

doi : 10.52485/19986173_2023_1_17

УДК 616.36-004-085:616.155.34

Давыдова А.В., Дульский В.А.

ОТНОШЕНИЕ НЕЙТРОФИЛОВ К ЛИМФОЦИТАМ У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Цель исследования. Оценить функциональное состояние печени, индексы MELD, Чайлд-Пью, индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) у больных циррозом печени в зависимости от исхода госпитализации; применить показатель ОНЛ в собственной клинической практике.

Материалы и методы. Обследованы 69 пациентов с диагнозом «Цирроз печени». Проведено стандартное обследование (общий и биохимический анализ крови, УЗИ, ФГДС), рассчитаны индексы Child-Pugh и MELD, индекс ОНЛ (путём деления абсолютного числа нейтрофилов на абсолютное число лимфоцитов) у каждого пациента.

Результаты. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от исхода госпитализации: выжившие (47/68%) и умершие (22/32%). Группы не различались по полу и возрасту, по степени выраженности портальной гипертензии. В группе умерших закономерно отмечались более высокие индексы Child-Pugh [13 (12-13) vs 10 (8-11); $p < 0,0001$] и MELD [28 (25-34,5) vs 13 (9-18); $p < 0,0001$]. Индекс ОНЛ был также значимо выше в группе умерших больных циррозом печени: 12,8 (5,7-18,7) vs 2,6 (1,8-3,8) ($p < 0,0001$). Низкий ОНЛ (менее 1) одинаково часто встречался в группах выживших и умерших больных: 8,5% vs 4,6% ($p = 0,55$); от 1 до 6 чаще имел место в группе выживших: 80,9% vs 22,7% ($p < 0,0001$); более 6 – значимо чаще встречался в группе умерших больных: 72,7% vs 10,6% ($p < 0,0001$). Обнаружена положительная статистически значимая средней силы корреляционная связь между индексом ОНЛ и СРБ ($\rho = 0,67$; $p < 0,05$), ОНЛ и MELD ($\rho = 0,52$; $p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, ОНЛ показал себя хорошим и доступным индикатором риска летального исхода заболевания у пациентов с декомпенсированным циррозом печени в текущую госпитализацию. ОНЛ более 6 может использоваться в широкой клинической практике как предиктор неблагоприятного исхода в текущую госпитализацию у больных с циррозом печени.

Ключевые слова: цирроз печени, отношение нейтрофилов к лимфоцитам, исходы госпитализации.

Davydova A.V., Dul'skiy V.A.

NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS DEPENDING ON THE OUTCOME OF HOSPITALIZATION

Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstaniya street, Irkutsk, Russia, 664003

The aim of the research. Assess the functional state of the liver, MELD and Child-Pugh indices, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with liver cirrhosis, depending on the outcome of hospitalization; apply the NLR indicator in one's own clinical practice.

Materials and methods. 69 patients diagnosed with liver cirrhosis were examined. A standard examination was performed (CBC and biochemical blood tests, ultrasound, upper endoscopy), Child-Pugh and MELD indices, NLR index (by dividing the absolute number of neutrophils by the absolute number of lymphocytes) were calculated for each patient.

Results. Patients were divided into two groups depending on the outcome of hospitalization: survivors (47/68%) and dead (22/32%). The groups did not differ in sex and age, in the portal hypertension severity. Among dead patients higher Child-Pugh [13 (12-13) vs 10 (8-11); $p < 0.0001$] and MELD indices [28 (25-34.5) vs 13 (9-18); $p < 0.0001$] were naturally observed. The NLR index was also significantly higher among dead patients with liver cirrhosis: 12.8 (5.7-18.7) vs 2.6 (1.8-3.8) ($p < 0.0001$). Low NLR (less than 1) was equally common in both groups: 8.5% vs 4.6% ($p = 0.55$); from 1 to 6 more often occurred in the group of survivors: 80.9% vs 22.7% ($p < 0.0001$); more than 6 - significantly more common in the group of dead patients: 72.7% vs 10.6% ($p < 0.0001$). A positive statistically significant correlation was found between the NLR index and CRP ($\rho = 0.67$; $p < 0.05$), NLR and MELD ($\rho = 0.52$; $p < 0.05$).

