

© С.С. Скляр¹, А.Ю. Улитин^{1,2,3}, М.В. Мацко^{4,5}, Е.Ю. Зорина⁶,
А.М. Конова⁶, А.К. Бакнина², В.Е. Олюшин¹

Клеточные маркеры воспаления – новые факторы прогноза заболевания для пациентов с глиобластомой

¹Российский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Институт медицинского образования – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Sofya S. Sklyar¹, Alexey Yu. Ulitin^{1,2,3}, Marina V. Matsko^{4,5}, Ekaterina Yu. Zorina⁶,
Alexandra M. Konova⁶, Alice K. Baknina², Victor E. Olyushin¹

Cellular Inflammatory Markers are New Prognostic Factors for Patients with Glioblastoma

¹Polenov Russian Neurosurgical Institute - the branch of Almazov NMRC, St. Petersburg, the Russian Federation

²Institute of Medical Education - the branch of Almazov NMRC, St. Petersburg, the Russian Federation

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴Napalkov State Budgetary Healthcare Institution Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological), St. Petersburg, the Russian Federation

⁵Saint Petersburg Medico-Social Institute, St. Petersburg, the Russian Federation

⁶Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Сегодня изучение онкологической патологии вышло за пределы опухолевой клетки. В современной медицинской литературе растет число публикаций, подчеркивающих значение иммунной системы и воспаления в течение и прогнозе онкологических заболеваний. Прогностическая роль показателей системного клеточного воспаления при глиобластомах до конца не определена.

Цель. Изучение прогностического значения клеточных маркеров воспаления для пациентов с глиобластомой.

Материал и методы. В исследование было включено 89 пациентов с первичной глиобластомой супратенториальной локализации в возрасте старше 18 лет. В каждом случае оценивались уровень нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, клеточных маркеров воспаления (NLR (отношение нейтрофилов к лимфоцитам), LMR (отношение лимфоцитов к моноцитам), PLR (отношение тромбоцитов к лимфоцитам)) в периферической крови до операции, учитывалось проведение симптоматического лечения ГКС (глюкокортикостероиды). Гистологический диагноз устанавливался в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2021 г. Все пациенты после проведения нейрохирургического этапа лечения получали стандартное противоопухолевое ле-

Introduction. The study of oncological pathology has now moved beyond the tumor cell. An increasing number of publications in the modern literature highlight the importance of the immune system and inflammation in the prognosis of oncological diseases. The prognostic role of indicators of systemic inflammatory cellular in glioblastoma has not been fully determined.

Aim. To investigate the prognostic value of cellular markers of inflammation in patients with glioblastoma.

Material and methods. The trial included 89 patients with primary supratentorial glioblastoma aged over 18 years. In each case, the levels of neutrophils, lymphocytes, monocytes and cellular markers of inflammation (NLR (neutrophils/lymphocytes ratio), LMR (lymphocytes/monocytes ratio), PLR (platelets/lymphocytes ratio)) were assessed in peripheral blood before surgery, taking into account symptomatic treatment with glucocorticosteroids. The histological diagnosis was made according to the 2021 WHO classification of CNS tumors. After neurosurgery, all patients received standard anti-tumour treatment (radiotherapy, chemotherapy with temozolomide). Of the 89 patients enrolled, 45 (50 %) had progressed for the first time. The remaining 44 (50 %)

чение (лучевая терапия, химиотерапия темозоломидом). Из 89 пациентов у 45 (50 %) развился первое прогрессирующее заболевание. Остальные 44 (50 %) пациента находятся в безрецидивном периоде и получают 1-ую линию лечения.

Результаты. У пациентов, получавших терапию дексаметазоном, обнаружено значимое увеличение абсолютного количества нейтрофилов ($p < 0,0001$), моноцитов ($p = 0,014$), а также NLR ($p < 0,0001$), по сравнению с пациентами без гормональной терапии. При этом назначение ГКС не влияло на уровень лимфоцитов, тромбоцитов, LMR и PLR. Медиана первого безрецидивного периода (БРП) со статистической значимостью была выше у пациентов с уровнем нейтрофилов менее $5,9$ на $10^9/L$ ($p = 0,017$; 28 vs 16 нед.), тромбоцитов менее 250 на $10^9/L$ ($p = 0,018$; $20,5$ vs 17 нед.), при NLR 3 и менее ($p = 0,017$; 28 vs 14 нед.), LMR более 4 ($p = 0,002$; $31,5$ vs 16 нед.) и PLR менее 150 ($p = 0,0001$; $23,5$ vs 14 нед.).

Выводы. Согласно полученным результатам, низкий LMR, высокий PLR и высокий NLR являются маркерами прогноза раннего рецидива заболевания. Учитывая, что уровни нейтрофилов и NLR напрямую коррелировали с назначением пациентам глюкокортикостероидов, использовать данные показатели для оценки прогноза заболевания не рекомендуется.

Ключевые слова: глиобластома; иммуноонкология; воспаление; LMR; PLR

Для цитирования: Скляр С.С., Улитин А.Ю., Мацко М.В., Зорина Е.Ю., Конова А.М., Бакнина А.К., Олюшин В.Е. Клеточные маркеры воспаления — новые факторы прогноза заболевания для пациентов с глиобластомой. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1086-1095.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1086-1095

✉ Контакты: Скляр Софья Сергеевна, s.sklyar2017@yandex.ru

Глиобластома является опухолью, привлекающей пристальное внимание ученых и клиницистов по ряду причин. Во-первых, данное новообразование занимает одну из лидирующих позиций по частоте встречаемости среди всех внутримозговых опухолей ЦНС (Центральной Нервной Системы) [1–3]. Во-вторых, несмотря на совершенствование нейрохирургической техники, разработке новых радиотерапевтических подходов и внедрение комбинированного системного противоопухолевого лечения показатели выживаемости у пациентов с глиобластомами до сих остаются весьма невысокими [4–7]. И лишь у части больных удается увеличить общую продолжительность жизни свыше трех лет [5, 7].

