



Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

В.Д. Луньков, М.В. Маевская, Е.К. Цветаева, А.Г. Мендес, М.С. Жаркова, П.Е. Ткаченко, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Естественное течение цирроза печени (ЦП) характеризуется двумя стадиями: компенсированной и декомпенсированной. Существующие клинико-лабораторные прогностические модели, такие как шкалы Child-Pugh и MELD, не отражают иммунные нарушения, ассоциированные с циррозом печени, и их потенциальное влияние на декомпенсацию цирроза и выживаемость пациентов. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) - простой и доступный показатель, отражающий дисбаланс между различными звеньями иммунитета.

Цель исследования: изучить связь между уровнем ОНЛ, летальным исходом и развитием синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

Материалы и методы. В данное ретроспективное исследование включены истории болезни 36 пациентов с декомпенсированным ЦП, госпитализированных в отделении гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко Первого МГМУ им И.М. Сеченова в период с 2009 по 2017 гг. Проведен корреляционный, однофакторный и многофакторный анализ параметров, ассоциированных с летальным исходом и развитием синдрома системного воспалительного ответа. Определены пороговые значения ОНЛ, ассоциированные с неблагоприятным исходом декомпенсированного ЦП.

Результаты. По результатам многофакторного анализа обнаружено, что уровень ОНЛ > 4 ($p < 0,001$) служит независимым фактором риска летального исхода пациентов с декомпенсированным циррозом печени в течение госпитализации (ОР: 1,57 [95 % ДИ 1,125–2,209]; $p = 0,008$). Чувствительность и специфичность порогового значения составила 100% и 79,17 %, соответственно. Значение ОНЛ $> 4,8$ служит независимым фактором риска развития системного воспалительного ответа в течение госпитализации (ОР: 1,484 [95 % ДИ 1,103–1,997]; $p = 0,009$), чувствительность 100 %, специфичность 90 %.

Выводы. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам служит независимым фактором риска летального исхода и развития синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с декомпенсированным циррозом печени в течение госпитализации.

Ключевые слова: отношение нейтрофилов к лимфоцитам, цирроз печени, синдром системной воспалительной реакции, прогноз

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: 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 декомпенсированным циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):47–61. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61>

Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Adverse Outcome in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis

Valeriy D. Lunkov, Marina V. Maevskaya, Ekaterina K. Tsvetaeva, Ana G. Mendez, Maria S. Zharkova, Petr E. Tkachenko, Vladimir T. Ivashkin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

The natural history of liver cirrhosis (LC) is characterized by two stages: compensated and decompensated. Current clinical and laboratory prognostic models, such as Child-Pugh and MELD scales, do not take into account immune dysregulation, as well as its potential impact on the LC decompensation and the survival. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) is simple and affordable parameter, representing the imbalance of two distinct immune pathways.

Aim: to evaluate relationship between NLR level, mortality and SIRS development in patients with DC.

Materials and methods. In this retrospective study 36 patients with DC which were hospitalized in Hepatology Department of V.H. Vasilenko clinic of propaedeutics and internal diseases, gastroenterology and hepatology, Sechenov University from January 2009 to December 2017 were enrolled. Correlation analysis, univariate and multivariable analysis were provided to find factors statistically significantly associated with lethal outcome and SIRS. The optimal cut-off levels for the NLR associated with adverse outcome were determined.

Results. In multivariable analysis, $NLR > 4$ ($p < 0,001$) was statistically significantly associated with lethal outcome in patients with DC during hospitalization (OR: 1.57, [95 % CI 1.125–2.209], $p = 0.008$). Sensitivity and specificity of this cut-off is 100 % and 79.17 %, respectively. $NLR > 4.8$ was associated with SIRS development during hospitalization (OR: 1.484, [95 % CI 1.103–1.997], $p = 0.009$) with 100 % sensitivity and 90 % specificity.

Conclusions. NLR is an independent risk factor of lethal outcome and SIRS development in patients with decompensated liver cirrhosis.

Keywords: neutrophil to lymphocyte ratio; liver cirrhosis; systemic inflammatory response syndrome; prognosis

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

For citation: 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. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61>

Естественное течение цирроза печени (ЦП) характеризуется двумя стадиями: компенсированной и декомпенсированной. В течение года у 5–7 % пациентов с ЦП происходит декомпенсация, которая проявляется прогрессированием портальной гипертензии и/или печеночной недостаточности [1]. Особенность пациентов с ЦП — высокая восприимчивость к бактериальным инфекциям, что связано с развитием так называемого «иммунодефицита, ассоциированного с циррозом печени», проявляющегося нарушением регуляции как врожденного, так и приобретенного звеньев иммунитета [2].

Иммунодефицит, ассоциированный с ЦП, имеет две основные характеристики: нарушение реакции иммунитета в ответ на проникновение в организм патогена и развитие системного воспаления [1], что клинически реализуется через синдром системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome — SIRS), который имеет определенные диагностические критерии [3]. Синдром системного воспалительного ответа и иммунодефицит ассоциированы с прогрессированием цирроза печени, развитием острой печеночной недостаточности на фоне хронической полиорганной недостаточности и летальным исходом [4].

Существующие клиничко-лабораторные прогностические модели, такие как Child-Pugh и MELD, не отражают иммунные нарушения, сопровождающиеся бактериальными инфекциями, и их потенциальное влияние на декомпенсацию цирроза и выживаемость таких пациентов. 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 отношение нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) — простой и доступный в повседневной клинической практике параметр, отражающий дисбаланс между различными звеньями иммунитета. Ранее была изучена связь между ОНЛ и летальным исходом у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью, онкологическими заболеваниями, включая

метастатическое поражение печени [5–7] была доказана прогностическая ценность ОНЛ в определении краткосрочного, среднесрочного и долгосрочного прогноза пациентов с декомпенсированным ЦП и острой печеночной недостаточностью на фоне хронической [8–10], изучена взаимосвязь между значением ОНЛ и краткосрочным жизненным прогнозом пациентов с сепсисом [11].

Однако для пациентов с декомпенсированным ЦП и синдромом системного воспалительного ответа не определены пороговые значения ОНЛ как независимого фактора риска летального исхода.

Это послужило основанием для настоящей исследования, целью которого было изучить связь между уровнем ОНЛ, летальным исходом и развитием синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с декомпенсированным циррозом печени в течение госпитализации.

В соответствии с целью настоящей работы были сформулированы следующие задачи:

- определить причины летальных исходов у пациентов с декомпенсированным циррозом печени;
- определить факторы, ассоциированные с летальным исходом и развитием синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с декомпенсированным циррозом печени;
- определить пороговые значения отношения нейтрофилов к лимфоцитам, ассоциированные с летальным исходом и системным воспалительным ответом у пациентов с декомпенсированным циррозом печени;
- определить параметры диагностической значимости отношения нейтрофилов к лимфоцитам в прогнозировании летального исхода и синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

Материалы и методы

Для ретроспективного исследования отобраны истории болезней 36 пациентов с декомпенсированным ЦП, находившихся на обследовании и ле-

чении в отделении гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко Первого МГМУ им И.М. Сеченова в период с 2009 по 2017 г.

