

Прогностическое значение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в развитии синдрома системного воспалительного ответа и летального исхода у пациентов с циррозом печени

М.Р. Саркарова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7263-2881>, medsar88@mail.ru

М.В. Маевская^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>, liver.orc@mail.ru

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

² Дагестанский государственный медицинский университет; 367000, Россия, Махачкала, ул. Площадь Ленина, д. 1

Резюме

Введение. Поиск маркеров, отражающих иммунные нарушения, и их вклад в прогрессирование цирроза печени (ЦП) является весьма актуальным.

Цель. Изучить возможность использования показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в качестве предиктора развития синдрома системного воспалительного ответа и летального исхода.

Материалы и методы. Для ретроспективного клинического исследования отобраны 225 историй болезней пациентов с ЦП в период с 2008 по 2018 г. Из них сформированы три группы: 1-я – пациенты с ЦП класса А по Чайлд – Пью (n = 24); 2-я – пациенты с ЦП класса В и С по Чайлд – Пью (n = 201) и 3-я – здоровые лица (n = 50). Проанализирована прогностическая ценность показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» (ОНЛ) в развитии синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и летального исхода у пациентов с ЦП.

Результаты. У пациентов с ЦП отмечались статистически значимо большие значения ОНЛ по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,001$). Показатель ОНЛ – независимый фактор риска и статистически значимый предиктор развития ССВО у пациентов с ЦП. Значение ОНЛ $> 3,59$ характеризовалось чувствительностью 0,38 [95% ДИ: 0,28; 0,48] и специфичностью 0,93 [95% ДИ: 0,87; 0,97]. ОНЛ служило статистически значимым предиктором развития летального исхода ($p < 0,001$). Значение ОНЛ $> 4,5$ характеризовалось чувствительностью 0,24 [95% ДИ: 0,15; 0,36] и специфичностью 0,97 [95% ДИ: 0,92; 0,99].

Выводы. Значение ОНЛ более 3,59 повышает риск развития ССВО у пациентов с ЦП, а значение ОНЛ более 4,5 – риск развития летального исхода.

Ключевые слова: системное воспаление, смертность, терминальная стадия хронических заболеваний печени, индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам, синдром системного воспалительного ответа, прогноз

Для цитирования: Саркарова МР, Маевская МВ. Прогностическое значение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в развитии синдрома системного воспалительного ответа и летального исхода у пациентов с циррозом печени. *Медицинский совет.* 2024;18(15):104–112. <https://doi.org/10.21518/ms2024-337>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in the development of systemic inflammatory response syndrome and death in patients with liver cirrhosis

Medina R. Sarkarova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7263-2881>, medsar88@mail.ru

Marina V. Maevskaya^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>, liver.orc@mail.ru

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

² Dagestan State Medical University; 1, Lenin Square St., Makhachkala, 367000, Russia

Abstract

Introduction. The search for markers reflecting immune disorders and their contribution to the progression of liver cirrhosis (LC) is very relevant.

Aim. To study the possibility of using the “neutrophil to lymphocyte ratio” indicator as a predictor of the development of systemic inflammatory response syndrome and death.

Materials and methods. For a retrospective clinical study, 225 case histories of patients with cirrhosis were selected from 2008 to 2018. Three groups were formed from them: group 1: patients with cirrhosis class A according to Child – Pugh (n = 24); group 2: patients with cirrhosis class B and C according to Child – Pugh (n = 201) and group 3: healthy individuals (n = 50). The prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) indicator in the development of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and death in patients with cirrhosis was analyzed.

Results. Patients with LC had statistically significantly higher values of NLR compared to healthy individuals ($p < 0.001$). The NLR indicator is an independent risk factor and a statistically significant predictor of the development of SIRS in patients with LC. A NLR value > 3.59 had a sensitivity of 0.38 [95% CI: 0.28; 0.48] and specificity 0.93 [95% CI: 0.87; 0.97]. NLR served as a statistically significant predictor of death ($p < 0.001$). A NLR value > 4.5 had a sensitivity of 0.24 [95% CI: 0.15; 0.36] and specificity 0.97 [95% CI: 0.92; 0.99].

Conclusion. An NLR value of more than 3.59 increases the risk of developing SIRS in patients with cirrhosis, and an NLR value of more than 4.5 increases the risk of death.

Keywords: systemic inflammation, mortality, end-stage chronic liver disease, index of ratio of neutrophils to lymphocytes, systemic inflammatory response syndrome, prognosis

For citation: Sarkarova MR, Maevskaya MV. Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in the development of systemic inflammatory response syndrome and death in patients with liver cirrhosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(15):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-337>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени (ЦП) и его осложнения играют важную роль в структуре смертности в России среди заболеваний органов пищеварения. Естественное течение ЦП характеризуется двумя стадиями: компенсированной и декомпенсированной. Продолжительность жизни пациентов с компенсированным ЦП в среднем составляет > 12 лет, после первого эпизода декомпенсации она резко ухудшается и составляет 1–4 года, а само заболевание характеризуется прогрессирующим течением с присоединением новых осложнений или отягощенным течением уже существующих [1]. Термин «иммунная дисфункция, ассоциированная с циррозом печени» включает в себя два основных патологических состояния: иммунодефицит, обусловленный нарушением ответной реакции на патогены на уровне как врожденного, так и приобретенного иммунитета, и системное воспаление как следствие постоянной и неадекватной стимуляции клеток иммунной системы [2]. Системное воспаление клинически реализуется через синдром системного воспалительного ответа, который имеет определенные диагностические критерии [3]. По мере прогрессирования ЦП его течение осложняется нарастанием ассоциированной с ним иммунной дисфункции, что делает больного более восприимчивым к бактериальной инфекции, а также способствует прогрессированию заболевания и развитию неблагоприятных исходов [3–5]. Современные клинко-прогностические шкалы, такие как Чайлд – Пью и MELD, не учитывают вклад иммунной дисфункции и связанных с ней инфекционных осложнений в клиническое течение ЦП и его исход. Простые и доступные прогностические модели оценки степени выраженности и стадии иммунной дисрегуляции были бы очень полезны в клинической практике. Одной из таких моделей может служить показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» – простой и доступный в повседневной клинической практике параметр, отражающий дисбаланс между различными звеньями иммунитета [6–8]. Данный показатель вычисляется путем деления абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное количество лимфоцитов периферической крови. Ранее в ряде исследований была продемонстрирована прогностическая ценность показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в развитии краткосрочной, среднесрочной