Conclusion. Thus, NLR proved to be a good and accessible indicator of the risk of a lethal outcome among patients with decompensated liver cirrhosis during the current hospitalization. NLR more than 6 can be used

in wide clinical practice as a predictor of adverse outcome in the current hospitalization in patients with liver cirrhosis.

Key words: *liver cirrhosis, neutrophil-to-lymphocyte ratio, outcomes of hospitalization*

Цирроз печени (ЦП) представляет собой важную медико-социальную проблему вследствие неблагоприятного прогноза, высокой инвалидизации и смертности больных. По данным ВОЗ, на долю смертности от ЦП приходится до 1,8 % случаев в европейских странах, что составляет 170 000 человек в год. Смертность от ЦП любой этиологии наступает в результате декомпенсации печеночного процесса и развития осложнений. Немалый вклад в показатели смертности от цирроза печени вносят инфекционные осложнения (спонтанный бактериальный перитонит на фоне асцита, инфекции мочевыделительной системы, пневмония, инфекции кожи и мягких тканей, бактериемия) [1]. Их частота составляет 25-30% среди госпитализированных пациентов с ЦП [2]. Развитие инфекционных осложнений у пациентов с ЦП ассоциировано с повышением смертности в течение месяца на 30% и в течение 12 месяцев – на 63% [1]. Существуют модели оценки степени выраженности и прогноза при ЦП (Child-Pugh, MELD и др.), но в этих моделях бактериальные инфекции, которые могут влиять на декомпенсацию ЦП и выживаемость пациентов, не учитываются [3, 4].

Доступным для ежедневной клинической практики показателем, обладающим прогностической ценностью при различных, в том числе воспалительных заболеваниях, является отношение нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) [5]. Ранее была показана связь между ОНЛ и летальным исходом у пациентов с онкологическими заболеваниями, включая метастатическое поражение печени [6, 7, 8], с сердечной недостаточностью [9]. L. Chen и соавт., L. Lin и соавт. определили прогностическую ценность ОНЛ для краткосрочного, среднесрочного и долгосрочного прогноза пациентов с декомпенсированным ЦП и острой печеночной недостаточностью на фоне хронической [10, 11]. Была изучена взаимосвязь между значением ОНЛ и краткосрочным жизненным прогнозом пациентов с сепсисом [12], у пациентов отделений интенсивной терапии, независимо от основного заболевания [13].

В. Д. Луньков и соавт. провели оценку пороговых значений ОНЛ как независимого фактора риска летального исхода у пациентов с декомпенсированным ЦП и синдромом системного воспалительного ответа. По результатам проведенного ими многофакторного регрессионного анализа с пошаговым исключением переменных было установлено, что единственным параметром, независимо ассоциированным с летальным исходом, было ОНЛ (ОР: 1,57 [95%ДИ 1,125-2,209]; $p = 0,008$) [14].

Во всех вышеприведенных исследованиях было показано, что чем выше ОНЛ, тем хуже прогноз заболевания. Пороговое значение ОНЛ, связанное с неблагоприятным прогнозом, разными исследователями определялось как значение выше 4, 5 или 6. В представленном исследовании мы определяли ОНЛ как низкий при его значении менее 1, средний – от 1 до 6, высокий – более 6 (в связи с тем, что доля больных с ОНЛ выше 4, 5 или 6 была одной и той же).

Цель исследования. Оценить функциональное состояние печени, прогностические индексы MELD, Чайлд-Пью и ОНЛ у больных циррозом печени в зависимости от исхода госпитализации; применить показатель ОНЛ в собственной клинической практике.

Материалы и методы. Проведены проспективное наблюдение и ретроспективный анализ медицинских карт стационарного больного 69 пациентов с диагнозом «Цирроз печени» (мужчин – 33/47,8%; женщин – 36/52,2%), находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ «Иркутской областной орден «Знак Почета» клинической больницы» с диагнозом «Цирроз печени» в период с 2020 по 2022 гг.

