

Способ оценки эффекта противоопухолевого лечения по индексу лейкоцитарного соотношения у детей пубертатного возраста, больных лимфомой Ходжкина

Е.М. Франциянц¹, В.А. Бандовкина¹, Д.А. Джавадов¹, Ю.Ю. Козель¹, В.В. Дмитриева¹, О.В. Козюк¹, Д.Ю. Юрченко¹, О.П. Поповян¹, А.В. Снежко¹, К.С. Асланян²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России;

Россия, 344037, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

²ГБУ РО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 344015, Ростов-на-Дону, ул. Стрелковой Дивизии, 14

Контактные данные: Даниил Арифович Джавадов dda.onco@yandex.ru

Актуальность. Современные успехи риск-адаптированной химиотерапии позволяют достигнуть многолетней общей выживаемости у 97,7 % детей с классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) даже при распространенных стадиях заболевания. Тем не менее рецидивы и рефрактерное течение кЛХ отмечены в 10 % случаев. В связи с этим продолжается поиск дополнительных факторов прогноза течения ЛХ.

Цель исследования — оценить значимость применения индекса лейкоцитарного соотношения для оценки эффективности противоопухолевого лечения у детей пубертатного возраста, больных кЛХ.

Материалы и методы. В исследование были включены дети обоих полов (22 мальчика и 18 девочек) с морфоиммуногистохимически подтвержденным диагнозом кЛХ. До лечения и после каждого курса химиотерапии определяли показатели общего анализа крови с последующим подсчетом лейкоцитарного соотношения по формуле: абсолютное количество нейтрофилов, деленное на абсолютное количество лимфоцитов. В качестве показателей нормы использовали результаты исследования значения лейкоцитарного соотношения 40 условно здоровых детей пубертатного возраста в равном половом числе. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы STATISTICA 10.0.

Результаты. У всех больных детей значения лейкоцитарного соотношения превышали показатели условно здоровых детей от 2,4 до 4,4 раза, при этом наблюдалось возрастание значения лейкоцитарного соотношения в 1,7 раза у пациентов с распространенными (III, IV) стадиями опухолевого процесса в сравнении со II стадией. Ретроспективный анализ значений лейкоцитарного соотношения у детей обоих полов с ЛХ с достигнутой ремиссией за счет 1-й линии терапии до лечения продемонстрировал повышение значения лейкоцитарного соотношения в 3,5 раза у мальчиков и в 4,1 раза у девочек. На всех этапах лечения с 1-го по 6-й курсы выявлено статистически значимое снижение изученного показателя по сравнению со значением показателя до лечения у мальчиков в среднем в 3,6 раза, а у девочек в среднем в 4,3 раза. Показатель был в пределах референсных значений нормы. Ретроспективный анализ значений лейкоцитарного соотношения у детей пубертатного возраста с рефрактерным и прогрессирующим течением кЛХ (4 мальчика и 3 девочки) выявил, что до лечения в сравнении с нормой среднее значение было выше в 2,6 раза у мальчиков, в 4,2 раза у девочек. В сравнении с инициальными показателями значений лейкоцитарного соотношения у детей пубертатного возраста с кЛХ и достигнутой ремиссией за счет 1-й линии терапии полученные данные статистически незначимы. Проанализировав значения лейкоцитарного соотношения после каждого курса полихимиотерапевтического лечения, мы выяснили, что показатель статистически значимо повышался после тех курсов, на которых клинически и диагностически (ультразвуковое исследование, компьютерная томография (КТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/КТ) выявлялись рефрактерное течение или прогрессия заболевания. Показатель лейкоцитарного соотношения реагировал изменением значения в зависимости от эффекта последующих линий терапии.

Заключение. Помимо объективных инструментально-лабораторных методов оценки эффективности специализированной терапии (ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, биопсия остаточного новообразования) в качестве дополнительного способа у детей пубертатного возраста с кЛХ возможно также использование индекса лейкоцитарного соотношения по результатам общего анализа крови, что позволяет косвенно судить об эффективности проводимой терапии и своевременно выявлять рефрактерное течение или прогрессирование кЛХ.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, дети, нейтрофилы, лимфоциты, лейкоцитарный индекс

Для цитирования: Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Джавадов Д.А., Козель Ю.Ю., Дмитриева В.В., Козюк О.В., Юрченко Д.Ю., Поповян О.П., Снежко А.В., Асланян К.С. Способ оценки эффекта противоопухолевого лечения по индексу лейкоцитарного соотношения у детей пубертатного возраста, больных лимфомой Ходжкина. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(1):39–47.

Информация об авторах

Е.М. Франциянц: д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке НМИЦ онкологии, e-mail: super.gormon@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN-код: 9427-9928, Web of Science ResearcherID: Y-1491-2018

В.А. Бандовкина: д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей НМИЦ онкологии, e-mail: valeriyana@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN-код: 8806-2641, Web of Science ResearcherID: AAG-8708-2019

Д.А. Джавадов: аспирант, врач-детский онколог отделения детской онкологии № 1 НМИЦ онкологии, e-mail: dda.onco@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7334-3034>, SPIN-код: 6807-8767

Ю.Ю. Козель: д.м.н., профессор, заведующая отделениями детской онкологии № 1 и № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: loronco.k-l@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>, SPIN-код: 6923-7360
В.В. Дмитриева: к.м.н., врач-детский онколог отделения детской онкологии № 1 НМИЦ онкологии, e-mail: vik-dmitrieva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2124-3218>, SPIN-код: 4416-7947
О.В. Козюк: врач-детский онколог отделения детской онкологии № 1 НМИЦ онкологии, e-mail: olya.olgavladimirovna@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0676-7398>, SPIN-код: 1962-1920
Д.Ю. Юрченко: к.м.н., врач-детский онколог отделения детской онкологии № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: dasha_yurchenko_2013@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1569-6026>, SPIN-код: 8008-0113
О.П. Поповян: к.м.н., врач-детский онколог отделения детской онкологии № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: Olyashport@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9108-4267>, SPIN-код: 5191-3429
А.В. Снежко: д.м.н., врач-хирург отделения абдоминальной онкологии № 1 НМИЦ онкологии, e-mail: snezhko.tanya@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3998-8004>, SPIN-код: 2913-3744
К.С. Асланян: к.м.н., директор Центра детской онкологии и гематологии ОДКБ, e-mail: dogcroat@aaanet.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3635-8579>

Вклад авторов

Е.М. Франциянц: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии статьи

В.А. Бандовкина: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания
Д.А. Джавадов: сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания

Ю.Ю. Козель: утверждение дизайна статьи, анализ научной работы, анализ полученных данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания

В.В. Дмитриева, О.В. Козюк, Д.Ю. Юрченко, О.П. Поповян, А.В. Снежко, К.С. Асланян: анализ научного материала, научная редакция статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающие надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части статьи.