В соответствии с целью настоящего исследования, в зависимости от исхода госпитализации были сформированы 2 группы пациентов с декомпенсированным ЦП: 1 (исследуемая группа) — пациенты, умершие в клинике в течение госпитализации (средняя продолжительность пребывания в клинике — 23 дня); 2 (контрольная группа) — пациенты, которые были выписаны с улучшением (средняя продолжительность пребывания в клинике — 19 дней). Диагноз цирроза печени всем пациентам был установлен на основании принятых в клинической практике критериев: признаки портальной гипертензии и печеночной недостаточности, часть пациентов имела гистологическое подтверждение диагноза ($n = 6$). Стадия ЦП оценивалась согласно шкале Child-Pugh [12]: класс А — 5–6 баллов, класс В — 7–9 баллов, класс С — 10–15 баллов. Тяжесть декомпенсации оценивалась по шкале MELD [13]. Диагноз синдрома системного воспалительного ответа был установлен на основании не менее 2-х критериев из 4: температура тела $> 38^\circ\text{C}$ или $< 36^\circ\text{C}$, ЧД > 20 в мин (или $\text{PCO}_2 < 32$ мм рт. ст.), ЧСС > 90 уд в мин и уровень лейкоцитов > 12 тыс./мкл или < 4 тыс./мкл (или $> 10\%$ незрелых лейкоцитов) [14].

В соответствии с задачами исследования проведен сравнительный анализ пациентов двух групп по полу, возрасту, этиологии и тяжести ЦП, наличию синдрома системной воспалительной реакции, уровню нейтрофилов, лимфоцитов и отношению числа нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ). Проанализирован вклад вышеуказанных параметров в развитие синдрома системной воспалительной реакции и вероятность летального исхода в изучаемых группах, сделан подгрупповой анализ для пациентов класса С по Child-Pugh.

Обработка данных была произведена с использованием статистического пакета SPSS, Ver. 25.0. С целью проверки данных распределения на нормальность применен одновыборочный критерий Колмогорова — Смирнова. По результатам анализа получено ненормальное распределение данных, в связи с чем применялись непараметрические методы статистики. Результаты обработки данных представлены в виде медианы Me и межквартильного интервала (МКИ). Качественные характеристики выборки представлены в виде таблицы частот, сравнение между двумя независимыми группами по номинальным признакам проводилось методом χ^2 . Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ). Характеристика диагностической значимости проведена с использованием ROC-анализа с построением ROC-кривой и подсчетом площади под ней. Многофакторный анализ показателей, ассоциированных с неблагоприятным

прогнозом (развитие синдрома системного воспалительного ответа, летальный исход), проведен методом логистической регрессии с пошаговым включением и/или исключением переменных.

Результаты

Сравнительная характеристика

Пациенты в сравниваемых группах статистически значимо не отличались по возрасту, полу и этиологии ЦП (табл. 1). Медиана возраста пациентов в исследуемой группе составила 55 (44–68) лет, в группе контроля — 53 (45–64) года, $p = 0,655$. В исследуемой группе (летальный исход) преобладали пациенты с ЦП класса С по Child-Pugh (92 %, $n = 11$), что статистически значимо отличалось от группы контроля — (92 %, $n = 11$), $p = 0,008$. У всех пациентов исследуемой группы наблюдался синдром системного воспалительного ответа, из них у 10 (83 %) пациентов очаг инфекции был доказан согласно патологоанатомическому заключению, у 2 (17 %) пациентов очаг инфекции обнаружен не был. Среди выявленных очагов инфекции на первом месте находилась пневмония (60 %, $n = 6$), на втором — мочевого инфекции (30 %, $n = 3$) и на третьем — инфекция мягких тканей (10 %, $n = 1$). В контрольной группе синдром системного воспалительного ответа наблюдался у 3 (12,5 %) пациентов, у 2 (8 %) из них очаг инфекции был доказан (пневмония — 1, мочевого инфекции — 1). У пациентов исследуемой группы статистически значимо были выше медианы значений лейкоцитов и нейтрофилов ($p = 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно), а медиана значения лимфоцитов — ниже ($p = 0,002$). Медиана ОНЛ в исследуемой группе составила 21,6 (9,3–30,6), в контрольной группе — 2,4 (1,9–3,9), $p < 0,001$ (рис. 1).

Факторы, ассоциированные с летальным исходом

При проведении корреляционного анализа между основными клинико-лабораторными показателями пациентов с ЦП и летальным исходом выявлены статистически значимые положительные корреляционные связи с ЦП класса С по Child-Pugh ($\rho = 0,443$, $p = 0,007$), суммой баллов по шкале MELD ($\rho = 0,795$, $p < 0,001$), наличием синдрома системного воспалительного ответа в целом ($\rho = 0,837$, $p < 0,001$) и с доказанным очагом инфекции в частности ($\rho = 0,75$, $p < 0,001$), уровнем лейкоцитов ($\rho = 0,522$, $p = 0,001$), нейтрофилов ($\rho = 0,627$, $p < 0,001$), ОНЛ ($\rho = 0,749$, $p < 0,001$) и статистически значимые отрицательные корреляционные связи с циррозом печени класса В по Child-Pugh ($\rho = -0,443$, $p = 0,007$) и уровнем лимфоцитов ($\rho = -0,517$, $p = 0,001$).

Результаты однофакторного анализа показателей, статистически значимо ассоциирован-

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов, включенных в исследование
 Table 1. Comparative characteristics of patients included in the study

Показатель Indicator	Исследуемая группа Study group (n = 12)	Контрольная группа Control group (n = 24)	Значимость, p Statistical significance, p
Пол, м/ж Sex, m/f	7/5	19/5	0,188*
Возраст, лет, Ме (МКИ) Age, years, Me (IQR)	55 (44–68)	53 (45–64)	0,655**
Этиология цирроза: Cirrhosis etiology:			
- Алкоголь, n (%) - Alcohol, n (%)	7 (58,3)	12 (54,1)	0,926*
- ПСХ, n (%) - PSC, n (%)	0	1 (4,1)	0,431*
- АИГ, n (%) - AIH, n (%)	1 (8,3)	1 (4,1)	0,706*
- Криптогенный, n (%) - Cryptogenic, n (%)	2 (16,6)	1 (4,1)	0,273*
- HCV, n (%) - HBV, n (%)	1 (8,3) 1 (8,3)	5 (20,8) 0	0,242* 0,190*
Сочетанная этиология: Combined etiology:	0	4 (16,6)	0,134*
- HBV + HDV, n (%) - Алкоголь + HCV, n (%) - Alcohol + HCV, n (%)	0 0	1 (4,1) 2 (8,2)	0,473* 0,303*
- Алкоголь + HBV + HDV, n (%) - Alcohol + HBV + HDV, n (%)	0	1 (4,1)	0,473*
Child-Pugh			
- B, n (%) - C, n (%)	1 (8) 11 (92)	13 (54) 11 (46)	0,008* 0,008*
MELD, Me (МКИ) MELD, Me (IQR)	30 (27–33)	14 (8–17)	<0,001**
Синдром системного воспалительного ответа (всего), n (%) Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) (total), n (%)	12 (100)	3 (12,5)	<0,001*
- с доказанным очагом инфекции, n (%) - with confirmed site of infection, n (%)	10 (83)	2 (8)	<0,001*
- без доказанного очага инфекции, n (%) - without confirmed site of infection, n (%)	2 (17)	1 (4)	0,201*
Лейкоциты, тыс./мкл, Ме (МКИ) Leukocytes, thou./ul, Me (IQR)	13,4 (8,4–20,9)	6,2 (3,3–9,9)	0,001**
Нейтрофилы, абс., Ме (МКИ) Neutrophils, abs., Me (IQR)	13,05 (6,1–19,7)	3,5 (2,0–5,8)	<0,001**
Лимфоциты, абс., Ме (МКИ) Lymphocytes, abs., Me (IQR)	0,6 (0,4–0,87)	1,4 (0,9–2,0)	0,002**
ОНЛ, Ме (МКИ) NLR, Me (IQR)	21,6 (9,3–30,6)	2,4 (1,9–3,9)	<0,001**

Примечание. * – критерий χ^2 ; ** – критерий Манна – Уитни. Ме – медиана; МКИ – межквартильный интервал; м – мужчины; ж – женщины; ПСХ – первичный склерозирующий холангит; АИГ – аутоиммунный гепатит; HCV – вирус гепатита С; HBV – вирус гепатита В; HDV – вирус гепатита D; абс. – абсолютное значение.