и долгосрочной летальности у пациентов с декомпенсированным ЦП [9–12]. В частности, в исследовании В. Лунькова и др. было установлено, что показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» является независимым фактором риска развития синдрома системного воспалительного ответа и летального исхода у пациентов с декомпенсированным ЦП [7]. В некоторых исследованиях доказана прогностическая ценность данного показателя в развитии летального исхода у пациентов, у которых развилась острая печеночная недостаточность на фоне хронической [13–17]. Нами изучена прогностическая ценность показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» как фактор риска развития синдрома системного воспалительного ответа в ассоциации с жизненным прогнозом у пациентов с ЦП.

Цель – оценить прогностическую значимость показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в развитии синдрома системного воспалительного ответа и внутригоспитальной летальности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из электронной базы данных отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко и архива гастроэнтерологического отделения Республиканской клинической больницы имени А.В. Вишневского г. Махачкалы отобрано и проанализировано 225 историй болезней пациентов с ЦП в период с 2008 по 2018 г. по следующим кодам МКБ: E83.0, E83.1, K70.2, K71.7, K72.1, K74.1, K74.2, K74.3, K74.4, K74.5, K74.6. Из них сформированы 3 группы: 1) пациенты с компенсированным ЦП класса А по Чайлд – Пью ($n = 24$); 2) пациенты с декомпенсированным ЦП классов В и С по Чайлд – Пью ($n = 201$). Также сформирована 3-я группа из 50 ($n = 50$) практически здоровых лиц для расчета среднего значения показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» у практически здоровых лиц. Диагноз ЦП всем пациентам был установлен на основании принятых в клинической практике критериев: признаки портальной гипертензии и печеночной недостаточности [18, 19]. Стадия и тяжесть ЦП оценивалась по шкале Чайлд – Пью: класс А – 5–6 баллов, класс В – 7–9 баллов, класс С – 10–15 баллов, а также по шкале MELD [18, 19]. Диагноз синдрома системного воспалительного ответа

был выставлен на основании не менее 2 критериев из следующих 4: температура тела $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$, ЧДД > 20 в минуту (или $\text{PCO}_2 < 32$ мм рт. ст.), ЧСС > 90 ударов в минуту и уровень лейкоцитов > 12 или < 4 тыс/мкл (или $> 10\%$ незрелых лейкоцитов) [20]. Диагноз таких клинических осложнений ЦП, как асцит, печеночная энцефалопатия, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (ВРВПЖ), инфекционные осложнения (инфекция дыхательных путей, мочевого пузыря, инфекция мягких тканей, спонтанный бактериальный перитонит), гидроторакс, желтуха, периферические отеки, тромбоз воротной вены, выставлен на основании общепринятых в клинической практике критериев [19, 21–26]. Показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» рассчитывался путем деления абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное количество лимфоцитов периферической крови. Летальный исход включал оценку госпитальной смертности (до 28 дней нахождения в стационаре). Проведен сравнительный анализ трех групп по полу, возрасту, уровню лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам», а у пациентов с ЦП – дополнительно по этиологии, тяжести ЦП, наличию осложнений. Проанализирована прогностическая ценность показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в развитии синдрома системного воспалительного ответа. Определен пороговый уровень показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам», определяющий риск развития синдрома системного воспалительного ответа. Изучено, служит ли показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» независимым фактором риска развития синдрома системного воспалительного ответа. Проанализирована прогностическая ценность показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в развитии летального исхода, а также определен пороговый уровень, прогнозирующий данный исход.

Статистическая обработка проводилась с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики для количественных переменных без выраженной асимметрии условных выборочных распределений представлены в виде среднего ($\pm$ стандартное отклонение) и медианы (1-й и 3-й выборочные квартили), для количественных переменных с выраженной асимметрией (абсолютное значение коэффициента асимметрии $> 1,96$) – в виде медианы (1-й и 3-й выборочные квартили). Описательные статистики для качественных переменных представлены в виде числа наблюдений (относительная частота). Для сравнения групп в отношении качественных переменных использовался точный тест Фишера (в т. ч. с поправкой Холма при множественных попарных сравнениях), при сравнении двух независимых групп в отношении количественных переменных использовался тест Манна – Уитни, при сравнении трех групп – тест Краскела – Уоллиса и тест Данна с поправкой Холма при проведении попарных *post-hoc* сравнений. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки статистической значимости и размера ассоциации (отношение шансов с соответствующим 95% ДИ)

показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» (после проведения $\log_2$ -трансформации) с бинарными исходами использовались логистические регрессионные модели. Кроме того, для оценки прогностических характеристик показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в отношении бинарных исходов вычислялись АУС, пороговое значение с использованием J-статистики Юдена и соответствующая данному значению чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов. Для отбора предикторов в многофакторную модель осуществлялся пошаговый отбор на основании информационного критерия Акаике (AIC). В качестве характеристик качества модели использовались псевдо- R^2 Найджелкерке и АУС (С-индекс). Для оценки оптимального порогового значения предсказанной вероятности использовалась J-статистика Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлена сравнительная характеристика включенных в исследование пациентов. Медианная оценка по шкале Чайлд – Пью среди пациентов с ЦП составила 10 (8–11) баллов (24 (10,7%) пациента имели цирроз печени класса А по Чайлд – Пью, 88 (39,1%) – класс В, 113 (50,2%) – класс С). Медианная оценка по MELD составила 15 (9,6–21) баллов среди всех пациентов, 8,6 (7,3–9,8) балла среди пациентов с компенсированным ЦП и 15,9 (11,1–21,2) балла среди пациентов с декомпенсированным ЦП ($p < 0,001$). Пациенты с ЦП имели статистически значимо более высокое значение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам», чем здоровые лица, – 3,3 (1,8–5,8; $p < 0,001$).

В табл. 2 представлены осложнения ЦП, которые наблюдались у включенных в исследование пациентов. В нашем исследовании к осложнениям ЦП отнесен синдром системного воспалительного ответа ввиду того, что, по данным литературы, он служит самостоятельным фактором риска краткосрочной летальности [7, 27–29]. Данный синдром наблюдался у 47 пациентов и статистически значимо чаще встречался при декомпенсированном ЦП ($p = 0,006$).

В своем исследовании мы оценили прогностическую значимость показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в развитии синдрома системного воспалительного ответа. Выявлена статистически значимая разница между медианным значением показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» у пациентов без синдрома системного воспалительного ответа и с синдромом системного воспалительного ответа: 2,75 (1,68–4,43) и 5,42 (4,03–9,19) соответственно (AUC = 0,73 [95% ДИ: 0,64; 0,82]). Установлено, что показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» служит статистически значимым предиктором развития синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с ЦП: увеличение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» статистически значимо сопровождалось увеличением риска развития данного осложнения почти в два раза (в среднем в 1,79; 95% ДИ: 1,37; 2,4; $p < 0,001$; рис. 1).

● **Таблица 1.** Сравнительная характеристика включенных в исследование пациентов с циррозом печени и здоровых лиц
 ● **Table 1.** Comparative characteristics of patients with liver cirrhosis and healthy individuals included in the study

Показатель	Группа 3 Здоровые лица (n = 50)	Пациенты с ЦП (n = 225)	Группа 1 Компенсированный ЦП (n = 24)	Группа 2 Декомпенсированный ЦП (n = 201)	Значимость, p
Возраст (лет), Ме (МКИ), Ме (IQR)	44,8 (±15,8) 45,5 (31,5–56,5)		50,7 (±11,2) 49,5 (39–60)	50,5 (±11,5) 51 (42–57)	0,036**
Пол, м/ж, n (%)	21 (42)/29 (58)		15(62,5)/9(37,5)	120 (59,7)/81 (40,3)	0,069*
Этиология цирроза:					
- HCV, n (%)		97 (43,1)	12 (50)	85 (42,3)	0,517*
- Алкоголь, n (%)		83 (36,9)	3 (12,5)	80 (39,8)	0,007*
- HBV, n (%)		63 (28)	8 (33,3)	55 (27,4)	0,631*
- HDV, n (%)		15 (6,7)	3 (12,5)	12 (6)	0,205*
- НАЖБП, n (%)		10 (4,4)	0 (0)	10 (5)	0,605*
ПБХ, n (%)		9 (4)	1 (4,2)	8 (4)	>0,999*
- АИГ, n (%)		4 (1,8)	0 (0)	4 (2)	>0,999*
- ПСХ, n (%)		2 (0,9)	0 (0)	2 (1)	>0,999*
- Болезнь Вильсона – Коновалова, n (%)		2 (0,9)	0 (0)	2 (1)	>0,999*
Чайлд – Пью – А, n (%)			24 (10,7)		
- В, n (%)				88 (39,1)	
- С, n (%)				113 (50,2)	
MELD, Ме (МКИ)		15 (9,6–21)	8,6 (7,3–9,8)	15,9 (11,1–21,2)	
Лейкоциты, тыс/мкл, Ме (МКИ)	6,01 (5,13–6,68)		3,3 (1,95–5,33)	4,65 (3,48–8,60)	0,003**
Нейтрофилы, абс., Ме (МКИ)	3,37 (2,53–4)		1,7 (0,95–3,08)	5,55 (2,63–42,2)	<0,001**
Лимфоциты, абс., Ме (МКИ)	2,1 (1,63–2,55)		1,15 (0,7–1,93)	1,4 (0,86–5,51)	0,002**
ОНЛ, Ме (МКИ)	1,58 (1,18–2,16)	3,3 (1,8–5,8)	1,54 (1,11–1,91)	3,52 (2,15–6,45)	<0,001**

Примечание. Ме – медиана; МКИ – межквартильный интервал; м – мужчины; ж – женщины; HCV – вирус гепатита С; HBV – вирус гепатита В; HDV – вирус гепатита D; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ПБХ – первичный билиарный холангит; АИГ – аутоиммунный гепатит; ПСХ – первичный склерозирующий холангит; абс. – абсолютное значение; ОНЛ – отношение нейтрофилов к лимфоцитам.