Method for assessing the effect of antitumor treatment using the leukocyte ratio index in pubertal children with Hodgkin's lymphoma

E.M. Frantsiyants¹, V.A. Bandovkina¹, D.A. Dzhabadov¹, Yu. Yu. Kozel¹, V.V. Dmitrieva¹, O.V. Kozyuk¹, D. Yu. Yurchenko¹, O.P. Popovyan¹, A.V. Snezhko¹, K.S. Aslanyan²

¹National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th line St., Rostov-on-Don, 344037, Russia;

²Regional Children's Clinical Hospital; 14 Strelkovoy Divizii St., Rostov-on-Don, 344015, Russia

Relevance. Modern advances in risk-adapted chemotherapy allow achieving long-term overall survival in 97.7 % of children with classical Hodgkin lymphoma (cHL), even at widespread stages of the disease. However, relapses and refractory course of cHL are noted in 10 % of cases. In this regard, the search for additional prognostic factors for the course of HL continues.

The aim of the study – to evaluate the significance of using the leukocyte ratio index to assess the effectiveness of antitumor treatment in pubertal children with cHL.

Materials and methods. The study included children of both genders (22 boys and 18 girls) with a morphoimmunohistochemically confirmed diagnosis of cHL. Before treatment and after each course of chemotherapy, the general blood test parameters were determined with subsequent calculation of the leukocyte ratio using the formula: the absolute number of neutrophils was divided by the absolute number of lymphocytes. The results of the study of the leukocyte ratio of 40 conditionally healthy pubertal children in equal sex numbers were used as normal indicators. Statistical processing of the results was performed using the STATISTICA 10.0 program.

Results. In all children with cHL, the leukocyte ratio values exceeded the values of conditionally healthy children from 2.4 to 4.4 times, while there was an increase in the leukocyte ratio by 1.7 times in children with advanced (III, IV) stages of the tumor process compared to stage II. Retrospective analysis of the leukocyte ratio values in children of both genders with HL with remission achieved due to the first line of therapy before treatment demonstrated an increase in the leukocyte ratio by 3.5 times in boys and 4.1 times in girls. At all stages of treatment from the 1st to the 6th course, a statistically significant decrease in the studied indicator was revealed compared to the value of the indicator before treatment in boys by an average of 3.6 times, and in girls by an average of 4.3 times. The indicator was within the reference values of the norm. Retrospective analysis of the leukocyte ratio values in adolescent children with refractory and progressive cHL (4 boys and 3 girls) revealed that before treatment, compared to the norm, the average value was 2.6 times higher in boys and 4.2 times higher in girls. Compared with the initial values of the leukocyte ratio in adolescent children with cHL and remission achieved due to the first line of therapy, the data obtained are statistically insignificant. Having analyzed the leukocyte ratio values after each course of polychemotherapy for each patient in particular, it turned out that the indicator statistically significantly increased after those courses in which refractory course or progression of the disease was detected clinically and diagnostically (ultrasound examination, CT, PET/CT). The leukocyte ratio indicator responded by changing the value depending on the effect of subsequent lines of therapy.

Conclusions. In addition to objective instrumental and laboratory methods for assessing the effectiveness of specialized therapy (PET/CT with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose, biopsy of the residual neoplasm), as an additional method for assessing the effectiveness of antitumor therapy in pubertal children with cHL, it is also possible to use the leukocyte ratio index based on the results of a complete blood count, which allows indirectly judging the effectiveness of the therapy and timely detection of refractory course or progression of cHL.

Key words: Hodgkin's lymphoma, children, neutrophils, lymphocytes, leukocyte index

For citation: Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Dzhavadov D.A., Kozel Yu.Yu., Dmitrieva V.V., Kozyuk O.V., Yurchenko D.Yu., Popovyan O.P., Snezhko A.V., Aslanyan K.S. Method for assessing the effect of antitumor treatment using the leukocyte ratio index in pubertal children with Hodgkin's lymphoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(1):39–47.

Information about the authors

E.M. Frantsiyants: Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Deputy Director General for Science of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: super.gormon@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN-code: 9427-9928, Web of Science ResearcherID: Y-1491-2018
V.A. Bandovkina: Dr. of Sci. (Biol.), Leading Researcher at the Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: valerryana@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN-code: 8806-2641, Web of Science ResearcherID: AAG-8708-2019

D.A. Dzhavadov: Postgraduate Student, Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 1 at the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dda.onco@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7334-3034>, SPIN-code: 6807-8767

Yu.Yu. Kozel: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Departments of Pediatric Oncology No. 1 and No. 2 at the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lronco.k-l@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>, SPIN-code: 6923-7360

V.V. Dmitrieva: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 1 at the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vik-dmitrieva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2124-3218>, SPIN-code: 4416-7947

O.V. Kozyuk: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 1 at the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: olya.olgavladimirovna@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0676-7398>, SPIN-code: 1962-1920

D.Yu. Yurchenko: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 2 at the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dasha_yurchenko_2013@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1569-6026>, SPIN-code: 8008-0113

O.P. Popovyan: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 2 at the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Olyashport@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9108-4267>, SPIN-code: 5191-3429

A.V. Snezhko: Dr. of Sci. (Med.), Surgeon Department of Abdominal Oncology No. 1 at the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: snezhko.tanya@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3998-8004>, SPIN-code: 2913-3744

K.S. Aslanyan: Cand. of Sci. (Med.), Director of the Center for Children's Oncology and Hematology at the Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: dogcrost@qaanet.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3635-8579>

Authors' contributions

E.M. Frantsiyants: article design development, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the published version of the article

V.A. Bandovkina: article design development, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of a list of references, critical revision with the introduction of valuable intellectual content

D.A. Dzhavadov: data collection, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume, critical revision with the introduction of valuable intellectual content

Yu.Yu. Kozel: approval of the article design, analysis of the scientific work, analysis of the data obtained, critical revision with the introduction of valuable intellectual content

V.V. Dmitrieva, O.V. Kozyuk, D.Yu. Yurchenko, O.P. Popovyan, A.V. Snezhko, K.S. Aslanyan: analysis of scientific material, scientific editing of the article, critical revision with the introduction of valuable intellectual content

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, including ensuring that any questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Современные успехи риск-адаптированной химиотерапии (ХТ) позволяют достигнуть многолетней общей выживаемости (ОВ) у 97,7 % детей с классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) даже при распространенных стадиях заболевания [1]. Одним из эффективных критериев оценки противоопухолевого ответа является позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) [2]. Тем не менее рецидивы и рефрактерное течение кЛХ отмечены в 10 % случаев [3]. В связи с этим продолжается поиск дополнительных факторов прогноза течения ЛХ.