На сегодняшний день выполнено огромное количество исследований по оценке молекулярно-генетических особенностей и морфологических характеристик глиобластомы, по результатам которых установлены наиболее значимые для диагностики и прогноза заболевания мутации в геноме, определены альтерации, определяющие эффективность лечения [2, 5, 7]. Однако представление о функционировании иммунной системы у пациентов с глиобластомой и ее значение в течение заболевания весьма ограничено.

Многочисленные исследования подтвердили роль воспалительных реакций в пролиферации, миграции опухолевых клеток и их резистент-

ности к проводимому специфическому лечению [8–12]. Воспаление опосредуется иммунной системой и сопровождается изменением уровня циркулирующих клеточных маркеров воспаления — нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и тромбоцитов. В настоящее время уже изучено и установлено прогностическое значение данных маркеров и их соотношения при солидных опухолях, включая рак легких, рак шейки матки, колоректальный рак, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, плоскоклеточный рак пищевода, рак молочной железы и др. [11, 13–16].

Results. Patients receiving dexamethasone therapy showed a significant increase in the absolute number of neutrophils ($p < 0.0001$), monocytes ($p = 0.014$) and NLR ($p < 0.0001$) compared to patients not receiving hormone therapy. At the same time, the use of dexamethasone did not affect the levels of lymphocytes, platelets, LMR and PLR. The median first relapse-free period was statistically higher in patients with neutrophil counts below 5.9 per $10^9/L$ ($p = 0.017$; 28 vs 16 weeks), platelet counts below 250 per $10^9/L$ ($p = 0.018$; 20.5 vs 17 weeks), LMR greater than 4 ($p = 0.002$; 31.5 vs 16 weeks), PLR less than 150 ($p = 0.0001$; 23.5 vs 14 weeks) and NLR less than 3 ($p = 0.017$; 28 vs 14 weeks).

Conclusion. According to the results obtained, low LMR and high PLR are markers for the prognosis of early disease recurrence. Given that neutrophil and NLR levels were directly correlated with the administration of glucocorticosteroids to patients, it is not recommended that these indicators be used reliably to assess disease prognosis.

Keywords: glioblastoma; immunooncology; inflammation; LMR; PLR

For Citation: Sofya S. Sklyar, Alexey Yu. Ulitin, Marina V. Matsko, Ekaterina Yu. Zorina, Alexandra M. Konova, Alice K. Baknina, Victor E. Olyushin. Cellular Inflammatory markers are new prognostic factors for patients with glioblastoma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1086-1095. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1086-1095

ности к проводимому специфическому лечению [8–12]. Воспаление опосредуется иммунной системой и сопровождается изменением уровня циркулирующих клеточных маркеров воспаления — нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и тромбоцитов. В настоящее время уже изучено и установлено прогностическое значение данных маркеров и их соотношения при солидных опухолях, включая рак легких, рак шейки матки, колоректальный рак, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, плоскоклеточный рак пищевода, рак молочной железы и др. [11, 13–16]. Методы исследования данных маркеров воспаления являются экономичными, легко и широкодоступными в рамках обычного обследования пациентов.

Уже проведено некоторое количество исследований по оценке роли клеточных маркеров воспаления в прогнозе и патогенезе глиом. В целом результаты оказались весьма противоречивыми. В одних работах авторы утверждают, что NLR (отношение нейтрофилов к лимфоцитам) и PLR (отношение тромбоцитов к лимфоцитам) являются прогностическими маркерами, в других — данный факт не подтверждается [17–20]. Следует отметить, что в ряде исследований не проводилось разделение по гистологическим диагнозам. Также не учитывался фармакологический эффект на иммунную систему

ГКС (глюкокортикостероиды), очень часто назначаемых для уменьшения перитуморозного отека при опухолях ЦНС. С учетом этих данных, нами проведено собственное исследование с оценкой прогностического значения наиболее распространенных маркеров клеточного воспаления (NLR, LMR (отношение лимфоцитов к моноцитам), PLR) для пациентов с глиобластомой и определение их уровня в зависимости от назначения ГКС.

Материалы и методы

В исследование было включено 89 пациентов в возрасте старше 18 лет с первичной глиобластомой супратенториальной локализации, которые проходили лечение в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова. Каждый пациент подписал согласие на участие в данном исследовании. В каждом случае оценивались уровень клеточных маркеров воспаления в периферической крови до операции, проведение симптоматического лечения глюкокортикостероидами, особенности анамнеза заболевания. Каждый больной подписал информированное согласие на участие в данном исследовании.

Всем пациентам на момент поступления в стационар минимум за 3 дня до операции брались образцы венозной крови в утренние часы. Клинический анализ крови с развернутой лей-

коцитарной формулой выполнялся на гематологическом анализаторе Sysmex XN-550 с использованием реактивов и контрольных материалов Sysmex (Япония). Индексы воспаления NLR, LMR, PLR рассчитывались как отношение нейтрофилов к лимфоцитам, лимфоцитов к моноцитам и тромбоцитов к лимфоцитам соответственно.