* р-значение, полученное с использованием точного теста Фишера. ** р-значение, полученное с использованием теста Краскела – Уоллиса.

Значение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» > 3,59 (оценка по J-статистике Юдена) характеризовалось низкой чувствительностью – 0,38 [95% ДИ: 0,28; 0,48], но при этом высокой специфичностью – 0,93 [95% ДИ: 0,87; 0,97] в отношении прогнозирования развития синдрома системного воспалительного ответа, прогностическая ценность положительного результата составила 0,81 (95% ДИ: 0,67; 0,91), прогностическая ценность отрицательного результата – 0,65 (95% ДИ: 0,57; 0,72).

Согласно результатам проведенного нами многофакторного анализа в определении факторов риска развития синдрома системного воспалительного ответа было установлено, что показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» являлся независимым фактором риска развития данного осложнения у пациентов с ЦП. В табл. 3 представлены коэффициенты в многофакторной прогностической модели, полученной при пошаговом отборе с исключением потенциальных предикторов синдрома системного воспалительного ответа на основании информационного критерия Акаике (AIC). Псевдо-R2 Найджелкерке модели составил: AUC (С-индекс) – 0,76 [95% ДИ: 0,69; 0,83] (рис. 2). На рис. 3 представлена

номограмма для оценки вероятности развития синдрома системного воспалительного ответа, построенная на основе полученной модели. При использовании в качестве порогового значения предсказанной вероятности 0,235 чувствительность модели составила 0,77 [95% ДИ: 0,62; 0,88], специфичность – 0,71 [95% ДИ: 0,64; 0,78], предсказательная ценность положительного результата – 0,41 [95% ДИ: 0,31; 0,52], предсказательная ценность отрицательного результата – 0,92 [95% ДИ: 0,86; 0,96], точность – 0,72 [95% ДИ: 0,66; 0,78].

Для оценки вероятности исхода необходимо для каждого предиктора определить соответствующий балл, затем суммировать баллы по всем предикторам и, опустив нормаль на соответствующие шкалы, оценить вероятность развития исхода (рис. 4). Пример использования: пациент без печеночной энцефалопатии (0 баллов), с асцитом (85 баллов), гепаторенальным синдромом (32 балла) и значением показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» (54 балла). Сумма: 0 + 85 + 32 + 54 = 171 балл, что соответствует значению линейного предиктора (натурального логарифма шансов события) – 0,25 и вероятности события – 0,44 (44%).

● **Таблица 2.** Осложнения цирроза печени у включенных в исследование пациентов

● **Table 2.** Complications of liver cirrhosis in patients included in the study

Осложнения цирроза	Пациенты с ЦП (n = 225)	Группа 1 Компенсированный ЦП (n = 24)	Группа 2 Декомпенсированный ЦП (n = 201)	Значимость, p
- Желтуха, n (%)	133 (59,1)	4 (16,7)	129 (64,2)	<0,001*
- Печеночная энцефалопатия	167 (74,2)	6 (25)	161 (80,1)	<0,001*
- Кровотечения из ВРВПиЖ	26 (11,6)	0 (0)	26 (12,9)	0,085**
- Асцит	183 (81,3)	7 (29,2)	176 (87,6)	<0,001*
- Отеки	153 (68)	7 (29,2)	146 (72,6)	<0,001*
- Гидроторакс	32 (14,2)	0 (0)	32 (15,9)	0,03**
- Гепаторенальный синдром (ГРС)	31 (13,8)	0 (0)	31 (15,4)	0,053**
ГРС по типу ОПП	7 (3,1)	0 (0)	7 (3,5)	>0,999*
ГРС 2-го типа	24 (10,7)	0 (0)	24 (11,9)	0,085**
- Бактериальная инфекция	33 (14,7)	1 (4,2)	32 (15,9)	0,217**
Инфекция дыхательных путей	10 (4,4)	0 (0)	10 (5)	0,605**
Мочевая инфекция	16 (7,1)	1 (4,2)	15 (7,5)	>0,999*
Инфекция мягких тканей	3 (1,3)	0 (0)	3 (1,5)	>0,999*
Спонтанный бактериальный перитонит	10 (4,4)	0 (0)	10 (5)	0,605**
- Тромбоз воротной вены	6 (2,7)	0 (0)	6 (3)	>0,999*
- Синдром системного воспалительного ответа (всего), n (%)	47 (20,9%)	0 (0%)	47 (23,4%)	0,006**

* Критерий χ^2 . ** p-значение, полученное с использованием точного теста Фишера.

● **Таблица 3.** Коэффициенты в полученной многофакторной прогностической модели

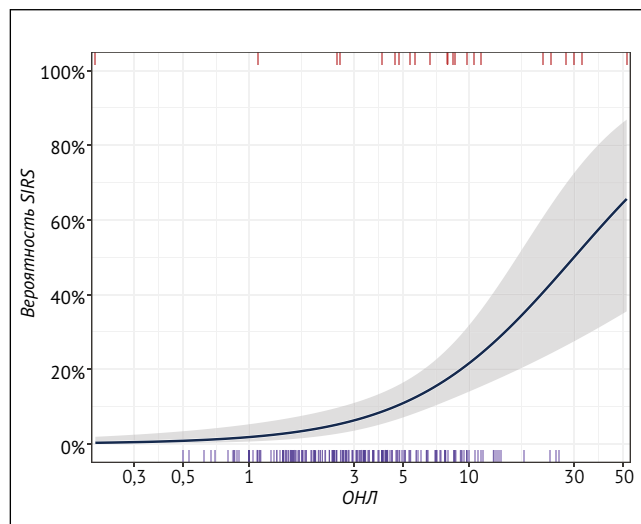
● **Table 3.** Coefficients in the observed multifactorial prognostic model

