

Любаева Екатерина Сергеевна

Комплексная оценка факторов риска развития ранних лучевых реакций кожи у
пациентов с раком молочной железы после применения лучевой терапии

Специальность
1.5.1. Радиобиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства

Научный руководитель

Астрелина Татьяна Алексеевна доктор медицинских наук, профессор, руководитель центра биомедицинских и аддитивных технологий ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства

Официальные оппоненты:

Глебовская Валерия Владимировна доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, врач-онколог, радиотерапевт радиотерапевтического отделения ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

Гордон Константин Борисович кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения протонной и фотонной терапии, врач радиотерапевт, врач-онколог МРНЦ им. А.Ф. Цыба филиал ФГБУ «НМИЦ» МЗ РФ

Ведущая организация Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Северский биофизический научный центр» Федерального медико-биологического агентства

Защита диссертации состоится «26» ноября 2026 г. в 13:00 на заседании диссертационного совета 68.1.003.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА

России) по адресу: 123182, г. Москва, ул. Живописная, 46. Корп. 8а, Тел.: +7(495) 190-96-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» и на сайте организации: <https://fmbafmbc.ru/nauka/dissertatsionnyy-sovet/>

Автореферат разослан « » 2026 года

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Шандала Наталия Константиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ежегодно в мире диагностируется более 2 миллионов случаев рака молочной железы (РМЖ), что составляет от 10 до 18% всех злокачественных новообразований (ЗНО) (Sung H., 2021). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2018), смертность от РМЖ остаётся высокой и составляет около 11,6%.

В структуре онкологической заболеваемости среди женского населения России РМЖ занимает лидирующую позицию, составляя 20,5% случаев (Каприн А.Д., 2021). Частота выявления местно-распространённого РМЖ III стадии достигает 20,2% от общего числа заболевших (Каприн А.Д., 2021).

РМЖ характеризуется генетической неоднородностью и широким спектром клинических форм, что делает его одним из наиболее сложных для лечения онкологических заболеваний. В современной медицинской практике существует консенсус среди онкологов, хирургов, химиотерапевтов и радиотерапевтов о необходимости мультидисциплинарного подхода на всех этапах ведения пациентки — от постановки диагноза до завершения лечения и последующего наблюдения.

В настоящее время лучевая терапия (ЛТ) является ключевым компонентом комплексного противоопухолевого лечения РМЖ, который занимает ведущее место в структуре онкологической патологии среди женщин (Каприн А.Д., 2021). ЛТ, как правило, применяется в качестве завершающего адъювантного этапа лечения первичного РМЖ после хирургического вмешательства и медикаментозной терапии для повышения локального контроля над опухолевым процессом (Darby S., 2014).

Использование современных медицинских технологий и оборудования для дистанционной лучевой терапии, а также создание трёхмерных моделей планируемого объёма лечения обеспечили высокую степень конформности облучения. Это позволило значительно снизить дозы ионизирующего излучения, воздействующего на здоровые ткани и критические органы, окружающие опухоль, а также проводить органосохраняющие операции при РМЖ.

Лучевые повреждения нормальных тканей в процессе облучения опухоли являются неизбежным последствием воздействия ионизирующего излучения. Их частота и степень тяжести зависят от совокупности многих факторов: методики облучения, индивидуальных анатомических особенностей грудной клетки, разовых и суммарных поглощённых доз, индивидуальной радиочувствительности пациента, возраста, избыточной массы тела и сопутствующей патологии.

По оценкам, у 90% больных РМЖ после проведения ЛТ развивается лучевой эпидермит (Сох J.D., 1995). Терапевтические дозы облучения вызывают стойкую эритему кожи, шелушение, сыпь, боль, зуд и изъязвления.

Определение оптимальной тактики профилактики острой кожной токсичности остаётся сложной задачей для онкологов ввиду ограниченного числа клинических исследований, позволяющих прогнозировать кожные реакции на облучение и разрабатывать меры по предотвращению радиационно-индуцированных повреждений кожи (Harris E., 2006). Снижение частоты и тяжести лучевых повреждений кожи сохраняет высокую актуальность.

Таким образом, наличие нерешённых вопросов в оценке факторов риска развития ранних лучевых реакций кожи у пациентов с РМЖ на фоне ЛТ обуславливает необходимость дальнейших исследований, что подтверждает актуальность темы диссертационной работы.

Степень разработанности темы исследования

Степень разработанности темы исследования определяется отсутствием единого научно обоснованного подхода к комплексной оценке факторов риска развития ранних лучевых реакций кожи у пациентов с РМЖ, получающих лучевую терапию. Это создаёт серьёзную проблему как в научном, так и в клиническом аспектах, поскольку не позволяет прогнозировать радиационно-индуцированные повреждения кожи.

Лучевая терапия является составной частью комбинированного лечения РМЖ как после радикальной мастэктомии, так и после органосохраняющих операций (Fisher B., 2002). Доказано, что послеоперационная лучевая терапия способствует уменьшению частоты местных рецидивов и улучшению показателей общей выживаемости пациентов (Fisher B., 2002; Darby S.C., 2005; Clarke M., 2005). Лучевые повреждения нормальных тканей в процессе облучения опухоли являются неизбежным последствием воздействия ионизирующего излучения.

Отсутствие комплексной оценки факторов риска развития ранних лучевых реакций кожи у пациентов с РМЖ на фоне лучевой терапии делает актуальным внедрение прогнозирования радиационно-индуцированных повреждений кожи, а также своевременное проведение превентивных мероприятий и тщательного мониторинга во время и после лечения для снижения риска возникновения ранних лучевых повреждений кожи.

Цель исследования

Целью настоящего исследования являлась оценка факторов риска развития ранних лучевых реакций кожи у пациентов с РМЖ после применения лучевой терапии.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние клинико-морфологических характеристик на развитие ранних лучевых повреждений кожи у пациентов с РМЖ после применения лучевой терапии.
2. Изучить системно-воспалительную реакцию у пациентов с РМЖ на фоне применения лучевой терапии.
3. Сравнить влияние методов лучевой терапии на развитие ранних лучевых повреждений кожи у пациентов с РМЖ.
4. Изучить влияние полиморфизмов гена TNF на развитие ранних лучевых повреждений кожи у пациентов с РМЖ.
5. Оценить основные показатели клеточного иммунитета с ранними лучевыми повреждениями кожи у пациентов с РМЖ на фоне лучевой терапии.

Научная новизна

Впервые получены данные о влиянии клинико-морфологических характеристик на развитие ранних лучевых повреждений кожи (РЛПК) II–III степени у пациенток с РМЖ, получавших лучевую терапию: возраст старше 50 лет, ожирение III степени, сахарный диабет, курение, HER2-позитивный нелюминальный подтип по сравнению с люминальным A. Установлено, что лучевая терапия вызывает значительное снижение показателей периферической крови, особенно выраженное у пациенток, получавших предшествующую полихимиотерапию (ПХТ), по сравнению с пациентками без ПХТ: лейкоцитов и тромбоцитов.

Впервые установлено, что у пациенток, получавших ПХТ, у которых развилась РЛПК II–III степени, интегральные индексы системного воспалительного ответа (ИСВО $\geq 1,25$) и системного воспаления (ИСВ ≥ 540) достоверно выше, чем у пациенток с РЛПК I степени. Если исходные значения этих индексов превышают пороговые уровни, риск тяжёлого дерматита увеличивается в 3 раза и более. У этих же пациенток отмечается преобладание CD8+ цитотоксических Т-клеток и снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ).

Установлено отсутствие статистически значимого влияния методов лучевой терапии (3D-CRT, IMRT, VMAT) на развитие ранних лучевых реакций кожи у пациенток с РМЖ.

Впервые установлено, что уровень фактора некроза опухоли (sTNF) в сыворотке крови достоверно ниже у пациенток с РМЖ — носительниц маркерных аллелей HLA-A01, HLA-DRB1*03 и HLA-B08 — по сравнению с пациентками, у которых эти аллели отсутствуют. У носительниц генотипа -308A/AN8.1— выявлено повышение уровня sTNF как после оперативного лечения, так и после АДЛТ, при этом аналогичная тенденция сохранялась при сопоставлении с группой -308GG. В архивной выборке показаны различия уровня sTNF у носительниц аллеля -308A в зависимости от присутствия маркерных аллелей AN8.1; после проведения адъювантной дистанционной лучевой терапии (АДЛТ) данные различия также сохранялись.

Установлено достоверное снижение абсолютного содержания всех исследуемых субпопуляций лимфоцитов у пациенток с РМЖ после завершения АДЛТ по сравнению с исходными значениями: В-лимфоцитов (CD19+), Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD3+CD4+), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+). По относительным показателям также выявлено снижение уровня Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-хелперов (CD3+CD4+). При этом иммунорегуляторный индекс был достоверно выше в группе без предшествующей ПХТ по сравнению с группой, получавшей ПХТ, как до начала АДЛТ, так и после её завершения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования обусловлена уникальностью полученных результатов по оценке факторов риска развития РЛПК у пациентов с РМЖ на фоне ЛТ.

Практическая значимость работы определяется обоснованной необходимостью выделения групп повышенного риска (пациенты с сахарным диабетом, курящие, с ожирением) для проведения превентивных мероприятий и тщательного мониторинга в процессе ЛТ. В клинической практике рекомендуется активно побуждать пациентов к отказу от курения до начала лечения.

Полученные данные о частоте и степени тяжести РЛПК в зависимости от клинικο-морфологических характеристик, системно-воспалительной реакции, метода ЛТ, полиморфизмов гена *TNF* и показателей клеточного иммунитета (как до, так и после облучения) позволяют прогнозировать индивидуальный риск развития РЛПК и своевременно проводить профилактические мероприятия до и во время ЛТ.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа является прикладным научным исследованием, проводимым в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России в рамках государственного контракта Федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016 - 2020 годы и на период до 2035 года» на выполнение НИР шифры: «Технология-20» и «Технология-23».

У пациентов с РМЖ проведён комплекс клинических, инструментальных, морфологических и лабораторных исследований. В рамках комплексного лечения применялась адъювантная дистанционная лучевая терапия. Оценка частоты и степени тяжести РЛПК в зависимости от клинικο-морфологических характеристик, системно-воспалительной реакции, метода лучевой терапии, полиморфизмов гена *TNF* и показателей клеточного иммунитета (до и после облучения) позволяет прогнозировать риск развития РЛПК. Полученные данные обработаны с использованием стандартных методов статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Прогнозирование риска развития ранних лучевых повреждений кожи при назначении адъювантной лучевой терапии у пациентов с РМЖ на основании клинικο-морфологических характеристик позволяет предсказать частоту и степень тяжести кожных реакций.

2. Адъювантная дистанционная лучевая терапия у пациентов с РМЖ в зависимости от предшествующей полихимиотерапии приводит к развитию кожных реакций различной степени тяжести, снижению системно-воспалительной реакции и угнетению клеточного иммунитета.
3. Полиморфизмы гена TNF влияют на развитие ранних лучевых повреждений кожи у пациентов с РМЖ после лучевой терапии.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Результаты диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 1.5.1 Радиобиология, в частности к пунктам 1, 2, 4, 5, 6, 11.

Достоверность результатов

Достоверность и обоснованность полученных результатов обеспечиваются корректной постановкой задач, достаточным объёмом исследования, применением современных лабораторных методик, адекватной статистической обработкой данных и всесторонним сопоставлением результатов с данными литературы. Достоверность исследования подтверждается репрезентативным объёмом клинического материала (168 пациенток с РМЖ), периодом наблюдения (2020–2025 гг.) и использованием высокоинформативных клинических, диагностических, морфологических, иммунологических и молекулярно-генетических методов. Обоснованность выводов обеспечена корректной статистической обработкой материала и публикацией основных результатов в рецензируемых научных журналах, включённых в перечень ВАК.

Апробация работы

Апробация диссертации проведена на совместном заседании секции №2 Учёного совета ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и кафедры регенеративной медицины, гематологии, молекулярной цитогенетики с курсом педиатрии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России 17.06.2026 г. Материалы диссертации докладывались и обсуждались на: VI, VII и VIII научно-практических конференциях и межвузовских олимпиадах ординаторов и аспирантов «Научный авангард» (2024, 2025, 2026), I Всероссийском конгрессе с международным участием «Неотложная онкология 2024», X Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2024», а также на Международном научно-практическом форуме молодых учёных и специалистов «Ильинские чтения 2026».