Note. * – criterion χ^2 ; ** – Mann – Whitney criterion. Me – median; IQR – interquartile range; m – male; f – female; PSC – primary sclerosing cholangitis; AIH – autoimmune hepatitis; HCV – hepatitis C virus; HBV – hepatitis B virus; HDV – hepatitis D virus; abs. – absolute value; NLR – neutrophil to lymphocyte ratio.

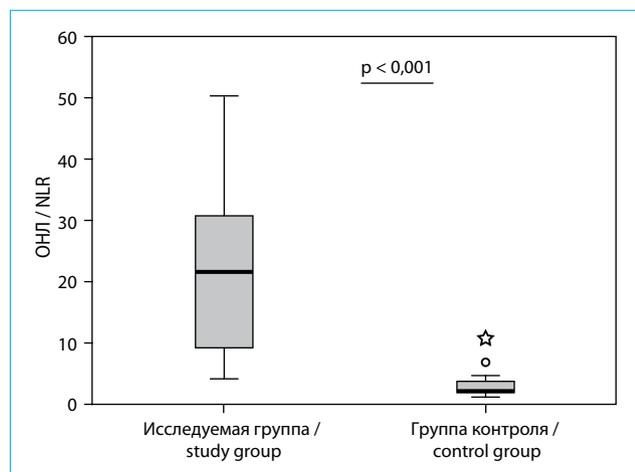


Рис. 1. Сравнительная характеристика медиан ОНЛ исследуемой группы и группы контроля.

Примечание. Верхняя и нижняя границы столбиков соответствуют 75-му и 25-му квартилю соответственно; длина столбика — межквартильный интервал; горизонтальная линия столбика — медиана; планки погрешности — минимальные и максимальные значения; ОНЛ — отношение нейтрофилов к лимфоцитам.

Fig. 1. Comparative characteristics of the NLR medians in the study and control groups.

The upper and lower boundaries of the columns correspond to the 75th and 25th quartile, respectively; the column length is the interquartile interval; the horizontal line in the column is the median; error bars are minimum and maximum uncertainty values; NLR — neutrophil to lymphocyte ratio.

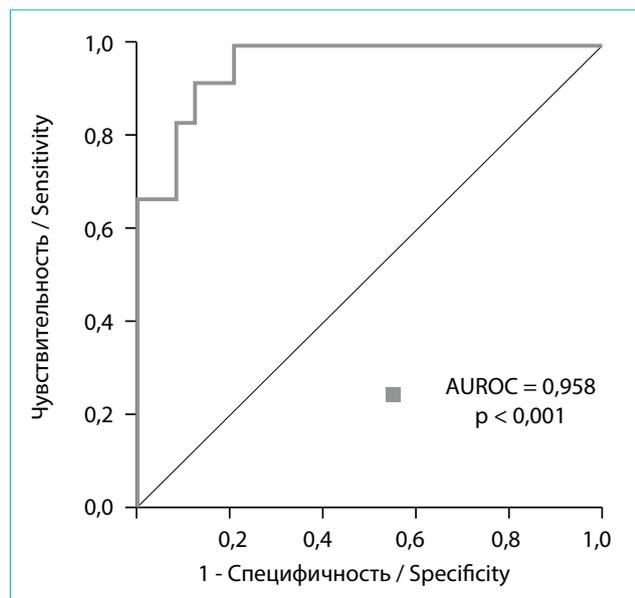


Рис. 2. ROC-кривая ОНЛ у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и летальным исходом

Fig. 2. ROC-curve of the NLR in patients with decompensated liver cirrhosis and lethal outcome

ных с летальным исходом пациентов с декомпенсированным циррозом печени, представлены в таблице 1. Согласно полученным данным, помимо класса С по шкале Child-Pugh ($p = 0,008$), наличия синдрома системного воспалительного ответа ($p < 0,001$) и суммы баллов по шкале MELD > 21 балла ($p < 0,001$), факторами, достоверно ассоциированными с летальным исходом, были уровень лейкоцитов $> 7,6$ тыс./мкл ($p = 0,001$), уровень нейтрофилов > 5 тыс./мкл ($p < 0,001$), лимфоцитов $\leq 0,9$ тыс./мкл ($p = 0,002$), ОНЛ > 4 ($p < 0,001$).

По результатам многофакторного регрессионного анализа с пошаговым исключением переменных было установлено, что единственным параметром, независимо ассоциированным с летальным исходом был ОНЛ (ОР: 1,57 [95 % ДИ 1,125–2,209]; $p = 0,008$).

Характеристика диагностической значимости ОНЛ в прогнозировании летального исхода пациентов с декомпенсированным циррозом печени проводилась с помощью ROC-анализа с построением ROC-кривой и подсчетом площади под кривой (рис. 2). Значение AUROC ОНЛ составило 0,958 (95 % ДИ 0,902–1,0; $p < 0,001$), таким образом, качество выбранной модели можно расценить как отличное.

В таблице 2 представлена характеристика диагностической значимости ОНЛ в прогнозировании летального исхода пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Согласно полученным данным, значение ОНЛ более 4 повышает риск летального исхода (чувствительность — 100 %, специфичность — 79,17 %), значение капши Кохена указывает на хорошую согласованность между ОНЛ > 4 и вероятностью летального исхода.

В связи с тем что сравниваемые группы больных статистически значимо отличались по степени декомпенсации функции печени (в исследуемой группе преобладали пациенты с циррозом печени класса С по Child-Pugh, а в контрольной группе — класса В по Child-Pugh), был проведен подгрупповой анализ летальных случаев только среди пациентов класса С по Child-Pugh. Таким образом, в подгрупповой анализ вошло 11 пациентов из исследуемой группы и 11 пациентов группы контроля. Исходные характеристики представлены в таблице 3.

По результатам проведенного сравнительного анализа двух подгрупп пациентов класса С по Child-Pugh выявлено, что у пациентов исследуемой группы статистически значимо больше сумма баллов по шкале MELD ($p < 0,001$), выше уровень нейтрофилов ($p = 0,013$), ниже уровень лимфоцитов ($p = 0,004$) и выше ОНЛ ($p < 0,001$). У всех пациентов с летальным исходом отмечалось развитие системного воспалительного ответа, при этом у 18 % очаг инфекции не удалось определить ни прижизненно, ни по результатам патологоанатомического исследования.

При проведении корреляционного анализа выявлено, что статистически значимыми факторами,

Таблица 2. Характеристика диагностической значимости ОНЛ в прогнозировании летального исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

Table 2. Characteristics of the diagnostic significance of the NLR in predicting lethal outcomes in patients with decompensated liver cirrhosis

Порог отсечения Cut-off threshold	Se, % (95 % ДИ) Se, % (95% CI)	Sp, % (95 % ДИ) Sp, % (95% CI)	PPV, % (95 % ДИ) PPV, % (95% CI)	NPV, % (95 % ДИ) NPV, % (95% CI)	LR ⁺ , % (95 % ДИ) LR ⁺ , % (95% CI)	LR ⁻ , % (95 % ДИ) LR ⁻ , % (95% CI)	Каппа Кохена Cohen's kappa
4,033	100 (73,5– 100,0)	79,17 (57,8–92,9)	70,6 (52,4–84,0)	100	4 (2,2–10,5)	0	0,717

Примечание. Se – чувствительность, Sp – специфичность, PPV – прогностическая ценность положительного результата теста, NPV – прогностическая ценность отрицательного результата теста, LR⁺ – отношение правдоподобия для положительного результата теста, LR⁻ – отношение правдоподобия для отрицательного результата теста.

Note. Se – sensitivity, Sp – specificity, PPV – positive predictive value, NPV – negative predictive value, LR⁺ – likelihood ratio for a positive test result, LR⁻ – likelihood ratio for a negative test result.

