

vulnerability // Trends in cognitive sciences. 2011. 15(12). 576-584.

12. Levy S.B., Bribiescas R.G. Hierarchies in the energy budget: Thyroid hormones and the evolution of human life history patterns // Evolutionary Anthropology: Issues, News, and Reviews. 2023. №5(32). 275-292. doi: 10.1002/evan.22000

13. Mahwi, T.O., Abdulateef D.S. Relation of Different Components of Climate with Human Pituitary-Thyroid Axis and FT3/FT4 Ratio: A Study on Euthyroid and SCH Subjects in Two Different Seasons // International Journal of Endocrinology. 2019. 2019. 1–9. doi:10.1155/2019/2762978.

14. McEwen B.S., Wingfield J.C. The concept of allostasis in biology and biomedicine // Hormones and behavior. 2003. №1(43). 2-15. doi: 10.1016/s0018-506x(02)00024-7

15. Opstad K. Circadian rhythm of hormones is extinguished during prolonged physical stress, sleep and energy deficiency in young men. Eur J Endocrinol. 1994. 131(1). 56–66. 10.1530/eje.0.1310056

16. Schorr M., Miller K.K. The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. Nat Rev Endocrinol. 2016. 13(3). 174–86. 10.1038/nrendo.2016.175

17. Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health / Spencer L. [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. 2015. 2015. CD011263. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011263.pub2>.

18. Seasonal changes in the pituitary - thyroid system in children of the Arctic region of

Yakutia / Evseeva S.A. [et al.] // Yakut medical journal 2021. 71. 89-91. doi:10.25789/YMJ.2021.74.23

19. Seasonal variation in basal metabolic rates among the Yakut (Sakha) of Northeastern Siberia / Leonard W.R. [et al.] // American Journal of Human Biology. 2014. №4(26). 437-445. doi:10.1002/ajhb.22524

20. Sentis S.C., Oelkrug R., Mittag J. Thyroid Hormones in the Regulation of Brown Adipose Tissue Thermogenesis // Endocr Connect. 2021. 10. R106–R115. doi:10.1530/EC-20-0562.

21. Signs of Polar T3 Syndrome in young men in Yakutia / Nikanorova A.A. [et al.] // Yakut medical journal. 2024. №1. 5-8.

22. Silva J.E. Physiological Importance and Control of Non-Shivering Facultative Thermogenesis // Front Biosci. 2011. S3, 352–371. doi:10.2741/s156.

23. Silva J.E. Thermogenic Mechanisms and Their Hormonal Regulation // Physiological Reviews. 2006. 86. 435–464. doi:10.1152/physrev.00009.2005.

24. Sterling P. Principles of allostasis: optimal design, predictive regulation, pathophysiology and rational therapeutics. In: Schulkin J, editor. Allostasis, Homeostasis, and the Costs of Physiological Adaptation. Cambridge: Cambridge University Press. 2004. 17–64.

25. Sterling P., Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. In: Fisher S., Reason J.T., editors. Handbook of Life Stress, Cognition, and Health. Chichester, NY: Wiley; 1988. 629–49.

26. The AQUA-FONTIS study: protocol of a multidisciplinary, cross-sectional and prospective

longitudinal study for developing standardized diagnostics and classification of non-thyroidal illness syndrome / Dietrich J.W. [et al.] // BMC Endocrine Disorders. 2008. 8. 1-9. doi: 10.1186/1472-6823-8-13.

27. The influence of basal metabolic rate on blood pressure among indigenous Siberians / Snodgrass J.J. [et al.] // American journal of physical anthropology. 2008. №2(137). 145-155. doi: 10.1002/ajpa.20851

28. The influence of total starvation on the pituitary-thyroid-axis in obese individuals / Rothenbuchner G. [et al.] // Acta Endocrinol Suppl (Copenh). 1973. 173:144.

29. The thyroid function in young men during prolonged exercise and the effect of energy and sleep deprivation / Opstad P.K. [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). 1984. 20(6). 657–69. 10.1111/j.1365-2265.1984.tb00116.x

30. Thyroid Allostasis-Adaptive Responses of Thyrotropic Feedback Control to Conditions of Strain, Stress, and Developmental Programming / Chatzitomaris A. [et al.] // Front. Endocrinol. 2017. №163(8). 273787. doi: 10.3389/fendo.2017.00163.