Диагноз цирроза печени всем пациентам был установлен на основании принятых в клинической практике критериев. Выполнялись ОАК, в том числе с подсчетом абсолютного количества нейтрофилов и лимфоцитов, биохимический анализ крови в рамках 4 биохимических синдромов: цитолиза (билирубин, АЛТ, АСТ, железо сыворотки), холестаза (ГГТ, ЩФ, холестерин, билирубин), печеночно-клеточной недостаточности (альбумин, холестерин, холинэстераза, показатели коагулограммы) и иммунно-воспалительного синдрома (уровень лейкоцитов, СОЭ, СРБ). Наличие и степень портальной гипертензии

определяли с помощью УЗИ органов брюшной полости, ФГДС, портальной гамма-сцинтиграфии печени. Определяли наличие и степень выраженности печеночной энцефалопатии по общепринятым методикам. Класс ЦП устанавливался по шкале Child-Pugh, тяжесть декомпенсации – по индексу MELD с помощью on-line калькуляторов (<https://medicalc.ru/>). Расчет индекса ОНЛ проводили делением абсолютного числа нейтрофилов на абсолютное число лимфоцитов у каждого больного.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью ППП Statistica 13.0. Нормальность распределения проверялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Так как полученные данные не подчинялись закону нормального распределения, использованы непараметрические методы обчета. Применялись методы описательной статистики. Частотные показатели сравнивались методом χ^2 , количественные – методом Манна-Уитни. При проведении корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ). Статистическую значимость различий признавали при значении $p < 0,05$. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала.

Полученные результаты. Всего в исследование были включены 69 больных с циррозами печени различной этиологии. Доминировал цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита С – он был диагностирован у 26 человек (37,7%). ЦП в исходе хронического вирусного гепатита В и В+D имели по 3 человека (по 4,3%), алкогольной цирроз диагностирован у 18 человек (26,1%), аутоиммунный – у 1 человека (1,5%), токсический – у 2 человек (3%), цирроз печени в исходе стеатогепатита – у 1 человека (1,5%); смешанной этиологии – у 7 человек (10,1%), криптогенный – у 8 человек (11,5%).

Медиана возраста обследованных больных составила 57 (47-65) лет. По возрасту обследованные больные распределились следующим образом: 30-40 лет – 6 человек (9%), 41-50 лет – 18 человек (26%), 51-60 лет – 20 человек (29%), 61-74 года – 25 человек (36%). Таким образом, самую многочисленную группу составили лица старше 50 лет (65,2%).

В зависимости от исхода госпитализации были сформированы 2 группы пациентов: 1 – пациенты, умершие в клинике в течение госпитализации; 2 – пациенты, выписанные из клиники с улучшением (выжившие).

Группу выживших составили 47 больных [мужчин – 21/44,7%, медиана возраста 57 (48-63)]; группу умерших – 22 больных [мужчин – 12/54,6%, медиана возраста 54 (47-66)]. Сопоставляемые группы не различались по полу ($\chi^2=0,58$; $p=0,45$) и возрасту ($p=0,95$).

По степени выраженности портальной гипертензии группы также не различались. Так, по данным УЗИ, асцит 2-3 степени встречался одинаково часто у умерших и выживших больных: 72,7% vs 61,7% ($\chi^2=0,8$; $p=0,37$); площадь увеличенной селезенки также не различалась: 64 (39-74) см² vs 77,5 (50-99,5) см² ($p=0,12$). По данным ФГДС, степень выраженности варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) была сопоставима в группах умерших и выживших: ВРВП не обнаружены у 36,4% vs 25,5% ($p>0,05$); ВРВП 1 ст. – у 9,1% vs 14,9% ($p>0,05$); ВРВП 2 ст. – у 18,1% vs 25,5% ($p>0,05$); ВРВП 3 ст. – у 36,4% vs 34,1% ($p>0,05$). По данным портальной гамма-сцинтиграфии печени индекс порто-системного шунтирования на уровне ректальных вен был практически одинаков у умерших и выживших: 62,5% (25-100) vs 86,5% (63-94) соответственно ($p=0,785$).