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал на всех этапах планирования и выполнения диссертационной работы: определял степень изученности проблемы, формулировал цель и задачи, выбирал объём и методы исследования, проводил сбор клинического материала, а также выполнял анализ полученных данных с применением современных методов статистической обработки.

Внедрение результатов исследования

По материалам диссертации подготовлены методические рекомендации для врачей «Индивидуальная оценка радиочувствительности стволовых клеток и клеток крови у лиц, подвергшихся радиационному облучению (на примере лучевой терапии пациентов с раком молочной железы)» (утверждены директором ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России А.С. Самойловым 1 ноября 2022 г.).

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую деятельность отделения радиотерапии с койками дневного стационара, а также в образовательный процесс МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 6 статей в рецензируемых журналах, включённых в Перечень ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, и зарегистрирован 1 патент на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 190 страницах машинописного текста, содержит 11 таблиц и 39 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, списка литературы, включающего 304 источника, из которых 16 отечественных и 288 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

В исследование включено 168 больных с раком молочной железы (I–III стадии), получавших адъювантное лучевое лечение в отделении радиотерапии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА с 2020 по 2025 год. Критериями исключения являлись распространённый опухолевый процесс (IV стадия), проведение одновременной химиолучевой терапии, наличие злокачественных новообразований иной локализации и иммунологических нарушений, а также отказ пациентки от участия в исследовании.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (№ 42 от 11.08.2020 г.). Все пациенты (n=168) имели первичный рак молочной железы стадии T0–4N0–3M0. Период наблюдения составил с 2020 по 2025 год, средняя длительность наблюдения — $3,6 \pm 1,8$ года. Возраст больных варьировал от 34 до 77 лет, средний возраст — $55,5 \pm 12,41$ года (рисунок 1а). На рисунке 1б представлено распределение пациентов по стадиям: 0–I стадия — 58 пациентов (34,52%), II стадия — 75 (44,64%), III стадия — 35 (20,83%)

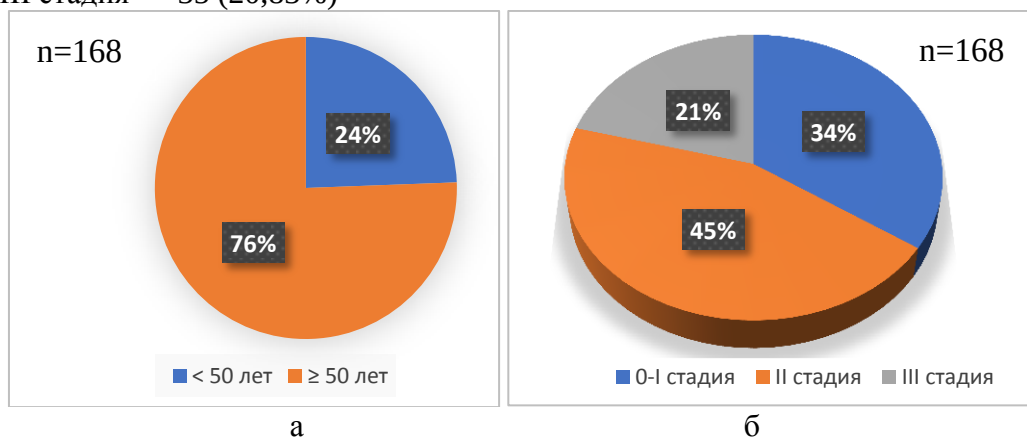


Рисунок 1 - Распределение пациентов с РМЖ по возрасту (а) и клинко-анатомическим группам/стадиям заболевания (б)

На рисунке 2а представлено графическое распределение больных по локализации опухоли. У 80 пациентов (47,62%) выявлен рак левой молочной железы, у 86 (51,19%) — рак правой молочной железы, у 2 пациентов (1,19%) — двустороннее поражение. На рисунке 2б представлено распределение пациентов с РМЖ по объёму оперативного вмешательства: мастэктомия выполнена у 88 пациентов (52,38%), органосохраняющая операция — у 80 (47,62%).

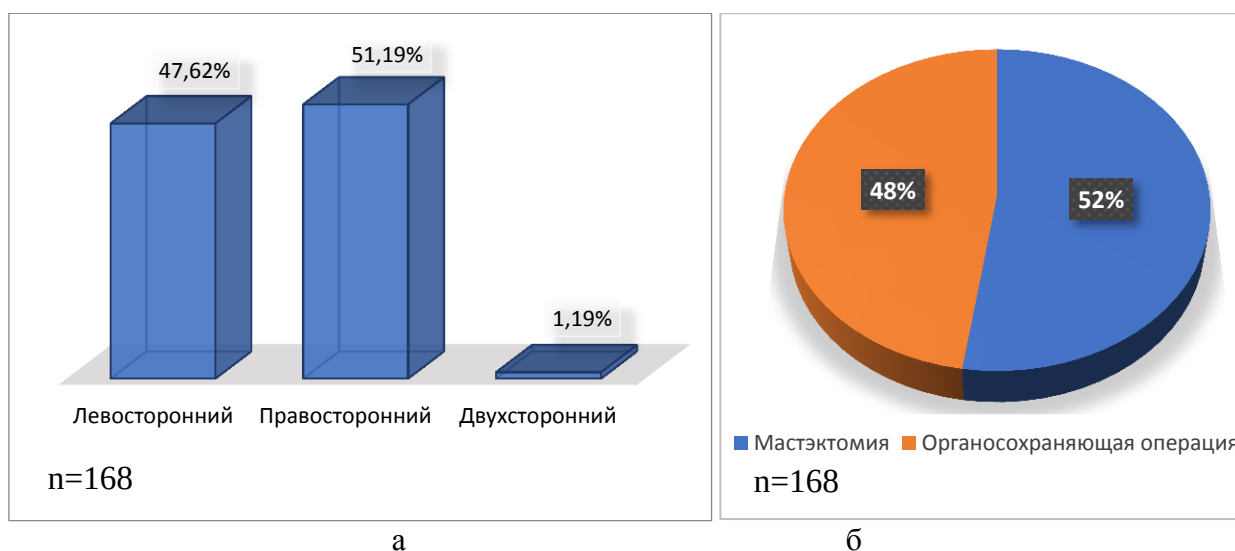


Рисунок 2 - Распределение пациентов с РМЖ по локализации опухоли (а) и объему оперативного вмешательства (б)

Всем 168 пациенткам было проведено комплексное лечение, включавшее радикальное хирургическое вмешательство, неоадъювантную и адъювантную системную химиотерапию, а также (при наличии соответствующих показаний) гормонотерапию, таргетную терапию и послеоперационное лучевое лечение.

Клинико-морфологическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. В связи с распространённостью опухолевого процесса 89 пациентам (53%) дополнительно проводилась системная полихимиотерапия. В зависимости от молекулярного подтипа РМЖ и наличия отдалённых метастазов назначалась системная химиотерапия, антиэстрогенная терапия (тамоксифеном или ингибиторами ароматазы), а также таргетная терапия трастузумабом — по показаниям.

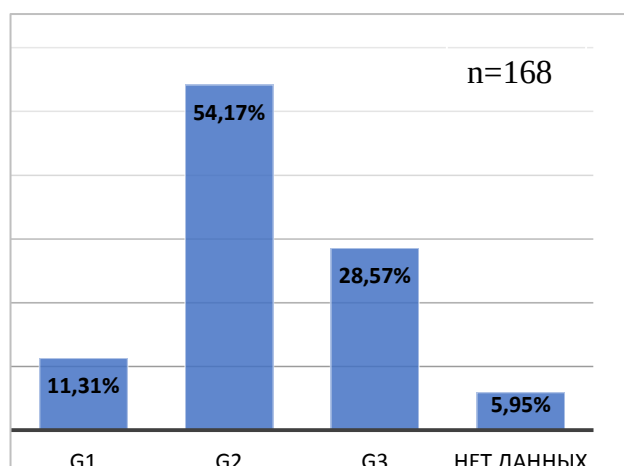
Диагноз РМЖ был подтверждён гистологическим и иммуногистохимическим исследованием с определением молекулярного типа опухоли на основании биопсии и послеоперационного патологоанатомического материала.

На рисунке 3а представлено распределение пациентов с РМЖ по степени дифференцировки опухоли. Пациенты распределились следующим образом: в 91 случае (54,17%) выявлен рак 2-й степени злокачественности, в 48 (28,57%) — рак 3-й степени, в 19 (11,31%) — рак 1-й степени. Распределение пациентов с РМЖ по молекулярно-биологическому подтипу опухоли представлено на рисунке 3б. Все пациенты распределились следующим образом: люминальный А выявлен у 43 пациентов (25,60%), люминальный В HER2-отрицательный — у 68 (40,48%), люминальный В HER2-позитивный — у 19 (11,31%), нелюминальный HER2-позитивный — у 10 (5,95%), трижды негативный — у 25 (14,87%); в 3 случаях (1,79%) данные о молекулярном подтипе отсутствовали.

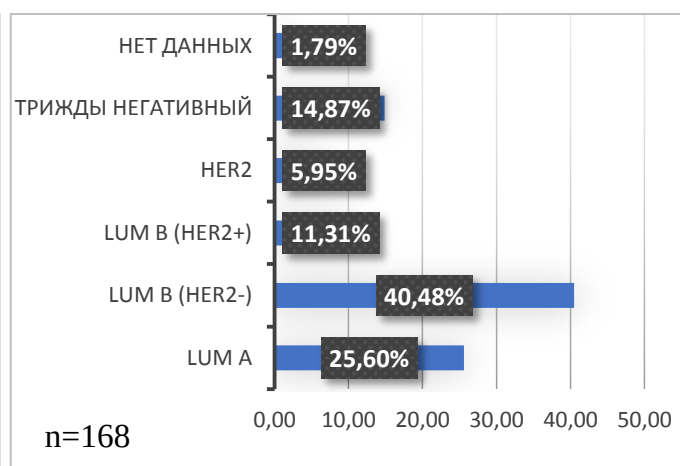
АДЛТ начинали не ранее чем через месяц после хирургического вмешательства или завершения химиотерапии. Облучение проводили в режиме гипофракционирования с использованием фотонного излучения на линейном ускорителе VARIAN TRILOGY с разовой очаговой дозой (РОД) 2,67 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 40,05 Гр. Поле облучения включало мягкие ткани передней грудной стенки, зону послеоперационного рубца (либо остаточную ткань молочной железы), а также регионарные лимфатические коллекторы (по показаниям).

Таблица 1 – Клинико-морфологическая характеристика пациентов с РМЖ

Клинико-морфологические характеристики	Количество (n=168)	%
< 50 лет	41	24,40
≥ 50 лет	127	75,60
0-I стадия	58	34,52
II стадия	75	44,64
III стадия	35	20,83
Левосторонний	80	47,62
Правосторонний	86	51,19
Двухсторонний	2	1,19
Мастэктомия	88	52,38
Органосохраняющая операция	80	47,62
G1	19	11,31
G2	91	54,17
G3	48	28,57
нет данных	10	5,95
Lum A	43	25,60
Lum B (HER2-)	68	40,48
Lum B (HER2+)	19	11,31
HER2	10	5,95
Трижды негативный	25	14,87
нет данных	3	1,79
неспецифический	138	82,14
дольковый	17	10,12
другие	9	5,36
нет данных	4	2,38
ИМТ норма	51	30,36
Избыточная масса тела	59	35,12
Ожирение I степени	43	25,60
Ожирение II степени	12	7,14
Ожирение III степени	3	1,79



а



б

Рисунок 3 - Распределение пациентов с РМЖ по степени дифференцировки опухоли (а) и биологическому подтипу опухоли (б)

На рисунке 4а представлено распределение пациентов с РМЖ по патоморфологическому диагнозу: у 138 пациентов (82,14%) выявлен неспецифический тип рака, у 17 (10,12%) — дольковый, у 9 (5,36%) — другие типы (солидный, апокриновый, крибриформный, микропапиллярный); в 4 случаях (2,38%) данные отсутствовали. Морфологическую основу наблюдений составил инвазивный протоковый рак. На рисунке 4б представлено распределение пациентов с РМЖ по индексу массы тела (ИМТ): нормальный ИМТ зафиксирован у 51 пациента (30,36%), избыточная масса тела — у 59 (35,12%), ожирение I степени — у 43 (25,60%), ожирение II степени — у 12 (7,14%), ожирение III степени — у 3 (1,79%).