31. Thyrotropic feedback control: evidence for an additional ultrashort feedback loop from fractal analysis / Dietrich J.W. [et al.] // Cybernetics and Systems: An International Journal. 2004. №4(35). 315-331. <https://doi.org/10.1080/01969720490443354>

32. Total energy expenditure in the Yakut (Sakha) of Siberia as measured by the doubly labeled water method / Snodgrass J.J. [et al.] // The American Journal of Clinical Nutrition. 2005. №4(84). 798–806. doi: 10.1093/ajcn/84.4.798

Н.А. Фараджева, К.Дж. Махмудова, Л.М. Ахмедова

ОТНОШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ НЕЙТРОФИЛОВ К ЛИМФОЦИТАМ И АПОПТОЗ ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ HBV И HCV В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.20

УДК 616.34-007.64-036:616.155.32:616.155.34

Частым осложнением HBV и HCV является цирроз печени, в основе которого стоит хроническое системное воспаление, связанное с иммунной дисфункцией, влияющей на прогрессирование заболевания. Целью исследования было определение отношения нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) и показателя апоптоза лимфоцитов как маркера степени воспаления и системного иммуновоспалительного ответа при различных степенях фиброза печени у больных с HBV и HCV. Полученные результаты показали повышение абсолютного числа лимфоцитов со снижением показателя ОНЛ на фоне снижения маркера апоптоза лимфоцитов CB95+ с различными степенями фиброза печени. Снижение этого маркера отражает повреждающее действие гепатотропных вирусов, косвенным подтверждением чего и является выявленный лейкоцитоз.

Ключевые слова: вирусный гепатит, цирроз печени, системное воспаление, отношение нейтрофилов к лимфоцитам.

ФАРАДЖЕВА Натаван Алыш кызы – д.м.н., проф. Азербайджанского гос. ин-та усоверш. врачей им. А. Алиева, <https://orcid.org/0000-0002-9227-5743>, natavan_n@mail.ru; **МАХМУДОВА Конуль Джахангир кызы** – врач-терапевт медицинского центра "Medikus Clinic", Баку, Азербайджанская Республика; **АХМЕДОВА Лейли Мамед кызы** – к.м.н., с.н.с. Центральной науч.-исслед. лаб. Азербайджанского ГИУВ им. А. Алиева.

Liver cirrhosis is a common complication of HBV and HCV, which is based on chronic systemic inflammation associated with immune dysfunction that affects the progression of the disease. The aim of the study was to determine the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and the rate of lymphocyte apoptosis as a marker of the degree of inflammation and systemic immunoinflammatory response in various degrees of liver fibrosis in patients with HBV and HCV. The results obtained showed an increase in the absolute number of lymphocytes with a decrease in the NLR indicator against the background of a decrease in the apoptosis marker of CB95+ lymphocytes with varying degrees of liver fibrosis. A decrease in this marker reflects the damaging effect of hepatotropic viruses, which is indirectly confirmed by the detected leukocytosis.

Keywords: viral hepatitis, liver cirrhosis, systemic inflammation, neutrophil to lymphocyte ratio.

Введение. Инфицирование вирусом гепатита В и С (HBV и HCV) по-прежнему остается мировой проблемой, серьезно угрожающей здоровью человека и являющейся основной причиной терминальных заболеваний печени, включая цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярную карциному [11]. По оценкам ВОЗ, в 2019 г. во всем мире насчитывалось 290 млн. чел., инфицированных HBV и HCV, и ежегодно около 1,5 млн. чел. заражались вновь [17].

Цирроз печени – это сложное хроническое заболевание, вызывающее фиброз гепатоцитов и развитие портальной гипертензии и синтетической дисфункции печени [7, 10].

Одним из последствий цирроза печени (ЦП) является дисфункция иммунной системы, которая затрагивает как врожденные, так и адаптивные реакции и связана с системным воспалением и иммунодефицитом. У пациентов с распространенным ЦП хроническое воспаление возникает в результате активации клеток иммунной системы путем бактериальной инфекции с последующей эндотоксемией и увеличением выработки воспалительных цитокинов [14].