Предиктор	β (SE)	ОШ [95% ДИ]	p	VIF
Свободный член	-4,5 (1,1)	-	-	-
ПЭ	1,058 (0,568)	2,9 [1,04; 10,2]	0,063	1,03
Асцит	2,1 (1,04)	8,14 [1,62; 148]	0,044	1,02
ГРС	0,8 (0,47)	2,23 [0,87; 5,62]	0,089	1,05
ОНЛ	0,045 (0,026)	1,05 [0,99; 1,1]	0,084	1,08

Примечание. β – оценка регрессионного коэффициента; SE – стандартная ошибка оценки регрессионного коэффициента; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; p – p-значение; VIF – фактор инфляции дисперсии.

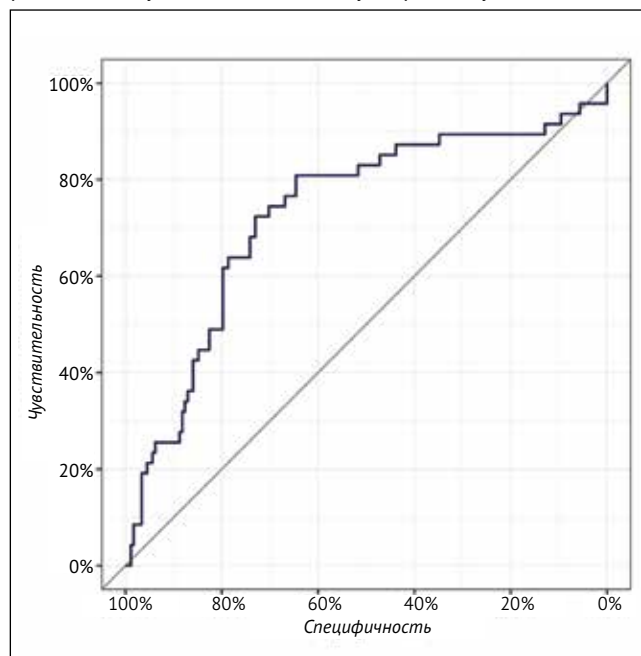
● **Рисунок 1.** Вероятность развития синдрома системного воспалительного ответа в зависимости от значения показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам»

● **Figure 1.** Likelihood of developing systemic inflammatory response syndrome according to the value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio



● **Рисунок 2.** ROC-кривая для показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в качестве предиктора синдрома системного воспалительного ответа

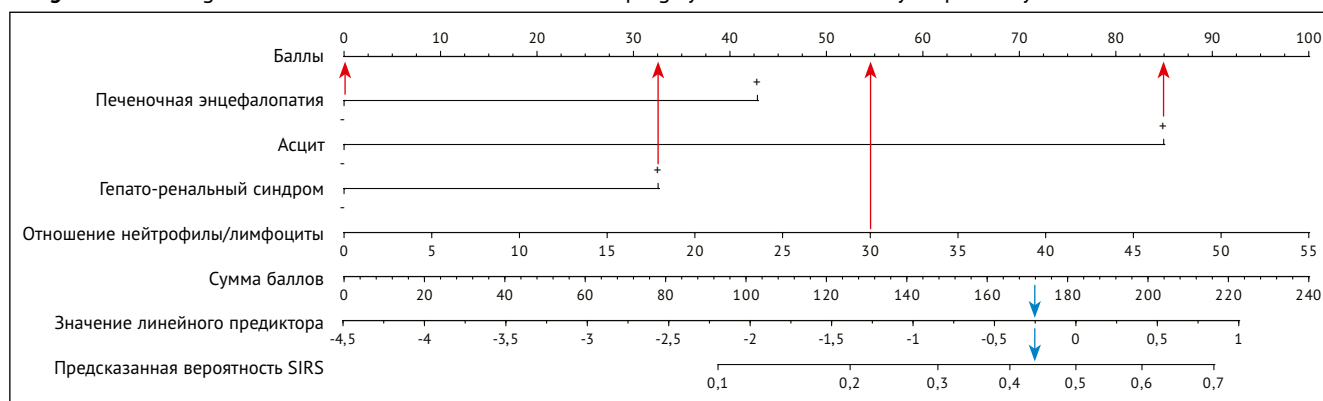
● **Figure 2.** ROC curve for neutrophil-to-lymphocyte ratios as a predictor of systemic inflammatory response syndrome



Нами была проведена оценка прогностической значимости показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в развитии летального исхода у пациентов с ЦП. Летальный исход был отмечен в 23 (11,4%) случаях только у пациентов с декомпенсированным ЦП.

Увеличение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в 2 раза было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов летального исхода почти в 2,5 раза (в среднем в 2,3 раза, 95% ДИ: 1,6; 3,4;

● **Рисунок 3.** Номограмма для оценки вероятности развития синдрома системного воспалительного ответа
 ● **Figure 3.** A nomogram to estimate the likelihood of developing systemic inflammatory response syndrome



$p < 0,001$; рис. 5). Медианное значение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» у выживших на момент наблюдения пациентов составило 3 (1,74–4,9), среди пациентов с летальным исходом – 8 (4,7–16,4). AUC показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» как фактора прогноза летального исхода составило 0,77 [95% ДИ: 0,65; 0,89]. Значение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» $> 4,5$ (оценка по J-статистике Юдена) характеризовалось низкой чувствительностью – 0,24 [95% ДИ: 0,15; 0,36], но высокой специфичностью – 0,97 [95% ДИ: 0,92; 0,99] в отношении прогнозирования летального исхода, прогностическая ценность положительного результата составила 0,78 [95% ДИ: 0,56; 0,93], прогностическая ценность отрицательного результата – 0,72 [95% ДИ: 0,66; 0,78].