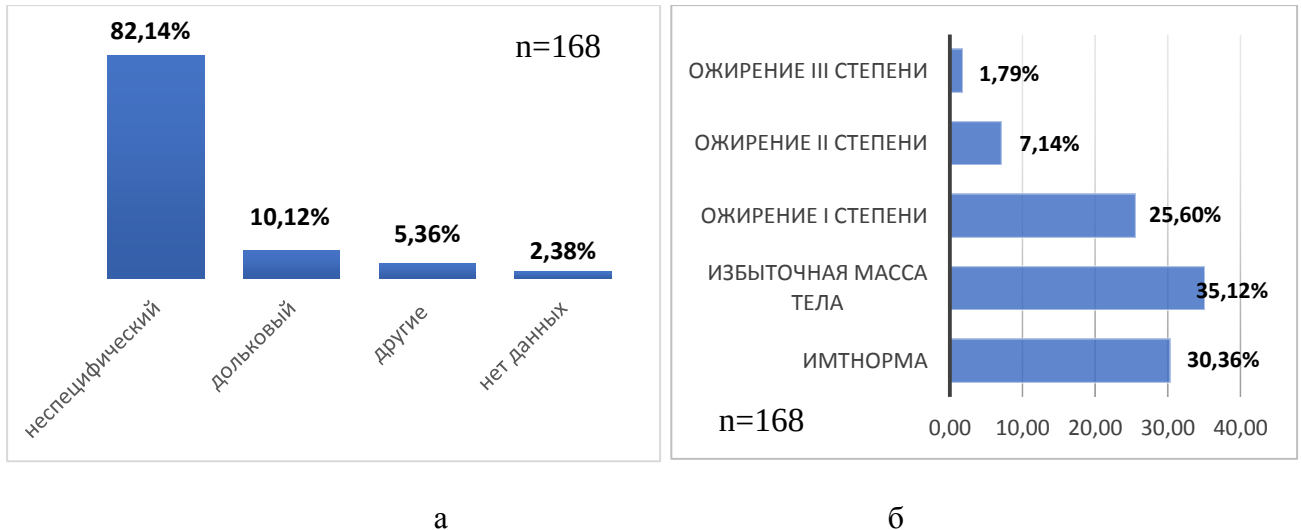


Рисунок 4 - Распределение пациентов с РМЖ по патоморфологическому диагнозу (а) и ИМТ (б)

Методы исследования

До начала лучевой терапии всем пациенткам (n=168) проводили оценку жалоб, сбор анамнеза заболевания и жизни, физикальный осмотр (включающий осмотр молочных желёз, послеоперационного рубца, зон регионарного лимфооттока и оценку общего статуса по шкале ECOG), общеклинические анализы крови, исследование клеточного иммунитета периферической крови до и после завершения курса ЛТ (абсолютное количество лимфоцитов, Т-лимфоцитов CD3+, Т-хелперов CD4+CD3+, Т-цитотоксических клеток CD8+CD3+, иммунорегуляторный индекс CD4+/CD8+, натуральные киллеры CD16+CD56+CD3–, В-лимфоциты CD19+), молекулярно-генетическое исследование (полиморфизмы гена TNF), а также инструментальные методы.

Всем больным проводилась предлучевая топометрическая подготовка. Топометрия выполнялась на компьютерном томографе Canon (Toshiba) Aquilion 64. Полученные томограммы импортировались в систему дозиметрического планирования «Eclipse» (Varian).

После оконтуривания целевых объёмов и органов риска проводилось объёмное дозиметрическое планирование с использованием одной из методик — 3D-CRT, IMRT или VMAT. На следующем этапе выполнялась процедура гарантии качества планов, включающая верификацию дозиметрических параметров на линейном ускорителе с применением соответствующего дозиметрического оборудования. Лечение всех пациентов с РМЖ проводилось на аппарате VARIAN TRILOGY.

Оценку степени тяжести РЛПК у пациенток, включённых в исследование, проводили по окончании курса ЛТ врачом-радиотерапевтом в соответствии с международной классификацией RTOG/EORTC. Степень лучевого дерматита определяли следующим образом: 0 степень — отсутствие клинических проявлений; I степень — слабая эритема, сухой дерматит, эпиляция; II степень — выраженная эритема, очаговая влажная десквамация, умеренный отёк; III степень — сливная влажная десквамация; IV степень — некроз.

Для анализа связи факторов с развитием РЛПК II–III степени использовали логистическую регрессию (тест Вальда) с расчётом отношения шансов (ОШ) и 95%

доверительного интервала (ДИ). Сравнение частот выполняли с помощью двустороннего точного критерия Фишера (включая его обобщение — критерий Фишера–Фримена–Холтона) и критерия χ^2 (в том числе для проверки равновесия Харди–Вайнберга). При множественных сравнениях применяли дисперсионный анализ с поправкой Тьюки. Статистический анализ динамики показателей выполняли с использованием критерия Мак-Немара.

В начале и конце курса АДЛТ у всех пациентов с РМЖ проводили забор венозной периферической крови с целью проведения лабораторных исследований.

Оценка показателей клеточного иммунитета периферической крови до и после завершения курса лучевой терапии

Определение общих показателей периферической крови проводили по стандартным методикам с последующим вычислением индексов системного воспаления: индекс системного воспалительного ответа (ИСВО) = (нейтрофилы $\times$ моноциты) / лимфоциты; индекс системного воспаления (ИСВ) = (нейтрофилы $\times$ тромбоциты) / лимфоциты; совокупный системный индекс воспаления (ССИВ) = (нейтрофилы $\times$ моноциты $\times$ тромбоциты) / лимфоциты. Первоначально проводили расчёт количественных показателей с оценкой чувствительности и специфичности каждого из факторов, а затем определяли пороговые значения.

Показатели Т-клеточного иммунитета определяли методом подсчёта основных субпопуляций Т-лимфоцитов на проточном цитофлюориметре BD FACS Canto II с использованием моноклональных антител (Multitest IMK kit с пробирками BD Trucount, Becton Dickinson). Анализ результатов выполняли с помощью программного обеспечения BD FACS Diva 6.0. ИРИ рассчитывали как отношение CD3+CD4+ клеток к CD3+CD8+ клеткам.

Оценка полиморфизмов гена TNF

Концентрацию sTNF в сыворотках периферической крови определяли с использованием наборов Human TNF α ELISA Kit в соответствии с протоколом производителя (BD Biosciences, США). Аллели -308(G/A) TNF (rs1800629) и маркерные аллели гаплотипа AN8.1 (HLA-A*01, HLA-B*08 и HLA-DRB1*03) идентифицировали методом аллель-специфической ПЦР. Дополнительно в ходе работы маркерные аллели гаплотипа AN8.1 были определены в 30 архивных образцах ДНК от больных с РМЖ — носителей аллеля -308A TNF с известным уровнем sTNF.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета Statistica 6.0. Результаты иммунологических исследований представляли в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего (Mean $\pm$ SEM). Для сравнения независимых групп применяли непарный t-критерий Стьюдента; для оценки динамики показателей — парный t-критерий. При сравнении частот между группами использовали двусторонний точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для проверки соответствия распределения генотипов по локусу -308(G/A) TNF ожидаемому равновесию Харди–Вайнберга применяли критерий χ^2 Пирсона. Определение гаплотипа AN8.1 проводили прямым подсчётом: присутствие всех трёх маркерных аллелей (HLA-A*01, HLA-B*08 и HLA-DRB1*03) одновременно расценивали как полный гаплотип (AN8.1+); наличие одного или двух из указанных аллелей обозначали как M+. Сравнение средних концентраций sTNF в двух независимых группах выполняли с помощью непарного t-критерия Стьюдента. При сопоставлении более чем двух групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующей поправкой Тьюки на множественные сравнения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка влияния клиничко-морфологических характеристик на развитие ранних лучевых реакций кожи у пациентов с РМЖ после применения лучевой терапии

У всех 168 (100%) пациентов с РМЖ, получивших АДЛТ, зафиксировано развитие РЛПК. На рисунке 5а представлено распределение пациентов по степени тяжести РЛПК: у 113 пациентов (67,3%) отмечена РЛПК I степени; пациентки с РЛПК II–III степени (в данной выборке III степень зарегистрирована только у 2 пациентов, поэтому они объединены с группой II степени) для анализа клинически значимой токсичности составили 55 человек (32,7%). На рисунке 5б представлено распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от возраста. Наибольшая доля пациентов — 75 (44,64%) — имела II стадию РМЖ; среди них РЛПК II–III степени отмечена у 23 (13,69%) пациентов, РЛПК I степени — у 52 (30,95%). При III стадии РМЖ (35 пациентов, 20,83%) частота РЛПК II–III степени составила 10 (5,95%), I степени — 25 (14,88%). При I стадии РМЖ (58 пациентов, 34,52%) РЛПК II–III степени выявлена у 22 (13,10%) пациентов, РЛПК I степени — у 36 (21,43%).

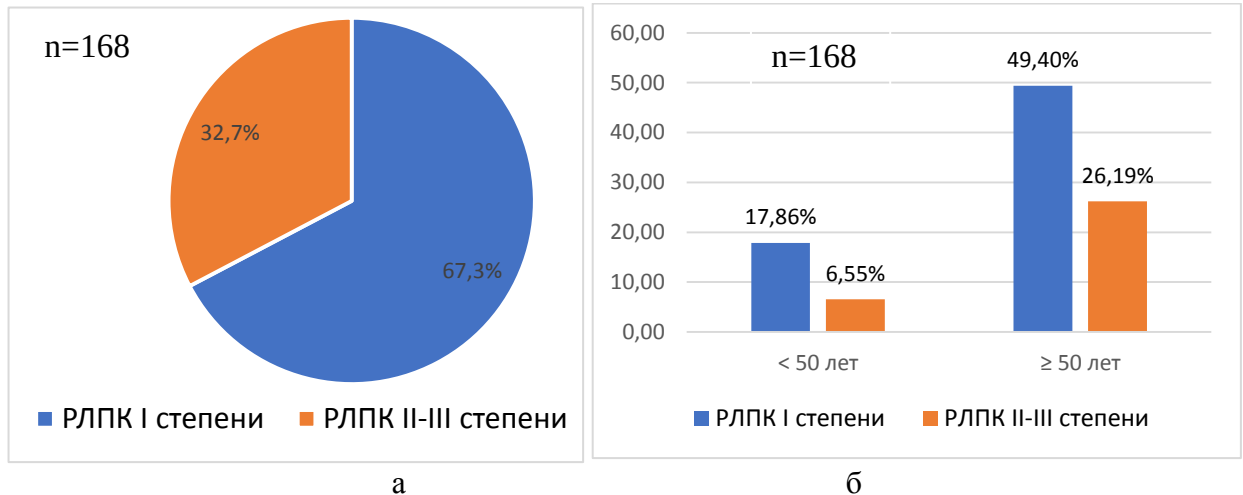


Рисунок 5 – Распределения по частоте развития РЛПК пациентов с РМЖ (а) и от возраста (б)

В таблице 2 представлены распределение пациентов с РМЖ по клинικο-морфологическим характеристикам и частоте развития РЛПК.

Большинство пациентов (127 человек, 75,6%) были в возрасте 50 лет и старше. В этой возрастной группе РЛПК I степени зарегистрирована у 83 пациентов (49,40%), РЛПК II–III степени — у 44 (26,19%). Среди пациентов моложе 50 лет (41 человек, 24,4%) РЛПК I степени выявлена у 30 (17,86%), РЛПК II–III степени — у 11 (6,55%).

