

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕЙКОЦИТАРНОГО ИНДЕКСА В КОМПЛЕКСЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА, ОСТРОГО ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА И РЕАКТИВНОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИИ У ПОДРОСТКОВ

Козель Ю.Ю.¹, Франциянц Е.М.¹, Джавадов Д.А.¹, Бандовкина В.А.¹, Дмитриева В.В.¹, Старжецкая М.В.¹, Поповян О.П.¹, Юрченко Д.Ю.¹, Пак Е.Е.¹, Мкртчян Г.А.¹, Коваленко В.А.¹, Шашкина Л.Ю.¹, Козюк О.В.¹, Джагарян С.Г.¹

¹ *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, e-mail: dda.onco@yandex.ru*

Целью исследования было оценить возможность использования индекса лейкоцитарного соотношения в качестве вспомогательного метода комплексной дифференциальной диагностики классической лимфомы Ходжкина, острого инфекционного мононуклеоза и реактивной лимфаденопатии у подростков. Исследование проводилось с 2023 по 2025 г. В 1-ю группу были включены подростки (n = 40) обоих полов с классической лимфомой Ходжкина. Во 2-ю группу были включены подростки (n = 40) обоих полов с острым инфекционным мононуклеозом. В 3-ю группу были включены подростки (n = 40) обоих полов с реактивной лимфаденопатией, у которых до начала лечения определяли показатели общего анализа крови с последующим вычислением индекса лейкоцитарного соотношения. В качестве нормы использовали средние значения показателей условно здоровых подростков (n = 40) обоих полов. До лечения значения индекса у подростков с классической лимфомой Ходжкина превышали норму: у мальчиков - в 3,5 раза (p < 0,05), у девочек - в 4 раза (p < 0,05). По сравнению с острым инфекционным мононуклеозом индекс был выше в 10,3 раза у мальчиков и в 12,9 раза у девочек (p < 0,05); по сравнению с реактивной лимфаденопатией - в 4,5 и 4,9 раза соответственно (p < 0,05). У пациентов с острым инфекционным мононуклеозом индекс был ниже нормы: в 2,9 раза у мальчиков и в 3,2 раза у девочек (p < 0,05), а также ниже, чем при реактивной лимфаденопатии - в 2,3 и 2,6 раза соответственно (p < 0,05). У пациентов с реактивной лимфаденопатией индекс не отличался от нормы. Таким образом, расчет индекса лейкоцитарного соотношения можно использовать как вспомогательный, удобный и доступный способ, позволяющий выделить пациентов с классической лимфомой Ходжкина, острым инфекционным мононуклеозом и реактивной лимфаденопатией, нуждающихся в дополнительных методах комплексной диагностики.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, подростки, нейтрофилы, лимфоциты, тромбоциты, индекс лейкоцитарного соотношения.

POTENTIAL OF THE NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO INDEX IN THE COMPLEX DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA, ACUTE INFECTIOUS MONONUCLEOSIS, AND REACTIVE LYMPHADENOPATHY IN ADOLESCENTS

Kozel Y.Yu.¹, Frantsiants E.M.¹, Dzhavadov D.A.¹, Bandovkina V.A.¹, Dmitrieva V.V.¹, Starzhetskaya M.V.¹, Popovyan O.P.¹, Yurchenko D.Yu.¹, Pak E.E.¹, Mkrтчyan G.A.¹, Kovalenko V.A.¹, Shashkina L.Yu.¹, Kozyuk O.V.¹, Dzhagaryan S.G.¹

¹ *FSBI "National Medical Research Center of Oncology", Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: dda.onco@yandex.ru*

The aim of the study was to evaluate the potential use of the leukocyte ratio index as an auxiliary method for comprehensive differential diagnosis of classical Hodgkin lymphoma, acute infectious mononucleosis, and reactive lymphadenopathy in adolescents. The study was conducted from 2023 to 2025. Group 1 included adolescents (n = 40) of both sexes with classical Hodgkin lymphoma. Group 2 included adolescents (n = 40) of both sexes with acute infectious mononucleosis. Group 3 consisted of adolescents (n = 40) of both sexes with reactive lymphadenopathy. Before treatment, all patients underwent complete blood count testing with subsequent calculation of the leukocyte ratio index. The control group consisted of conditionally healthy adolescents (n = 40) of both sexes; their mean values served as the reference norm. Prior to therapy, the leukocyte ratio index in adolescents with classical Hodgkin lymphoma exceeded the norm: by 3.5 times in boys (p < 0.05) and by 4 times in girls (p < 0.05). Compared to patients with acute infectious mononucleosis, the index was 10.3 times higher in boys and 12.9 times higher in girls (p < 0.05); compared to reactive lymphadenopathy, it was 4.5 and 4.9 times higher,

