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1; mvmaevskaya@me.com

Саркарова Медина Рамидиновна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1; medsar88@mail.ru

Information about the authors:

Marina V. Maevskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Consultant of the Medical and Diagnostic Department No. 3 of the University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; mvmaevskaya@me.com

Medina R. Sarkarova, Postgraduate Student of Chair for Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology of the Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; medsar88@mail.ru