На рисунке 6 представлено распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от стадии заболевания и объёма оперативного вмешательства. В группе органосохраняющих операций РЛПК I степени выявлена у 30,36% (51 из 168), что соответствует 63,8% от числа пациентов этой группы (51 из 80). РЛПК II–III степени зарегистрирована у 17,26% (29 из 168), что составляет 36,2% от числа пациентов после органосохраняющих операций. Тип оперативного вмешательства (мастэктомия или органосохраняющая операция) не являлся независимым фактором риска развития тяжёлых ранних лучевых реакций кожи.

На рисунке 7 представлено распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от степени дифференцировки опухоли и молекулярно-биологического подтипа. Молекулярно-биологический подтип не являлся статистически значимым предиктором степени тяжести РЛПК при сравнении всех пяти групп ($p=0,443$). Однако при попарном сравнении выявлено, что HER2-позитивный нелюминальный подтип ассоциируется с более высокой частотой РЛПК II–III степени по сравнению с люминальным А ($p=0,048$). Пациенты с РМЖ с HER2-позитивным нелюминальным раком заслуживают особого внимания в плане профилактики лучевого дерматита.

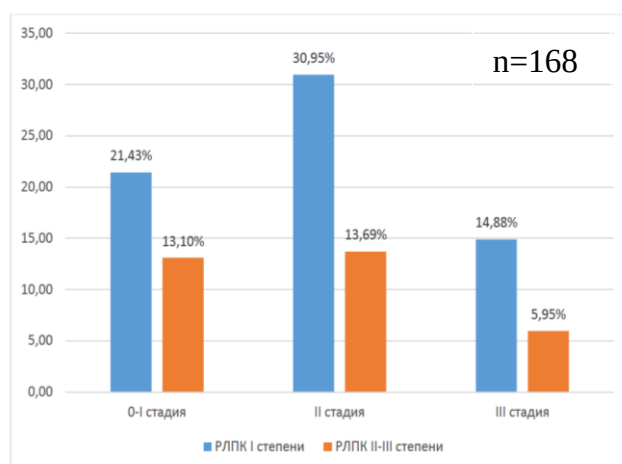
На рисунке 8 представлено распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от патоморфологического диагноза и индекса массы тела. Наибольшая доля пациентов имела избыточную массу тела — 59 человек (35,12%). При ожирении III степени у

всех трёх пациентов (1,79% от общей выборки) отмечено развитие РЛПК II–III степени, тогда как при ожирении I и II степени распределение было равномерным. Индекс массы тела ассоциировался с развитием ранних лучевых реакций кожи ($p=0,015$). Наиболее высокий риск тяжёлых РЛПК наблюдался у пациентов с ожирением III степени (100% случаев).

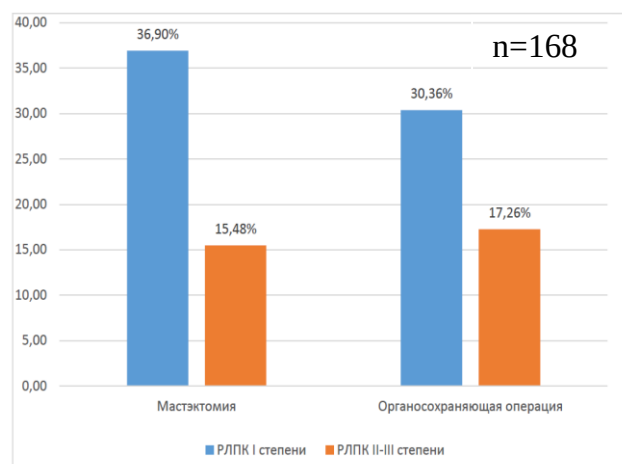
Таблица 2 – Распределение пациентов с РМЖ по клинико-морфологическим характеристикам и частоте развития РЛПК

Клинико-морфологические характеристики	Количество (n=168)	%	РЛПК I степени	Процент	РЛПК II-III степени	%
Возраст						
< 50 лет	41	24,4	30	17,86	11	6,55
≥ 50 лет	127	75,6	83	49,40	44	26,19
Стадия РМЖ						
0-I стадия	58	34,52	36	21,43	22	13,10
II стадия	75	44,64	52	30,95	23	13,69
III стадия	35	20,83	25	14,88	10	5,95
Вид лечения						
Мастэктомия	88	52,38	62	36,90	26	15,48
Органосохраняющая операция	80	47,62	51	30,36	29	17,26
Степень злокачественности РМЖ						
G1	19	11,31	13	7,74	6	3,57
G2	91	54,17	63	37,50	28	16,67
G3	48	28,57	29	17,26	19	11,31
нет данных	10	5,95	8	4,76	2	1,19
Молекулярно-биологический подтип						
Lum A	43	25,6	27	16,07	16	9,52
Lum B (HER2-)	68	40,48	49	29,17	19	11,31
Lum B (HER2+)	19	11,31	14	8,33	5	2,98
HER2	10	5,95	4	2,38	6	3,57
Трижды негативный	25	14,87	16	9,52	9	5,36
нет данных	3		3	1,79	0	0,00
Гистологический подтип РМЖ						
неспецифический	138	82,14	94	55,95	44	26,19
дольковый	17	10,12	12	7,14	5	2,98
другие	9	5,36	6	3,57	3	1,79
нет данных	4	2,38	1	0,60	3	1,79
Вес пациента						
ИМТ норма	51	30,36	36	21,43	15	8,93
Избыточная масса тела	59	35,12	40	23,81	19	11,31
Ожирение I степени	43	25,6	29	17,26	14	8,33
Ожирение II степени	12	7,14	8	4,76	4	2,38
Ожирение III степени	3	1,79	0	0,00	3	1,79
Сахарный диабет						
НЕТ	151	89,88	101	60,12	50	29,76
ДА	17	10,12	4	2,38	13	7,74
Курение						
НЕТ	128	76,19	86	51,19	42	25,00
ДА	40	23,8	12	7,14	28	16,67

Клинико-морфологические характеристики	Количество (n=168)	%	РЛПК I степени	Процент	РЛПК II-III степени	%
ПХТ						
НЕТ	79	47,02	51	30,36	28	16,67
ДА	89	52,98	62	36,90	27	16,07

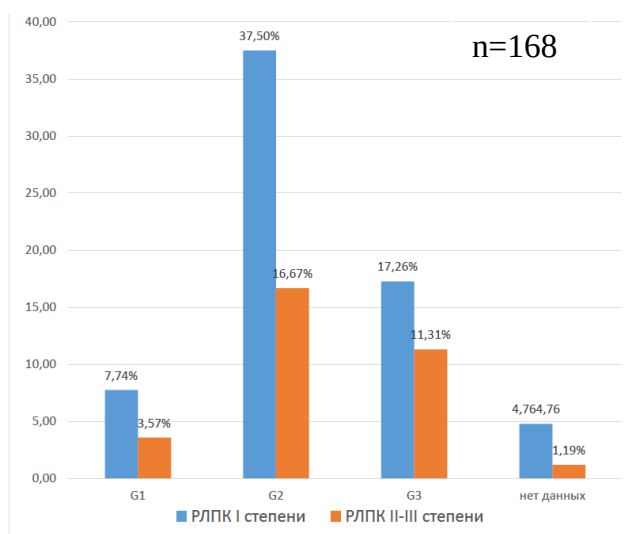


а

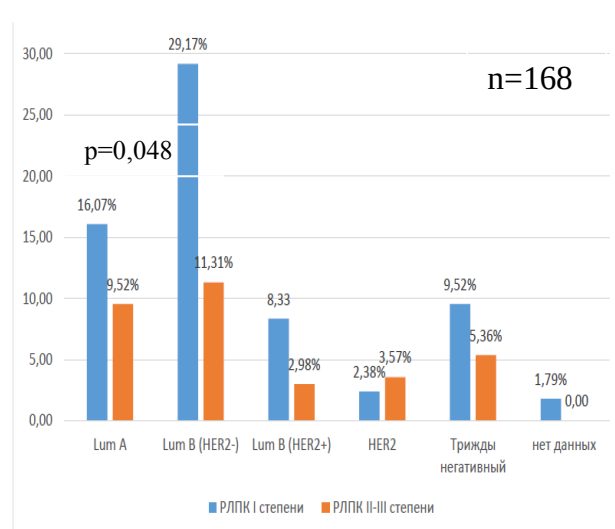


б

Рисунок 6 - Распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от стадии заболевания (а) и от объема оперативного вмешательства (б)



а



б

Рисунок 7 - Распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от степени дифференцировки (а) и от молекулярно-биологического подтипа (б)

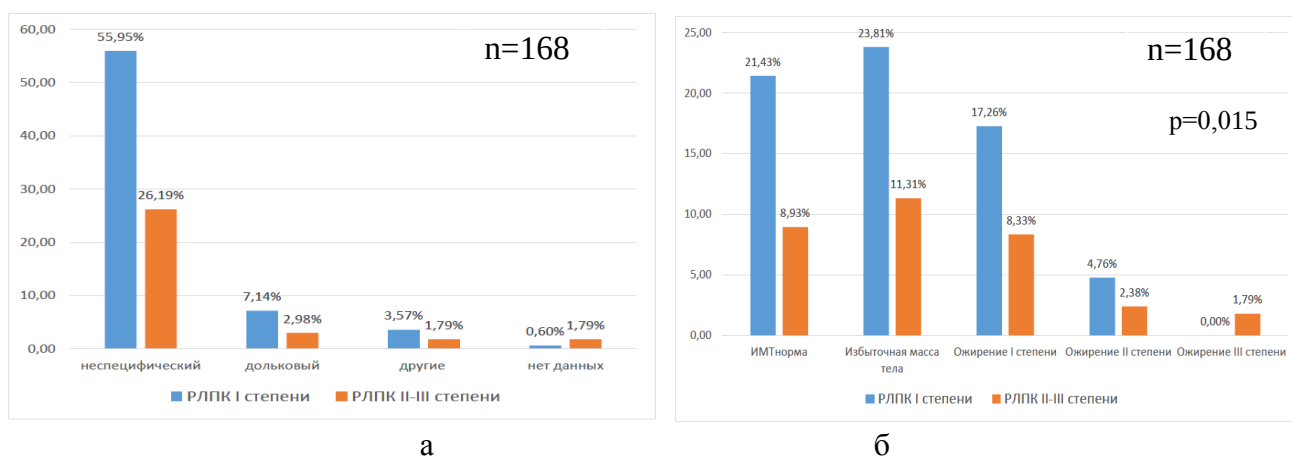


Рисунок 8 - Распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от патоморфологического диагноза (а) и индекса массы тела (б)

У пациентов с РМЖ и сахарным диабетом (17 человек, 10,12%) РЛПК II–III степени встречалась значительно чаще — у 13 пациентов (7,74%), что составило 75% от числа пациентов этой группы, тогда как РЛПК I степени отмечена у 4 пациентов (2,38%) — 25%. В группе пациентов без сахарного диабета распределение было обратным: РЛПК I степени зарегистрирована у 101 пациента (60,12%), что составило 67% от числа пациентов этой группы, тогда как РЛПК II–III степени — у 50 пациентов (29,76%) — 33%.

На рисунке 9 представлено распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от наличия сахарного диабета и курения. При сравнении абсолютных частот (процентов от общей выборки) несмотря на малочисленность группы с сахарным диабетом ($n=17$), на её долю приходится 7,74% всех случаев РЛПК II–III степени, тогда как в группе без диабета ($n=151$) этот показатель составил 2,38%. Относительный риск развития РЛПК II–III степени у пациентов с диабетом был существенно выше: отношение шансов составило 6,57 (95% ДИ: 2,04–21,15; $p=0,001$).