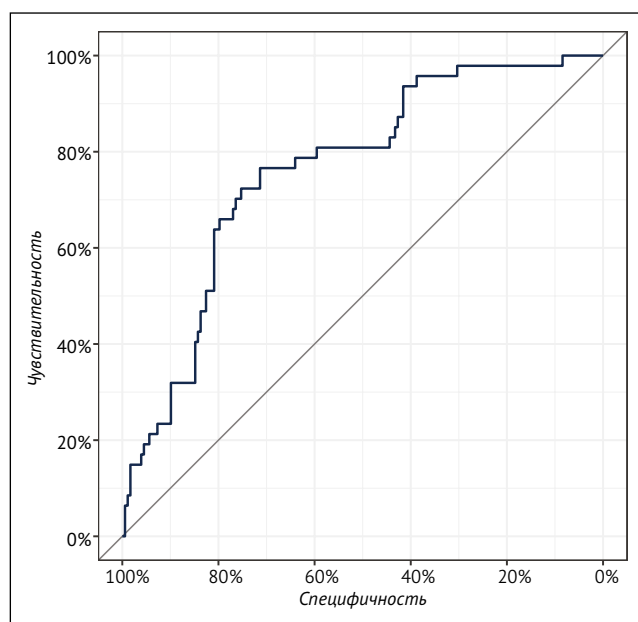
Согласно результатам проведенного нами исследования показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» доказал свою прогностическую ценность в развитии летального исхода. В частности, повышение значения показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» более 4,5 повышает риск развития летального исхода.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной причиной развития ЦП, согласно результатам проведенного исследования, являются хронические вирусные гепатиты В и С и злоупотребление алкоголем, последнее, в свою очередь, также является основной причиной декомпенсации ЦП. Полученные данные согласуются с общемировой статистикой, согласно которой именно злоупотребление алкоголем является ведущим фактором декомпенсации функции печени [30, 31]. При сравнении по демографическим характеристикам выявлено, что среди пациентов с ЦП преобладали мужчины среднего возраста, что также согласуется с данными литературы [19, 32]. Различия по демографическим характеристикам у пациентов с ЦП не влияют на значение показателя ОНЛ [33–35]. В исследуемой группе преобладали пациенты класса С по Чайлд – Пью с медианой значений по шкале MELD 15,9 (11,1–21,2) балла, что соответствует тяжелому течению заболевания. У пациентов с ЦП наиболее часто встречались такие осложнения, как асцит, печеночная энцефалопатия, желтуха и отеки ($p < 0,001$).

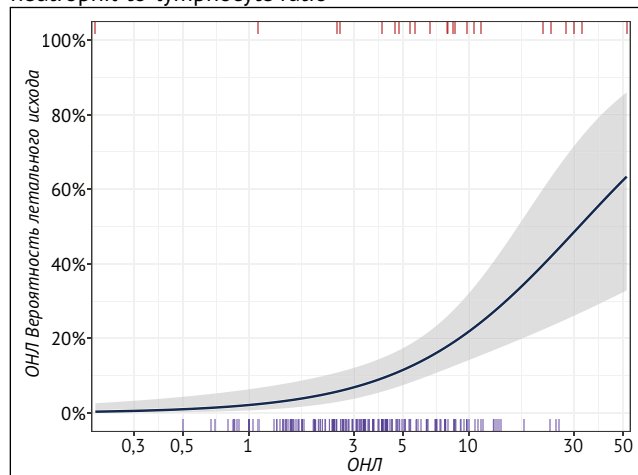
● **Рисунок 4.** ROC-кривая для прогностической модели развития синдрома системного воспалительного ответа

● **Figure 4.** ROC curve for the prognostic model of developing systemic inflammatory response syndrome



● **Рисунок 5.** Вероятность летального исхода в зависимости от отношения нейтрофилов к лимфоцитам

● **Figure 5.** Likelihood of a fatal outcome according to the neutrophil-to-lymphocyte ratio



В соответствии с целью настоящей работы нами была изучена возможность использования показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в качестве предиктора развития синдрома системного воспалительного ответа и внутригоспитальной летальности. Нами было установлено, что показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» является независимым фактором риска развития синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с ЦП. Исходя из этого можно сделать вывод о том, что иммунодефицит и системное воспаление наиболее часто встречаются на поздних стадиях ЦП и вносят значительный вклад в прогрессирование заболевания, а показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» является маркером, отражающим данный процесс [3, 5, 6]. Полученные нами выводы не противоречат результатам ранее проведенных немногочисленных исследований. В частности, в исследовании L. Lin et al. были получены данные о положительной корреляции между значением показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» и уровнем провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 у пациентов с декомпенсированным ЦП [36]. В другой работе было доказано, что показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» является независимым фактором риска развития синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с декомпенсированным ЦП [7]. В нашем исследовании был выявлен пороговый уровень показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» для данного осложнения и он составил $> 3,59$. Показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» может служить хорошим дополнительным маркером синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с ЦП, т. к. нередко диагностические критерии, используемые для идентификации данного синдрома, могут быть стертыми: нормальный или низкий уровень лейкоцитов из-за гиперспленизма; гипервентиляция из-за печеночной энцефалопатии, на уровень ЧСС может влиять прием бета-блокаторов и т. д.