Печеночная энцефалопатия чаще имела место в группе умерших: 77,3% vs 34% ($\chi^2=11,22$; $p=0,0008$). Это, в основном, была тяжелая энцефалопатия, 3-4 ст., которая была диагностирована у 40,9% умерших больных и лишь у 4,2% выживших ($\chi^2=15,02$; $p=0,0001$).

Группа умерших пациентов имела более продвинутую стадию заболевания. Так, в этой группе отмечались более высокие индексы Child-Pugh [13 (12-13) vs 10 (8-11); $p<0,0001$] и MELD [28 (25-34,5) vs 13 (9-18); $p<0,0001$]; был более выражен воспалительный синдром: лейкоциты $9,7 \times 10^9$ (6,3-13,8) vs $5,5 \times 10^9$ (3,8-8,3) ($p=0,003$); СОЭ 35 (33-38) vs 18 (12-30) мм/ч ($p=0,023$); СРБ 70,3 (59-157,9) vs 7,6 (5,1-38,7) мг/л ($p=0,023$) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели общего анализа крови, индексов Child-Pugh, MELD в обследованных группах, Ме (25й – 75й перцентили)

Показатель	Выжившие (n=47)	Умершие (n=22)	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,53 (3,8-8,1)	9,72 (6,3-13,8)	0,003
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	3,14 (2,33-4,96)	8,44 (4,3-11,1)	0,0003
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,2 (0,78-1,99)	0,7 (0,4-1,4)	0,003
СОЭ, мм/ч	18 (12-30)	35 (33-38)	0,023
Чайл-Пью, баллы	10 (8-11)	13 (12-13)	<0,0001
MELD, баллы	13 (9-18)	28 (25-34,5)	<0,0001

Среди умерших пациентов в большей степени была нарушена синтетическая функция печени. Уровень альбумина был значимо ниже [22,5 (19,9-27,9) vs 31 (24,5-39,0) г/л; $p=0,003$], гипокоагуляция выражена сильнее: МНО – 1,87 (1,62-2,5) vs 1,27 (1,18-1,5), $p<0,0001$; АЧТВ – 38,8 сек. (35,2-46,0) vs 32,9 сек. (28,9-39,3), $p=0,037$; ПТВ – 24,1 сек. (20,3-31,5) vs 16 сек. (14,9-18,0); $p<0,0001$; ПТИ – 35,1% (26,2-45,6) vs 64,3% (49,7-73,0); $p<0,0001$. Уровни фибриногена, холестерина и холинэстеразы не различались (табл. 2).

Таблица 2

Показатели биохимического анализа крови в обследованных группах, Ме (25й – 75й перцентили)

Показатель	Выжившие (n=47)	Умершие (n=22)	p
Билирубин, мкмоль/л	37,7 (17,3-83,8)	103,7 (73,5-254,2)	<0,0001
АЛТ, МЕ/л	33,7 (23,2-61,0)	46,3 (21,8-73,0)	0,42
АСТ, МЕ/л	49,7 (31-104)	73,3 (48,5-208,9)	0,043
ГГТ, МЕ/л	78,5 (35,5-199)	93,3 (41,8-203)	0,606
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	131 (98-213)	146,5 (109,5-207,5)	0,388
Холестерин, ммоль/л	3,6 (3,2-4,6)	3,8 (2,6-4,05)	0,779
Альбумин, г/л	31 (24,5-39)	22,5 (19,89-27,9)	0,003
МНО	1,27 (1,18-1,5)	1,87 (1,62-2,52)	<0,0001
АПТВ, с	33 (28,9-39,3)	38,8 (35,2-46)	0,037
ПТВ, с	16 (14,9-18)	24,1 (20,3-31,5)	<0,0001
ПТИ, %	64,3 (49,7-73)	35 (26,2-45,6)	<0,0001
Фибриноген, г/л	2,1 (1,5-2,7)	2,3 (1,6-4,0)	0,394
Холинэстераза, МЕ/л	2689 (1648-5944)	1349 (1166-1747)	0,074
СРБ, мг/л	7,6 (5,1-38,7)	70,3 (59-157,9)	0,023