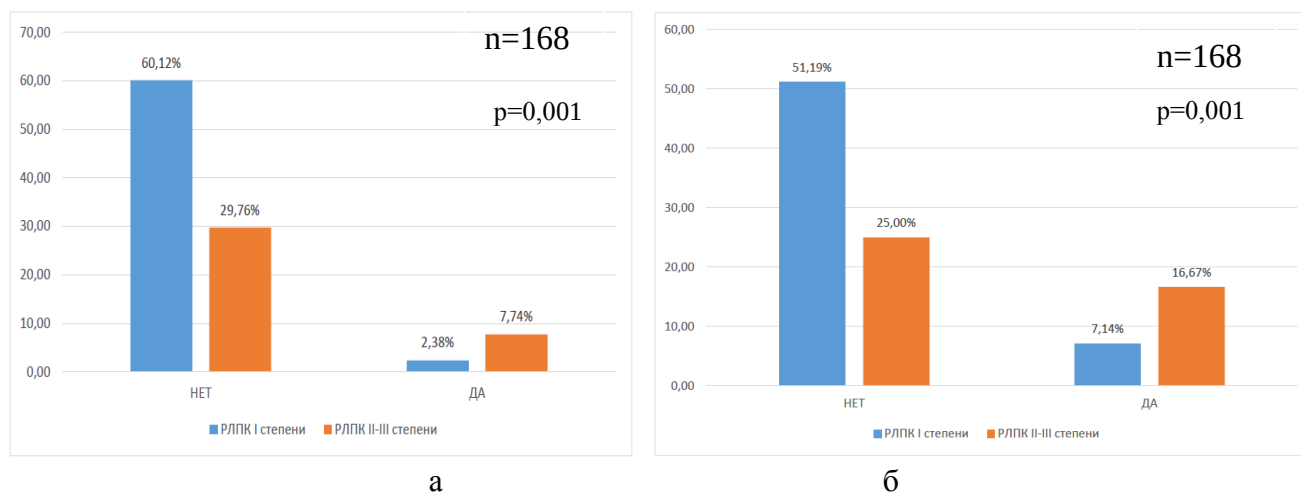


Рисунок 9 - Распределение пациентов с РМЖ по частоте развития РЛПК в зависимости от наличия сахарного диабета (а) и курения (б) в процентах

Среди курящих пациентов (40 человек, 23,8% выборки) РЛПК II–III степени зарегистрирована у 28 пациентов (16,67% от общей выборки), что составило 70,0% от числа курящих пациентов. Риск развития РЛПК II–III степени у курящих более чем в 2 раза превышает таковой у некурящих (70% против 33% внутри групп). В группе некурящих (128 человек, 76,2% выборки) РЛПК II–III степени выявлена у 42 пациентов (25,00% от общей выборки). Отношение шансов развития РЛПК II–III степени при курении составило 4,78 (95%

ДИ: 2,21–10,33; $p < 0,001$). Таким образом, у курящих пациентов риск развития РЛПК II–III степени почти в 5 раз выше по сравнению с некурящими.

В группе пациентов с РМЖ, получавших ПХТ, частота развития РЛПК II–III степени была практически одинаковой по сравнению с группой пациентов без ПХТ. Проведение ПХТ до лучевой терапии не ассоциировалось с повышенным риском развития РЛПК II–III степени.

В таблице 3 представлены результаты общего анализа периферической крови в группах пациентов с РМЖ с ПХТ и без ПХТ до и после лучевой терапии. АДЛТ приводила к значительному снижению уровня лейкоцитов ($p=0,002$) и тромбоцитов ($p=0,012$), особенно у пациентов, получавших полихимиотерапию, по сравнению с группой без ПХТ. Предшествующая ПХТ является независимым фактором риска развития постлучевых лейкопении и тромбоцитопении, но не влияет на риск лимфопении, нейтропении и моноцитоза. Пациенты, получившие ПХТ перед лучевой терапией, требуют особого внимания и регулярного контроля уровня лейкоцитов и тромбоцитов для своевременной коррекции гематологических осложнений.

Таблица 3 - Результаты общего анализа периферической крови пациентов с РМЖ в группах с и без ПХТ до и после лучевой терапии

	Без ПХТ (n=79)		с ПХТ (n=89)	
	до АДЛТ (%)	после АДЛТ (%)	до АДЛТ (%)	после АДЛТ (%)
Количество лимфоцитов в периферической крови				
менее $1,2 \times 10^9/\text{л}$	15,19	49,37	34,83	62,92
$1,2-3,0 \times 10^9/\text{л}$	75,95	43,04	57,30	30,34
более $3,0 \times 10^9/\text{л}$	6,33	0,00	0,00	0,00
нет данных	2,53	7,59	7,87	6,74
Количество лейкоцитов в периферической крови				
менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$	8,86	15,19	22,47	35,96
$4,0-9,0 \times 10^9/\text{л}$	75,95	65,82	61,80	52,81
более $9,0 \times 10^9/\text{л}$	3,80	2,53	1,12	1,12
нет данных	11,39	16,46	14,61	10,11
Количество нейтрофилов в периферической крови				
менее $1,7 \times 10^9/\text{л}$	7,59	7,59	11,24	12,36
$1,7-7,7 \times 10^9/\text{л}$	81,01	75,95	74,16	76,40
более $7,7 \times 10^9/\text{л}$	0,00	0,00	0,00	1,12
нет данных	11,39	16,46	14,61	10,11
Количество моноцитов в периферической крови				
$0-0,8 \times 10^9/\text{л}$	84,81	73,42	76,40	86,52
более $0,8 \times 10^9/\text{л}$	3,80	10,13	8,99	3,37
нет данных	11,39	16,46	14,61	10,11
Количество тромбоцитов в периферической крови				
менее $180 \times 10^9/\text{л}$	11,39	11,39	8,99	29,21
$180-320 \times 10^9/\text{л}$	68,35	65,82	65,17	51,69
более $320 \times 10^9/\text{л}$	8,86	6,33	11,24	8,99
нет данных	11,39	16,46	14,61	10,11

Системно-воспалительная реакция у пациентов с РМЖ на фоне применения лучевой терапии

Оценка прогностической значимости основных гематологических показателей показала, что их значения в общей группе пациентов находились в пределах референсных интервалов. Однако при разделении на группы пациентов, получавших и не получавших предшествующую ПХТ, выявлены статистически значимые различия средних значений по уровню лейкоцитов (в группе с ПХТ — 5,000 [4,668; 5,333], в группе без ПХТ — 5,628 [5,263; 5,992]; $p = 0,012$), лимфоцитов (группа с ПХТ — 1,464 [1,346; 1,583] против 1,770 [1,628; 1,913] в группе без ПХТ; $p = 0,0012$) и нейтрофилов (группа с ПХТ — 2,791 [2,555; 3,027] против 3,172 [2,910; 3,433] в группе без ПХТ; $p = 0,033$). Статистически значимой разницы в частоте развития и степени тяжести РЛПК в зависимости от указанных показателей не выявлено (рисунок 10).

В группе пациентов, получивших ПХТ, у которых после АДЛТ развилась РЛПК II–III степени, уровень ИСВО был достоверно выше, чем у пациентов с РЛПК I степени (1,069 [0,9199; 1,218] против 1,395 [1,024; 1,767]; $p = 0,048$). При этом значение ИСВО $\geq 1,25$ ассоциировалось с отношением шансов 3,25 (95% ДИ: 1,147–9,213; $p = 0,024$). Уровень ИСВ ≥ 540 также был выше в группе с ПХТ (ОШ = 3,221; 95% ДИ: 1,128–9,201; $p = 0,026$), при этом пороговое значение 561 также оказалось значимым (ОШ = 3,258; 95% ДИ: 1,118–9,488). В группе пациентов с РМЖ, получивших ПХТ, отмечено преобладание CD8+ Т-клеток, что сопровождалось статистически значимым снижением ИРИ: в группе с ПХТ — 1,553 [1,376; 1,730] против 2,074 [1,761; 2,388] в группе без ПХТ ($p = 0,0033$). При разделении на группы по развитию РЛПК (с ПХТ и без ПХТ) значимых различий по данным показателям не выявлено (рисунок 11).

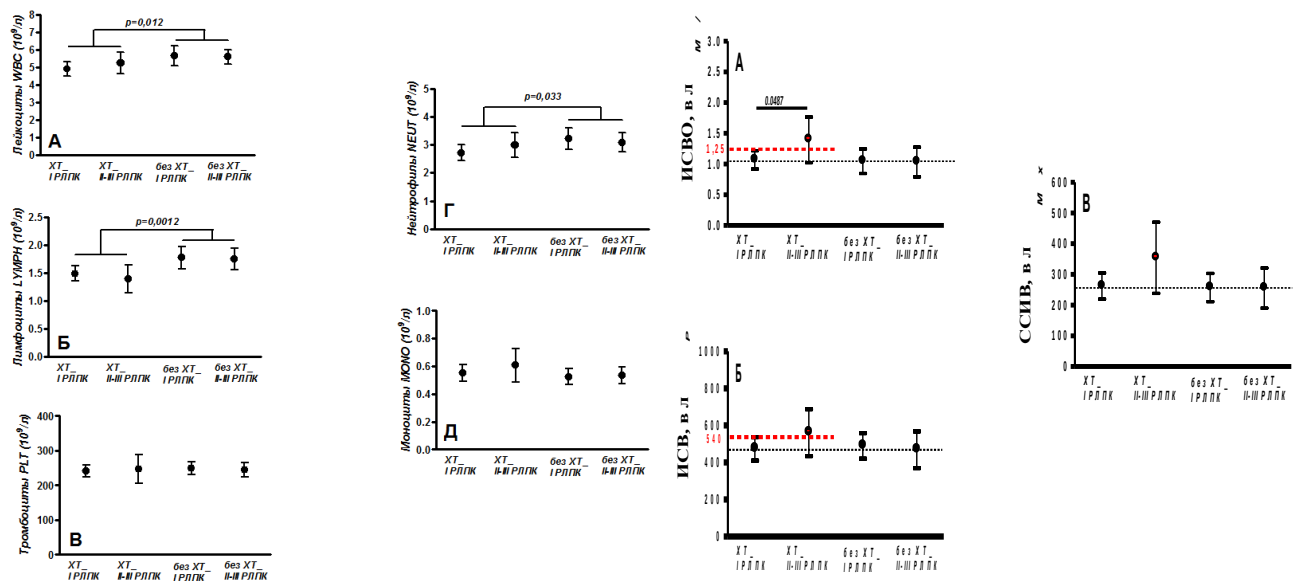


Рисунок 10 - Уровень средних значений показателей лейкоцитов (а), лимфоцитов (б), тромбоцитов (в), нейтрофилов (г) и моноцитов (д) и интегральных показателей ИСВО (А), ИСВ (Б), ССИВ(В) у пациентов с РМЖ до АДЛТ в зависимости от наличия предшествующей ПХТ и степени РЛПК

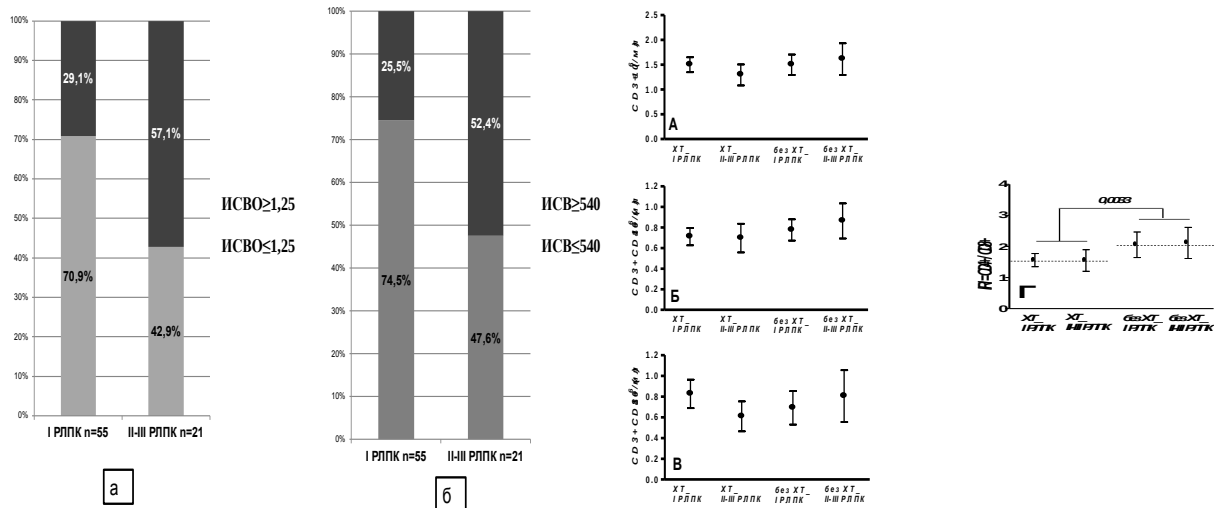


Рисунок 11 - Распределение групп пациентов с РМЖ с I и II-III степенью РЛПК, получавших предшествующую ПХТ в зависимости от пороговых значений ИСВО (а) и ИСВ (б) до начала АДЛТ и от уровня средних значений основных субпопуляций Т- клеток (CD3+(А), CD3+/CD4+ (Б), CD 3+/CD8+ (В)) и ИРИ (Г) в группах пациентов с РМЖ до начала АДЛТ

Для оценки прогностической значимости данных показателей были определены наиболее устойчивые пороговые значения: при исходных значениях ИСВО $\geq 1,25$ и ИСВ ≥ 540 риск развития тяжёлых РЛПК после АДЛТ у пациентов, получивших ПХТ, возрастал более чем в 3 раза по сравнению с пациентами без ПХТ (ОШ = 3,25; 95% ДИ: 1,147–9,213 и ОШ = 3,221; 95% ДИ: 1,128–9,201 соответственно). При оценке ИРИ выявлено, что у пациентов с предшествующей ПХТ в крови преобладали Т-цитотоксические клетки, что статистически значимо снижало ИРИ ($p = 0,0033$): 1,553 [1,376; 1,730] против 2,074 [1,761; 2,388] в группе без ПХТ.