После установления клинического диагноза «глиобластома» выполнялось хирургическое лечение с максимально-безопасной резекцией новообразования с последующим обязательным проведением морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования образцов опухоли. При иммуногистохимическом исследовании использовались антитела: GFAP (poly, DakoCytomation), Ki-67 (MIB-1, DakoCytomation), а при проведении дифференциальной диагностики — Syn (27G12, DakoCytomation), NB (NB84A, Leica). Определение мутаций в генах IDH1 (экзон 4) и IDH2 (экзон 4) выполнялось при помощи анализа кривых плавления ПЦР-продуктов с высоким разрешением (HRMA — HighResolutionMeltingAnalysis) с последующим секвенированием ДНК. Гистологический диагноз устанавливался в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2021 г. Согласно стандартам лечения, утвержденным Министерством здравоохранения РФ, после проведения хирургического этапа лече-

Таблица 1. Характеристики пациентов с глиобластомой
Table 1. Characteristics of glioblastoma patients

Характеристики		Показатель
Общее количество пациентов		89
Пол	Мужчины	50 (56 %)
	Женщины	39 (44 %)
Возраст на момент постановки диагноза		61,5
Симптоматическое лечение ГКС до этапа забора крови	да	66 (67 %)
	нет	32 (33 %)
Показатели крови на момент поступления	Нейтрофилы в $10^9/L$	7,44 (1,85–24,00)
	Тромбоциты в $10^9/L$	248 (117–487)
	Лимфоциты в $10^9/L$	2,07 (0,66–4,82)
	NLR	2,9 (0,62–34,25)
	LMR	3,3 (0,53–8,48)
	PLR	120,11 (32,05–368,94)
Функциональный статус по шкале Карновского после операции (баллы)	≤ 60	0 (0 %)
	70–80	56 (63 %)
	90–100	33(37 %)
Количество пациентов, достигших первого рецидива		45
Лучевая терапия	с темозоломидом	39
	без темозоломида	6
Химиотерапия темозоломидом	2–5 циклов	10
	6–18 циклов	35

ния все пациенты получали лучевую терапию и химиотерапию препаратом темозоломид (от 2 до 18 циклов). Каждые 2 цикла химиотерапии проводилась магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением для оценки эффективности лечения по критериям RANO. Из 89 пациентов 45 (50 %) достигли рецидива заболевания. Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Статистическая обработка полученных клинических результатов проводилась с помощью программы STATISTICA for Windows (версия 10).

Частотные характеристики качественных показателей проводились с помощью непараметрических методов хи-квадрат, точного критерия Фишера. Сравнение количественных параметров осуществлялось с применением критериев Манна – Уитни, Вальда и медианного хи-квадрата.

Оценка влияния на длительность ВДП (выживаемость до прогрессирования) маркеров вос-

паления осуществлялась посредством модуля «анализ выживаемости» (Cox’s F-test и Gehan’s Wilcoxon test). Согласно руководству, к модулю выбиралось большее значение «p» из результатов 2 тестов. Оценка функции выживания проводилась с помощью метода Каплана – Майера на основе исследования цензурированных данных с определением ее медианы. Все различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Во всей когорте у 22 (25 %) пациентов регистрировалось снижение уровня лимфоцитов ниже $1,5 \text{ на } 10^9/\text{л}$. Из 89 пациентов 66 (67 %) на дооперационном этапе получали терапию глюкокортикостероидами (дексаметазон). Проанализировано влияние данной симптоматической терапии на уровни нейтрофилов, моноцитов, тромбоцитов, лимфоцитов и маркеров клеточно-