Более 95 % клеток в микроокружении ЛХ являются реактивными, к ним относятся эозинофилы, нейтрофилы, тучные клетки, макрофаги, натуральные киллеры, В-лимфоциты, Т-лимфоциты и плазматические клетки. Именно микроокружение в конечном итоге обеспечивает выживание, пролиферацию и уклонение от противоопухолевого иммунитета ЛХ [4, 5]. Нейтрофилы составляют примерно 40–70 % всех лейкоцитов и одними из первых отвечают на специфическое и неспецифическое воспаление. Продолжительность их жизни составляет от 5 до 135 ч.

Продолжительность жизни лимфоцитов – 8–14 дней, они отвечают за клеточно-опосредованный и цитотоксический адаптивный иммунитет. Лейкоцитарное соотношение (neutrophil lymphocyte ratio, NLR) отражает динамическую взаимосвязь между врожденным (нейтрофилами) и адаптивным клеточным иммунным ответом (лимфоцитами). По различным литературным данным и оценкам у условно здоровых людей NLR варьирует от 1,0 до 3,0 у. е. [6–8].

Впервые NLR был описан как маркер системного воспаления у критически тяжелых больных в онкологическом институте Святой Елизаветы в Братиславе [9]. Далее ряд исследований показал значение индекса NLR как маркера течения заболевания у больных с солидными опухолями. Так, было выявлено, что повышенный показатель соотношения нейтрофилов к лимфоцитам связан с коротким периодом ОВ и бессобытийной выживаемости при немелкоклеточном раке легкого [10]; с плохим клиническим прогнозом при колоректальном раке [11]; была обнаружена корреляция индекса NLR с ОВ и бессобытийной выживаемостью у больных раком шейки матки, получавших химиолучевую терапию [12]. M. Marchioni et al. указывают на связь высокого значения индекса NLR

у больных уротелиальным раком мочевого пузыря с худшими ОВ и безрецидивной выживаемостью [13]. Существуют данные о возможности использования индекса NLR как маркера раннего рецидива у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой [14], а также наличии прямой связи высоких значений NLR с распространенностью ЛХ у взрослых пациентов [15]. Высокий показатель NLR ($\geq 4,3$) является независимым неблагоприятным прогностическим фактором ОВ у пациентов с ЛХ [16].

В детской онкологии у пациентов с нейробластомой отмечено, что показатели выживаемости выше при низких значениях NLR [17]. При гепатобластомах высокий показатель NLR являлся неблагоприятным прогностическим фактором [18]. При остеосаркоме у детей показатель соотношения нейтрофилов к лимфоцитам является маркером, ассоциированным с выживаемостью пациентов [19]. Высокое соотношение нейтрофилов к лимфоцитам может быть связано с тяжелым проявлением заболевания и В-симптомами при ЛХ у детей [20, 21]. Кроме того, было установлено, что дети с гистологически подтвержденной лимфомой имеют более высокий показатель NLR в сравнении с реактивными лимфаденопатиями [22].

Цель исследования — оценить значимость применения индекса NLR для оценки эффективности противоопухолевого лечения у детей пубертатного возраста, больных КЛХ.

Материалы и методы

В исследование были включены дети ($n = 40$) обоих полов (22 мальчика и 18 девочек) пубертатного возраста с морфоиммуногистохимически подтвержденным диагнозом КЛХ II, III и IV стадий, получавшие лечение в отделении детской онкологии № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России и в отделении детской онкологии и гематологии с ХТ ГБУ РО ОДКБ в период с 2020 по 2024 г. Родителями или законными представителями пациентов было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Медиана возраста составила 13,65 года (от 11 до 17 лет). Среднее время от момента появления первых жалоб до постановки диагноза составляло 33 дня. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2022 г. больные КЛХ распределились следующим образом: нодулярный склероз — 55 % ($n = 22$), смешанноклеточный — 20 % ($n = 8$), лимфоидное преобладание — 12,5 % ($n = 5$), лимфоидное истощение — 12,5 % ($n = 5$). Наличие В-симптомов — 65 % ($n = 26$), их отсутствие — 35 % ($n = 14$). По группам риска больные разделились следующим образом: терапевтическая группа 2 (TG-2) — 12, терапевтическая группа 3 (TG-3) — 28. Первая линия терапии проводилась по протоколу Euro-Net PHL, 2-я линия — высокодозными курсами по схеме ICE, 3-я линия — иммунотерапевтическими препаратами в моно- и комбинированном режиме (ниволумаб,

брентуксимаб ведотин, бендамустин) [23]. Полный метаболический ответ по данным ПЭТ/КТ после инициального курса (ОЕРА № 2) был отмечен у 25 % пациентов ($n = 10$). Ремиссия на 1-й линии терапии достигнута в 82,5 % ($n = 33$), за счет 2-й линии терапии — в 10 % ($n = 4$) и за счет 3-й линии терапии — в 7,5 % случаев ($n = 3$).

У больных КЛХ до лечения и после каждого курса ХТ определяли показатели общего анализа крови (ОАК) с подсчетом абсолютных значений количества лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов с последующим вычислением лейкоцитарного соотношения по формуле: абсолютное количество нейтрофилов, деленное на абсолютное количество лимфоцитов. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы STATISTICA 10.0. Полученные данные подвергали анализу на соответствие нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка. Сравнение количественных данных в группах проводили с использованием t-критерия Стьюдента и Манна–Уитни. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение, m — стандартная ошибка среднего, за уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

В контрольную группу включены результаты ОАК условно здоровых детей ($n = 40$) в возрасте от 11 до 17 лет (средний возраст — 15,25 года) в равном половом соотношении.

Результаты и их обсуждение

Расчет лейкоцитарного соотношения у здоровых детей пубертатного возраста показал, что среднее значение индекса NLR у здоровых мальчиков составило $1,49 \pm 0,08$ (от 1,1 до 2,03) у. е., у здоровых девочек — $1,59 \pm 0,13$ (от 1,0 до 2,4) у. е. Полученные данные приняты как референсные значения нормы. Следует отметить, что средние показатели нормы у здоровых мальчиков и девочек не имели значимых отличий. Далее были проанализированы значения лейкоцитарного соотношения у детей пубертатного возраста, больных КЛХ, в зависимости от стадии опухолевого процесса (табл. 1).