положительно коррелирующими с летальным исходом, были уровень нейтрофилов ($\rho = 0,545$, $p = 0,009$), ОНЛ ($\rho = 0,781$, $p < 0,001$), наличие синдрома системного воспалительного ответа ($\rho = 0,913$, $p < 0,001$), в том числе – с доказанным очагом инфекции ($\rho = 0,730$, $p < 0,001$), и сумма баллов по шкале MELD ($\rho = 0,826$, $p < 0,001$), отрицательная корреляционная связь наблюдалась с уровнем лимфоцитов ($\rho = -0,633$, $p = 0,002$).

При проведении многофакторного регрессионного анализа параметров, ассоциированных с летальным исходом, установлено, что единственным лабораторным параметром, независимо ассоциированным с развитием летального исхода у пациентов с декомпенсированным ЦП класса С по Child-Pugh, было ОНЛ (ОР: 1,58 [95 % ДИ 1,048–2,402]; $p = 0,029$).

Характеристика диагностической значимости ОНЛ в прогнозировании летального исхода у данной подгруппы больных представлена в таблице 4. Согласно полученным результатам, у пациентов класса С по Child-Pugh значение ОНЛ $>3,7$ ассоциировано с повышенным риском летального исхода. Значение AUROC для ОНЛ составило 0,950 (95 % ДИ 0,765–0,998; $p < 0,001$), что говорит об отличном качестве выбранной модели (рис. 3), а значение каппы Кохена 0,818 – об очень хорошей согласованности выбранной модели.

Факторы, ассоциированные с развитием синдрома системного воспалительного ответа

При проведении корреляционного анализа показателей, ассоциированных с развитием синдрома системного воспалительного ответа, выявлены статистически значимые положительные корреляционные связи с женским полом ($\rho = 0,356$, $p = 0,033$), суммой баллов по шкале MELD ($\rho = 0,692$, $p < 0,001$), уровнем лейкоцитов ($\rho = 0,556$, $p < 0,001$), нейтрофилов ($\rho = 0,635$, $p < 0,001$) и отношением нейтрофилов к лимфоцитам ($\rho = 0,654$, $p < 0,001$) и отрицательная корреляционная связь с уровнем лимфоцитов ($\rho = -0,351$, $p = 0,036$).

Результаты однофакторного анализа показателей, ассоциированных с развитием синдрома системного воспалительного ответа, представлены в таблице 5. Это – женский пол ($p = 0,032$), ЦП класса С по Child-Pugh ($p = 0,049$), сумма баллов по шкале MELD >18 ($p < 0,001$), уровень лейкоцитов $>7,6$ тыс./мкл ($p = 0,001$), нейтрофилов >5 тыс./мкл ($p < 0,001$), лимфоцитов $\leq 0,9$ тыс./мкл ($p = 0,038$) и ОНЛ $>4,8$ ($p < 0,001$). Сравнение медиан значений отношения нейтрофилов к лимфоцитам у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа и без него представлено на рисунке 4.

Многофакторный регрессионный анализ с пошаговым исключением переменных показал, что единственным параметром, независимо ассоциированным с синдромом системного воспалительного ответа у пациентов с декомпенсированным ЦП, было ОНЛ (ОР: 1,484 [95 % ДИ 1,103–1,997];

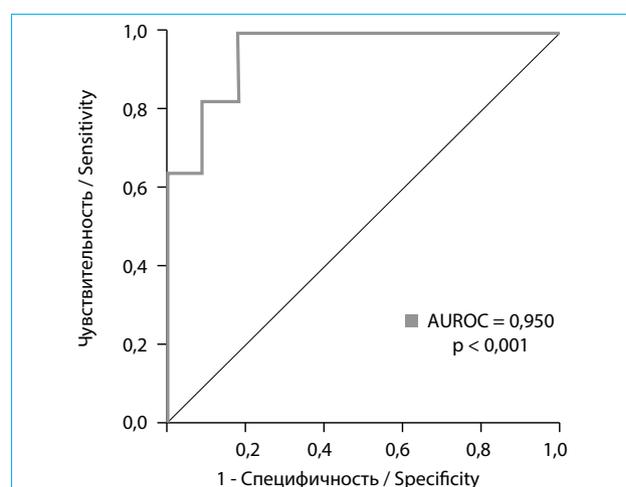


Рис. 3. ROC-кривая ОНЛ у пациентов с декомпенсированным циррозом печени класса С по Child-Pugh и летальным исходом

Fig. 3. ROC-curve of the NLR in patients with class C liver cirrhosis according to Child-Pugh and lethal outcome

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов, класса С по Child-Pugh
Table 3. Comparative characteristics of C class patients according to the Child-Pugh score

Показатель Indicator	Исследуемая группа Study group (n = 11)	Контрольная группа Control group (n = 11)	Значимость, p Statistical significance, p
Пол, м/ж Sex, m/f	6/5	9/2	0,170*
Возраст, лет, Ме (МКИ) Age, years, Me (IQR)	55 (41-70)	56 (48-64)	0,948**
Этиология цирроза: Cirrhosis etiology:			
- Алкоголь, n (%) - Alcohol, n (%)	6 (54,5)	6 (54,5)	0,665*
- ПСХ, n (%) - PSC, n (%)	0	1 (9)	0,306*
- АИГ, n (%) - AIH, n (%)	1 (9)	0	0,306*
- Криптогенный, n (%) - Cryptogenic, n (%)	2 (18)	1 (9)	0,534*
- HCV, n (%) - HBV, n (%)	1 (9) 1 (9)	2 (18) 0	0,476* 0,329*
Сочетанная этиология: Combined etiology:	0	1 (9)	0,306*
- Алкоголь + HBV + HDV, n (%) - Alcohol +HBV+HDV, n (%)	0	1 (9)	0,306*
MELD, Ме (МКИ) MELD, Me (IQR)	30 (27-32)	16 (12-19)	<0,001**
Синдром системного воспалительного ответа (всего), n (%) Systemic Inflammatory Response Syndrome (total), n (%)	11 (100)	1 (9)	<0,001*
- с доказанным очагом инфекции, n (%) - with confirmed site of infection, n (%)	9 (82)	1 (9)	0,001*
- без доказанного очага инфекции, n (%) - without confirmed site of infection, n (%)	2 (18)	0	0,138*
Лейкоциты, тыс./мкл, Ме (МКИ) Leukocytes, thou./ul, Me (IQR)	13,3 (8,1-21,4)	7,6 (5,3-10,9)	0,082**
Нейтрофилы, абс., Ме (МКИ) Neutrophils, abs., Me (IQR)	12,9 (5,7-20,1)	5,0 (3,3-6,9)	0,013**
Лимфоциты, абс., Ме (МКИ) Lymphocytes, abs., Me (IQR)	0,6 (0,4-0,9)	1,4 (1,4-2,9)	0,004**
ОНЛ, Ме (МКИ) NLR, Me (IQR)	21,3 (9,1-30,7)	2,3 (2,2-3,7)	<0,001**

Примечание. * – критерий χ^2 ; ** – критерий Манна – Уитни. Ме – медиана; МКИ – межквартильный интервал; м – мужчины; ж – женщины; ПСХ – первичный склерозирующий холангит; АИГ – аутоиммунный гепатит; HCV – вирус гепатита С; HBV – вирус гепатита В; HDV – вирус гепатита D; абс. – абсолютное значение, ОНЛ – отношение нейтрофилов к лимфоцитам.

Note. * – criterion χ^2 ; ** – Mann – Whitney criterion. Me – median; IQR – interquartile range ; m – male; f – female; PSC – primary sclerosing cholangitis; AIH – autoimmune hepatitis; HCV – hepatitis C virus; HBV – hepatitis B virus; HDV – hepatitis D virus; abs. – absolute value; NLR – neutrophil to lymphocyte ratio.