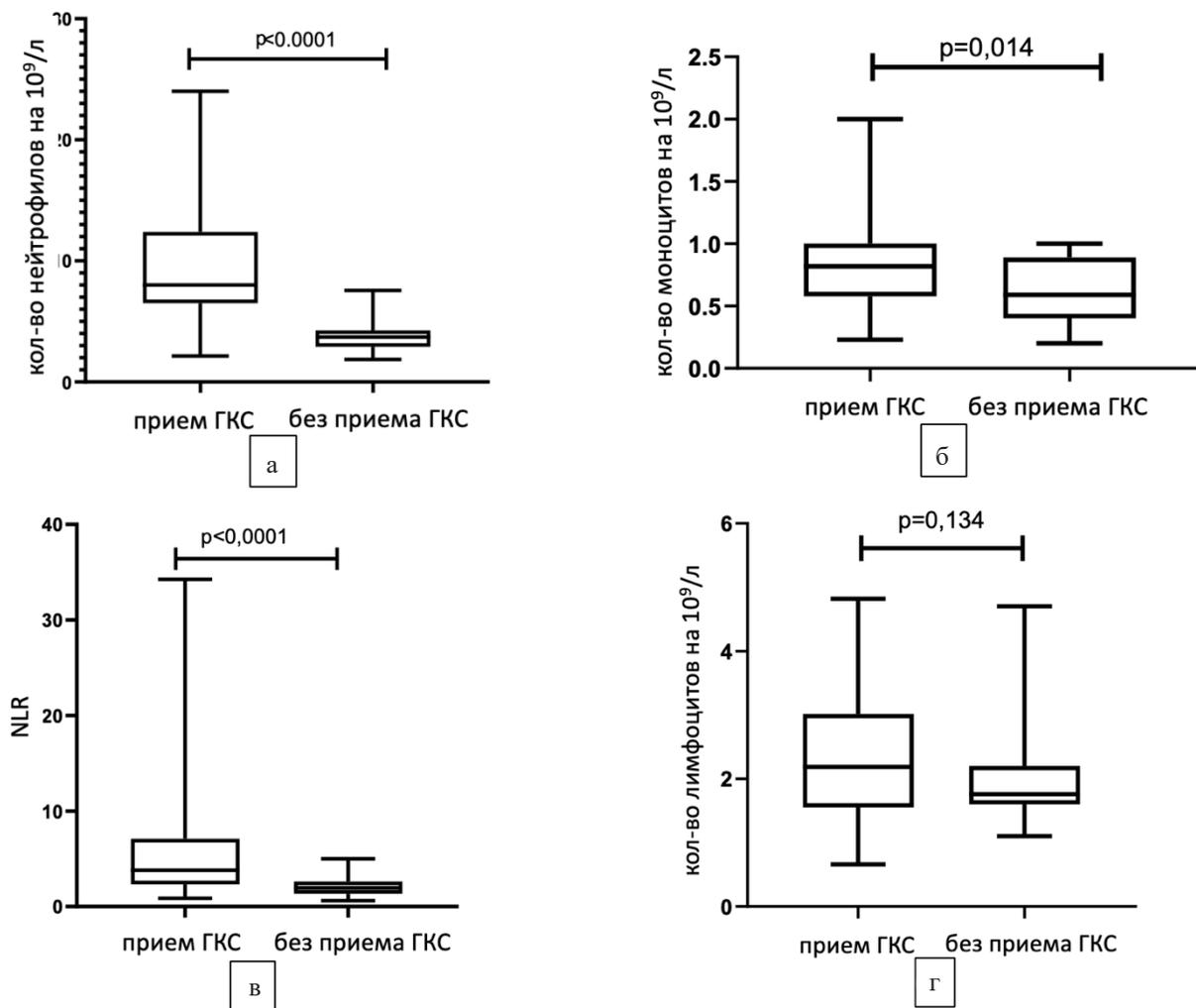


Рис. 1. Уровень некоторых клеточных маркеров в периферической крови в зависимости от назначения ГКС у 89 пациентов: а — абсолютное количество нейтрофилов ($p < 0,0001$); б — абсолютное количество моноцитов ($p = 0,014$); в — NLR ($p < 0,0001$); г — абсолютное количество лимфоцитов ($p = 0,134$)

Fig. 1. Levels of some cellular markers in peripheral blood as a function of dexamethasone administration in 89 patients: а — absolute number of neutrophils ($p < 0.0001$); б — absolute number of monocytes ($p = 0.014$); в — NLR ($p < 0.0001$); г — absolute number of lymphocytes ($p = 0.134$)

89 пациентов. В результате подгруппового анализа у пациентов, получавших терапию дексаметазоном, обнаружено статистически значимое увеличение абсолютного количества нейтрофилов ($p < 0,0001$), моноцитов ($p = 0,014$), а также NLR ($p < 0,0001$), по сравнению с пациентами без гормональной терапии. Абсолютный уровень лимфоцитов, тромбоцитов, LMR и PLR значимо не отличались в группах в зависимости от терапии дексаметазоном ($p > 0,05$) (рис. 1).

У всех пациентов проводилась оценка медианы первого безрецидивного периода. Согласно полученным результатам, показатели ВДП были выше у пациентов с уровнем нейтрофилов менее $5,9$ на $10^9/L$ на 12 нед. ($p = 0,017$; 28 vs 16 нед.) и числом тромбоцитов менее 250 на $10^9/L$ на 4 нед. ($p = 0,018$; 20,5 vs 17 нед.) (рис. 2).

Нами не было выявлено статистически значимой ассоциации уровня лимфоцитов и моноцитов в периферической крови с показателями первого ВДП ($p > 0,05$).

Была проведена оценка прогностической роли маркеров воспаления NLR, LMR и PLR. Разделение на низкие и высокие уровни этих показателей основывалось на данных научной литературы и определялось поисково-эмпирическим путем. Пороговое значение для NLR составило 3, LMR – 4, PLR – 150. Согласно полученным результатам, медиана первого БРП оказалась статистически значимой выше при NLR менее 3 ($p = 0,017$; 28 vs 14 нед.), LMR более 4 ($p = 0,002$; 31,5 vs 16 нед.) и PLR менее 150 ($p = 0,0001$; 23,5 vs 14 нед.) (рис. 3).

Обсуждение

Большое число научных исследований в последние годы указывают на роль воспаления, опосредованное иммунной системой, в развитии и прогрессировании онкологической патологии [8–11]. В настоящее время ведется активное изучение особенностей функционирования иммунной системы у пациентов с опухолями ЦНС, в частности, глиобластоме. Уже установлено, что злокачественные астроцитомы способны экспрессировать хемокины для привлечения клеток иммунной системы в свое микроокружение с дальнейшим перепрограммированием их в иммуносупрессивные клетки, способствующие росту, инвазии опухоли и резистентности к специфической терапии [21, 22]. Изучение же клеточного звена иммунного ответа в периферической крови и его роли в прогнозе и прогрессировании глиобластом началось относительно недавно.

В настоящее время выделяют несколько значимых клеточных маркеров воспаления, и наиболее широко изучаемым при различных онко-

логических процессах является NLR. Данный показатель ассоциируется как с неспецифическим иммунным ответом (за счет нейтрофилов), так и с адаптивным, активное участие в котором принимают лимфоциты. Установлено, что уровень NLR у пациентов с метастатическим НМРЛ, раком мочевого пузыря, злокачественными новообразованиями слизистой полости рта и уротелиальным раком обратно пропорционален продолжительности жизни больных [8–10]. Уже проведены исследования по изучению прогностической роли данного биомаркера при глиомах [19, 20]. В ряде работ авторы указывают на обратную корреляцию уровня NLR с показателями выживаемости, в других исследованиях эта связь не регистрируется [18–20]. Некоторые ученые выдвигают NLR на роль нового диагностического биомаркера глиобластом [23]. Однако в представленных работах не указывается прием пациентами глюкокортикостероидов, которые часто назначаются при глиобластоме и являются фактором, повышающим уровень нейтрофилов в периферической крови больного. По нашим данным, риск развития раннего рецидива оказался выше у пациентов с уровнем NLR 3 и более ($p = 0,017$; 28 vs 14 нед.). При этом увеличение числа нейтрофилов в периферической крови и NLR были ассоциированы с назначением ГКС ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$).