Таблица 1. Показатели индекса NLR у детей пубертатного возраста, больных ЛХ, до лечения в зависимости от стадии опухолевого процесса
Table 1. NLR index values in pubertal children with HL before treatment depending on the stage of the tumor process

Стадия Stage	Пациенты, абс. число (%) Patients, abs. number (%)	NLR, у. е.
II	18 (45)	$3,74 \pm 0,24^1$
III	8 (20)	$6,21 \pm 1,41^{1,2}$
IV	14 (35)	$6,74 \pm 1,1^{1,2}$
Норма Norm	40 (100)	$1,54 \pm 0,07$

Примечание. Значимые отличия по сравнению: ¹ — с нормой, показатели здоровых детей; ² — с показателями II стадии процесса ($p < 0,05$).

Note. Significant differences in comparison: ¹ — with the norm, indicators of healthy children; ² — with indicators of stage II of the process ($p < 0.05$).

Оказалось, что у всех больных детей значение NLR превышало показатели здоровых детей от 2,4 до 4,4 раза, при этом у пациентов со II стадией значение NLR было значимо в среднем в 1,75 раза ниже, чем у детей с III и IV стадиями ЛХ. Наличие В-симптомов статистически значимо не изменяло значение индекса NLR.

Ретроспективный анализ показал, что из всех детей ($n = 40$), больных ЛХ, ремиссии после 1-й линии противоопухолевой терапии достигли 45 % мальчиков ($n = 18$) и 37,5 % девочек ($n = 15$) — они составили 1-ю группу. Во 2-ю группу включили 4 мальчиков и 3 девочек, у которых после разных курсов 1-й линии ХТ было выявлено рефрактерное течение или прогрессия заболевания.

Исследование значения индекса NLR в крови у детей, больных кЛХ, 1-й группы с достигнутой ремиссией за счет 1-й линии терапии до лечения и после каждого курса полихимиотерапии представлено в табл. 2.

Таблица 2. Показатели лейкоцитарного соотношения (у. е.) у детей пубертатного возраста с кЛХ с достигнутой ремиссией за счет 1-й линии терапии ($M \pm m$)

Table 2. Leukocyte ratio (y. e.) in pubertal children with cHL with achieved remission due to 1st line therapy ($M \pm m$)

Группы Groups	NLR	
	Мальчики Boys ($n = 18$)	Девочки Girls ($n = 15$)
	Условно здоровые дети (норма) Conditionally healthy children (norm)	
	1,49 $\pm$ 0,08	1,59 $\pm$ 0,13
С диагнозом кЛХ With a diagnosis cHL		
До лечения Before treatment	5,2 $\pm$ 0,85 ¹	6,56 $\pm$ 0,92 ¹
После 1-го курса (ОЕРА) After 1 st course (OEPA)	1,24 $\pm$ 0,18 ²	1,22 $\pm$ 0,21 ²
После 2-го курса (ОЕРА) After 2 nd course (OEPA)	1,73 $\pm$ 0,24 ²	1,37 $\pm$ 0,27 ²
После 3-го курса (COPDAC) After 3 rd course (COPDAC)	1,27 $\pm$ 0,19 ²	1,43 $\pm$ 0,19 ²
После 4-го курса (COPDAC) After 4 th course (COPDAC)	1,32 $\pm$ 0,30 ²	1,6 $\pm$ 0,08 ²
После 5-го курса (COPDAC) After 5 th course (COPDAC)	1,44 $\pm$ 0,44 ²	1,7 $\pm$ 0,34 ²
После 6-го курса (COPDAC) After 6 th course (COPDAC)	1,57 $\pm$ 0,25 ²	1,88 $\pm$ 0,2 ²

Примечание. Значимые отличия по сравнению: ¹ — с нормой, показатели здоровых детей; ² — с показателями II стадии процесса ($p < 0,05$).

Note. Significant differences in comparison: ¹ — with the norm, indicators of healthy children; ² — with indicators of stage II of the process ($p < 0.05$).

До лечения у всех детей 1-й группы значение NLR превышало показатели здоровых детей у мальчиков в 3,5 раза, а у девочек в 4,1 раза. На всех этапах лечения с 1-го по 6-й курсы выявлено статистически значимое снижение изученного показателя по сравнению с показателями до лечения у мальчиков в среднем в 3,6 раза, а у девочек в среднем в 4,3 раза. Проанализировав значения NLR после каждого последующего курса ХТ у детей обоих полов с достигнутой ремиссией за счет 1-й линии терапии, выявлено что индекс

NLR имел среднее значение 1,48 у. е. с диапазоном от 1,22 до 1,88 у. е., т. е. не превышал референсные значения нормы.

Ретроспективный анализ значений лейкоцитарного соотношения у детей пубертатного возраста с рефрактерным и прогрессирующим течением ЛХ (2-я группа, 4 мальчика и 3 девочки) представлен в табл. 3.

Значения индекса NLR у детей 2-й группы до начала противоопухолевого лечения были выше нормы у мальчиков в 2,6 раза, а у девочек в 4,2 раза (3,9 у. е. и 6,7 у. е. соответственно). При сравнении показателей NLR до лечения у детей 1-й и 2-й группы значимые различия не выявлены.

Далее пациенты 2-й группы с рефрактерным течением на проводимую противоопухолевую терапию или с прогрессированием заболевания были рассмотрены отдельно ввиду малочисленности группы.

Так, у первой девочки (Д1) показатель индекса NLR до лечения составил 8,3 у. е., что в 5,2 раза превышало средний уровень нормы. После завершения 1-го курса 1-й линии терапии он составил 4,41 у. е., снизился в 1,9 раза по сравнению с показателями до лечения, но все равно превышал норму в 2,7 раза. При объективном осмотре у пациентки были отмечены увеличенные вколотенные шейно-надключичные лимфатические узлы (ЛУ) с 2 сторон, а также повышение температуры тела до 37,4 °С. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) и КТ выявлено рефрактерное течение заболевания. Консилиумом врачей НМИЦ онкологии принято решение о переводе пациентки на 2-ю линию противоопухолевой терапии по схеме ICE, включающую высокие дозы препаратов этопозид, ифосфамид и карбоплатин. После 1-го курса ICE у пациентки установлена нормализация индекса NLR до 2,0 у. е. в сравнении с показателем до лечения — он снизился в 4,2 раза, а в сравнении со значением после 1-го курса 1-й линии терапии — в 2,2 раза. Показатель индекса NLR соответствовал положительному клиническому ответу на проводимое противоопухолевое лечение, проявляющемуся в визуальном и пальпаторном уменьшении размеров шейно-надключичных ЛУ. Однако после 2-го курса ХТ 2-й линии по схеме ICE показатель индекса NLR вновь повысился до 4,84 у. е. и превышал средние показатели нормы в 3 раза. После завершения 2 курсов 2-й линии терапии была выполнена ПЭТ/КТ, зафиксирована прогрессия онкологического заболевания в виде увеличения в размерах шейно-надключичных, внутригрудных ЛУ в сравнении с размерами до лечения и появления нового метаболически активного очага в ткани левого легкого. По решению консилиума врачей НМИЦ онкологии девочка была переведена на 3-ю линию терапии, включающую в себя иммунопрепараты ниволумаб и бендамустин. Уже после первого введения ниволумаба показатель индекса NLR резко снизился в 2,9 раза и составил 1,68 у. е. Дальнейший мониторинг лейкоцитарного соотношения после каждого курса выявил стойкое значение индекса в пределах от 1,2 до