Цитолиз был слабо выражен в обеих группах, хотя наблюдалась характерная для стадии цирроза билирубин-трансаминазная диссоциация, выраженная сильнее в группе умерших: АЛТ и АСТ у большинства больных не превышали 1,5-2 верхних границ нормы (ВГН), билирубин был повышен сильнее (5-12 ВГН), причем значимо больше у умерших больных [103,7 (73,5-254,2) мкмоль/л vs 37,7 (17,3-83,8) мкмоль/л; $p<0,0001$]. Выраженность холестаза у умерших и выживших не различалась: ГГТ – 93,4 (41,9-203) МЕ/л vs 78,5 (35,5-199) МЕ/л; $p=0,606$; ЩФ – 146,5 МЕ/л (109,5-207,6) vs 131 (98-213) МЕ/л; $p=0,388$ (табл. 2).

Для оценки краткосрочного (3-месячного) прогноза жизни пациентов с циррозом печени при поступлении традиционно используется шкала MELD (от англ. Model for End Stage Liver Disease). При количестве баллов менее 20 вероятность летального исхода в течение ближайших 3 месяцев составляет 27%, а при количестве более 20 – 76% [15]. По данным A. Floden, неблагоприятный жизненный прогноз пациентов ассоциирован со значением MELD более 18 [4]. Чувствительность модели составляет 77%, специфичность – 79%, позитивный прогностический уровень – 63%, негативный – 88%.

Индекс MELD у обследованных пациентов рассчитывался с помощью on-line калькулятора <https://www.msmanuals.com/medical-calculators/MELD-ru.htm>

Таблица 3

Значения индекса MELD у обследованных больных

Значение MELD	Выжившие (n=47)	Умершие (n=22)	χ^2	p
Менее 9	14 (29,8%)	-	-	-
10-19	25 (53,2%)	2 (9,0%)	12,24	0,0005
20-29	7 (14,9%)	10 (45,5%)	7,54	0,006
30-39	-	6 (27,3%)	-	-
Более 40	1 (2,1%)	4 (18,2%)	3,63	0,57

Таким образом, большинство (39 больных, или 83%) выживших больных на момент госпитализации имели индекс MELD менее 20, и, соответственно, благоприятный прогноз для 3-месячной выживаемости. Высокий риск летального исхода имел только 1 больной, у него цирроз печени был декомпенсирован и находился в терминальной стадии. Напротив, у умерших больных подавляющее большинство пациентов уже при поступлении имели неблагоприятный прогноз для 3-месячной выживаемости – индекс MELD более 20 имел место у 20 из 22 больных (91%) (табл. 3).

Как уже было сказано, кроме индекса MELD, прогностическую ценность при различных заболеваниях показал и индекс ОНЛ.

Для подсчёта индекса отношения нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) у всех включенных больных были определены эти показатели в абсолютных значениях. В группе умерших обнаружены более высокие уровни нейтрофилов [$8,44 \times 10^9/\text{л}$ (4,3-11,1) vs $3,14 \times 10^9/\text{л}$ (2,33-4,96); $p=0,0003$] и более низкие – лимфоцитов [$0,7 \times 10^9/\text{л}$ (0,4-1,4) vs $1,2 \times 10^9/\text{л}$ (0,78-1,99); $p=0,003$] (табл. 1). Индекс ОНЛ был значимо выше в группе умерших больных циррозом печени: 12,8 (5,7-18,7) vs 2,6 (1,8-3,8) ($p<0,0001$).

Анализ частоты встречаемости ОНЛ менее 1, ОНЛ от 1 до 6 и ОНЛ более 6 в группах выживших и умерших больных дал следующие результаты. Низкий ОНЛ (менее 1) одинаково часто встречался в обеих группах: 8,5% vs 4,6% ($\chi^2=0,35$; $p=0,55$). Индекс ОНЛ от 1 до 6 чаще имел место в группе выживших: 80,9% vs 22,7% ($\chi^2=21,56$; $p<0,0001$). Значения ОНЛ более 6, напротив, значимо чаще встречались в группе умерших больных: 72,7% vs 10,6% ($\chi^2=27,29$; $p<0,0001$) (табл. 4).