Синдром системного воспалительного ответа является осложнением ЦП с достаточно высокой летальностью, поэтому нами также была изучена прогностическая ценность показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в развитии летального исхода [7, 27–29]. Ранее в исследовании Y. Cai et al. была продемонстрирована прогностическая ценность показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в развитии 6-месячной, 1- и 3-летней летальности у пациентов с декомпенсированным ЦП без развития острой печеночной недостаточности на фоне хронической, превосходящая по своей силе шкалы MELD и MELD-Na [9]. В другом исследовании было установлено, что значение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» ≥ 4 прогнозирует декомпенсацию и летальный исход независимо от стадии MELD и шкалы Чайлд – Пью [8]. Согласно результатам нашего исследования показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» доказал свою прогностическую ценность в развитии внутригоспитальной летальности. Увеличение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в два раза было статистически значимо ассоциировано с риском развития

летального исхода почти в 2,5 раза ($p < 0,001$). Нами также было определено пороговое значение данного показателя в развитии летального исхода, оно составило 4,5. Согласно результатам ранее опубликованных исследований в некоторых из них авторами был также определен пороговый уровень показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в прогнозировании летального исхода, это значение варьировало в различных исследованиях от 4 до 6. Однако эти исследования проводились на других выборках, например, пациенты с колоректальным раком и метастатическим поражением печени [37].

Высокое значение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» отражает системное воспаление, сложный патофизиологический процесс, который лежит в основе прогрессирования ЦП [27, 38]. 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) [3]. У пациентов с ЦП чаще встречается инфекция бактериальной природы, а ее ведущими источниками служат дыхательные пути, мочеполовой тракт и бактериальная транслокация из кишечника [27]. Это характеризуется увеличением уровня нейтрофилов в крови, что является отражением провоспалительной фазы синдрома системного воспалительного ответа [3]. 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 [2]. 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 ЦП 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 порталный кровоток. В ответ на это происходит активация лейкоцитов, продукция провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, -17, -18, ИФ- γ и др.) и снижение уровня противовоспалительных цитокинов (ТФР- β и др.) [5, 4, 39, 40]. 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 [7, 5, 41–43]. Таким образом, показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» служит хорошим индикатором воспаления и фактором риска прогрессирования и неблагоприятного исхода заболевания у пациентов с ЦП.

ВЫВОДЫ

Значение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» более 3,59 повышает риск развития синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с ЦП, а значение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» более 4,5 – риск развития летального исхода. Согласно результатам проведенного исследования показатель

«отношение нейтрофилов к лимфоцитам» доказал свою прогностическую ценность в развитии синдрома системного воспалительного ответа и летального исхода у пациентов с ЦП. Неинвазивность, низкая стоимость и доступность являются главными преимуществами данного показателя. 

Поступила / Received 18.07.2024
Поступила после рецензирования / Revised 06.08.2024
Принята в печать / Accepted 08.08.2024

Список литературы / References

1. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217–231. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013>.
2. 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>.
3. Dirchwolf M, Ruf AE. Role of systemic inflammation in cirrhosis: from pathogenesis to prognosis. *World J Hepatol*. 2015;7(16):1974–1981. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i16.1974>.
4. 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 2013. *J Hepatol*. 2014;60(6):1310–1324. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.024>.
5. Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, 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>.
6. Саркарова МР, Маевская МВ. 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>. Sarkarova MR, Maevskaya MV. 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>.
7. Луньков ВД, Маевская МВ, Цветаева ЕК, Мендес АГ, Жаркова МС, Ткаченко ПЕ, Ивашкин ВТ. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;1(1):47–61. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61>. Lunkov VD, Maevskaya MV, Tsvetaeva EK, Mendez AG, Zharkova MS, Tkachenko PE, Ivashkin VT. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Adverse Outcome in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;1(1):47–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61>.
8. Kalra A, Wedd JP, Bambha KM, 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>.
9. Cai YJ, Dong JJ, Dong JZ, 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>.
10. 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>.
11. 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>.
12. Zhang M, Zhang Y, Liu L, Prithweeraaj 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>.
13. 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>.
14. Fan Z, EnQiang C, Yao DL, 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>.
15. 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>.
16. Sun J, Guo H, Yu X, Zhu H, Zhang X, Yang J et al. A neutrophil-to-lymphocyte ratio-based prognostic model to predict mortality in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):422. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-02007-w>.
17. 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>.
18. Ивашкин ВТ (ред.). *Болезни печени и желчевыводящих путей*. 2-е изд. М.: Издательский дом «М-Вести»; 2005. 536 с.
19. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Жаркова МС, Жигалова СБ, Киценко ЕА, Манукьян ГВ и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56–102. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/621/420>. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, Zhigalova SB, Kitsenko EA, Manukyan GV et al. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(6):56–102. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/621/420>.
20. Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut*. 2005;54(5):718–725. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.038679>.
21. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406–460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>.
22. Montagnese S, Rautou P-E, Romero-Gómez M, Larsen FS, Shawcross DL, Thabut D et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2022;77(3):807–824. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.06.001>.
23. Баранов АА, Козлов РС, Намазова-Баранова ЛС, Цыгин АН, Вишнева ЕА, Сергеева ТВ и др. *Инфекция мочевыводящих путей у детей: клинические рекомендации*. М.; 2021. 33 с. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/ИМВП%20дети%20СПР_31.05.2021.pdf.
24. Зайцев АВ, Перепанова ТС, Гвоздев МЮ, Арефьева ОА. *Инфекции мочевыводящих путей*. М.; 2017. Ч. 1. 26 с.
25. Чучалин АГ. *Пулмонология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 957 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437872.html>.
26. Гельфанд БР, Кубышкин ВА, Козлов РС, Хачатрян НН (ред.). *Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: российские национальные рекомендации*. 2-е перераб. и доп. изд. М.; 2015. 104 с. Режим доступа: <https://api.rumedo.ru/uploads/materials/4e468ee146c50cf0a187ab6d6f7cf106.pdf>.
27. 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>.
28. Choudhury A, Kumar M, Sharma BC, Maiwall R, Pamecha V, Moreau R et al. Systemic inflammatory response syndrome in acute-on-chronic liver failure: Relevance of 'golden window': A prospective study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(12):1989–1997. <https://doi.org/10.1111/jgh.13799>.
29. Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2016;64(4):1249–1264. <https://doi.org/10.1002/hep.28740>.
30. Rehm J, Samokhvalov AV, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol*. 2013;59(1):160–168. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.007>.
31. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426–1437.e14379. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>.
32. Акхубекова ЗА, Боялиева ШТ, Гаева МТ, Канкулова ЗВ, Муртазова ЛА, Урсова КА и др. Клинико-демографическая характеристика больных