Таблица 3. Показатели лейкоцитарного соотношения (у. е.) у детей пубертатного возраста с кЛХ с рефрактерным течением

Table 3. Leukocyte ratio (y. e.) in pubertal children with refractory cHL

Пациенты <i>Patients</i>	До лечения <i>Before treatment</i>	1-я линия терапии <i>1st line of therapy</i>						2-я линия терапии <i>2nd line of therapy</i>		3-я линия терапии <i>3rd line of therapy</i>			
		ОЕРА	ОЕРА	СОРДАС	СОРДАС	СОРДАС	СОРДАС	ICE	ICE	Ниволумаб <i>Nivolumab</i>	Ниволумаб <i>Nivolumab</i>	Ниволумаб + бендамустин (брегуксимаб ведотин) <i>Nivolumab + bendamustine (brentuximab vedotin)</i>	Ниволумаб + бендамустин (брегуксимаб ведотин) <i>Nivolumab + bendamustine (brentuximab vedotin)</i>
Мальчики с ЛХ <i>Boys with HL</i>													
M1	3,3	1,1	5,1	2-я линия терапии <i>2nd line of therapy</i>				4,68	6,32	3,7	1,54		
M2	6,2	1,42	3,5	2-я линия терапии <i>2nd line of therapy</i>				1,26	1,51				
M3	3,1	1,11	1,08	1,54	1,96	1,4	3,4	3,56	4,5	1,0	1,22	1,86	1,44
M4	3,0	1,13	1,10	1,08	1,64	1,52	7,1	1,01	1,16				
Девочки с ЛХ <i>Girls with HL</i>													
D1	8,3	4,41	2-я линия терапии <i>2nd line of therapy</i>				2,0	4,84	1,68	1,2	2,1	1,84	
D2	6,4	1,6	1,42	1,32	1,67	1,88	4,66	1,4	1,36				
D3	5,4	1,89	4,36	2-я линия терапии <i>2nd line of therapy</i>				1,54	1,32				

Примечание. М — мальчики; Д — девочки.

Note. M — boys; D — girls.

2,1 у. е. по завершении всей иммунотерапии, которая включала в себя 6 курсов 3-й линии. По данным ПЭТ/КТ была отмечена полная метаболическая ремиссия.

У второй девочки (Д2) с ЛХ до лечения показатель индекса NLR был 6,4 у. е., что в 5,1 раза выше среднего показателя нормы. После 1-го курса ХТ 1-й линии он снизился в 4 раза — до 1,6 у. е. Индекс NLR держался в диапазоне от 1,32 до 1,88 у. е. последующие 5 курсов противоопухолевой терапии 1-й линии, что было в пределах референсных значений нормы. По данным КТ и УЗИ отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения в размерах внутригрудных ЛУ и регресса опухолевого очага в ткани селезенки. После 6-го курса 1-й линии терапии показатель индекса NLR резко повысился до 4,66 у. е., что превышало показатели нормы в 2,9 раза. По завершении всех 6 курсов ХТ 1-й линии была выполнена ПЭТ/КТ всего тела, на которой сохранялась высокая метаболическая активность в инициально пораженных ЛУ, в результате чего зафиксировано рефрактерное течение. Девочка была переведена на 2-ю линию терапии по схеме ICE, уже после 1-го курса высокодозной ХТ показатель индекса NLR снизился в 3,3 раза — до 1,4 у. е. После 2-го курса ХТ по схеме ICE он составил 1,36 у. е. и не имел различий с показателями нормы. После завершения 2-й линии терапии (2 курса ICE) по данным ПЭТ/КТ была отмечена полная метаболическая ремиссия.

У третьей девочки (Д3) до лечения NLR составил 5,4 у. е., что в 3,4 раза превышало средний показатель нормы. После 1-го курса 1-й линии терапии он снизился в 2,9 раза — до 1,89 у. е. и не имел значимых отличий от нормы. У пациентки отмечался положительный эффект в виде отсутствия В-симптомов, улучшения общего самочувствия, уменьшения в размерах доступных пальпации ЛУ. После завершения 2-го курса противоопухолевой терапии 1-й линии индекс NLR повысился в 2,3 раза — до 4,36 у. е., что превышало показатели нормы в 2,7 раза. По данным ПЭТ/КТ отмечена высокая активность ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы (ФДГ) в ЛУ выше и ниже диафрагмы, а также в очаге селезенки. Консилиумом врачей установлено рефрактерное течение заболевания, было рекомендовано назначить ребенку 2-ю линию терапии. После 1-го курса по схеме ICE показатель индекса NLR снизился в 2,8 раза и составил 1,54 у. е., что входило в референсные границы нормы. После 2-го курса ICE он был 1,32 у. е., что коррелировало с терапевтическим эффектом — отмечались полный регресс очага в селезенке по данным УЗИ и уменьшение в размерах периферических ЛУ. По плану терапии выполнена ПЭТ/КТ, зафиксирован полный метаболический ответ, установлена ремиссия онкологического заболевания.

Среднее значение показателя NLR до лечения у мальчиков 2-й группы было ниже его среднего значения у девочек данной группы в 1,7 раза.