Сравнение влияния методов лучевой терапии на развития ранних лучевых реакций кожи у пациентов с РМЖ

Лечение пациентов с РМЖ проводилось в режиме гипофракционирования (с РОД 2,67 Гр до СОД 40,05 Гр) на аппарате VARIAN TRILOGY.

В таблице 4 представлен сравнительный анализ трёх методов лучевой терапии (3D-CRT, IMRT, VMAT) показывает, что более современные техники (IMRT и особенно VMAT) обладают значительными дозиметрическими преимуществами, включая более высокую конформность и гомогенность дозового распределения, а также более низкую дозовую нагрузку на кожу, что теоретически должно сопровождаться меньшей частотой и степенью тяжести РЛПК. Однако в данном исследовании при создании всех планов облучения использовались единые отступы, учитывающие дыхательные смещения, что обусловило сопоставимые значения средней дозы на кожу независимо от применяемой методики. Средняя доза на кожу составила $30 \text{ Гр} \pm 2 \text{ Гр}$.

Все пациенты были распределены на три группы в соответствии с использованной техникой облучения: 3D-CRT — 118 (70,24%); IMRT — 33 (19,64%); VMAT (объёмно-модулированная дуговая лучевая терапия) — 17 (10,12%). В настоящем исследовании статистически значимых различий между 3D-CRT, IMRT и VMAT не выявлено ($p = 0,522$). Это может быть обусловлено тем, что все планы создавались с учётом отступа на дыхание (поскольку КТ-топометрическая разметка и лечение проводились на свободном дыхании),

малым объёмом выборки, а также влиянием других клинических факторов (возраст, ИМТ, сопутствующая патология). Тем не менее, VMAT и IMRT остаются методами выбора у пациентов с факторами риска тяжёлых кожных реакций.

Таблица 4 - Сравнительное распределение пациентов с РМЖ по развитию РЛПК после завершения курса лучевой терапии в зависимости метода лечения

Метод лечения	Количество (n=168)	Всего %	РЛПК I степени	РЛПК I степени, %	РЛПК II-III степени	РЛПК II-III степени, %
3D-CRT	118	70,24	78	46,43	40	23,81
IMRT	33	19,64	21	12,50	12	7,14
VMAT	17	10,12	10	5,95	7	4,17

Влияние полиморфизмов гена TNF на развитие ранних лучевых реакций кожи у пациентов с РМЖ

Носителями аллеля -308A гена *TNF* оказались 24% пациентов (24 человека), одна из которых была гомозиготна по данному аллелю; остальные 76% (76 пациентов) являлись гомозиготами -308GG. Распределение генотипов по локусу -308(G/A) *TNF* соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга ($p > 0,05$). Оценка распределения маркерных аллелей наследственного гаплотипа АН8.1 представлена в таблице 5. Группа носителей аллеля -308A достоверно отличалась от носителей -308GG по частотам аллелей *HLA-A*01*, *HLA-B*08* и *HLA-DRB1*03*. В представленной выборке выявлено 10 (10%) носителей полного гаплотипа АН8.1+, причём исключительно среди носителей -308A (41,7% против 0% среди носителей -308GG, $p = 1,1 \times 10^{-7}$), что соответствует частоте этого гаплотипа в европейской популяции и его известной ассоциации с редким аллелем -308A гена *TNF*. У 9 (9%) пациентов с РМЖ — носителей аллеля -308A — не обнаружено ни одного из трёх маркерных аллелей АН8.1, что может служить неблагоприятным прогностическим признаком, однако только для носителей аллеля -308A, но не для гомозигот -308GG.

При анализе влияния аллелей *HLA-A*01*, *HLA-DRB1*03* и *HLA-B*08* на продукцию sTNF у носителей -308A установлено, что средние концентрации этого цитокина у пациенток с любым из указанных маркерных аллелей АН8.1 были ниже, чем у носителей -308A без этих маркеров. До проведения АДЛТ различия не достигали статистической значимости, хотя кратность различий составляла 2,3–2,4 раза. После завершения АДЛТ достоверные различия зафиксированы для носителей *HLA-A*01* и *HLA-DRB1*03* (в 5,5–8,5 раза; $p < 0,05$) (таблица 5).

Таблица 5 - Частоты гаплотипа АН8.1 и его маркерных аллелей *HLA-A*1*, *HLA-B*8* и *HLA-DRB1*03* у носителей полиморфизма -308(G/A) *TNF*

	A1+	A1-	B8+	B8-	DR3+	DR3-	АН8.1+	M ⁺ ¹	АН8.1-
-308A n=24	12 50,0%	12 50,0%	11 45,8%	13 54,2%	13 54,2%	11 45,8%	10 41,7%	5 20,8%	9 37,5%
-308GG n=76	7 9,2%	69 90,8%	2 2,6%	74 97,4%	3 3,9%	73 96,1%	0 0,0%	11 14,5%	65 85,5%
<i>pF</i>	4.9D-05		1.03D-06		1.3D-07		1.1D-07	0,53	1.2D-05

Примечание. ¹M+ — носители одного или двух маркерных аллелей АН8.1 (*HLA-A*1*, *HLA-B*8*, *HLA-DRB1*03*); АН8.1+ — носители полного гаплотипа АН8.1; АН8.1 — отрицательные по трем маркерным аллелям АН8.1.

При анализе динамики уровней sTNF в трёх временных точках (до операции, до и после АДЛТ) во всех генетических группах статистически значимое повышение зафиксировано только на первом этапе лечения для группы -308A/АН8.1– ($p = 0,0014$) (таблица 6). Влияния АДЛТ на уровень sTNF у больных РМЖ не выявлено.

Средние уровни sTNF в архивной группе (до операции) достоверно различались у носителей -308A при наличии и отсутствии маркерных аллелей АН8.1 ($3,9 \pm 0,32$ и $5,3 \pm 0,26$ пкг/мл соответственно; $p = 0,0035$), хотя эти значения находились практически в пределах референсного интервала (рисунок 126). В экспериментальной группе только после проведения АДЛТ выявлены достоверные различия у носителей аллеля -308A при наличии и отсутствии маркерных аллелей АН8.1 ($3,3 \pm 1,21$ и $33,8 \pm 12,29$ пкг/мл соответственно; $p < 0,001$). По сравнению с носителями -308GG средний уровень sTNF в группе -308A/АН8.1– был достоверно выше как до АДЛТ ($9,6 \pm 1,78$ и $25,1 \pm 8,2$ пкг/мл соответственно; $p < 0,05$), так и после АДЛТ ($6,8 \pm 2,18$ и $33,8 \pm 12,29$ пкг/мл соответственно; $p < 0,001$) (рисунок 126). Клинико-морфологические характеристики сравниваемых групп, выделенных на основе полиморфизма -308(G/A) TNF и маркерных аллелей АН8.1, не различались статистически значимо по стадии заболевания, степени дифференцировки опухоли, гистологическому типу и рецепторному статусу (таблица 7).

Таблица 6 - Концентрации sTNF в сыворотках крови больных с РМЖ— носителей -308A гена TNF при наличии или отсутствии маркерных аллелей гаплотипа АН8.1 (HLA-A*1, HLA-B*8 и HLA-DRB1*03)

	A1-	A1+	B8-	B8+	DR3-	DR3+
До операции ¹ , n=30	17	13	17	13	15	15
Mean $\pm$ SEM, пкг/мл	5,1 $\pm$ 0,29	3,7 $\pm$ 0,34	5,0 $\pm$ 0,31	3,7 $\pm$ 0,32	5,2 $\pm$ 0,24	3,7 $\pm$ 0,35
<i>p t-test</i>	0,0041		0,0062		0,0013	
До АДЛТ, n=17	6	11	8	9	7	10
Mean $\pm$ SEM, пкг/мл	22,6 $\pm$ 7,16	9,8 $\pm$ 4,19	20,3 $\pm$ 6,02	9,0 $\pm$ 4,61	21,8 $\pm$ 6,73	9,1 $\pm$ 4,13
<i>p t-test</i>	0,12		0,15		0,11	
После АДЛТ, n=18	7	11	8	10	7	11
Mean $\pm$ SEM, пкг/мл	25,6 $\pm$ 10,06	3,0 $\pm$ 1,24	21,6 $\pm$ 9,48	3,9 $\pm$ 1,50	24,7 $\pm$ 10,35	3,6 $\pm$ 1,41
<i>p t-test</i>	0,012		0,057		0,022	

Таблица 7 - Клинико-морфологические характеристики больных с РМЖ с различными генотипами

	вся выборка						-308A TNF			
	N=100		-308GG n=76		-308A n=24		АН8.1- n=9		M(АН8.1)+ ¹ n=15	
I стадия	31	31,0%	23	30,3%	8	33,3%	3	33,3%	5	33,3%
II стадия	47	47,0%	38	50,0%	9	37,5%	3	33,3%	6	40,0%
III стадия	22	22,0%	15	19,7%	7	29,2%	3	33,3%	4	26,7%
нд	0		0		0		0		0	
G1	10	10,6%	9	12,5%	1	4,5%	0	0,0%	1	7,1%
G2	60	63,8%	44	61,1%	16	72,7%	7	87,5%	9	64,3%
G3	24	25,5%	19	26,4%	5	22,7%	1	12,5%	4	28,6%
нд	6		4		2		1		1	
неспец	81	81,0%	65	85,5%	16	66,7%	6	66,7%	10	66,7%
дольк	13	13,0%	8	10,5%	5	20,8%	2	22,2%	3	20,0%

другие нδ	6 6,0%	3 3,9%	3 12,5%	1 11,1%	2 13,3%
ER +	82 87,2%	60 84,5%	22 95,7%	7 87,5%	15 100,0%
ER -	12 12,8%	11 15,5%	1 4,3%	1 12,5%	0 0,0%
нδ	6	5	1	1	0
PR +	66 71,7%	48 68,6%	18 81,8%	6 75,0%	12 85,7%
PR -	26 28,3%	22 31,4%	4 18,2%	2 25,0%	2 14,3%
нδ	8	6	2	1	1
HER2 +	15 16,0%	12 16,7%	3 13,6%	0 0,0%	3 21,4%
HER2 -	79 84,0%	60 83,3%	19 86,4%	8 100,0%	11 78,6%
нδ	6	4	2	1	1
Ki67>30	42 45,7%	33 47,8%	9 39,1%	4 50,0%	5 33,3%
[20-30]	27 29,3%	19 27,5%	8 34,8%	3 37,5%	5 33,3%
Ki67<20	23 25,0%	17 24,6%	6 26,1%	1 12,5%	5 33,3%
нδ	8	7	1	1	0

Примечание. ¹M(АН8.1) + — носители одного и более маркерных аллелей гаплотипа АН8.1 (HLA-A*1, HLA-B*8 и HLA-DRB1*03).