$p = 0,009$). Характеристика диагностической значимости ОНЛ у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа представлена в таблице 6. Согласно полученным данным, значение ОНЛ $>4,8$ обладает 100 % чувствительностью и 90 % специфичностью. Значение кашпы Кохена

0,664 свидетельствует о хорошей согласованности выбранной модели. По результатам проведенного ROC-анализа, значение AUROC отношения нейтрофилов к лимфоцитам составило 0,883 (95 % ДИ 0,731–0,965; $p < 0,001$), что говорит об очень хорошем качестве выбранной модели (рис. 5).

Таблица 4. Характеристика диагностической значимости ОНЛ в прогнозировании летального исхода у пациентов класса С по Child-Pugh

Table 4. Characteristics of the diagnostic significance of the NLR in predicting lethal outcomes in patients with class C liver cirrhosis according to the Child-Pugh score

Порог отсечения Cut-off threshold	Se, % (95 % ДИ) Se, % (95% CI)	Sp, % (95 % ДИ) Sp, % (95% CI)	PPV, % (95 % ДИ) PPV, % (95% CI)	NPV, % (95 % ДИ) NPV, % (95% CI)	LR ⁺ , % (95 % ДИ) LR ⁺ , % (95% CI)	LR ⁻ , % (95 % ДИ) LR ⁻ , % (95% CI)	Каппа Кохена Cohen's kappa
3,702	100,0 (71,5– 100,0)	81,82 (48,2– 97,7)	84,6 (61,1– 95,1)	100,0	5,5 (1,6–19,3)	0,0	0,818

Примечание. Se – чувствительность, Sp – специфичность, PPV – прогностическая ценность положительного результата теста, NPV – прогностическая ценность отрицательного результата теста, LR⁺ – отношение правдоподобия для положительного результата теста, LR⁻ – отношение правдоподобия для отрицательного результата теста.

Note. Se – sensitivity, Sp – specificity, PPV – positive predictive value, NPV – predictive value of a negative test result, LR⁺ – likelihood ratio for a positive test result, LR⁻ – likelihood ratio for a negative test result.

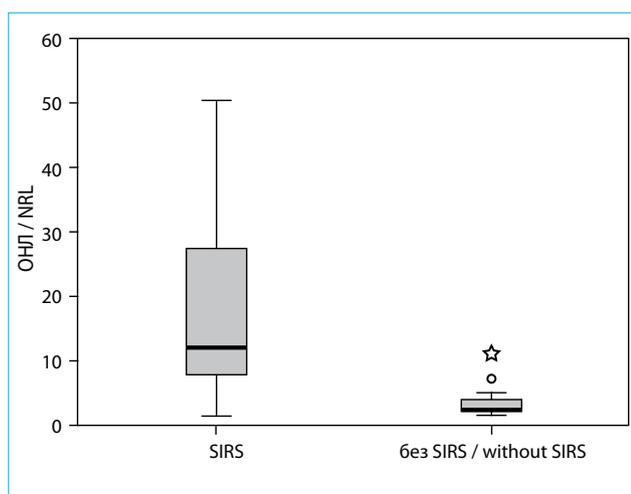


Рис. 4. Сравнительная характеристика медиан ОНЛ у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа и без него.

Примечание. Верхняя и нижняя границы столбиков соответствуют 75-му и 25-му квартилю соответственно; длина столбика – межквартильный интервал; горизонтальная линия столбика – медиана; планки погрешности – минимальные и максимальные значения; ОНЛ – отношение нейтрофилов к лимфоцитам, SIRS – синдром системного воспалительного ответа.

Figure 4. Comparative characteristics of median NLR in patients with and without SIRS.

Note. The upper and lower boundaries of the columns correspond to the 75th and 25th quartile, respectively; the column length is the interquartile interval; the horizontal line in the column is the median; error bars are minimum and maximum uncertainty values; NLR is the neutrophil to lymphocyte ratio.

При проведении корреляционного анализа показателей, ассоциированных с развитием синдрома системного воспалительного ответа, выявлена положительная корреляционная связь с женским полом ($p = 0,045$), суммой баллов по шкале MELD ($p = 0,793$, $p < 0,001$), уровнем лейкоцитов ($p =$

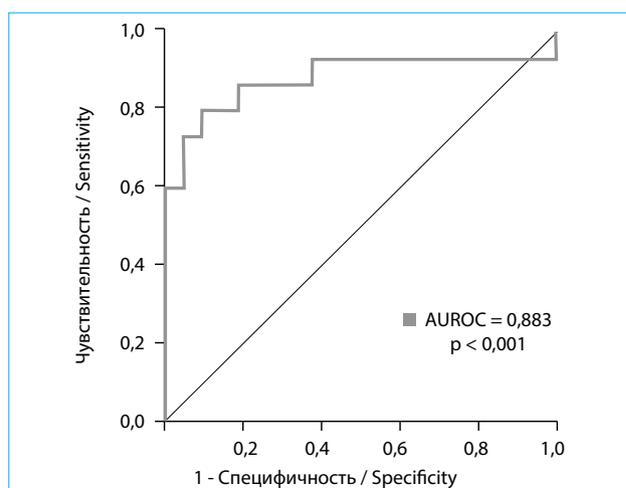


Рис. 5. ROC-кривая отношения нейтрофилов к лимфоцитам у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа

Fig. 5. ROC-curve of the NLR in patients with SIRS

0,532, $p = 0,011$), нейтрофилов ($p = 0,698$, $p < 0,001$) и отношением нейтрофилов к лимфоцитам ($p = 0,835$, $p < 0,001$) и отрицательная корреляционная связь с уровнем лимфоцитов ($p = -0,542$, $p = 0,009$).

При проведении однофакторного анализа выявлена статистически значимая связь между женским полом ($p = 0,045$), суммой баллов по шкале MELD ($p < 0,001$), уровнем лейкоцитов $>12,1$ тыс./мкл ($p = 0,014$), нейтрофилов $>6,6$ тыс./мкл ($p = 0,001$), лимфоцитов $\leq 1,3$ тыс./мкл ($p = 0,013$), ОНЛ $>3,7$ ($p < 0,001$) и синдромом системного воспалительного ответа (табл. 7).

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа у пациентов с ЦП класса С по Child-Pugh выявлено, что единственным лабораторным показателем, независимо ассоциированным с синдромом системного воспалительного ответа, является ОНЛ (ОР: 2,437 [95 % ДИ 1,089–5,453]; $p = 0,030$).

Таблица 5. Однофакторный анализ показателей, ассоциированных с развитием синдрома системного воспалительного ответа, у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

Table 5. Univariate analysis of indicators associated with the development of SIRS in patients with decompensated cirrhosis