Сохранение системного воспаления связано с прогрессированием заболевания, появлением осложнений и неблагоприятным прогнозом [6].

Несмотря на то, что у пациентов со структурными изменениями печени воспаление играет важную прогностическую роль, клиническая верификация воспалительного статуса несколько затруднена, главным образом из-за отсутствия рутинной оценки цитокинов за пределами научно-исследовательских учреждений [9].

Простые и доступные маркеры для оценки степени выраженности и стадии воспалительного статуса имели бы большую ценность для практикующих врачей. В последнее время наблюдается повышенный интерес к доступным и надежным биомаркерам, которые не только способствуют ранней диагностике болезни, но и определению ее степени тяжести, отражению динамики патологического процесса и облегчению дифференциальной диагностики. К ним помимо традиционных провоспалительных маркеров – скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ) – относятся также прокальцитонин и фекальный кальпротектин [16]. В своем исследовании Моро и соавт. [13] показали, что количество лейкоцитов и уровни СРБ прогрессивно варьировали в зависимости от стадии фиброза печени, при

этом самые высокие значения наблюдались у пациентов 3-й стадии фиброза, у которых отмечался неблагоприятный прогноз. Таким образом, авторы предположили, что уровни СРБ и количество лейкоцитов могут быть использованы в качестве маркеров воспаления и неблагоприятного прогноза у пациентов с поражением печени [9]. Соотношение лимфоцитов и моноцитов было предложено в качестве еще одного суррогатного маркера воспаления, который является многообещающим предиктором декомпенсации и смертности у пациентов с ЦП вирусной HBV-этиологии [8, 19].

В настоящее время предложен ряд показателей, позволяющих судить о выраженности воспалительных изменений в организме. Одним из таких методов может служить отношение нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) – удобный и простой в использовании параметр, отражающий дисбаланс между различными компонентами иммунной системы, он может быть легко внедрен в повседневную клиническую практику. Данный показатель является маркером системного воспаления и подчеркивает связь между двумя иммунными путями: количество нейтрофилов указывает на продолжающееся (или прогрессирующее) воспаление, тогда как количество лимфоцитов отражает активность иммунорегуляторных путей [12, 18].

Для расчета ОНЛ необходимо абсолютное количество нейтрофилов разделить на абсолютное количество лимфоцитов периферической крови [3]. Анализ литературы последних лет показал, что ОНЛ используется в качестве показателя воспаления и является точным прогностическим индикатором декомпенсированного ЦП: с повышением ОНЛ ухудшается прогноз и выживаемость пациентов [5, 15, 20].

Цель исследования – определение ОНЛ и показателя апоптоза лимфоцитов как маркера степени воспаления и системного иммуновоспалительного ответа при различных стадиях фиброза печени у больных с вирусными гепатитами.

Материал и методы исследования. С 2020 по 2023 г. на базах Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Института усовершенствования врачей им. А. Алиева и Медицинского центра «Medikus Clinic» (г. Баку) в амбулаторных условиях прошли обследование 107 больных, из которых 53 больных были с диагнозом HBV и 54 – с HCV. Клинический диагноз больных: Хронический вирус-

ный гепатит В/С. Цирроз печени, компенсированная/субкомпенсированная стадия (класс А/В).

Декомпенсированную стадию цирроза (класс С) в данное исследование не включали, ввиду очень низкого иммунного статуса больных в этой стадии и трудности верификации полученных данных. Обследованные, в возрасте 18 лет и старше, были как из г. Баку, так и из районов Азербайджанской Республики. Средний возраст больных гепатитом В: мужчин – $37,7 \pm 0,6$, женщин – $38,7 \pm 0,8$ года; больных гепатитом С: мужчин – $44,7 \pm 0,6$, женщин – $42,7 \pm 0,6$ года. В качестве контрольной группы были обследованы 10 практически здоровых лиц обоих полов, средний возраст $34,6 \pm 0,9$ года. Критерием включения были больные с подтвержденным вирусным гепатитом – HBV и HCV. Критерием исключения для больных были: гепатиты невирусной этиологии, хроническая печеночная недостаточность в стадии декомпенсации, дыхательная, почечная недостаточность и недостаточность кровообращения в стадии декомпенсации, а также любые неопластические процессы.