Так, у первого мальчика (М1) с кЛХ до лечения показатель NLR был 3,3 у. е., что в 2,2 раза выше среднего показателя нормы. После 1-го курса ХТ 1-й линии NLR снизился в 3 раза и составил 1,1 у. е., был отмечен положительный клинический эффект. После завершения 2-го курса (ОЕРА) показатель повысился в 4,6 раза и составил 5,1 у. е. По данным ПЭТ/КТ в динамике была отмечена прогрессия заболевания в виде появления нового метаболически активного очага в ткани правого легкого размером 24 × 15 мм и накопление ¹⁸F-ФДГ в инициально пораженных ЛУ. Консилиум врачей НМИЦ онкологии рекомендовал перевести пациента на 2-ю линию терапии по схеме ICE. После 1-го курса показатель NLR незначительно снизился — до 4,68 у. е., что было выше нормы в 3,1 раза, доступные пальпации ЛУ были без динамики. Дополнительных методов диагностики на данном этапе не проводилось. После завершения 2-го курса по схеме ICE показатель NLR повысился в 1,4 раза и составил 6,32 у. е., что выше нормы в 4,2 раза. По данным ПЭТ/КТ в динамике было зафиксировано полное отсутствие эффекта от 2-й линии терапии в виде сохранения размеров инициально пораженных ЛУ и очага в ткани правого легкого. Консилиумом врачей НМИЦ онкологии принято решение о переводе пациента на 3-ю линию противоопухолевой терапии. После первого введения ниволумаба показатель NLR снизился в 1,7 раза — до 3,7 у. е., однако оставался выше нормы в 2,5 раза. Оценка эффекта проводилась только визуально и пальпаторным способом. Была отмечена незначительная положительная динамика в виде уменьшения размеров периферических ЛУ. После второго введения ниволумаба показатель NLR снизился в 2,4 раза — до 1,54 у. е. и не имел значимых отличий от нормы. По данным ПЭТ/КТ всего тела в динамике была зафиксирована полная метаболическая ремиссия.

У второго мальчика (М2) до лечения показатель NLR был 6,2 у. е., что в 4,1 раза выше среднего показателя нормы. После 1-го курса ХТ 1-й линии он снизился в 4,4 раза и составил 1,42 у. е. Был отмечен положительный клинический эффект в виде уменьшения в размерах шейно-надключичных ЛУ и отсутствия симптомов интоксикации. После завершения 2-го курса (ОЕРА) показатель NLR повысился в 2,5 раза и составил 3,5 у. е., превышая норму в 2,3 раза. По данным ПЭТ/КТ в динамике было отмечено увеличение размеров и метаболической активности внутригрудных ЛУ в сравнении с данными ПЭТ/КТ, проведенной до лечения. Консилиум врачей НМИЦ онкологии рекомендовал перевести пациента на 2-ю линию терапии по схеме ICE. После 1-го курса ICE показатель NLR снизился в 2,8 раза — до 1,26 у. е., что попадает в границы референсных значений нормы. После 2-го курса его значение существенно не изменилось и составило 1,51 у. е. По данным ПЭТ/КТ зафиксирована полная метаболическая ремиссия.

У третьего мальчика (М3) до лечения значение индекса NLR составляло 3,1 у. е., что в 2 раза выше среднего показателя нормы. После 1-го курса ХТ 1-й линии оно снизилось в 1,9 раза — до 1,66 у. е. и сохранялось в пределах референсных значений нормы последующие 5 курсов противоопухолевой терапии. После 6-го курса значение индекса NLR вновь повысилось в 2,4 раза по сравнению с 5-м курсом и достигло 3,4 у. е., что превышало показатели нормы в 2,3 раза. По данным ПЭТ/КТ всего тела выявлен новый очаг гиперфиксации ¹⁸F-ФДГ в тазовой кости, выполнена биопсия новообразования, на основании морфоиммуногистохимического заключения установлено рефрактерное течение кЛХ. Мальчик был переведен на 2-ю линию терапии по схеме ICE. После 1-го курса высокодозной ХТ значение индекса NLR составило 3,56 у. е., что превышает норму в 2,4 раза. После 2-го курса ХТ оно незначимо повысилось и составило 4,5 у. е., превышая показатели нормы в 3 раза. После завершения 2-й линии терапии (2 курсов ICE) по данным ПЭТ/КТ выявлен активно накапливающий ¹⁸F-ФДГ пораженный участок в тазовой кости прежних размеров. По решению консилиума врачей НМИЦ онкологии мальчик был переведен на 3-ю линию терапии, включающую в себя иммунотерапевтические препараты ниволумаб и брентуксимаб ведотин. После первого введения ниволумаба показатель NLR снизился в 4,5 раза — до 1,0 у. е. и достиг референсных значений нормы. Дальнейший мониторинг лейкоцитарного соотношения после каждого курса иммунотерапии выявлял значение индекса NLR в диапазоне от 1,22 до 1,86 у. е. После завершения лечения, которое включало в себя 2 курса ниволумаба в монорежиме и 4 курса ниволумаб + брентуксимаб ведотин, по данным ПЭТ/КТ была отмечена полная метаболическая ремиссия на фоне нормальных показателей индекса NLR.

У четвертого мальчика (М4) с кЛХ до лечения значение NLR было 3,0 у. е., что в 2 раза выше среднего показателя нормы. После 1-го курса ХТ 1-й линии оно снизилось в 2,7 раза — до 1,13 у. е. и не отличалось от нормы. Значение индекса NLR держалось в диапазоне референсных значений нормы от 1,08 до 1,64 у. е. все последующие 5 курсов противоопухолевой терапии. После 6-го курса оно резко повысилось в 4,3 раза — до 7,1 у. е., что превышало показатели нормы в 4,8 раза. По данным ПЭТ/КТ всего тела выявлены очаги гиперфиксации ¹⁸F-ФДГ в ткани легкого и в надключичном ЛУ справа. Выполнена биопсия надключичного ЛУ справа, установлена прогрессия онкологического процесса. Мальчик был переведен на 2-ю линию терапии по схеме ICE. После 1-го курса высокодозной ХТ показатель индекса NLR снизился в 7 раз — до 1,01 у. е. и не имел значимых отличий от нормы. После 2-го курса показатель индекса равнялся 1,16 у. е. и не имел различий с предыдущим значением и нормой. После завершения 2-й линии терапии

(2 курса ICE) по данным ПЭТ/КТ была отмечена полная метаболическая ремиссия на фоне нормальных показателей NLR.

Обсуждение

ЛХ — это злокачественное новообразование, возникающее из В-клеток зародышевого центра или постзародышевого центра. Клетки Ходжкина и Рид–Штернберга составляют лишь небольшой процент опухоли, они окружены реактивной воспалительной средой, состоящей из лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, гистиоцитов и плазматических клеток, что требует обязательного морфоиммуногистохимического исследования, поскольку постановка диагноза ЛХ требует дифференциальной диагностики с широким спектром крупноклеточных лимфом [24, 25].