respectively ($p < 0.05$). In patients with acute infectious mononucleosis, the index was lower than normal: by 2.9 times in boys and 3.2 times in girls ($p < 0.05$), and also lower than in reactive lymphadenopathy by 2.3 and 2.6 times, respectively ($p < 0.05$). In patients with reactive lymphadenopathy, the index did not differ significantly from the norm. Thus, calculation of the leukocyte ratio index can be used as an auxiliary, convenient, and accessible method to identify adolescents with classical Hodgkin lymphoma, acute infectious mononucleosis, and reactive lymphadenopathy who require additional comprehensive diagnostic methods.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, adolescents, neutrophils, lymphocytes, neutrophil-to-lymphocyte ratio index.

Введение

Лимфаденопатия (ЛАП) - это клинический синдром, характеризующийся изменением размеров, консистенции или структуры одного или нескольких лимфатических узлов (ЛУ) [1]. ЛУ, будучи периферическими органами иммунной системы, выполняют барьерно-фильтрационную, иммунологическую, лимфопоэтическую, дренажную и резервуарную функции, а также координируют взаимодействие врожденного и адаптивного иммунного ответа. В паракортикальной зоне, обогащенной Т-лимфоцитами и дендритными клетками, происходит первичная активация наивных $CD3^+$ Т-клеток, что инициирует их антиген-специфическую пролиферацию и функциональную дифференцировку. $CD4^+$ Т-хелперы активируют В-клетки и макрофаги, тогда как $CD8^+$ цитотоксические Т-лимфоциты осуществляют лизис инфицированных или трансформированных клеток. В фолликулярной зоне лимфатического узла, в пределах герминативных центров, под влиянием антигенной стимуляции происходит пролиферация и аффинитетное созревание $CD19^+/CD20^+$ В-лимфоцитов, что приводит к формированию плазматических клеток, продуцирующих иммуноглобулины [2]. Наряду с этим формируется пул $CD27^+$ клеток памяти, обеспечивающий долговременную специфическую защиту. Благодаря способности захватывать, концентрировать и представлять антигены, ЛУ функционируют как иммуноархитектонические центры иммунологического надзора, играя ключевую роль в инициации и регуляции защитных реакций организма [3].

Наиболее частой причиной ЛАП у детей являются инфекционные заболевания. Согласно результатам проспективного исследования, основанного на результатах эксцизионной биопсии у детей с персистирующей ЛАП, в 40% случаев диагностирован реактивный лимфаденит, в 33,7% - туберкулезная инфекция, в 10% - неходжкинские лимфомы и лимфома Ходжкина (ЛХ), в 6,9% - атипичная бактериальная инфекция, в 6% - хроническое гранулематозное воспаление, в 2,5% - гистиоцитоз из клеток Лангерганса [4]. По данным исследования, проведенного Verce V. и соавт. (2023), в большинстве случаев увеличение ЛУ имело доброкачественную природу. Бактериальный лимфаденит был диагностирован у 47,5% пациентов, инфекционный мононуклеоз - у 22,3%, а болезнь кошачьих царапин, ассоциированная с *Bartonella henselae*, - у 20,9% [5].