У исследованных пациентов изучалось содержание в крови лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и определялось соотношение нейтрофилов/лимфоцитов (NEU/LYM). С целью верификации структурных изменений в печени всем лицам с установленными вирусными гепатитами проводили ультразвуковое эластометрическое исследование на аппарате 2D Aixplorer SWE компании «SuperSonic» (Франция). Обследование больных проводилось согласно шкале Cut-off, а фиброз печени определялся по шкале METAVIR. Стадии фиброза оценивались от F0 до F4. При этом F0 соответствовало отсутствию фиброза, F1 – слаборазвитый фиброз, F2 – средняя стадия фиброза, F3 – выраженный фиброз, F4 – цирроз. Значения показателей выражались в кПа, значение показателя $7,1 \text{ кПа}$ соответствовало F2, $9,2 \text{ кПа}$ – F3, $\geq 13,5 \text{ кПа}$ – F4. Верификация HBV и HCV проводилась методом ПЦР на аппарате Rotor Gene Q (Германия).

По результатам комплексного обследования все пациенты были разделены на группы сравнения в соответствии со стадией фиброза печени: HBV-стадия фиброза – F0-1 - 14 пациентов, F2 - 14, F3 - 14 и F4 - 11 пациентов; HCV-стадия фиброза – F0-1 - 10, F2 - 15, F3 - 15 и F4 - 14 пациентов. В качестве группы сравнения была отобрана группа из 10 практически здоровых лиц.

Синдром системного воспалительного ответа в исследуемых группах установлен не был. При обследовании брались в расчет следующие критерии: температура тела $>38^{\circ}\text{C}$ или $<36^{\circ}\text{C}$, частота дыхания >20 в мин, ЧСС >90 уд. в мин и уровень лейкоцитов >12 тыс./мкл или <4 тыс./мкл.

Определение количества лимфоцитов с маркером их апоптоза CD95⁺ проводили в периферической крови. Методику проведения фенотипирования лимфоцитов с маркером CD95⁺ осуществляли согласно прилагаемой инструкции. Микроскопию мазков выполняли на люминесцентном микроскопе «Люмам» при увеличении 5x100. Для иммунофенотипирования CD95⁺ применяли панель моноклональных антител фирмы АО «Сорбент» (Москва). У практически здоровых лиц экспрессия маркера CD95⁺ на лимфоцитах крови в среднем составила 51,7 \pm 2,0 %.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием аналитической программы Microsoft Excel–2010. Рассчитывали t–критерий Стьюдента, критерий Манна–Уитни (U). Корреляционный анализ проводился согласно двойному критерию Пирсона.

Результаты и обсуждение. Анализ лабораторных данных в зависимости от стадии фиброза печени у больных HBV и HCV выявил некоторые достоверные различия по показателям клинического анализа крови (рисунок).

В группах больных с HBV и HCV число циркулирующих лейкоцитов в основном было ниже в сравнении с группой здоровых лиц (6,9 \pm 0,3x10⁹/л), кроме больных с HBV на стадии F0-1, однако эти различия были статистиче-

ски недостоверны. Принципиальной разницы исследуемого показателя между различными стадиями фиброза не было, за исключением статистически значимого повышения лейкоцитов у больных с HCV (5,6 \pm 0,2) по сравнению с HBV (5,0 \pm 0,1) на стадии F4. У больных HBV и HCV с прогрессирующим фиброзом было выявлено снижение числа лейкоцитов.

Абсолютное количество нейтрофилов в периферической крови у больных вирусными гепатитами было ниже, чем у здоровых лиц (за исключением больных HBV на стадии фиброза F0-1–5,1 \pm 0,3x10⁹/л против 4,6 \pm 0,3x10⁹/л). Статистически достоверных различий между группами больных с HBV и HCV по уровню нейтрофилов выявлено не было. Вместе с тем определялось снижение нейтрофилов в зависимости от выраженности фиброза. Статистически устойчивая связь определялась у больных HBV между стадиями фиброза F2 - F4 ($p<0,001$), F3 - F4 ($p<0,001$).