Показатель LMR рассчитывается путем деления абсолютного количества лимфоцитов на абсолютное значение моноцитов. В общей онкологии уже определено, что повышение LMR сопряжено с лучшим прогнозом для пациентов [8–10, 24]. Снижение уровня LMR может быть связано с низким показателем главных эффекторов адаптивного иммунного ответа, лимфоцитов, и/или повышением количества моноцитов, играющих двоякую роль. Установлен факт, что лимфоциты способствуют активации противоопухолевого иммунного ответа, подавляя рост и пролиферацию клеток новообразований [11, 22]. Клиницистами-онкологами лимфопения признана крайне неблагоприятным прогностическим фактором. Согласно данным медицинской научной литературы, что подтвердилось и в нашем исследовании, примерно у 25 % пациентов с глиобластомами на этапе до проведения какого-либо специфического лечения регистрируется снижение уровня лимфоцитов в крови [22, 25]. Одной из потенциальных причин снижения лимфоцитов является назначение пациентам ГКС [25]. По нашим данным, не выявлено корреляционной связи между назначением дексаметазона и уровнем лимфоцитов в крови. Благодаря проведенным фундаментальным исследованиям установлена еще одна причина снижения количества этих клеток [21, 22]. При внутримозго-

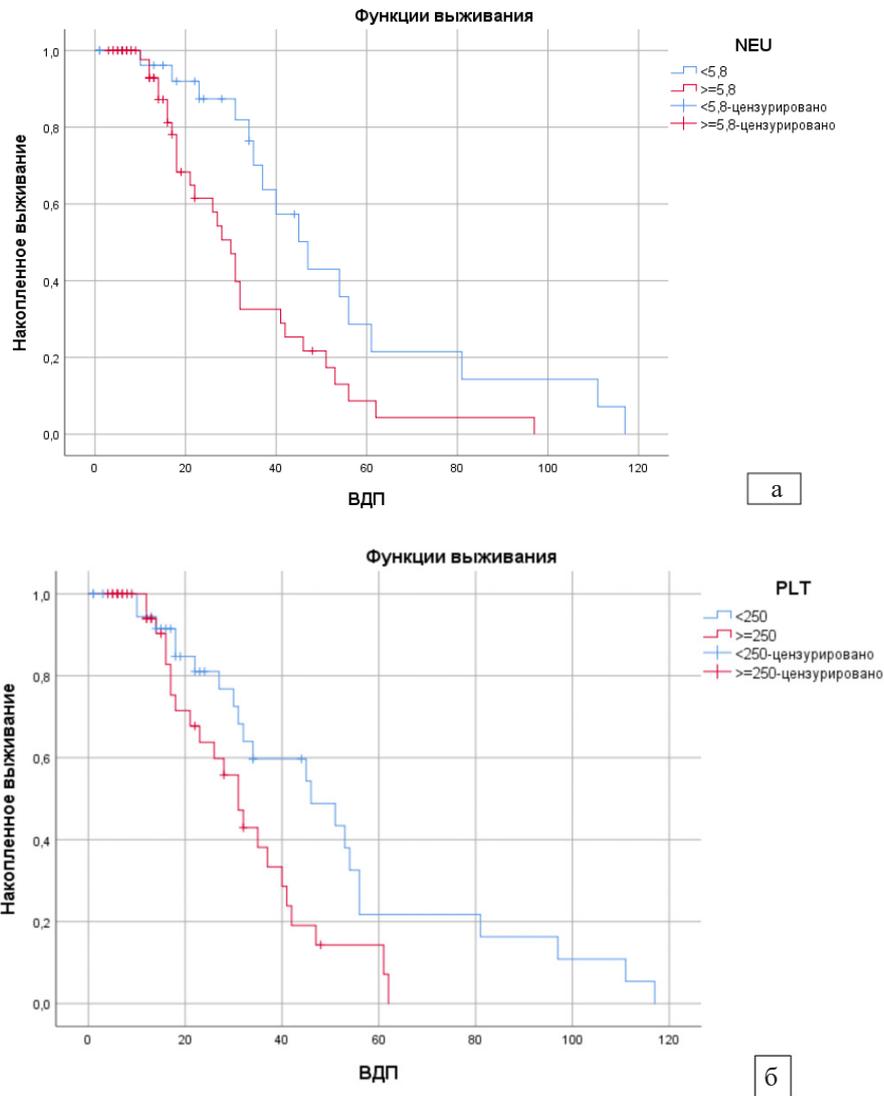


Рис. 2. Первое время до прогрессирования в зависимости: а — от уровня нейтрофилов в периферической крови ($p = 0,017$; 28 vs 16 нед.); б — от числа тромбоцитов в периферической крови ($p = 0,018$; 20,5 vs 17 нед.)
 Fig. 2. The time from onset to progression was dependent on а — the peripheral blood neutrophil count ($p = 0,017$; 28 vs 16 weeks); б — the peripheral blood platelet count ($p = 0,018$; 20.5 vs 17 weeks)

вых опухолях, в частности, при глиобластомах, эффекторные лимфоциты секвестрируются в костном мозге, что приводит к уменьшению их количества в периферическом кровотоке. Однако механизм, посредством которого клетки эффекторной иммунной системы «запираются» в костном мозге, до сих пор не известен. Нами не установлено ассоциации уровня лимфоцитов с медианой первого БРП.