Среди инфекционных агентов вирусной этиологии наибольшее клиническое значение у детей имеет ВЭБ – ДНК-содержащий лимфотропный вирус семейства *Herpesviridae*, обладающий способностью к пожизненной персистенции в организме человека и в 90% случаев являющийся причиной вирус-ассоциированной ЛАП. В 1997 году Международное агентство по изучению рака классифицировало ВЭБ как канцероген 1-й группы на основании его доказанной этиопатогенетической связи с эндемической лимфомой Беркитта, ЛХ, карциномой носоглотки. Кроме того, вирус ассоциирован с рядом доброкачественных заболеваний, таких как острый инфекционный мононуклеоз (ОИМ), рассеянный склероз и волосатая лейкоплакия полости рта [6]. ОИМ - наиболее распространенная клиническая форма первичной инфекции, вызванной ВЭБ у детей. Заболевание характеризуется лихорадкой, симптомами интоксикации и генерализованной лимфоидной гиперплазией. В типичных случаях наблюдаются выраженный тонзиллит, аденоидит, гепатоспленомегалия, а также характерные гематологические изменения: лимфоцитоз и появление атипичных мононуклеаров. Характерным симптомом ОИМ является ЛАП, манифестирующая с первых дней заболевания и выражающаяся в значительном увеличении преимущественно подчелюстных и задних шейных, реже - передних шейных, подмышечных и паховых ЛУ [7]. Помимо респираторных и системных инфекций, значительный вклад в развитие ЛАП у детей вносит патология челюстно-лицевой области. Воспалительные процессы, связанные с кариесом, пульпитом, периодонтитом и другими стоматологическими заболеваниями, могут приводить к реактивному увеличению подчелюстных и шейных ЛУ [8].

Несмотря на преобладание доброкачественной природы ЛАП в детском возрасте, в ряде случаев она может быть первым проявлением злокачественного процесса. Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) представляет собой злокачественное лимфопролиферативное заболевание с характерным гистологическим строением, включающим наличие клеток Березовского – Рида – Штернберга на фоне реактивного клеточного окружения [9; 10]. Иммуногистохимически опухолевые клетки экспрессируют CD30+ и CD15+ при отсутствии экспрессии CD45 и В-клеточных маркеров [11]. На ее долю приходится около 12–15% всех злокачественных новообразований у детей. ЛХ может развиваться в любом возрасте, однако наибольшая частота заболеваемости наблюдается в двух возрастных периодах: 4–6 и 12–14 лет, причем во второй группе заболевание встречается особенно часто. В пубертатном возрасте ЛХ занимает ведущее место среди онкологических заболеваний у детей [10; 12]. Клиническая картина ЛХ обычно начинается с безболезненного увеличения ЛУ, которые могут быть заметны в шейной или надключичной области. Пациенты часто жалуются на общие симптомы: лихорадку, ночную потливость, необъяснимую потерю веса и немотивированную слабость. Нередко наблюдаются кожный зуд и повышенная утомляемость.

По мере прогрессирования заболевания могут появляться симптомы, связанные с компрессией окружающих тканей - одышка, кашель при вовлечении внутригрудных узлов или боли в области живота при поражении брюшной полости. Сходство клинических проявлений опухолевой и инфекционной ЛАП требует дополнительных диагностических подходов. В связи с этим ключевым этапом диагностики становится своевременное проведение дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными причинами ЛАП. На этом фоне особую актуальность приобретает поиск легко воспроизводимых, неинвазивных и экономически оправданных лабораторных маркеров, способных повысить точность ранней дифференциальной диагностики. Одним из таких показателей является индекс лейкоцитарного соотношения (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR). Изначально данный индекс использовался преимущественно для оценки степени системного воспаления как в острой, так и в хронической фазах, включая инфекционные, аутоиммунные и сердечно-сосудистые заболевания, но в последние годы его клиническое значение существенно расширилось. NLR все чаще рассматривается как доступный инструмент стратификации риска, прогнозирования течения злокачественных новообразований, а также оценки эффективности проводимой терапии при различных патологических состояниях.

Цель исследования – оценить возможность использования индекса NLR в качестве вспомогательного метода комплексной дифференциальной диагностики кЛХ, ОИМ и реактивной ЛАП у подростков.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось с 2023 по 2025 год. В 1-ю группу были включены подростки (n = 40) с кЛХ, медиана возраста составила 13,65 года (от 11 до 17 лет) обоих полов - 55% (n = 22) мальчиков и 45% (n = 18) девочек, получавшие лечение в отделении детской онкологии № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ и в отделении детской онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУ РО «ОДКБ». Для стадирования ЛХ использованы критерии классификации Ann Arbor (модификация Cotswold), и распределение пациентов было следующим: стадия II - 18 (45%), стадия III - 8 (20%), стадия IV - 14 (35%). Согласно 5-му изданию классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ (2022) пациентов с кЛХ разделили следующим образом: нодулярный склероз - 55% (n=22), смешанно-клеточный вариант - 20% (n=8), лимфоидное преобладание - 12,5% (n=5), лимфоидное истощение - 12,5% (n=5). Во 2-ю группу были включены подростки (n = 40) с ОИМ, медиана возраста - 13,4 года (от 11 до 17 лет), с равным половым соотношением - 50% (n = 20) - мальчики, 50% (n = 20) - девочки, получавшие лечение в инфекционном отделении № 6 ГБУ РО «ЦГБ им. Н.А. Семашко». В 3-ю группу были включены подростки (n = 40) с реактивной ЛАП, медиана возраста - 13,7 года (от 11 до 17 лет), с равным половым