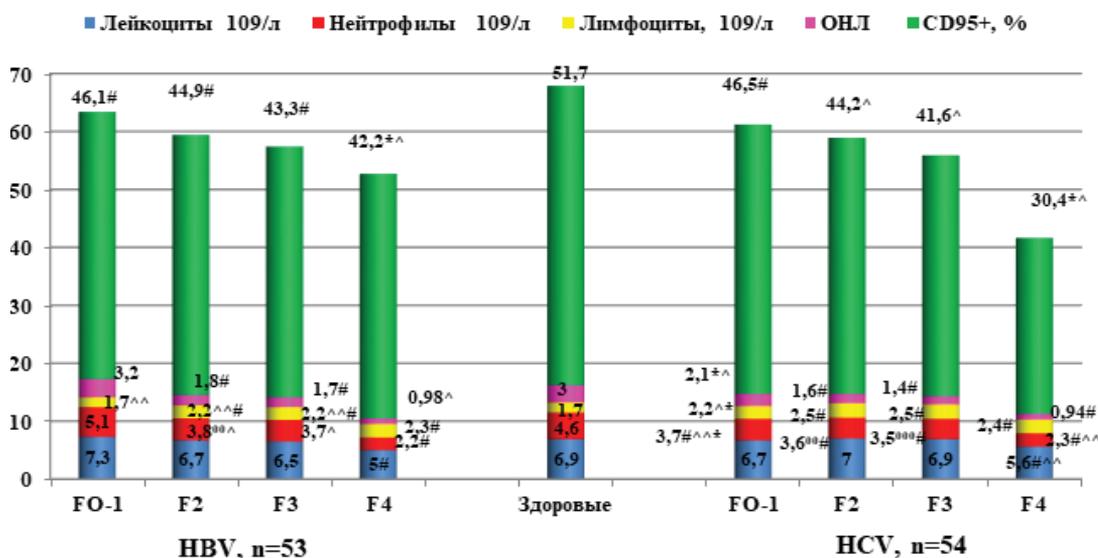
В ходе исследования установлены повышение абсолютного количества лимфоцитов периферической крови в сравнении с группой здоровых лиц (1,7 \pm 0,1x10⁹/л), а также высокий их уровень у больных HCV по отношению к больным с HBV. Сравнение данных уровней лимфоцитов между группами с использованием критерия Манна–Уитни выявило статистически значимое повышение абсолютного числа лимфоцитов у больных HCV на стадии F0-1, F2 и F3 относительно больных с HBV. Выявленный лимфоцитоз при обоих этиологических вариантах хронического гепатита вполне ожидаем, т.к. многие вирусные инфекции сопровождаются увеличением числа

лимфоцитов [4]. В нашем исследовании определялось повышение числа лимфоцитов с прогрессированием фиброза. Уровень лимфоцитов находился в обратной корреляционной связи с уровнем нейтрофилов у больных HBV (F0-1, $r=-0,37$; F2, $r=-0,72$; F3, $r=-0,74$; F4, $r=-0,3$) и у больных HCV (F0-1, $r=-0,4$; F2, $r=-0,72$; F3, $r=-0,74$; F4, $r=0,25$).

Как показывают результаты наших исследований, у больных HBV и HCV отмечается снижение абсолютного числа лимфоцитов, и, соответственно, снижение ОНЛ. Полученные результаты согласуются с данными Манновой И.В., установившей обратные корреляционные связи между этими гематологическими показателями [4].

Согласно данным рисунка, показатель ОНЛ в группах больных с HBV и HCV был статистически достоверно ниже по сравнению с группой здоровых лиц и соответствовал стадии фиброза. В двух исследуемых группах больных статистически достоверное снижение определялось на стадии фиброза F2, F3 и F4 ($p<0,001$). У больных с HBV с ЦП отмечалось снижение показателя ОНЛ в 3,1 раза ($p<0,001$), а у больных с HCV – в 3,2 раза ($p<0,001$).