В иммуноонкологии моноциты представляются крайне интересным объектом изучения. Данные клетки после дифференцировки могут выполнять как защитную функцию, уничтожая патологические клетки, так и рекрутироваться в опухоль-ассоциированные макрофаги, способствуя онкогенезу и создавая иммуносупрессивную среду [21, 26]. Большое число исследований направлено на разработку методик инактивации

макрофагов. Прогностическое значение уровня моноцитов в крови до конца не изучено. В нашем исследовании абсолютное значение этих клеток в периферической крови не коррелировало с показателями выживаемости.

Несмотря на то, что по результатам нашей работы не было выявлено статистически значимой связи уровня лимфоцитов и моноцитов в периферической крови с показателями первого БРП у больных с глиобластомой, LMR продемонстрировал свою прогностическую роль. Выживаемость была выше в группе пациентов с уровнем LMR более 4 ($p = 0,002$; 31,5 vs 16 нед). Подтверждение полученных результатов мы нашли в ряде других научных работ [18, 24]. Однако в представленных исследованиях включены пациенты с глиомами различной гистологической структуры.

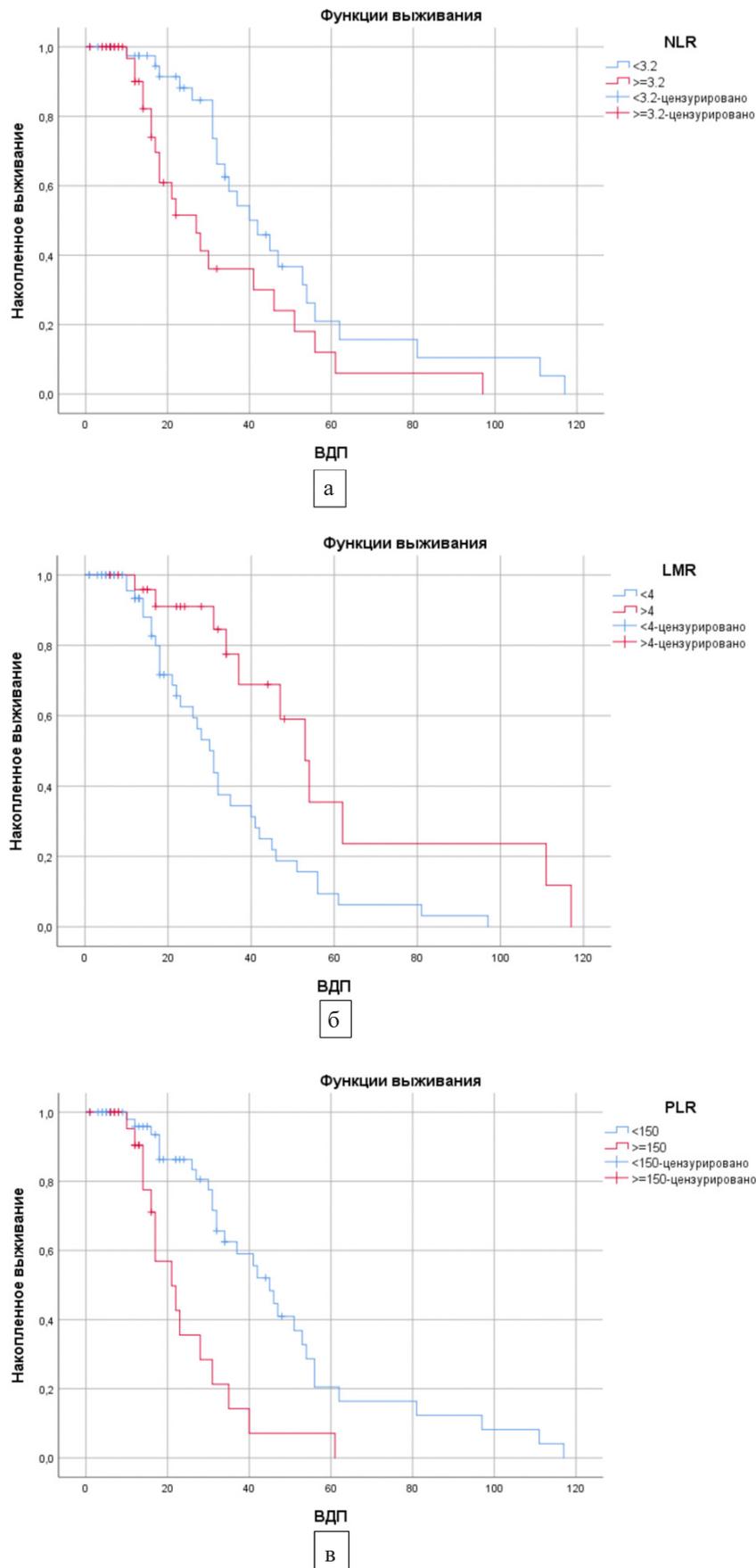


Рис. 3. Первая выживаемость до прогрессирования в зависимости от: а — NLR ($p = 0,017$; 28 vs 14 нед.); б — LMR ($p = 0,002$; 31,5 vs 16 нед.); в — PLR ($p = 0,0001$; 23,5 vs 14 нед.).
 Fig. 3. The first time to progression period depending on: а — NLR ($p = 0.017$; 28 vs 14 нед.); б — LMR ($p = 0.002$; 31.5 vs 16 нед.); в — PLR ($p = 0.0001$; 23.5 vs 14 нед.).