Показатель Indicator	Синдром системного воспалительного ответа Systemic Inflammatory Response Syndrome		Значимость, p Statistical significance, p
	есть present (n = 15)	нет not present (n = 21)	
Пол, м/ж Sex, m/f	8/7	18/3	0,032*
Возраст, лет, Ме (МКИ) Age, years, Me (IQR)	55 (41–60)	52 (45–64)	0,860**
Этиология цирроза: Cirrhosis etiology:			
- Алкоголь, n (%) - Alcohol, n (%)	9 (60)	10 (47,6)	0,618*
- ПСХ, n (%) - PSC, n (%)	0	1 (4,7)	0,370*
- АИГ, n (%) - AIH, n (%)	1 (6,6)	1 (4,7)	0,854*
- Криптогенный, n (%) - Cryptogenic, n (%)	2 (13,3)	1 (4,7)	0,401*
- HCV, n (%) - HBV, n (%)	1 (6,6) 1 (6,6)	5 (23,8) 0	0,138* 0,249*
Сочетанная этиология: Combined etiology:	1 (6,6)	3 (14,2)	0,473*
- HBV + HDV, n (%) - Алкоголь + HCV, n (%) - Alcohol + HCV, n (%) - Алкоголь+HBV+HDV, n (%) - Alcohol +HBV+HDV, n (%)	0 1 (6,6) 0	1 (4,7) 1 (4,7) 1 (4,7)	0,391* 0,806* 0,391*
Child-Pugh			
- B, n (%) - C, n (%)	3 (20) 12 (80)	11 (52,3) 10 (47,6)	0,049* 0,049*
MELD, Me (МКИ) MELD, Me (IQR)	29 (23–32)	14 (8,5–17)	<0,001**
Лейкоциты, тыс./мкл, Ме (МКИ) Leukocytes, thou./ul, Me (IQR)	13,3 (8,1–21,4)	6,2 (3,3–8,6)	0,001**
Нейтрофилы, абс., Ме (МКИ) Neutrophils, abs., Me (IQR)	12,9 (5,7–20,1)	3,4 (2,0–5,1)	<0,001**
Лимфоциты, абс., Ме (МКИ) Lymphocytes, abs., Me (IQR)	0,7 (0,4–1,3)	1,4 (0,8–1,7)	0,038**
ОНЛ, Ме (МКИ) NLR, Me (IQR)	11,8 (6,6–30,4)	2,3 (2,0–3,8)	<0,001**

Примечание. * – критерий χ^2 ; ** – критерий Манна–Уитни. Ме – медиана; МКИ – межквартильный интервал; м – мужчины; ж – женщины; ПСХ – первичный склерозирующий холангит; АИГ – аутоиммунный гепатит; HCV – вирус гепатита С; HBV – вирус гепатита В; HDV – вирус гепатита D; абс. – абсолютное значение, ОНЛ – отношение нейтрофилов к лимфоцитам.

Note. * – criterion χ^2 ; ** – Mann – Whitney criterion. Me – median; IQR – interquartile range; m – male; f – female; PSC – primary sclerosing cholangitis; AIH – autoimmune hepatitis; HCV – hepatitis C virus; HBV – hepatitis B virus; HDV – hepatitis D virus; abs. – absolute value; NLR – Neutrophil to lymphocyte ratio.

Таблица 6. Характеристика диагностической значимости ОНЛ у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа

Таблица 6. Characteristics of the diagnostic significance of NLR in predicting lethal outcomes in patients with SIRS

Порог отсечения Cut-off threshold	Se, % (95 % ДИ) Se, % (95% CI)	Sp, % (95 % ДИ) Sp, % (95% CI)	PPV, % (95 % ДИ) PPV, % (95% CI)	NPV, % (95 % ДИ) NPV, % (95% CI)	LR ⁺ , % (95 % ДИ) LR ⁺ , % (95% CI)	LR ⁻ , % (95 % ДИ) LR ⁻ , % (95% CI)	Каппа Кохена Cohen's kappa
4,869	100,0 (73,5–100,0)	90,0 (55,5–99,7)	92,3 (65,1–98,7)	100,0	10,0 (1,6–64,2)	0,0	0,664

Примечание. Se – чувствительность, Sp – специфичность, PPV – прогностическая ценность положительного результата теста, NPV – прогностическая ценность отрицательного результата теста, LR⁺ – отношение правдоподобия для положительного результата теста, LR⁻ – отношение правдоподобия для отрицательного результата теста.

Note. Se – sensitivity, Sp – specificity, PPV – positive predictive value, NPV – negative predictive value, LR⁺ – likelihood ratio for a positive test result, LR⁻ – likelihood ratio for a negative test result.

Согласно полученным данным по характеристике диагностической значимости ОНЛ у пациентов с циррозом печени класса С по Child-Pugh синдромом системного воспалительного ответа, значение ОНЛ > 3,7 обладает 100 % чувствительностью и 90 % специфичностью. Значение каппы Кохена 0,908 свидетельствует об очень хорошей согласованности выбранной модели. По результатам проведенного ROC-анализа, значение AUROC отношения нейтрофилов к лимфоцитам составило 0,883 (95 % ДИ 0,816–1,0; p < 0,001), что говорит об очень хорошем качестве выбранной модели (рис. 6).

Обсуждение результатов

По результатам проведенного исследования выявлено, что основной причиной развития и декомпенсации цирроза печени служит злоупотребление алкоголем. Полученные данные согласуются с общемировой статистикой, согласно которой именно злоупотребление алкоголем является ведущим фактором риска формирования цирроза печени и фактором декомпенсации функции печени [15, 16]. При этом при сравнении двух групп пациентов по этиологическому фактору статистически значимых отличий, в том числе и по алкогольной этиологии, обнаружено не было. Ожидаемые отличия были получены при сравнении пациентов по степени и тяжести декомпенсации цирроза печени. В исследуемой группе преобладали пациенты класса С по Child-Pugh с медианой значений по шкале MELD 30 (27–33) баллов, что соответствует крайне тяжелому течению заболевания.

В соответствии с целью настоящей работы мы изучили возможность использования отношения нейтрофилов к лимфоцитам как предиктора летального исхода и развития синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с декомпенсированным ЦП. Ранее, в исследовании L. Lin et al., было показано, что повышение ОНЛ служит независи-

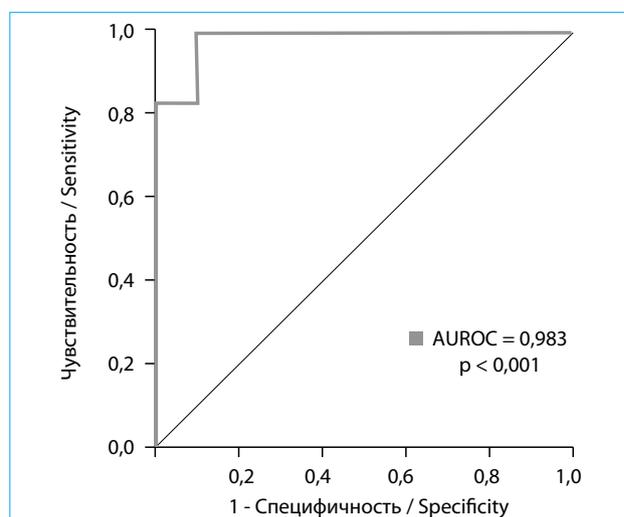


Рис. 6. ROC-кривая ОНЛ у пациентов с декомпенсированным циррозом класса С по Child-Pugh и синдромом системного воспалительного ответа

Fig. 6. ROC-curve of the NLR in patients with decompensated class C liver cirrhosis according to the Child-Pugh score and SIRS

мым 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 [8]. В работе Zhang et al. изучалась роль отношения нейтрофилов к лимфоцитам как предиктора неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени вирусной HBV-этиологии [17]. 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

Таблица 7. Однофакторный анализ показателей, ассоциированных с развитием синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с декомпенсированным циррозом печени класса С по Child-Pugh

Table 7. Univariate analysis of indicators associated with the development of SIRS in patients with decompensated class C liver cirrhosis according to the Child-Pugh score