Из литературных данных известно, что персистенция HBV и HCV увеличивает пролиферативный потенциал лимфоцитов и снижает уровень апоптоза этих клеток [2]. Среди многочисленных защитных противовирусных механизмов одно из ключевых мест принадлежит апоптозу, который способствует предотвращению вирусной репликации и персистенции [1]. Апоп-



Показатели общего анализа крови и маркер апоптоза лимфоцитов CD95⁺ у больных HBV и HCV в зависимости от стадии фиброза (M \pm m)

тоз является универсальным биологическим механизмом. При вирусных гепатитах апоптоз может приводить к избыточной гибели не только гепатоцитов, но и других клеточных популяций. Такой механизм отражает либо системный иммуновоспалительный ответ на инфекцию, либо внепеченочную персистенцию вируса [1].

В связи с этим в нашем исследовании определен интерес представляло изучение маркера апоптоза (CD95⁺) лимфоцитов периферической крови у больных с HBV и HCV на различных стадиях фиброза. У больных с HBV и HCV и у здоровых лиц определялось количество лимфоцитов периферической крови в состоянии апоптоза с маркером CD95⁺ непосредственно после выделения. Было выявлено, что уровень CD95⁺ был повышен у больных с HBV и HCV по сравнению с контролем. Статистически достоверной разницы между группами больных с HBV и HCV выявлено не было. Определялось снижение маркера CD95⁺ в двух группах больных в зависимости от выраженности фиброза. При стадии F4 у больных HBV уровень CD95⁺ составил 42,2±0,9%, а при HCV - 30,4±2,6%, что было в 1,4 выше ($p < 0,05$).

При этом самые низкие уровни маркера CD95⁺ отмечались при стадии фиброза F4, т.е. при прогрессировании стадии фиброза фиксировалось снижение маркера CD95⁺. Выявлены корреляционные связи у больных HBV между уровнем лимфоцитов и CD95⁺ маркеров (F0-1, $r=0,6$; F2, $r=0,71$; F3, $r=0,51$; F4, $r=0,2$) и у больных HCV (F0-1, $r=-0,6$; F2, $r=-0,2$; F3, $r=-0,41$; F4, $r=-0,35$). Также определялась корреляционная взаимосвязь между показателями эластографии и маркерами апоптоза CD95⁺ у больных HBV (F0-1, $r=0,2$; F4, $r=-0,23$) и у больных HCV (при стадии F0-1 $r=-0,34$; при F4 $r=-0,21$).

Таким образом, проведенное нами исследование выявило некоторые лабораторные закономерности, были уточнены характер и степень ранее описанных гематологических и иммунологических изменений у больных с CD95⁺ при разной степени фиброза печени.

Выводы:

1. У больных с HBV и HCV с различной стадией фиброза печени и без синдрома системного воспалительного ответа было выявлено снижение абсолютного числа нейтрофилов, повышение абсолютного числа лимфоцитов, снижение показателя ОНЛ на фоне снижения уровня маркера CD95⁺ лимфоцитов.

2. У больных HBV и HCV отмечается понижение программированной гибели лимфоцитов периферической крови, что может отражать повреждающее действие гепатотропных вирусов, косвенным подтверждением чего служит лимфоцитоз у больных с HBV и HCV.

3. Учитывая простоту и доступность метода определения ОНЛ, можно его рекомендовать к использованию в повседневной клинической практике в качестве одного из диагностических маркеров оценки течения и прогнозирования осложнений цирроза печени у больных с HBV и HCV.