В общей онкологии тромбоцитоз является давно известным фактором неблагоприятного прогноза [10–13]. Однако в последнее время его рассматривают в контексте с другими клеточными маркерами системного воспаления. PLR — маркер воспаления, уже доказавший свое диагностическое и прогностическое значение при таких онкологических патологиях, как НМРЛ, злокачественные новообразования слюнных и околоушных желез, плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, уротелиальный рак и др. [8–11]. По нашим данным со статистической значимостью у пациентов с уровнем PLR 150 и менее до операции показатели безрецидивной выживаемости были выше ($p = 0,0001$; 23,5 vs 14 нед.). Полученные нами результаты указывают, что высокий уровень тромбоцитов в периферической крови ассоциирован с риском раннего рецидива ($p = 0,018$; 20,5 vs 17 нед.).

Сложное взаимодействие между опухолевыми клетками, воспалительными цитокинами и клеточным звеном иммунной системы регулируют рост опухоли и прогрессирование заболевания. Согласно проведенным исследованиям и полученным нами результатам, такие системные клеточные маркеры воспаления, как LMR и PLR, можно использовать для прогноза раннего рецидива у пациентов с глиобlastомами. Следует отметить широкую доступность данных показателей, быстроту выполнения анализа и независимость от назначения ГКС. В оценке прогноза первого БРП у пациентов с глиобlastомами учитывать уровень NLR не рекомендуется. По нашим результатам, подтверждение этому есть и в медицинской литературе, повышение данного показателя напрямую коррелирует с назначением ГКС, которые так часто используются для снятия перифокального отека при опухолях ЦНС.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека (2013 г.). Проведение данной работы одобрено этическим комитетом Российского нейрохирургического института имени профессора А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» № 1 от 22.01.2024. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures were performed in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013). The study was approved by the Ethics Committee of the Polenov Neurosurgical Institute, Protocol No. 1, dated 22.01.2024. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

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

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Скляр С.С. — идея публикации, обработка материала, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных; Улитин А.Ю., Мацко М.В., Зорина Е.Ю., — редактирование рукописи, концепция;

Коновая А.М. — подготовка рукописи, редактирование;

Бакнина А.К. — набор клинического материала;

Олюшин В.Е. — редактирование рукописи, концепция.

Authors' contributions

Authors declare that their authorship conforms to the ICMJE international criteria.

Skyar S.S. — suggested the idea for publication, processed the material, drafted the article, analyzed and interpreted the data;

Ulitin A.Yu., Matsko M.V., Zorina E.Yu. — conceptualized and edited the manuscript;

Konova A.M. — prepared and edited the manuscript;

Baknina A.K. — processed the material;

Olyushin V.E. — conceptualized and edited the manuscript.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ostrom Q.T., Price M., Neff C., et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2016-2020. *Neuro-Oncology*. 2023; 25(S4): iv1-iv99.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad149>.
- Louis D.N., Perry A., Wesseling P., et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol*. 2021; 23(8): 1231-1251.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
- Мацко М.В., Мацко Е.Д. Нейроонкология, 2021. Краткий анализ новой классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей центральной нервной системы. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2022; 17(2): 88-100.-DOI: <https://doi.org/10.21638/spbu11.2022.202>. [Matsko M.V., Matsko E.D. Neurooncology, 2021. Brief analysis of the new World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Bulletin of St. Petersburg University. Medicine*. 2022; 17(2): 88-100.-DOI: <https://doi.org/10.21638/spbu11.2022.202>. (In Rus)].
- Olyushin V.E., Kukanov K.K., Nechaeva A.S., et al. Photodynamic therapy in neurooncology, *Biomedical Photonics*. 2023; 12(3): 25-35.-DOI: <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2023-12-3-25-35>.
- Мацко М.В., Мацко Д.Е., Волков Н.М., et al. Морфологические и молекулярно-генетические особенности первичных глиобlastом у пациентов с необычно вы-