В нашем исследовании были выявлены высокие показатели индекса NLR у детей пубертатного возраста, больных ЛХ. При этом нами отмечена его половая специфичность у пациентов с рефрактерным течением заболевания — до лечения лейкоцитарное соотношение было выше у девочек по сравнению с мальчиками. У здоровых подростков аналогичного возраста и в группе больных с положительным ответом на 1-ю линию терапии статистически значимые половые различия в показателях NLR не выявлены.

В ходе исследования было установлено, что индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, получаемый по ОАК, изменялся в ту или иную сторону относительно исходных значений при наличии или отсутствии противоопухолевого эффекта от терапии ЛХ.

Взаимодействие между злокачественными клетками Ходжкина и Рид–Штернберга с окружающими их лимфоцитами существенно влияет на прогрессирование и на клиническое поведение ЛХ [26, 27]. В частности, Т-лимфоциты, присутствующие в месте воспалительной инфильтрации опухоли, значительно регулируют иммунный ответ, модифицируя пролиферацию злокачественных клеток [28, 29]. Взаимодействие между злокачественными клетками

ЛХ и различными иммунными клетками в сочетании с высвобождением цитокинов и других медиаторов играет значительную роль в прогрессировании заболевания [30, 31]. Тромбоцитарные и коагуляционные каскадные белки ассоциированы с прокоагулянтным состоянием при ЛХ, которое характеризуется повышенной активацией тромбоцитов и повышенной экспрессией белков коагуляционного каскада. Это изменение гемостаза крови может привести к гиперкоагуляции среды внутри опухоли, потенциально способствуя выживанию и прогрессированию лимфомы [32].

Увеличенная выживаемость клеток Ходжкина и Рид–Штернберга является характерной чертой ЛХ, а сигнальный путь NF-κB, стимулируемый хемокинами и цитокинами, выделяемыми злокачественными клетками и их микроокружением, способствует экспрессии генов, связанных с выживаемостью и устойчивостью к апоптозу, включая *Bcl-2* [5].

Было показано, что эффективное химиотерапевтическое лечение восстанавливало показатель NLR до референсных границ здоровых подростков как у мальчиков, так и у девочек. При исследовании групп детей с различным ответом на проводимую ХТ было выявлено повышение показателя NLR у детей в момент прогрессии или развития рефрактерного течения онкологического заболевания, что может свидетельствовать о возможности использования данного теста в качестве дополнительного способа оценки эффективности проводимого противоопухолевого лечения у детей пубертатного возраста, больных ЛХ.

Заключение

Таким образом, в качестве дополнительного теста для оценки эффективности противоопухолевой терапии у детей пубертатного возраста с КЛХ возможно применение NLR по результатам ОАК, который позволяет косвенно судить об эффективности проводимой терапии и своевременно выявлять рефрактерное течение или прогрессирование КЛХ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):149–53. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-154. [Belyaeva E.S., Susuleva N.A., Valiev T.T. The importance of intensive chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma in children. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat' i ditya* = Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(2):149–53. (In Russ.)].
2. Куличкина Н.С., Беляева Е.С., Попа А.В., Валиев Т.Т., Оджарова А.А., Менткевич Г.Л. Роль промежуточной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в тактике лечения лимфомы Ходжкина у детей. Современная онкология. 2017;19(3):52–6. [Kulichkina N.S., Belyaeva E.S., Popa A.V., Valiev T.T., Odzharova A.A., Mentkevich G.L. The predictive role of interim pet-ct in the treatment of Hodgkin's lymphoma in children. *Sovremennaya onkologiya* = Journal of Modern Oncology. 2017;19(3):52–6. (In Russ.)].
3. Цаплина Н.С., Козлов А.В., Валиев Т.Т., Батманова Н.А., Казанцев И.В., Киргизов К.И., Зубаровская Л.С., Варфоломеева С.Р. Лечение детей с рецидивами и рефрактерными формами классической лимфомы Ходжкина: опыт двух центров. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(3):22–9. doi: 10.21682/2311-1267-2024-11-3-22-29. [Tsaplina N.S., Kozlov A.V., Valiev T.T., Batmanova N.A., Kazantsev I.V., Kirgizov K.I., Zubarovskaya L.S., Varfolomeeva S.R. Treatment of children with relapsed and refractory classical Hodgkin's lymphoma: the experience of two centers. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(3):22–9. (In Russ.)].
4. Masel R., Roche M.E., Martinez-Outschoorn U. Hodgkin Lymphoma: A disease shaped by the tumor micro- and macroenvironment. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2023;36(4):101514. doi: 10.1016/j.beha.2023.101514.
5. Weniger M.A., Kuppers R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2021;35(4):968–81. doi: 10.1038/s41375-021-01204-6.