Литература

1. Буеверов А.О., Маевская М.В. Клиническое значение апоптоза при хронических вирусных гепатитах // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2009. №2. С.4-9. УДК 616.36-002.2:576.858:616.98
2. Bueverov A.O., Mayevskaya M.V. Clinical significance of apoptosis in chronic viral hepatitis // Medical Bulletin of the North Caucasus. 2009. No.2. P. 4-9.
3. Калюжин О.В., Понежева Ж.Б., Семенова И.В. и др. Субпопуляции лимфоцитов, уровень интерферонов и экспрессия их рецепторов у больных хроническими гепатитами В и С: зависимость от вида вирусов и степени фиброза печени // Терапевт. архив. 2017. №11. С.14-20. doi.org/10.17116/terarkh2017891114-20.
4. Kalyuzhin O.V., Ponezheva J.B., Semenova I.V., etc. Lymphocyte subpopulations, interferon levels and expression of their receptors in patients with chronic hepatitis B and C: dependence on the type of viruses and degree of liver fibrosis // Therapeutic Archive. 2017. No.11. P.14-20.
5. 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. журнал гастроэнтерологии, гепатологии. 2019. 29(1). С. 47-61. doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61.
6. Lunikov V.D., Mayevskaya M.V., Tsvetaeva E.K., etc. The ratio of neutrophils to lymphocytes as a predictor of an unfavorable outcome in patients with decompensated cirrhosis of the liver // Ross. journal of Gastroenterology, Hepatology, 2019, 29(1); 47-61.
7. Маннова И.В. Клинико-патогенетическое значение иммунного статуса в формировании фиброза печени у больных хроническим гепатитом С: автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 2019. 24 с.
8. Mannova I.V. Clinical and pathogenetic significance of the immune status in the formation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: Abstract of the dissertation, PhD. 2019. 24 p.
9. Саркарова М.Р., Маевская М.В. Прогностическое и диагностическое значение показателя отношения нейтрофилов к лимфоцитам у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени // Медицинский совет. 2022. 16(7). С. 60-68. doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-60-68.
10. Sarkarova M.R., Mayevskaya M.V. Prognostic and diagnostic significance of the ratio of neutrophils to lymphocytes in patients with diseases of the gastrointestinal tract and liver // Medical advice, 2022;16(7):60-68.

6. Albillos A, Lario M, Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance // *J Hepatol.*, 2014;61:1385-1396. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.010.

7. Asrani S.K, Devarbhai H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world // *J Hepatol.* 2019;70(1):151-71. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014.

8. 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:e13324. doi: 10.1097/MD.00000000000013324.

9. Chiriac S., Stanciu C., Singeap AM, Sfarti C.V. et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cirrhotic patients with acute-on-chronic liver failure // *Turk J Gastroenterol.*, 2020; 31(12): 868-876. doi: 10.5152/tjg.2020.19838.

10. Hashemi S.J., Tosi M.S., Hajiani E. et al., The Association Between Peripheral Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Cirrhosis Complications in Adults with Compensated Liver Cirrhosis in Ahvaz, Iran // *Shiraz E-Med J.*, 2023;24(8):e138859. doi.org/10.5812/semj-138859.

11. Jia-Rui Zheng, Zi-Long Wang, Bo Feng. Hepatitis B functional cure and immune response // *Front Immunol.* 2022; Nov 17:13:1075916. doi:10.3389/fimmu.2022.1075916.

12. Kwon JH, Jang JW, Kim YW, Lee SW, Nam SW, Jaegal D, et al. The usefulness of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting the outcome in hospitalized patients with liver cirrhosis // *BMC Gastroenterol.* 2015;15:146.

13. Moreau R., Jalan R., Gines P. et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis // *Gastroenterology*, 2013;144:1426-37. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.042.

14. Noor MT, Manoria P. Immune Dysfunction in Cirrhosis // *J Clin Transl Hepatol.*, 2017;5:50-58. doi: 10.14218/JCTH.2016.00056.

15. Peng Y., Li Y., He Y. et al. The role of neutrophil to lymphocyte ratio for the assessment of liver fibrosis and cirrhosis: a systematic review // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.*, 2018;12(5):503-513. https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1463158

16. Štimac D., Nardone G., Mazzari A., et al. What's New in Diagnosing Diverticular Disease // *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases.* - 2019, Dec19. - 28 (4). - p. 17-22. doi: 10.15403/jgld-553.

17. World Health Organization. Hepatitis B (2022). Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b (Accessed October 21, 2022).

18. Xue TC, Zhang L, Xie XY, Ge NL, Li LX, Zhang BH, et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in primary liver cancer: A meta-analysis // *PLoS One.* 2014;9(5). e96072. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096072.

19. Zhang J, Feng G, Zhao Y, Zhang J, Feng L, Yang J. Association between lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) and the mortality of HBV-related liver cirrhosis: a retrospective cohort study // *BMJ Open*, 2015; 5: e008033. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008033.

20. Zhang W., Aryan M., Chen Z. et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cirrhosis patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2022 Apr 1;34(4):435-442. doi: 10.1097/MEG.0000000000002295.