соотношением: 50% (n = 20) - мальчики, 50% (n = 20) - девочки. Верификация диагноза реактивной ЛАП проводилась с помощью эксцизионной биопсии ЛУ в отделении детской онкологии № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ. Контрольную группу составили условно здоровые подростки (n = 40) с медианным возрастом 15,25 года (от 11 до 17 лет) и равным половым соотношением: 50% (n = 20) мальчиков и 50% (n = 20) девочек. У всех пациентов, а также у их родителей или законных представителей предварительно было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Всем пациентам до начала лечения выполняли общий анализ крови (ОАК) и индекс NLR рассчитывали как отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов. В качестве нормы использовали средние значения NLR, рассчитанные на основе результатов ОАК условно здоровых подростков из контрольной группы.

Полученные данные подвергали анализу на соответствие нормальному закону распределения с применением критерия Шапиро – Уилка. Сравнение количественных данных в группах проводили с использованием t-критерия Стьюдента и критерия Манна – Уитни. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M - среднее арифметическое значение, m - стандартная ошибка среднего; за уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате исследования ОАК мальчиков, включенных в 1-ю группу, было выявлено, что средний уровень лейкоцитов значительно превышал норму - в 1,5 раза ($p < 0,05$), что было обусловлено увеличением среднего количества нейтрофилов в 2,1 раза ($p < 0,05$). Среднее значение лейкоцитов у мальчиков 2-й группы оказалось в 2 раза выше нормы ($p < 0,05$), что было связано с увеличением среднего количества лимфоцитов в 3 раза ($p < 0,05$). У мальчиков, отнесенных к 3-й группе, изменения в показателях крови не достигали уровня статистической значимости при сравнении с нормой. В результате исследования ОАК девочек, включенных в 1-ю группу, было установлено, что средний уровень лейкоцитов превышал норму в 1,7 раза ($p < 0,05$) за счет увеличенного среднего количества нейтрофилов в 2,4 раза ($p < 0,05$). У девочек из 2-й группы среднее значение лейкоцитов было выше нормы в 2,3 раза ($p < 0,05$), что связывали с возрастанием среднего количества лимфоцитов в 3,6 раза ($p < 0,05$). У пациенток 3-й группы статистически значимых отличий в показателях крови от нормы выявлено не было ($p > 0,05$).

Показатели индекса NLR (у.е.) у подростков с ЛХ, ОИМ
и реактивной ЛАП до лечения

Группы	Индекс NLR, у.е.	
	Мальчики	Девочки

Норма (n=40)	1,49 ± 0,08	1,59 ± 0,13
ОИМ (n=40)	0,51 ± 0,06 p ¹ = 0,0000 p ⁴ = 0,0000	0,49 ± 0,06 P ¹ = 0,0000 p ⁴ = 0,0000
Реактивная ЛАП (n=40)	1,18 ± 0,08	1,30 ± 0,11
кЛХ (n=40)	5,28 ± 0,85 P ¹ = 0,0000 p ³ = 0,0000 p ⁴ = 0,0000	6,34 ± 0,82 P ¹ = 0,0000 p ³ = 0,0000 p ⁴ = 0,0000

Примечание: статистически значимо по отношению к: p¹ - норме; p² - показателям 1-й группы; p³ - показателям 2-й группы; p³ - показателям 3-й группы.

Источник: составлено авторами на основании собственных данных исследования.