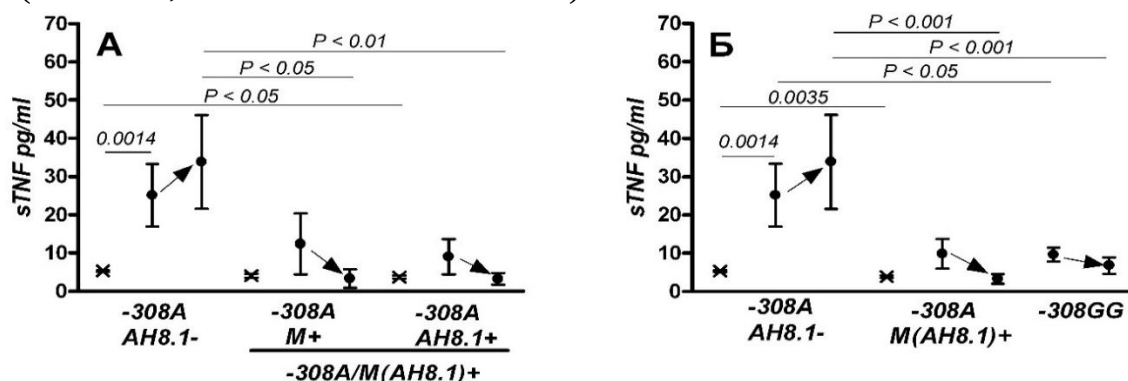


Рисунок 12 - Динамика уровня sTNF в сыворотках крови больных с РМЖ до операции (архивная группа, отмечено X), до АДЛТ и после АДЛТ (соединены стрелками) в зависимости от маркерных аллелей гаплотипа АН8.1.

Примечания. Уровни sTNF в сыворотках крови больных с РМЖ до операции (архивная группа) обозначены X. Уровня sTNF до АДЛТ и после АДЛТ обозначены • и соединены стрелками. Уровни значимости *p* указаны для непарного t-test, при множественных сравнениях с поправкой по Тьюки.

На двух независимых выборках получены данные, подтверждающие нормализующее влияние гаплотипа АН8.1 на продукцию sTNF у носителей полиморфизма -308A гена *TNF* по сравнению с носителями распространённого генотипа -308GG. Группа с прогностически неблагоприятным генотипом -308A/АН8.1– достоверно отличалась от остальной выборки повышенным уровнем sTNF (рисунок 12). Повышенный уровень цитокина отмечался в генетической группе -308A/АН8.1– на протяжении нескольких этапов лечения. Получены значимые и биологически обоснованные доказательства влияния наследственного гаплотипа АН8.1 на уровень sTNF у российских пациентов с РМЖ.

Оценка основных показателей клеточного иммунитета с ранними лучевыми реакциями кожи у пациентов с РМЖ на фоне лучевой терапии

При оценке иммунного статуса в общей группе пациентов до начала АДЛТ среднее количество лимфоцитов составляло $1,68 \pm 0,064 \times 10^9$ /л, после курса АДЛТ снизилось до $1,01 \pm 0,044 \times 10^9$ /л ($p < 0,001$). До начала АДЛТ у 19,4% пациентов отмечалась умеренная лимфопения, у 77,2% уровень лимфоцитов находился в пределах референсных значений, у 3,4%

превышал нормальные значения. После завершения АДЛТ лимфопения зарегистрирована у 74% пациентов, в 19,6% случаев показатели соответствовали норме (рисунок 13).

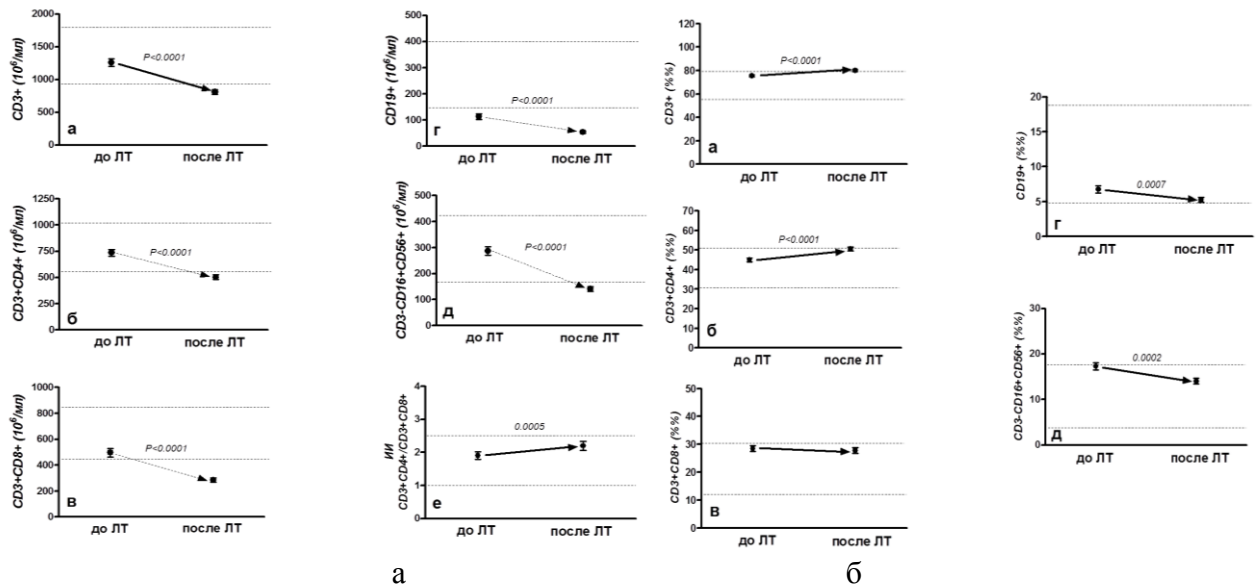


Рисунок 13 - Абсолютные (а) и относительные (б) значения показателей клеточного иммунитета в группе пациентов с РМЖ

После завершения АДЛТ выявлена достоверная динамика показателей всех исследованных клеточных популяций лимфоцитов (парный t-тест, $p < 0,05$): отмечено снижение абсолютного числа В-лимфоцитов (CD19+), натуральных киллеров, а также общего пула CD3+ Т-лимфоцитов за счёт уменьшения как Т-хелперов (CD3+CD4+), так и Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+). Уровень ИРИ после АДЛТ достоверно повышался, оставаясь в пределах референсных значений. Оценка влияния предшествующей системной ПХТ на основные показатели клеточного иммунитета не выявила значимого воздействия на общее количество лимфоцитов после АДЛТ, тогда как сама АДЛТ приводила к их достоверному снижению ниже референсных значений (парный t-тест, $p < 0,001$) (рисунок 14). На фоне АДЛТ отмечалось угнетение Т-клеточного иммунитета за счёт снижения популяции Т-хелперов и выраженного уменьшения количества Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+) в обеих группах — ниже референсных значений. Абсолютное количество В-лимфоцитов (CD19+) после АДЛТ значимо снижалось во всех группах пациентов независимо от наличия ПХТ. Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении натуральных киллеров. При анализе динамики относительных показателей иммунного статуса у пациентов двух групп существенных отклонений не выявлено; достоверная динамика (парный t-тест, $p < 0,05$) зафиксирована для всех показателей, за исключением Т-цитотоксических клеток и натуральных киллеров в группе без ПХТ, а также В-лимфоцитов в группе с ПХТ. ИРИ был достоверно выше в группе пациенток без предшествующей ПХТ по сравнению с группой, получавшей ПХТ, как до начала АДЛТ ($p < 0,05$), так и после её завершения ($p < 0,05$).

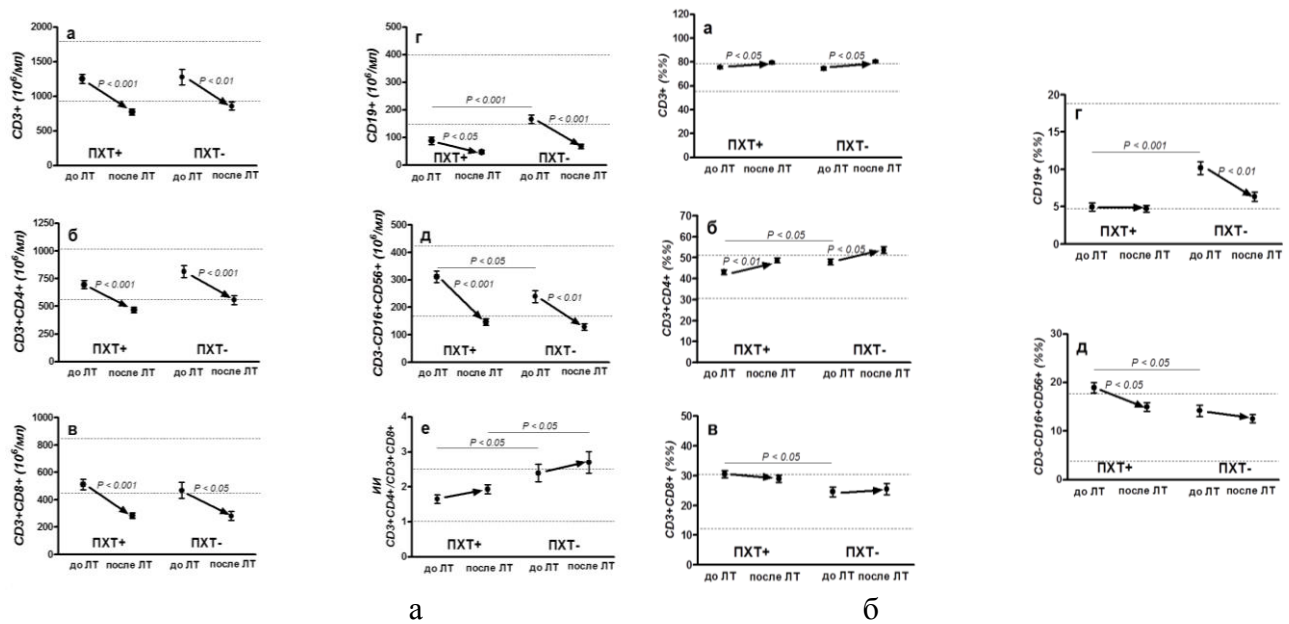


Рисунок 14 - Динамика абсолютных (а) и относительных (б) показателей клеточного иммунитета у пациентов с РМЖс ПХТ и без ПХТ.

ВЫВОДЫ

1. Показано влияние клинико-морфологических характеристик на развитие РЛПК II–III степени у пациентов с РМЖ после применения лучевой терапии: возраст старше 50 лет ($p=0,029$), ожирение III степени ($p=0,015$), наличие сахарного диабета ($p=0,001$), курение ($p=0,001$), HER2-позитивный нелюминальный подтип РМЖ по сравнению с люминальным А ($p=0,048$). Установлено, что лучевая терапия у пациентов с РМЖ, получавших ПХТ, приводит к значительному снижению показателей периферической крови, по сравнению с пациентами без ПХТ: лейкоцитов ($p=0,002$) и тромбоцитов ($p=0,012$).

2. Показано, что у пациенток с РМЖ, получивших ПХТ, у которых после АДЛТ развилась РЛПК II–III степени, значения ИСВО и ИСВ достоверно выше, чем у пациенток с РЛПК I степени: ИСВО $\geq 1,25$ (ОШ=3,25; 95% ДИ: 1,147–9,213; $p=0,024$), ИСВ ≥ 540 (ОШ=3,221; 95% ДИ: 1,128–9,201; $p=0,026$ соответственно). При исходных значениях ИСВО $\geq 1,25$ и ИСВ ≥ 540 риск развития РЛПК II–III степени после АДЛТ возрастал более чем в 3 раза по сравнению с пациентами без ПХТ. Кроме того, в группе пациенток с предшествующей ПХТ отмечено преобладание CD8+ цитотоксических Т-клеток, что сопровождалось достоверным снижением иммуnoreгуляторного индекса: 1,553 (95% ДИ: 1,376–1,730) против 2,074 (95% ДИ: 1,761–2,388) в группе без ПХТ; $p=0,0033$.

3. Установлено отсутствие влияния методов лучевой терапии (3D-CRT, IMRT, VMAT) на развитие ранних лучевых реакций кожи у пациентов с РМЖ, получивших различные методы АДЛТ.