6. Wang J., Zhang F., Jiang F., Hu L., Chen J., Wang Y. Distribution and reference interval establishment of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in Chinese healthy adults. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(9):e23935. doi: 10.1002/jcla.23935.
7. Forget P., Khalifa C., Defour J.P., Latinne D., Van Pel M.C., De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes.* 2017;10(1):12. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5.
8. Fest J., Ruiter R., Ikram M.A., Voortman T., van Eijck C.H.J., Stricker B.H. Reference values for white blood-cell-based inflammatory markers in the Rotterdam Study: a population-based prospective cohort study. *Sci Rep.* 2018;8(1):10566. doi: 10.1038/s41598-018-28646-w.
9. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102(1):5-14. PMID: 11723675.
10. Bayraktaroglu M., Yildiz B.P. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(26):e34180. doi: 10.1097/MD.00000000000034180.
11. Naszai M., Kurjan A., Maughan T.S. The prognostic utility of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte-ratio (NLR) in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2021;10(17):5983-97. doi: 10.1002/cam4.4143.
12. Trinh H., Dzul S.P., Hyder J., Jang H., Kim S., Flowers J., Vaishampayan N., Chen J., Winer I., Miller S. Prognostic value of changes in neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) for patients with cervical cancer undergoing definitive chemoradiotherapy (dCRT). *Clin Chim Acta.* 2020;510:711-6. doi: 10.1016/j.cca.2020.09.008.
13. Marchioni M., Primiceri G., Ingrosso M., Filograna R., Castellan P., De Francesco P., Schips L. The Clinical Use of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) in Urothelial Cancer: A Systematic Review. *Clin Genitourin Cancer.* 2016;14(6):473-84. doi: 10.1016/j.clgc.2016.04.008.
14. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Куштова Л.Б., Николаева Н.В., Лысенко И.Б., Пушкарева Т.Ф., Капуза Е.А. Возможность прогнозирования развития рецидива при диффузной β -крупноклеточной лимфоме с использованием показателей общего анализа крови. *Современные проблемы науки и образования.* 2021;3. doi: 10.17513/spno.30935. [Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kushtova L.B., Nikolaeva N.V., Lysenko I.B., Pushkareva T.F., Kapuza E.A. Possibility of predicting the development of relapse in diffuse large B-cell lymphoma using indicators of a general blood test. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern Problems of Science and Education. 2021;3. (In Russ.)].
15. Dogan A., Demircioglu S. Assessment of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Classic Hodgkin Lymphoma Patients. *Pak J Med Sci.* 2019;35(5):1270-5. doi: 10.12669/pjms.35.5.601.
16. Hajder J., Natasa S., Dragomir M., Olivera M., Radmila Z., Jurisic V. Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Overall Survival in Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma Patients-Single Centre Experience. *Clin Hematol Res.* 2021;4. doi: 10.36959/831/384.
17. Mirzayeva G., Kupeli S., Ozkan A., Sezgin G., Bayram I. Associations between neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio and prognosis in patients with neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2023;70(12):e30695. doi: 10.1002/pbc.30695.
18. Xie T., Hou D., Wang J., Zhao S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as predictive markers in hepatoblastoma. *Front Pediatr.* 2023;11:904730. doi: 10.3389/fped.2023.904730.
19. Bastard P., Cozic N., Brion R., Gaspar N., Piperno-Neumann S., Cordero C., Leculee-Thebaud E., Gomez-Mascard A., Redini F., Marchais A., Ikonomova R., Cleirec M., Laurence V., Rigaud C., Abbas R., Verrecchia F., Brugières L., Minard-Colin V. Prognostic value of hemogram parameters in osteosarcoma: The French OS2006 experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2024;(7):e31029. doi: 10.1002/pbc.31029.
20. Gulturk E., Kapucu K., Akkaya E., Yilmaz D., Hindilerden F. Systemic Immune-Inflammation Index and Hodgkin Lymphoma: an Underexplored Relationship. *Acta Haematol Oncol Turc.* 2023;56(3):259-71. doi: 10.5505/aot.2023.62582.
21. Jan S., Mustafa O., Elgaml A., Ahmad N., Abbas A., Althubaiti S. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Ferritin as Measurable Tools for Disease Burden and B Symptoms in Pediatric Patients With Hodgkin Lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022;44(2):e567-71. doi: 10.1097/MPH.0000000000002346.
22. Tezol O., Bozlu G., Sagcan F., Tuncel Daloglu F., Citak C. Value of neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width in distinguishing between reactive lymphadenopathy and lymphoma in children. *Bratisl Lek Listy.* 2020;121(4):287-92. doi: 10.4149/BLL_2020_045.
23. Падерина А.С., Валиев Т.Т. Применение ингибиторов PD-1 и PD-L1 в детской гематологии: обзор литературы. *Педиатрическая фармакология.* 2024;21(3):240-8. doi: 10.15690/pf.v21i3.275. [Paderina A.S., Valiev T.T. The administration of PD-1 and PD-L1 inhibitors in pediatric hematology: a literature review. *Pediatricheskaya farmakologiya* = Pediatric Pharmacology. 2024;21(3):240-8. (In Russ.)].
24. Валиев Т.Т., Морозова О.В., Ковригина А.М., Махонova Л.А., Шолохова Е.Н., Серебрякова И.Н., Попа А.В., Тупицын Н.Н., Менткевич Г.Л. Диагностика и лечение анапластических крупноклеточных лимфом у детей. *Гематология и трансфузиология.* 2012;57(1):3-9. [Valiev T.T., Morozova O.V., Kovrigina A.M., Makhonova L.A., Sholokhova E.N., Serebryakova I.N., Popa A.V., Tupitsyn N.N., Mentkevich G.L. Diagnosis and treatment of anaplastic large-cell lymphomas in children. *Gematologiya i transfuziologiya* = Hematology and Transfusiology. 2012;57(1):3-9. (In Russ.)].
25. Nagpal P., Descalzi-Montoya D.B., Lodhi N. The circuitry of the tumor microenvironment in adult and pediatric Hodgkin lymphoma: cellular composition, cytokine profile, EBV, and exosomes. *Cancer Rep (Hoboken).* 2021;4(2):e1311. doi: 10.1002/cnr2.1311.
26. Menendez V., Solorzano J.L., Fernandez S., Montalban C., Garcia J.F. The Hodgkin Lymphoma Immune Microenvironment: Turning Bad News into Good. *Cancers.* 2022;14:1360. doi: 10.3390/cancers14051360.
27. Gusak A., Fedorova L., Lepik K., Volkov N., Popova M., Moiseev I., Mikhailova N., Baykov V., Kulagin A. Immunosuppressive Microenvironment and Efficacy of PD-1 Inhibitors in Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma: Checkpoint Molecules Landscape and Macrophage Populations. *Cancers.* 2021;13:5676. doi: 10.3390/cancers13225676.
28. Cellini A., Scarmozzino F., Angotzi F., Ruggeri E., Dei Tos A.P., Trentin L., Pizzi M., Visentin A. Tackling the Dysregulated Immune-Checkpoints in Classical Hodgkin Lymphoma: Bidirectional Regulations Between the Microenvironment and Hodgkin/Reed-Sternberg Cells. *Front Oncol.* 2023;13:1203470. doi: 10.3389/fonc.2023.1203470.
29. Veldman J., Visser L., Berg A.V.D., Diepstra A. Primary and Acquired Resistance Mechanisms to Immune Checkpoint Inhibition in Hodgkin Lymphoma. *Cancer Treat Rev.* 2020;82:101931. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101931.
30. Кит О.И., Франциянц Е.М., Шихлярова А.И., Нескубина И.В. Митохондриальная трансплантация – новые вызовы раку. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2024;5(1):60-70. doi: 10.37748/2686-9039-2024-5-1-7. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Shikhlyarova A.I., Neskubina I.V. Mitochondrial transplantation: new challenges for cancer. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal* = South Russian Journal of Cancer. 2024;5(1):60-70. (In Russ.)].
31. Ribatti D., Tamma R., Annese T., Ingravalle G., Specchia G. Inflammatory microenvironment in classical Hodgkin's lymphoma with special stress on mast cells. *Front Oncol.* 2022;12:964573. doi: 10.3389/fonc.2022.964573.
32. Zerangian N., Erabi G., Poudineh M., Monajjem K., Diyanati M., Khanlari M., Khalaji A., Allafi D., Faridzadeh A., Amali A. Venous Thromboembolism in Viral Diseases: A Comprehensive Literature Review. *Health Sci Rep.* 2023;6:e1085. doi: 10.1002/hsr2.1085.