Показатель Indicator	Синдром системного воспалительного ответа Systemic Inflammatory Response Syndrome		Значимость, p Statistical significance, p
	есть present (n = 15)	нет not present (n = 21)	
Пол, м/ж Sex, m/f	8/7	18/3	0,032*
Возраст, лет, Ме (МКИ) Age, years, Me (IQR)	55 (41–60)	52 (45–64)	0,860**
Этиология цирроза: Cirrhosis etiology:			
- Алкоголь, n (%) - Alcohol, n (%)	9 (60)	10 (47,6)	0,618*
- ПСХ, n (%) - PSC, n (%)	0	1 (4,7)	0,370*
- АИГ, n (%) - AIH, n (%)	1 (6,6)	1 (4,7)	0,854*
- Криптогенный, n (%) - Cryptogenic, n (%)	2 (13,3)	1 (4,7)	0,401*
- HCV, n (%) - HBV, n (%)	1 (6,6) 1 (6,6)	5 (23,8) 0	0,138* 0,249*
Сочетанная этиология: Combined etiology:	1 (6,6)	3 (14,2)	0,473*
- HBV + HDV, n (%) - Алкоголь + HCV, n (%) - Alcohol + HCV, n (%)	0 1 (6,6)	1 (4,7) 1 (4,7)	0,391* 0,806*
- Алкоголь+HBV+HDV, n (%) - Alcohol +HBV+HDV, n (%)	0	1 (4,7)	0,391*
Child-Pugh			
- B, n (%) - C, n (%)	3 (20) 12 (80)	11 (52,3) 10 (47,6)	0,049* 0,049*
MELD, Me (МКИ) MELD, Me (IQR)	29 (23–32)	14 (8,5–17)	<0,001**
Лейкоциты, тыс./мкл, Ме (МКИ) Leukocytes, thou./ul, Me (IQR)	13,3 (8,1–21,4)	6,2 (3,3–8,6)	0,001**
Нейтрофилы, абс., Ме (МКИ) Neutrophils, abs., Me (IQR)	12,9 (5,7–20,1)	3,4 (2,0–5,1)	<0,001**
Лимфоциты, абс., Ме (МКИ) Lymphocytes, abs., Me (IQR)	0,7 (0,4–1,3)	1,4 (0,8–1,7)	0,038**
ОНЛ, Ме (МКИ) NLR, Me (IQR)	11,8 (6,6–30,4)	2,3 (2,0–3,8)	<0,001**

Примечание. * – критерий χ^2 ; ** – критерий Манна–Уитни. Ме – медиана; МКИ – межквартильный интервал; м – мужчины; ж – женщины; ПСХ – первичный склерозирующий холангит; АИГ – аутоиммунный гепатит; HCV – вирус гепатита С; HBV – вирус гепатита В; HDV – вирус гепатита D; абс. – абсолютное значение, ОНЛ – отношение нейтрофилов к лимфоцитам.

Note. * – criterion χ^2 ; ** – Mann–Whitney criterion. Me – median; IQR – interquartile range; m – male; f – female; PSC – primary sclerosing cholangitis; AIH – autoimmune hepatitis; HCV – hepatitis C virus; HBV – hepatitis B virus; HDV – hepatitis D virus; abs. – absolute value; NLR – neutrophil to lymphocyte ratio.

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 L. Chen et al. показано, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам служит независимым фактором риска летального исхода у пациентов с острой печеночной недостаточностью на фоне хронической [10]. Ограничение этих исследований в том, что выбранные диапазоны значений ОНЛ основаны, по всей вероятности, на работе Halazun et al., в которой продемонстрировано, что уровень ОНЛ ≥ 5 является независимым фактором риска летального исхода у пациентов с колоректальным раком и метастазами в печень [18].

Так же как и в представленных исследованиях, мы получили положительные корреляционные связи между летальным исходом и суммой баллов по шкале MELD, уровнем нейтрофилов, ОНЛ и отрицательную корреляционную связь с уровнем лимфоцитов, что доказывает киническую обоснованность применения данных показателей в определении краткосрочного прогноза пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

В отличие от предыдущих авторов мы рассчитали порог значения ОНЛ >4 ($p < 0,001$), который служит независимым фактором риска летального исхода (ОР: 1,57 [95 % ДИ 1,125–2,209]; $p = 0,008$) при декомпенсированном ЦП. Полученное пороговое значение обладает высокой чувствительностью и специфичностью в прогнозировании летального исхода в течение текущей госпитализации (средняя продолжительность госпитализации в исследуемой группе 9 дней): 100 и 79 % соответственно. Таким образом, каждое последующее увеличение ОНЛ на 1 повышает риск летального исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени класса В и С на 57 %.

Поскольку в нашем исследовании сравниваемые группы отличались по степени декомпенсации согласно шкале Child-Pugh, был проведен подгрупповой анализ летальных исходов только среди пациентов класса С по Child-Pugh. В результате анализа выявлено, что в группе пациентов, госпитализация которых закончилась летальным исходом, статистически значимо были выше уровень нейтрофилов, значение ОНЛ, сумма баллов по шкале MELD и ниже уровень лимфоцитов. Пороговое значение ОНЛ, статистически значимо ассоциированное с летальным исходом в течение госпитализации, составило 3,7.

Диагностическая ценность ОНЛ в прогнозировании летального исхода у пациентов с декомпенсированным ЦП класса С по Child-Pugh характеризуется высокой чувствительностью (100 %) и специфичностью (81,8 %). ОНЛ служит независимым фактором риска летального исхода в данной группе пациентов (ОР: 1,58 [95 % ДИ 1,048–2,402]; $p = 0,029$). Это означает, что каждое последующее увеличение ОНЛ на 1 у пациентов

класса С по Child-Pugh повышает риск летального исхода на 58 %. При этом, сравнивая отношения шансов летального исхода между пациентами класса С по Child-Pugh с отношением шансов в общей группе пациентов с декомпенсированным циррозом печени (включая класс В по Child-Pugh), мы получили близкие величины.

Повышение абсолютного числа нейтрофилов и снижение абсолютного числа лимфоцитов и, соответственно, повышение ОНЛ можно объяснить следующими причинами: у всех пациентов исследуемой группы наблюдался синдром системного воспалительного ответа, у большинства из них (83 %) очаг инфекции был выявлен и доказан при патологоанатомическом исследовании. Как правило, очаг инфекции у пациентов с декомпенсированным циррозом печени имеет бактериальную природу, а ведущими источниками инфекции служат дыхательные пути, мочеполовой тракт и бактериальная транслокация из кишечника [19]. Это характеризуется увеличением уровня нейтрофилов в крови, что является отражением провоспалительной фазы системного воспалительного ответа [3]. Вследствие ассоциированного с ЦП иммунодефицита происходит снижение числа лимфоцитов, что, как полагают, связано с атрофией тимуса, секвестрацией селезенки, снижением периферической пролиферации лимфоцитов и бактериальной транслокацией [20]. Кроме того, как правило, у всех пациентов с терминальной стадией заболевания печени наблюдаются признаки трофологической недостаточности с лимфопенией как одним из критериев этого состояния.

В 17 % случаев в исследуемой группе синдром системного воспалительного ответа был «стерильным», т.е. источник инфекции не был обнаружен ни прижизненно, ни при патологоанатомическом исследовании. По всей вероятности, у данной группы больных имеет место так называемое «стерильное воспаление», обусловленное прогрессирующим повреждением паренхимы печени с образованием молекулярных структур, ассоциированных с повреждением гепатоцитов — DAMPs (damage-associated molecular patterns) [3]. Кроме того, у пациентов с декомпенсированным 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 патоген-ассоциированных молекул (PAMPs — pathogen-associated molecular patterns) — липополисахаридов, протеогликанов, ДНК и т. п. в региональные лимфатические узлы и портальный кровоток [2, 20–24]. 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.) [2, 4, 20, 23, 25]. По мере прогрессирования ЦП происходит функциональ-

ное истощение иннатного и адаптивного звеньев иммунитета с развитием иммунной толерантности к эндотоксинам, что приводит к формированию иммунодефицита, характеризующегося повышением уровня противовоспалительных цитокинов и снижением функциональной активности лейкоцитов [20, 26–28].

Согласно результатам нашего исследования, наличие синдрома системного воспалительного ответа положительно коррелировало с развитием летального исхода у пациентов с ЦП в течение текущей госпитализации ($\rho = 0,837$, $p < 0,001$). Полученные данные находят подтверждение и в других работах [29, 30].