До лечения подростки 1-й группы демонстрировали повышенные показатели индекса NLR: у мальчиков он превышал норму в 3,5 раза (p = 0,0000), у девочек - в 4 раза (p = 0,0000). В сравнении с пациентами 2-й группы уровень NLR в 1-й группе был выше в 10,3 раза (p = 0,000) у мальчиков и в 12,9 раза (p = 0,000) у девочек. По сравнению с детьми 3-й группы данный индекс у пациентов 1-й группы был выше в 4,5 раза (p = 0,0000) у мальчиков и в 4,9 раза (p = 0,0000) у девочек. При этом у подростков 2-й группы значения NLR оказались ниже норм в 2,9 раза (p = 0,0000) у мальчиков и в 3,2 раза (p = 0,0000) у девочек. По сравнению с 3-й группой средние значения индекса NLR были ниже у мальчиков в 2,3 раза (p = 0,0000) и у девочек в 2,6 раза (p = 0,0000). У детей 3-й группы статистически значимых отклонений индекса NLR от нормальных значений выявлено не было (p > 0,05) (табл.).

Диагноз ЛХ устанавливается на основании эксцизионной биопсии пораженного ЛУ с последующим комплексным морфологическим и иммунохимическим исследованием. Такой подход обеспечивает достоверную верификацию опухолевой природы ЛАП, позволяя точно дифференцировать кЛХ от других причин увеличения ЛУ. Иммуногистохимический анализ, включающий выявление специфических маркеров опухолевых клеток, играет ключевую роль в подтверждении диагноза и определении подтипа ЛХ, что имеет важное значение для выбора адекватной лечебной тактики и прогноза заболевания [13]. Однако эксцизионная биопсия, являясь инвазивной диагностической процедурой, сопровождается определенными рисками развития осложнений, включая кровотечения, инфицирование и воспаление окружающих тканей. При этом следует учитывать, что подавляющее большинство случаев ЛАП у детей

обусловлено реактивными или инфекционными процессами, не требующими проведения хирургического вмешательства. В связи с этим остается актуальным поиск маркеров, позволяющих дифференцировать природу ЛАП и выявлять пациентов, которым действительно необходимо выполнять биопсию. Актуальность данного направления подтверждается результатами систематического обзора ($n = 2687$), согласно которому онкологический диагноз устанавливался лишь в 4,69% случаев, а доля ЛХ составляла всего 1% [14].

Одним из перспективных маркеров является индекс NLR. Например, в ретроспективном исследовании, проведенном среди подростков с ЛХ, было показано, что индекс NLR статистически значимо снижался по мере проведения курсов полихимиотерапии, достигая референсных значений у пациентов с полным клиническим эффектом. Напротив, повышение NLR наблюдалось на этапах, сопровождавшихся признаками рефрактерного или прогрессирующего течения заболевания, что подтверждает его потенциал в качестве динамического биомаркера, отражающего эффективность терапии [10]. Кроме того, индекс NLR применялся при колоректальном раке [15], злокачественном новообразовании легкого [16] и шейки матки [17], где было показано, что его высокие значения ассоциированы с неблагоприятным прогнозом общей выживаемости и сниженной эффективностью проводимой противоопухолевой терапии. Также исследование продемонстрировало, что значение индекса $NLR \geq 4,3$ выступает в роли независимого неблагоприятного прогностического маркера общей выживаемости и может рассматриваться как информативный биомаркер для раннего прогноза клинического течения ЛХ [18]. В исследовании Çolak и соавт., проведенном среди взрослых пациентов с бессимптомной шейной ЛАП, была продемонстрирована диагностическая ценность NLR при ЛХ. В этой работе средний показатель NLR в группе с ЛХ составил $5,8 \pm 6,0$, тогда как в группе с реактивной ЛАП - $2,6 \pm 2,1$, и авторы связывают повышение NLR с активацией врожденного иммунного ответа и преобладанием нейтрофильного воспаления, отражающего системную воспалительную реакцию, характерную для опухолевого процесса [19]. Нейтрофилы играют ключевую роль в поддержании опухолевого роста и прогрессировании злокачественного процесса: они способствуют иммуносупрессии, угнетают Т-клеточный противоопухолевый ответ, выделяют активные формы кислорода и протеазы, способствующие инвазии и метастазированию, а также стимулируют ангиогенез посредством секреции факторов роста, включая фактор сосудистого эндотелиального роста [20; 21]. Кроме того, нейтрофилы могут приобретать опухолеассоциированный фенотип, поддерживающий воспалительное микроокружение и подавляющий адаптивный иммунитет [22; 23]. Авторы данной статьи подчеркивают, что повышение NLR может служить индикатором системного воспаления,