Таблица 4

Индекс ОНЛ в обследованных группах

ОНЛ	Выжившие (n=47)	Умершие (n=22)	χ^2	p
Менее 1	4 (8,5%)	1 (4,6%)	0,35	0,55
От 1 до 6	38 (80,9%)	5 (22,7%)	21,56	$p<0,0001$
Более 6	5 (10,6%)	16 (72,7%)	27,29	$p<0,0001$

Обнаружена положительная статистически значимая средней силы корреляционная связь между индексом ОНЛ и СРБ ($\rho=0,67$; $p<0,05$), ОНЛ и MELD ($\rho=0,52$; $p<0,05$), что косвенно подтверждает его роль как индикатора системного воспалительного ответа и тяжести поражения печени у больных с циррозом.

Таким образом, ОНЛ показал себя хорошим и доступным индикатором риска летального исхода заболевания у пациентов с декомпенсированным циррозом печени в текущую госпитализацию. Низкий ОНЛ (менее 1) одинаково часто встречался в группах выживших и умерших больных: 8,5% vs 4,6% ($\chi^2=0,35$; $p=0,55$). Индекс ОНЛ от 1 до 6 чаще имел место в группе выживших: 80,9% vs 22,7% ($\chi^2=21,56$; $p<0,0001$). Значения ОНЛ более 6, напротив, значимо чаще встречались в группе умерших больных: 72,7% vs 10,6% ($\chi^2=27,29$; $p<0,0001$). Обнаружена положительная статистически значимая средней силы корреляционная связь между индексом ОНЛ и СРБ ($\rho=0,67$; $p<0,05$), ОНЛ и MELD ($\rho=0,52$; $p<0,05$). ОНЛ более

6 может использоваться в широкой клинической практике как предиктор неблагоприятного исхода в текущую госпитализацию у больных с циррозом печени.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов:

Исследование никем не финансировалось.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Давыдова А.В. – 60% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи)

Дульский В.А. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Тихонов И.Н., Деева Т.А. 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. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102
2. Масленников Р.В., Дрига А.А., Ивашкин К.В., Жаркова М.С., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Арсланян М.Г., Мусина Н.Б., Березина Е.Н., Ивашкин В.Т. Роль синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления в патогенезе гемодинамических изменений у больных циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. 27(3). 45-56. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-45-56
3. Dirchwolf M., Ruf A.E. Role of systemic inflammation in cirrhosis: From pathogenesis to prognosis. World J Hepatol. 2015. 7(16). 1974-81. doi: 10.4254/wjh.v7.i16.1974.
4. Folden A. Calculation and comparison of the model for end-stage liver disease (MELD) score in patients accepted for the liver transplantation in 1999 and 2004. Transplant Proc 2007. 39. 385-386. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.01.013.
5. Russell C.D., Parajuli A., Gale H.J., et al. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: A systematic review and meta-analysis. J Infect. 2019 May. 78(5). 339-348. doi: 10.1016/j.jinf.2019.02.006.
6. Absenger G., Szkandera J., Pichler M. et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients. British Journal of Cancer. 2013. 109(2). 395–400. doi: 10.1038/bjc.2013.346.
7. Gemenetzi G., Bagante F., Griffin J.F., et al. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio is a Predictive Marker for Invasive Malignancy in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. Ann Surg. 2017 Aug. 266(2). 339-345. doi: 10.1097/SLA.0000000000001988.
8. Shi M., Zhao W., Zhou F., et al. Neutrophil or platelet-to-lymphocyte ratios in blood are associated with poor prognosis of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. Transl Lung Cancer Res. 2020 Feb. 9(1). 45-54. doi: 10.21037/tlcr.2020.01.17.
9. Bhat T., Teli S., Rijal J. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2013. 11(1). 55-9. doi: 10.1586/erc.12.159.
10. Chen L., Lou Y., Chen Y., Yang J. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with acute-on-chronic liver failure. International Journal of Clinical Practice. 2014. 68(8). 1034-40. doi: 10.1111/ijcp.12408.
11. Lin L., Yang F., Wang Y. et al. Prognostic nomogram incorporating neutrophil-to-lymphocyte ratio for early mortality in decompensated liver cirrhosis. Int Immunopharmacol. 2018. 56(3). 58-64. doi: 10.1016/j.intimp.2018.01.007.