При проведении анализа факторов, ассоциированных с развитием синдрома системного воспалительного ответа, мы получили результаты, которые подтверждают, что изменение отношения нейтрофилов к лимфоцитам служит независимым фактором риска развития системного воспаления (ОР: 1,484 [95 % ДИ 1,103–1,997]; $p = 0,009$) с пороговым значением 4,8. Выбранная модель обладает высокой чувствительностью (100 %) и специфичностью (90 %).

Таким образом, можно сделать вывод, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам служит хорошим индикатором системного воспаления и фактором риска неблагоприятного исхода заболевания у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

По результатам подгруппового многофакторного анализа у пациентов с ЦП класса С по Child-Pugh, отношение нейтрофилов к лимфоцитам более 3,7 служит независимым фактором риска развития синдрома системного воспалительного ответа (ОР: 2,437 [95 % ДИ 1,089–5,453]; $p = 0,030$). Таким образом, мы видим, что ОР подгруппового анализа значительно отличается от ОР для всей группы (Child-Pugh B+C), что свидетельствует о том, что пациенты с ЦП класса С по Child-Pugh имеют более высокий риск развития системного воспалительного ответа.

Литература / 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):217–31.
2. 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):1310–24.
3. Dirchwolf M., Ruf A.E. Role of systemic inflammation in cirrhosis: From pathogenesis to prognosis. *World J Hepatol.* 2015;7(16):1974–81.
4. 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):1336–48.
5. 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.
6. Absenger G., Szkandera J., Pichler M. et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in

Полученные данные находят подтверждение и в других работах на эту тему. Например, прогностическая роль ОНЛ у терминальных пациентов с сепсисом. В проспективном исследовании Akilli et al. показано, что ОНЛ служит независимым фактором риска полиорганной недостаточности, сепсиса и летального исхода у пациентов, поступивших в интенсивную терапию с различными терминальными состояниями [31]. В работе S.Y. Hwang et al. доказано, что у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа, поступивших в отделение интенсивной терапии с персистирующе высоким и персистирующе низким уровнем ОНЛ, риск летального исхода в течение 28 дней выше, чем у пациентов с динамически изменяющимся значением ОНЛ [11].

В нашем исследовании доказана роль ОНЛ как индикатора синдрома системного воспалительного ответа, ассоциированного с летальным исходом в течение текущей госпитализации у пациентов с декомпенсированным ЦП.

Ограничения выполненного исследования: ретроспективный дизайн, небольшой объем выборки, отсутствие сравнительного анализа прогностической значимости ОНЛ с другими лабораторными маркерами синдрома системного воспалительного ответа.

Необходимо дальнейшее изучение отношения нейтрофилов к лимфоцитам как удобного, доступного в клинической практике, не требующего дополнительных экономических затрат прогностического маркера неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

Заключение

Высокие значения уровня отношения нейтрофилов к лимфоцитам служит независимым фактором риска летального исхода и развития синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с декомпенсированным циррозом печени в течение госпитализации.

stage II and III colon cancer patients. *British Journal of Cancer.* 2013;109(2):395–400.

7. Reddan D.N, Klassen P.S, Szczech L.A. et al. White blood cells as a novel mortality predictor in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2003;18(6):1167–73.
8. 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.
9. Cai Y.J., Dong J.J., Dong J.Z. 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):1413–26.
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.

11. Hwang S.Y. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017;35(2):234–9.
12. *Ивашкин В.Т. (ред.)* Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2005. 536 с. [*Ivashkin V.T. (ed.)* Diseases of the liver and biliary tract: A guide for physicians. 2nd ed. Moscow: Publ. House “M-Vesti”, 2005. 536 p.(In Rus.)].
13. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Федосына Е.А. (ред.)* Лечение осложнений цирроза печени: Методические рекомендации для врачей. М.: Литтерра, 2011. 59 с. [*Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Fedosyina E.A. (eds)* Treatment of complications of liver cirrhosis: Guidelines for physicians. Moscow: Litterra, 2011. 59 p.(In Rus.)].
14. *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):718–25.
15. *Rehm J.* Global burden of alcoholic liver diseases. *Journal of Hepatology*. 2013;59(1):160–8.
16. *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 AD of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426–37.
17. *Zhang H., Sun Q., Mao W., Fan J., Ye B.* Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Early Mortality in Patients with HBV-Related Decompensated Cirrhosis. *Gastroenterology Research and Practice*. 2016;2016(5):1–5.
18. *Halazun K.J., Aldoori A., Malik H.Z. et al.* Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(1):55–60.
19. *Fasolato S., Angeli P., Dallagnese L, et al.* Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology*. 2007;45(1):223–9.
20. *Albillos A., Lario M., Alvarez-Mon M.* Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol*. 2014;61(6):1385–96.
21. *Жаркова М.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.* Влияние синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации на течение заболевания у больных циррозом печени. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2012;22(5):56–63 [*Zharkova M.S., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T.* The effect of bacterial overgrowth syndrome and bacterial translocation on the course of liver cirrhosis. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol*. 2012;22(5):56–63(In Rus.)].
22. *Arroyo V., Garcia-Martinez R., Salvatella X.* Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;61(2):396–407.
23. *Bruns T., Zimmermann H.W., Stallmach A.* Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2542–54.
24. *Масленников Р.В., Татаркина М.А., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т.* Влияние синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления на абдоминальную гемодинамику у больных циррозом печени. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2017;27(4):52–61 [*Maslennikov R.V., Tatarkina M.A., Maevskaya M.V., Pavlov C.S., Zharkova M.S., Ivashkin V.T.* The impact of bacterial overgrowth syndrome and systemic inflammation on abdominal hemodynamics in liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):52–61 (In Rus.)].
25. *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):2374–82.
26. *Sipeki N., Antal-Szalmas P., Lakatos P.L., Papp M.* Immune dysfunction in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2564–77.
27. *Tiegs G., Lohse A.W.* Immune tolerance: what is unique about the liver. *J Autoimmun*. 2010;34(1):1–6.
28. *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.
29. *Abdel-Khalek E.E., El-Fakhry A., Helaly M., Hamed M., Elbaz O., Arab J.* Systemic inflammatory response syndrome in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol*. 2011;12(4):173–7.
30. *Behroozian R., Bayazidchi M., Rasooli J.* Systemic Inflammatory Response Syndrome and MELD Score in Hospital Outcome of Patients with Liver Cirrhosis. *Middle East J Dig Dis*. 2012;4(3):168–72.
31. *Akilli N.B., Yortanli M., Mutlu H., Gunaydin Y.K., Koylu R., Akca H.S. et al.* Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes. *Am J Emerg Med*. 2014;32(12):1476–80.

Сведения об авторах

Лунков Валерий Дмитриевич* — младший научный сотрудник Центра доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: vdlunkov@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9562-796X>

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: liver.orc@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Цветашкина Екатерина Кирилловна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: vrachishka89@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

Information about the authors

Valeriy D. Lunkov* — Junior Researcher, Center for Evidence-Based Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: vdlunkov@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya str. 1, building 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9562-796X>

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: liver.orc@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Ekaterina K. Tsvetaeva — Postgraduate Student, Department of Internal Medicine Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: vrachishka89@mail.ru; 19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Мендес Ана Гонзалез — студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: anaglezmendez@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

Ткаченко Петр Евгеньевич — кандидат медицинских наук, врач отделения гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dr.ptk@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ana Gonzalez Mendez — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: anaglezmendez@gmail.com; 19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, V.H. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: zharkovamaria@mail.ru; 19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Petr E. Tkachenko — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Hepatology, V.H. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: dr.ptk@mail.ru; 19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Propaedeutics of Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Principal Gastroenterologist, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Поступила: 09.09.2018 Принята после доработки: 29.10.2018 Опубликовано: 25.02.2019
Submitted: 09.09.2018 Revised: 29.10.2018 Published: 25.02.2019