связанного с опухолевой активностью. Соответственно, в исследовании у пациентов 1-й группы индекс NLR был статистически значимо выше. Таким образом, в отличие от пациентов с ЛХ, при реактивной ЛАП развивается локальный воспалительный ответ без значительного нейтрофилеза. В таких случаях показатели NLR, как правило, остаются в пределах нормы - аналогично результатам, полученным в 3-й группе, где значения не отличались от нормы. При ОИМ наблюдаются абсолютный и относительный лимфоцитоз с появлением атипичных мононуклеаров, а также нормальные или сниженные уровни нейтрофилов. В нашем исследовании у подростков 2-й группы индекс NLR был статистически значимо снижен как по сравнению с нормой, так и по сравнению с пациентами с ЛХ.

Заключение

Таким образом, расчет индекса NLR на основании показателей общего анализа крови можно использовать как вспомогательный, удобный и легкодоступный способ, позволяющий выделить пациентов с кЛХ, ОИМ и реактивной ЛАП, нуждающихся в дополнительных методах комплексной диагностики.

Список литературы

1. Hanzalova I., Matter M. Peripheral lymphadenopathy of unknown origin in adults: a diagnostic approach emphasizing the malignancy hypothesis // *Swiss Med Wkly*. 2024. Vol. 154. P. 154:3549. DOI:10.57187/s.3549.
2. Skartsis N., Muller Y.D., Ferreira L.M.R. Regulatory T cell homeostasis: Requisite signals and implications for clinical development of biologics // *Clin Immunol*. 2023. Vol. 246. P. 109201. DOI:10.1016/j.clim.2022.109201.
3. Takeda A., Salmi M., Jalkanen S. Lymph node lymphatic endothelial cells as multifaceted gatekeepers in the immune system // *Trends Immunol*. 2023. Vol. 44. Is. 1. P. 72–86. DOI: 10.1016/j.it.2022.10.010.
4. Nawaz C., Hussain M., Ahmad B., Haider N., Khan A.G., Imran M., Chaudhary M.A. Etiological Spectrum of Lymphadenopathy Among Children on Lymph Node Biopsy // *Cureus*. 2024. Vol. 16. Is. 8. P. e68102. DOI:10.7759/cureus.68102.
5. Berce V., Rataj N., Doric M., Zorko A., Kolaric T. Association between the Clinical, Laboratory and Ultrasound Characteristics and the Etiology of Peripheral Lymphadenopathy in Children // *Children (Basel)*. 2023. Vol. 10. Is. 10. P. 1589. DOI:10.3390/children10101589.
6. Wong Y., Meehan M.T., Burrows S.R., Bessell E., Sasieni P., Moss D.J.H., Sainsbury J.R.C., Bell A.I., Crawford D.H. Estimating the global burden of Epstein–Barr virus-related cancers // *J. Cancer Res Clin Oncol*. 2022. Vol. 148. P. 31–46.

- URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00432-021-03824-y> (дата обращения: 12.06.2025).
7. Xiao R., Geng L., Chang K., Zhang X., Tang X. Clinical Characteristics and Analysis of Risk Factors for Concomitant Liver Damage of Infectious Mononucleosis in Children: A Single-Center Retrospective Study // *Altern Ther Health Med*. 2024. Vol. 30. Is. 9. P. 124–133.
URL: <https://alternative-therapies.com/oa/index.html?fid=10195> (дата обращения 12.06.2025).
 8. Bagci N., Peker I., Gunduz T. Evaluation of lymph node findings in patients with and without odontogenic infection: A clinical and ultrasonographic study // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2024. Vol. 29. Is. 2. P. e195-e202. DOI:10.4317/medoral.26170.
 9. Chan A., Scarpa Carniello J.V., Gao Q., Berger F.G., Taniere P., Li Q.K., Xie H., Zhao S., Chen Y., Liu Q., Takahashi Y., Xu H., Yu L., Hornick J.L., Chen W. Role of Flow Cytometric Immunophenotyping for Classic Hodgkin Lymphoma in Small Biopsy and Cytology Specimens // *Arch Pathol Lab Med*. 2022. Vol. 146. Is. 4. P. 462-468. DOI:10.5858/arpa.2020-0795-OA.
 10. 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 (РЖДГиО)*. 2025. Т. 12. № 1. С. 39-47. DOI: 10.21682/2311-1267-2025-12-1-39-47.
 11. O'Malley D.P., Dogan A., Fedoriw Y., Medeiros L.J., Ok C.Y., Salama M.E. American Registry of Pathology Expert Opinions: Immunohistochemical evaluation of classic Hodgkin lymphoma // *Ann Diagn Pathol*. 2019. Vol. 39. P. 105-110. DOI:10.1016/j.anndiagpath.2019.02.001.
 12. De Re V., Lopci E., Brisotto G., Elia C., Mussolin L., Mascarin M., d'Amore E.S.G., AIEOP The Hodgkin's Lymphoma Research Network. Preliminary Study of the Relationship between Osteopontin and Relapsed Hodgkin's Lymphoma // *Biomedicines*. 2023. Vol. 12. Is. 1. P. 31. DOI:10.3390/biomedicines12010031.
 13. Джавадов Д.А., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Козель Ю.Ю., Коваленко В.А., Пак Е.Е., Старжецкая М.В., Дмитриева В.В., Димитриади С.Н. Возможности использования индекса системного иммунного воспаления в комплексной дифференциальной диагностике лимфаденопатий у детей пубертатного возраста // *MD-Onco*. 2025. Т. 5. № 2. С. 27-34. DOI:10.17650/2782-3202-2025-5-2-27-34.
 14. Deosthali A., Donches K., DelVecchio M., Aronoff S. Etiologies of pediatric cervical lymphadenopathy: a systematic review of 2687 subjects // *Glob Pediatr Health*. 2019. Vol. 6. P. 2333794X19865440. DOI:10.1177/2333794X19865440.

15. 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. Vol. 10. Is. 17. P. 5983-5997. DOI:10.1002/cam4.4143/.
16. 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. Vol. 102. Is. 26. P. e34180. DOI:10.1097/MD.00000000000034180.
17. 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) // *Clinica Chimica Acta*. 2020. Vol. 510. P. 711–716. DOI: 10.1016/j.cca.2020.09.008.
18. 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. Vol. 4. Is. 1. DOI: 10.36959/831/384.
19. Colak M., Eravcı F.C., Karakurt S.E., Karakuş M.F., İkinciogulları A., Özcan K.M. The Predictive Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio for Hodgkin’s Lymphoma Diagnosis in Patients with Asymptomatic Cervical Lymphadenopathy // *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019. Vol. 71 (Suppl 1). P. 986–991. DOI:10.1007/s12070-019-01676-0.
20. Бицадзе В.О., Слуханчук Е.В., Солопова А.Г., Хизроева Д.Х., Якубова Ф.Э., Оруджова Э.А., Дегтярева Н.Д., Егорова Е.С., Макацария Н.А., Самбурова Н.В., Серов В.Н., Ашрафян Л.А., Асланова З.Д., Лазарчук А.В., Кудрявцева Е.С., Солопова А.Е., Капанадзе Д.Л., Гри Ж., Элалами И., Ай Д., Макацария А.Д. Роль микроокружения в росте и распространении опухоли // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024. Т. 18. № 1. С. 96-111. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.489.
21. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Джавадов Д.А., Козель Ю.Ю., Коваленко В.А., Шашкина Л.Ю., Козюк О.В., Дмитриева В.В. Возможности использования индекса системного иммунного воспаления для оценки эффективности противоопухолевого лечения у подростков с лимфомой Ходжкина // *Современные проблемы науки и образования*. 2025. № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33981>. DOI:10.17513/spno.33981.
22. Galdiero M.R., Varricchi G., Loffredo S., Mantovani A., Marone G. Roles of neutrophils in cancer growth and progression // *J Leukoc Biol*. 2018. Vol.103. Is.3. P.457–464. DOI:10.1002/JLB.3MR0717-292R.

23. Hou R., Wu X., Wang C., et al. Tumor-associated neutrophils: Critical regulators in cancer progression and therapeutic resistance (Review) // *Int J Oncol.* 2025. Vol.66. Is.4. P.28. DOI:10.3892/ijo.2025.5734.