- сокой продолжительностью жизни. *Сибирский онкологический журнал*. 2019; 18(3): 35-44.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-3-34-44>. [Matsko M.V., Matsko D.E., Volkov N.M., et al. Morphologic and molecular features of primary glioblastoma in patients surviving more than 3 years. *Siberian Journal of Oncology*. 2019; 18(3): 34-44.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-3-34-44>. (In Rus)].
6. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., et al. Пациенты с длительной выживаемостью при злокачественных глиомах после фотодинамической терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024; 124(6): 54-61.-DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202412406154>. [Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., et al. Patients with long-term survival in malignant gliomas after photodynamic therapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024; 124(6): 54-61.-DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202412406154>. (In Rus)].
 7. Мацко М.В., Скляр С.С., Улитин А.Ю., et al. Изменение уровня экспрессии гена MGMT у пациентов с первичной глиобластомой после рецидива. Влияние клинических характеристик и экспрессии гена MGMT на продолжительность жизни больных. *Сибирский онкологический журнал*. 2021; 20(3): 5-17.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-3-5-17>. [Matsko M.V., Sklyar S.S., Ulitin A.Yu., et al. Changes in the MGMT gene expression in patients with primary glioblastoma after relapse. Influence of clinical characteristics and MGMT expression on survival of patients. *Siberian Journal of Oncology*. 2021; 20(3): 5-17.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-3-5-17>. (In Rus)].
 8. Zheng J., Peng L., Zhang S., et al. Preoperative systemic immune-inflammation index as a prognostic indicator for patients with urothelial carcinoma. *Front Immunol*. 2023; 14: 1275033.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1275033>.
 9. Mandaliya H., Jones M., Oldmeadow C., et al. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI). *Transl Lung Cancer Res*. 2019; 8(6): 886-894.-DOI: <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.11.16>.
 10. Новик А.В., Данилова А.Б., Нехаева Т.Л., et al. Оценка динамики иммунологических показателей в начале терапии в качестве прогностических и предиктивных факторов у больных меланомой. *Фарматека*. 2021; 7: 118-126.-DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.7.118-126>. [Novik A.V., Danilova A.B., Nekhaeva T.L., et al. Assessment of the dynamics of immunological parameters at the beginning of the therapy as prognostic and predictive factors in patients with melanoma. *Pharmateca*. 2021; 7: 118-126.-DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.7.118-126>. (In Rus)].
 11. Mantovani A., Allavena P., Sica A., et al. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008; 454(7203): 436-44.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature07205>.
 12. Certo M., Tsai C.H., Pucino V., et al. Lactate modulation of immune responses in inflammatory versus tumour microenvironments. *Nat Rev Immunol*. 2021; 21(3): 151-61.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0406-2>.
 13. Hu C., Bai Y., Li J., et al. Prognostic value of systemic inflammatory factors NLR, LMR, PLR and LDH in penile cancer. *BMC Urol*. 2020; 20 (1): 57.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00628-z>.
 14. Trinh H., Dzul S.P., Hyder J., et al. 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. Int J Clin Chem*. 2020; 510: 711-6.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.09.008>.
 15. Yamamoto T., Kawada K., Obama K. Inflammation-related biomarkers for the prediction of prognosis in colorectal cancer patients. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (15): 8002.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22158002>.
 16. Олюшина Е.М., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., et al. Предиктивные маркеры иммунотерапии в раке шейки матки. *Архив патологии*. 2023; 85(5): 5-12.-DOI: <https://doi.org/10.17116/patol2023850515>. [Oliushina E.M., Zavalishina L.E., Andreeva Yu.Yu., et al. Predictive markers of immunotherapy in cervical cancer. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2023; 85(5): 5-12.-DOI: <https://doi.org/10.17116/patol2023850515>. (In Rus)].
 17. Wang P.F. Preoperative inflammation markers and IDH mutation status predict glioblastoma patient survival. *Oncotarget*. 2017; 8: 50117-50123.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15235>.
 18. Diaz R., Westhuyzen J., Dwyer P., et al. Prognostic value of pre-treatment systemic inflammatory markers in glioblastoma multiforme patients. *J Radiat Oncol*. 2018; 7: 121-122.
 19. Yersal O., Odabasi E., Ozdemir O., et al. Prognostic significance of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with glioblastoma. *Mol Clin Oncol*. 2018; 9: 453-458.-DOI: <https://doi.org/10.3892/mco.2018.1695>.
 20. Wang D., Kang K., Hai J. Prognostic significance of preoperative systemic cellular inflammatory markers in gliomas: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Sci*. 2020; 13: 179-188.-DOI: <https://doi.org/10.1111/cts.12700>.
 21. Скляр С.С., Трашков А.П., Мацко М.В., et al. Иммунный ответ на первичную глиобластому. *Педиатр*. 2022; 13(2): 49-60.-DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13249-60>. [Sklyar S.S., Trashkov A.P., Matsko M.V., et al. Immune response to primary glioblastoma. *Pediatrician*. 2022; 13(2): 49-60.-DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13249-60>. (In Rus)].
 22. Скляр С.С., Ситовская Д.А., Миролубова Ю.В., et al. Дисфункция иммунной системы у пациентов с глиобластомой. Обзор литературы. Клинические наблюдения. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова*. 2023; 15(4): 2000208.-DOI: https://doi.org/10.56618/2071-2693_2023_15_4_200. [Sklyar S.S., Sitovskaya D.A., Mirolyubova Yu.V., et al. Immune system dysfunction in patients with glioblastoma. Literature review. Clinical cases. *Russian Neurosurgical Journal Named After Professor Polenov*. 2023; 15(4): 200-208.-DOI: https://doi.org/10.56618/2071-2693_2023_15_4_200. (In Rus)].
 23. Sharma G., Jain S.K., Sinha V.D. Peripheral inflammatory blood markers in diagnosis of glioma and IDH status. *J Neurosci Rural Pract*. 2021; 12: 88-94.-DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721166>.
 24. Wang Y., Xu C., Zhang Z. Prognostic value of pretreatment lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with glioma: a meta-analysis. *BMC Medicine*. 2023; 21: 486.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03199-6>.
 25. Kim W.J., Dho Y., Ock C., et al. Clinical observation of lymphopenia in patients with newly diagnosed glioblasto-

ма. *J Neurooncol.* 2019; 143(2): 321-328.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03167-2>.

2022; 13: 6211.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34001-5>.

26. Kim H.J., Park J.H., Kim H.C., et al. Blood monocyte-derived CD169⁺ macrophages contribute to antitumor immunity against glioblastoma. *Nature Communications*.

Поступила в редакцию / Received / 20.07.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 27.08.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Софья Сергеевна Скляр / Sofia S. Sklyar / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3284-9688>, SPIN: 4679-3548.

Алексей Юрьевич Улитин / Alexey Yu. Ulitin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8343-4917>.

Марина Витальевна Мацко / Marina V. Matsko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1564-0943>, SPIN: 2014-2268.

Екатерина Юрьевна Зорина / Ekaterina Yu. Zorina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5928-9625>, SPIN: 3132-7676.

Александра Михайловна Конова / Alexandra M. Konova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-7104-8447>.

Алиса Константиновна Бакнина / Alice K. Baknina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4034-4517>.

Виктор Емельянович Олюшин / Victor E. Olyushin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9960-081X>.