4. Показаны низкие уровни sTNF в сыворотках крови пациентов с РМЖ — носителей маркерных аллелей HLA-A*01, HLA-DRB1*03 и HLA-B*08 — по сравнению с пациентами, у которых такие аллели не обнаружены ($p < 0,01$); показано повышение уровня sTNF у пациентов с РМЖ до лечения (операции) с -308A/АН8.1— по сравнению с пациентами с РМЖ после АДЛТ ($p = 0,0014$); такая же закономерность выявлена при сравнении с носителями -308GG (до АДЛТ: $9,6 \pm 1,78$ и $25,1 \pm 8,2$ пкг/мл соответственно, $p < 0,05$; после АДЛТ: $6,8 \pm 2,18$ и $33,8 \pm 12,29$ пкг/мл соответственно, $p < 0,001$); средние уровни sTNF в архивной группе (до операции) различались у носителей -308A при наличии — отсутствии маркерных аллелей АН8.1 ($3,9 \pm 0,32$ и $5,3 \pm 0,26$ пкг/мл соответственно; $p=0,0035$); после проведения АДЛТ были обнаружены различия у носителей аллеля -308A при наличии и отсутствии маркерных аллелей АН8.1 ($3,3 \pm 1,21$ и $33,8 \pm 12,29$ пкг/мл соответственно; $p < 0,001$).

5. Показано снижение клеточного иммунитета у пациентов с РМЖ после АДЛТ по сравнению с пациентами до АДЛТ по абсолютным показателям: В-лимфоцитов (CD19+); Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD3+CD4+), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+) ($p < 0,05$); относительным показателям: Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-хелперов (CD3+CD4+) ($p < 0,05$). Иммунорегуляторный индекс (соотношение CD4+/CD8+) был достоверно выше в группе без предшествующей ПХТ по сравнению с группой, получавшей ПХТ, как до начала АДЛТ ($p < 0,05$), так и после её завершения ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании лучевой терапии пациенткам с РМЖ, относящимся к группе повышенного риска развития РЛПК (сахарный диабет, курение, ожирение, HER2-позитивный нелюминальный подтип), рекомендуется: отказ от курения до начала лечения, проведение превентивных мероприятий и тщательный мониторинг состояния кожи во время и после лучевой терапии с целью снижения риска возникновения РЛПК.

2. Пациентам с РМЖ, получившим ПХТ до лучевой терапии, рекомендуется регулярный контроль уровня тромбоцитов во время и после лучевой терапии для своевременного выявления и коррекции изменений, что позволит предотвратить геморрагические осложнения.

3. Пациентам с РМЖ рекомендуется проведение иммунологического обследования до и после лучевой терапии, включающего оценку абсолютных и относительных показателей лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса и маркеров системного воспалительного ответа. Это позволяет выявить снижение уровня Т- и В-клеточного звена иммунитета, а также своевременно оценить риск инфекционных осложнений.

4. Рекомендуется проводить молекулярно-генетическое исследование пациентов с РМЖ на выявление носительства «-308A/АН8.1-» с исходно существенно повышенной концентрацией sTNF в периферической крови до лучевой терапии для своевременного выявления риска неблагоприятного прогноза течения заболевания.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Нугис В.Ю., Астрелина Т.А., Никитина В.А., Козлова М.Г., Кобзева И.В., Ломоносова Е.Е., Сучкова Ю.Б., Усупжанова Д.Ю., Брунчуков В.А., Расторгуева А.А., Маливанова Т.Ф., Брумберг В.А., Карасева Т.В., **Любаева Е.С.**, Бобров Д.Ю., Степанянц Н.Г., Сухова М.Ю., Самойлов А.С. Трёхцветный FISH-метод: транслокации в культурах лимфоцитов периферической крови до и после локального гамма-облучения по поводу рака молочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 4. С. 62–68. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-62-68. (Цитирование в РИНЦ, ВАК, Scopus, вклад автора – 40%)
2. Т.Ф. Маливанова, Т.А. Астрелина, И.В. Кобзева, В.А. Никитина, Ю.Б. Сучкова, А.С. Осташкин, Е.И. Добровольская, Д.Ю. Усупжанова, В.А. Брунчуков, А.А. Расторгуева, В.А. Брумберг, Е.Е. Ломоносова, **Е.С. Любаева**, Н.Г. Степанянц, М.Ю. Сухова, А.С. Самойлов Влияние прогностически неблагоприятного генотипа на уровень sTNF в сыворотках крови больных С РМЖ. Международный ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии. 2022. – Т. 12. - № 3s1. – С.172. (Цитирование в РИНЦ, ВАК, вклад автора – 40%)
3. Маливанова Т.Ф., Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Никитина В.А., Сучкова Ю.Б., Осташкин А.С., Усупжанова Д.Ю., Добровольская Е.И., Брунчуков В.А., Расторгуева А.А., Ломоносова Е.Е., **Любаева Е.С.**, Кретова Е.Ю., Степанянц Н.Г., Сухова М.Ю., Самойлов А.С. Аутоиммунный гаплотип АН8.1 нормализует уровень фактора некроза опухоли в сыворотках крови больных с раком молочной железы. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2023. Т. 41. № 1. С. 38-45. DOI: 10.17116/molgen20234101138. (Цитирование в РИНЦ, ВАК, Scopus, вклад автора – 40%)

4. Т.Ф. Маливанова, Т.А. Астрелина, И.В. Кобзева, Ю.Б. Сучкова, В.А. Никитина, А.И. Головкова, Д.Ю. Усупжанова, В.А. Брунчуков, А.А. Расторгуева, Е.Е. Ломоносова, **Е.С. Любаева**, А.П. Кирильчев, М.Ю. Сухова, А.С. Самойлов Системный ответ на адъювантную лучевую терапию у больных с раком молочной железы носителей полиморфизма–308 (G / A) TNF. 14–16 ноября 2023 Злокачественные опухоли. 2023. - Т. 13. - № 3s1. – С.217-218. (Цитирование в РИНЦ, вклад автора – 40%)
5. Головкова А.И., Маливанова Т.Ф., Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Никитина В.А., Сучкова Ю.Б., Усупжанова Д.Ю., Брунчуков В.А., Михадаркина О.Г., **Любаева Е.С.**, Сухова М.Ю., Самойлов А.С. Влияние клинико-морфологических и генетических маркеров на степень ранних лучевых поражений кожи при адъювантной лучевой терапии больных с раком молочной железы. Сборник статей VI научно-практической конференции и межвузовской олимпиады ординаторов и аспирантов «Научный авангард 2024». – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2024. – С.99-105. (Цитирование в РИНЦ, ВАК, Scopus, вклад автора – 40%)
6. Маливанова Т.Ф., Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Сучкова Ю.Б., Усупжанова Д.Ю., Брунчуков В.А., Никитина В.А., Головкова А.И., Осташкин А.С., **Любаева Е.С.**, Сухова М.Ю., Удалов Ю.Д. Гетерогенность раннего лучевого повреждения кожи при адъювантной лучевой терапии у больных с раком молочной железы, носителей аллеля tnfr-308a // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 5. С. 98–103. DOI: 10.33266/1024-6177-2025-70-5-98-103. (Цитирование в РИНЦ, ВАК, Scopus, вклад автора – 40%)
7. Маливанова Т.Ф., Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Осташкин А.С., Головкова А.И., Сучкова Ю.Б., Никитина В.А., Усупжанова Д.Ю., Брунчуков В.А., Михадаркина О.Г., Булычева Ю.И., **Любаева Е.С.**, Сухова М.Ю. Маркер неблагоприятного прогноза при раке молочной железы HLA-A*02+HLA-B*44+TNF-308A+. Иммунология. 2025; 46 (5): 574–585. DOI: <http://doi.org/10.33029/0206-4952-2025-46-5-574-585>. (Цитирование в РИНЦ, ВАК, Scopus, вклад автора – 40%)
8. Маливанова Т.Ф., Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Осташкин А.С., Сучкова Ю.Б., Никитина В.А., Усупжанова Д.Ю., Брунчуков В.А., Михадаркина О.Г., Головкова А.И., **Любаева Е.С.**, Сухова М.Ю., Удалов Ю.Д. Мультилокусные TNF-ассоциированные прогностические маркеры рака молочной железы. Молекулярная диагностика. Сборник трудов / колл. авт. Москва: АО «САЙЕНС МЕДИА ПРОДЖЕКТС», 2025. – 628 с. ISBN 978-5-6048946_9_9 с.33-35. (Цитирование в РИНЦ, вклад автора – 40%)
9. **Любаева Е.С.**, Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Удалов Ю.Д. Особенности влияния лучевой терапии на организм у пациентов с раком молочной железы (литературный обзор) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 2. С. 135–146. DOI: 10.33266/1024-6177-2026-71-2-135-146. . (Цитирование в РИНЦ, ВАК, Scopus, вклад автора – 60%)
10. **Е.С. Любаева**, Т.А. Астрелина, И.В. Кобзева, Ю.Б. Сучкова Маркеры развития ранних лучевых повреждений кожи у пациентов с раком молочной железы после адъювантной лучевой терапии. Сборник материалов международного научно-практического форума молодых учёных и специалистов «Ильинские чтения 2026». – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2026, ISBN 978-5-93064-420-3. С. 30-32. (Цитирование в РИНЦ, вклад автора – 40%)
11. У.Е. Митрошкина, В.А. Никитина, В.Ю. Нугис, Е.Е. Ломоносова, М.Г. Козлова, Т.А. Астрелина, И.В. Кобзева, Ю.Б. Сучкова, В.А. Брунчуков, **Е.С. Любаева**, М.Ю. Сухова Клональные хромосомные транслокации и анеуплоидия по хромосоме x у пациентки с с раком молочной железы до и после фракционированной дистанционной лучевой терапии. Сборник материалов международного научно-практического форума молодых учёных и специалистов «Ильинские чтения 2026». – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2026. ISBN 978-5-93064-420-3. С. 32-34. (Цитирование в РИНЦ, вклад автора – 40%)
12. **Любаева Е.С.**, Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Сучкова Ю.Б. Прогнозирование развития ранних лучевых повреждений кожи у пациентов с раком молочной железы после адъювантной лучевой терапии. Сборник статей VIII научно-практической конференции и межвузовской олимпиады ординаторов и аспирантов «Научный авангард 2026». – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им.

А.И. Бурназяна ФМБА России, 2026. ISBN 978-5-93064-423-4. С.250-251. (Цитирование в РИНЦ, вклад автора – 40%)

13. И.В. Кобзева, Т.Ф. Маливанова, Ю.Б. Сучкова, А.И. Головкова, **Е.С. Любаева**, Д.Ю. Усупжанова, В.А. Брунчуков, М.Ю. Сухова, Т.А. Астрелина, Ю.Д. Удалов. Иммуновоспалительный статус больных раком молочной железы как фактор прогноза развития раннего лучевого повреждения кожи при адъювантной лучевой терапии. Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 3 УДК 618.19-006+615.849 DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2613 (вклад автора – 40%)

Патент

14. Способ прогнозирования развития лучевых повреждений кожи после лучевой терапии у пациентов с раком молочной железы. Патент № 2808194 зарегистрирован от 24.11.2023, авторы: Самойлов А.С., Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Сучкова Ю.Б., Маливанова Т.Ф., Сухова М.Ю., **Любаева Е.С.**, Кирильчев А.П., Усупжанова Д.Ю., Брунчуков В.А.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДЛТ - адъювантная дистанционная лучевая терапия

ДИ - доверительный интервал

ЗНО - злокачественные новообразования

ИМТ - индекс массы тела

ИРИ - иммунорегуляторный индекс

ИСВ - индекс системного воспаления

ИСВО - индекс системного воспалительного ответа

ОШ - отношения шансов

ЛТ - лучевая терапия

ПХТ - полихимиотерапия

РЛПК - ранние лучевые повреждения кожи

РМЖ – рак молочной железы

РОД – разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

ССИВ - совокупный системный индекс воспаления

3D-CRT - трехмерная конформная лучевая терапия

IMRT - интенсивная модулированная лучевая терапия

RTOG/EORTC – Radiation Therapy Oncology Group / European Organisation for Research and Treatment of Cancer (международная шкала оценки лучевых повреждений).

TNF - фактор некроза опухоли

VMAT - Объемно-модулированная лучевая терапия