12. Hwang S.Y., Shin T.G., Jo I.J., et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *Am J Emerg Med.* 2017 Feb. 35(2). 234-239. doi: 10.1016/j.ajem.2016.10.055.
13. Wu X, Luo Q, Su Z, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of mortality in intensive care unit patients: a retrospective analysis of the Medical Information Mart for Intensive Care III Database. *BMJ Open* 2021. 11. e053548. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053548.
14. Луньков В.Д., Маевская М.В., Цветаева Е.К., и др. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. *Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2019. 29(1). 47-61. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61.
15. Kamath P.S., Wiesner R.H., Malinchoc M. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001. 33(2). 464-470. doi: 10.1053/jhep.2001.22172.

References:

1. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Tikhonov I.N., Deeva T.A. 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. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102. in Russian.
2. Maslennikov R.V., Driga A.A., Ivashkin K.V., Zharkova M.S., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Arslanyan M.G., Musina N.B., Berezina Y.N., Ivashkin V.T. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome and systemic inflammation in pathogenesis of hemodynamic changes at liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017. 27(3)/ 45-56. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-45-56. in Russian.
3. Dirchwolf M., Ruf A.E. Role of systemic inflammation in cirrhosis: From pathogenesis to prognosis. *World J Hepatol.* 2015. 7(16). 1974-81. doi: 10.4254/wjh.v7.i16.1974.
4. Folden A. Calculation and comparison of the model for end-stage liver disease (MELD) score in patients accepted for the liver transplantation in 1999 and 2004. *Transplant Proc* 2007. 39. 385-386. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.01.013.
5. Russell C.D., Parajuli A., Gale H.J., et al. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2019 May. 78(5). 339-348. doi: 10.1016/j.jinf.2019.02.006.
6. Absenger G., Szkandera J., Pichler M. et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients. *British Journal of Cancer.* 2013. 109(2). 395-400. doi: 10.1038/bjc.2013.346.
7. Gemenetzi G., Bagante F., Griffin J.F., et al. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio is a Predictive Marker for Invasive Malignancy in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Ann Surg.* 2017 Aug. 266(2). 339-345. doi: 10.1097/SLA.0000000000001988.
8. Shi M., Zhao W., Zhou F., et al. Neutrophil or platelet-to-lymphocyte ratios in blood are associated with poor prognosis of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Transl Lung Cancer Res.* 2020 Feb. 9(1). 45-54. doi: 10.21037/tlcr.2020.01.17.
9. Bhat T., Teli S., Rijal J. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* 2013. 11(1). 55-9. doi: 10.1586/erc.12.159.
10. Chen L., Lou Y., Chen Y., Yang J. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with acute-on-chronic liver failure. *International Journal of Clinical Practice.* 2014. 68(8). 1034-40. doi: 10.1111/ijcp.12408.
11. Lin L., Yang F., Wang Y. et al. Prognostic nomogram incorporating neutrophil-to-lymphocyte ratio for early mortality in decompensated liver cirrhosis. *Int Immunopharmacol.* 2018. 56(3). 58-64. doi: 10.1016/j.intimp.2018.01.007.

12. Hwang S.Y., Shin T.G., Jo I.J., et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *Am J Emerg Med.* 2017 Feb. 35(2). 234-239. doi: 10.1016/j.ajem.2016.10.055.
13. Wu X, Luo Q, Su Z, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of mortality in intensive care unit patients: a retrospective analysis of the Medical Information Mart for Intensive Care III Database. *BMJ Open* 2021. 11. e053548. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053548.
14. 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. 29(1). 47-61. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61. in Russian.
15. Kamath P.S., Wiesner R.H., Malinchoc M. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001. 33(2). 464-470. doi: 10.1053/jhep.2001.22172.