- циррозом печени: региональные особенности. *Трудный пациент*. 2020;18(12):47–49. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10084>.
- Axkubekova ZA, Boyaliev Sht, Gaeva MT, Kankulova ZV, Murtazova LA, Urusova KA et al. Clinical and demographic characteristics of patients with liver cirrhosis: regional features. *Трудный Пациент*. 2020;18(12):47–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10084>.
33. Сысоева ЛА, Овсянникова НН, Ляхова ОЛ. Лейкоцитарная формула как показатель адаптационного статуса сельских и городских жителей. *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология*. 2017;17(2):201–207. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2017-17-2-201-207>.
- Sysoyeva LA, Ovsyannikova NN, Lyakhova OL. WBC Formula as an Indicator of the Adaptation Status of Rural and Urban Residents. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*. 2017;17(2):201–207. (In Russ.) <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2017-17-2-201-207>.
34. Казакова МС, Луговская СА, Долгов ВВ. Референсные значения показателей общего анализа крови взрослого работающего населения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012;(6):43–49. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/referentsnye-znacheniya-pokazateley-obshchego-analiza-krovi-vzroslogo-rabotayushego-naseleniya>.
- Kazakova MS, Lugovskaya SA, Dolgov VV. The reference values of indicators of total blood analysis of adult working population. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2012;(6):43–49. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/referentsnye-znacheniya-pokazateley-obshchego-analiza-krovi-vzroslogo-rabotayushego-naseleniya>.
35. Петрова ОВ, Шабанова ГР, Егорова ТГ. Референтные интервалы количества лейкоцитов в крови и лейкоцитарной формулы у взрослого населения при применении автоматического гематологического анализатора Sysmex xt 2000i. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(3):153–156. <https://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-3-153-156>.
- Petrova OV, Shabanova GR, Egorova TG. Reference intervals for the white blood cell and differential white blood cell count in the adult population at the use of the automatic hematology analyzer Sysmex XT 2000i. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2016;61(3):153–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-3-153-156>.
36. 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;56:58–64. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.01.007>.
37. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Toogood GJ, Lodge JP. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(1):55–60. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.02.014>.
38. Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, Nguyen-Khac E et al. Model for end-stage 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>.
39. Bruns T, Zimmermann HW, 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>.
40. Attar BM, Moore CM, 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>.
41. Sipeki N, Antal-Szalmas P, Lakatos PL, Papp M. Immune dysfunction in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2564–2577. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2564>.
42. Tiegs G, Lohse AW. Immune tolerance: what is unique about the liver. *J Autoimmun*. 2010;34(1):1–6. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.08.008>.
43. Wasmuth HE, 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>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.В. Маевская, М.Р. Саркарова
 Концепция и дизайн исследования – М.В. Маевская, М.Р. Саркарова
 Написание текста – М.Р. Саркарова
 Сбор и обработка материала – М.Р. Саркарова
 Обзор литературы – М.В. Маевская, М.Р. Саркарова
 Анализ материала – М.В. Маевская, М.Р. Саркарова
 Статистическая обработка – М.Р. Саркарова
 Редактирование – М.В. Маевская, М.Р. Саркарова
 Утверждение окончательного варианта статьи – М.В. Маевская

Contribution of authors:

Concept of the article – Marina V. Maevskaya, Medina R. Sarkarova
 Study concept and design – Marina V. Maevskaya, Medina R. Sarkarova
 Text development – Medina R. Sarkarova
 Collection and processing of material – Medina R. Sarkarova
 Literature review – Marina V. Maevskaya, Medina R. Sarkarova
 Material analysis – Marina V. Maevskaya, Medina R. Sarkarova
 Statistical processing – Medina R. Sarkarova
 Editing – Marina V. Maevskaya, Medina R. Sarkarova
 Approval of the final version of the article – Marina V. Maevskaya

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; liver.orc@mail.ru
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; ассистент кафедры факультетской терапии, Дагестанский государственный медицинский университет; 367000, Россия, Махачкала, ул. Площадь Ленина, д. 1; medsar88@mail.ru

Information about the authors:

Marina V. Maevskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Consultant of MDD No. 3 UCH No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; liver.orc@mail.ru
Medina R. Sarkarova, Postgraduate Student of Chair for Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; Assistant of the Department of Faculty Therapy, Dagestan State Medical University; 1, Lenin Square St., Makhachkala, 367000, Russia; medsar88@mail.ru