



© 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 адьювантной лучевой терапии

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»

© Irina V. Kobzeva, Tatyana F. Malivanova, Yulia B. Suchkova, Anastasia I. Golovkova,
Ekaterina S. Lubaeva, Daria Yu. Usupzhanova, Vitaliy A. Brunchukov, Marina Yu. Sukhova,
Tatiana A. Astrelina, Yury D. Udalov

The Immune-Inflammatory Status of Breast Cancer Patients as a Prognostic Factor for the Development of Acute Radiation-Induced Skin Injury During Adjuvant Radiotherapy

State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,
Moscow, the Russian Federation

Введение. Адьювантная лучевая терапия (АДЛТ) является стандартным лечением рака молочной железы (РМЖ), однако ранние лучевые повреждения кожи (РЛПК) остаются частым осложнением, ухудшающим переносимость лечения и качество жизни. Поиск прогностических маркеров индивидуальной радиочувствительности нормальных тканей является актуальной задачей современной радиологии. Особый интерес вызывает иммуновоспалительный статус пациенток до АДЛТ, а также влияние предшествующей полихимиотерапии (ПХТ), способной модифицировать системное воспаление и Т-клеточный баланс.

Цель. Оценить прогностическую значимость интегральных индексов воспаления (индекс системного воспаления (SIRI), индекс системного воспалительного ответа (SII) и совокупный системный индекс воспаления (AISI) и параметров Т-клеточного иммунитета, включая иммунорегуляторный индекс (ИРИ) (CD4+/CD8+), в развитии РЛПК у пациенток с РМЖ при проведении АДЛТ, в том числе получавших ПХТ.

Материалы и методы. В исследование включены 168 пациенток с РМЖ I–III стадии, получивших АДЛТ в режиме гипофракционирования. До начала ЛТ оценивали показатели периферической крови, рассчитывали SIRI, SII, AISI, определяли субпопуляционный состав Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+) методом проточной цитофлуориметрии. РЛПК оценивали клинически. Группы стратифицировали с учетом предшествующей ПХТ.

Результаты. РЛПК зафиксированы у всех пациенток, II–III степень отмечена у 32,7 %. В общей группе базовые гематологические и иммунологические показатели находились в пределах референсных значений. Частота РЛПК не различалась между пациентками с ПХТ и без нее (33,3 против 35,4 % соответственно, $p = 0,48$). В группе ПХТ определялись более выраженный нейтрофильно-моноцитарный профиль и снижение показателей лимфоцитарного звена. У пациенток с ПХТ и РЛПК II–III степени отмечались более

Introduction. Adjuvant radiotherapy (RT) is a standard component of treatment for breast cancer (BC). However, acute radiation dermatitis (ARD) remains a frequent complication that impairs treatment tolerance and quality of life. Identification of predictive markers of individual normal tissue radiosensitivity is a major challenge in modern radiation oncology. Increasing attention is focused on baseline immune-inflammatory status prior to RT and the impact of prior chemotherapy (CT), which may alter systemic inflammation and T-cell homeostasis.

Aim. To evaluate the prognostic significance of integrated inflammatory indices (Systemic Inflammatory Response Index, SIRI; Systemic Immune-Inflammation Index, SII; Aggregate Index of Systemic Inflammation, AISI) and T-cell immunity parameters, including the immune regulatory index (IRI; CD4+/CD8+ ratio), in the development of ARD in BC patients undergoing adjuvant RT, including those who received CT.

Materials and Methods. This prospective study included 168 patients with stage I–III BC who received hypofractionated adjuvant RT. Prior to RT initiation, peripheral blood counts were obtained to calculate SIRI, SII, and AISI. T-lymphocyte subpopulations (CD4+, CD8+) were quantified using flow cytometry. RD were assessed clinically. Patients were stratified based on prior CT exposure.

Results. ARD was observed in all patients, with grade II–III reactions occurring in 32.7 % of cases. Baseline hematological and immunological parameters in the overall cohort were within normal reference ranges. The incidence of grade II–III ARD did not differ significantly between patients with and without prior CT (33.3 vs. 35.4 %, $p = 0.48$). Patients who received CT demonstrated a more pronounced neutrophil-monocyte profile and relative lymphopenia. Within the CT subgroup, patients who developed grade II–III ARD had sig-

высокие значения SIRI, чем при I степени ($p = 0,048$; 1,069 [0,9199; 1,218] против 1,395 [1,024; 1,767]). Пороговые значения $SIRI \geq 1,25$ и $SII \geq 540$ ассоциировались с более чем трехкратным увеличением риска тяжелых РЛПК. Также выявлено снижение иммунорегуляторного индекса за счет относительного преобладания $CD8^+$ клеток после ПХТ.

Выводы. Исходный иммуновоспалительный профиль и субпопуляционный состав Т-клеток влияют на индивидуальную радиочувствительность кожи у пациенток с РМЖ. Учет данных показателей может быть полезен для персонализации АДЛТ.

Ключевые слова: лучевая терапия; рак молочной железы; лучевые реакции и осложнения; системные воспалительные индексы; иммунорегуляторный индекс

Для цитирования: Кобзева И.В., Маливанова Т.Ф., Сучкова Ю.Б., Головкова А.И., Любаева Е.С., Усупжанова Д.Ю., Брунчуков В.А., Сухова М.Ю., Астрелина Т.А., Удалов Ю.Д. Иммуновоспалительный статус больных раком молочной железы как фактор прогноза развития раннего лучевого повреждения кожи при адъювантной лучевой терапии. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 616-626.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2613

✉ Контакты: Кобзева Ирина Владимировна, irina-kobzeva@yandex.ru

Введение

Сегодня лучевая терапия (ЛТ) является неотъемлемым этапом комбинированного лечения рака молочной железы (РМЖ) для снижения местных рецидивов и возможности проведения органосохраняющих методов лечения с хорошей социальной и семейной реабилитацией [1]. Однако, наряду с противоопухолевой эффективностью на фоне относительно хорошей переносимости, ЛТ инициирует широкий спектр биологических эффектов, запускающих различные воспалительные процессы, которые затрагивают систему кроветворения и иммунитета. Первичным органом, в котором инициируются описанные изменения, становится кожа в области воздействия ионизирующего излучения (ИИ). Ранние лучевые повреждения кожи (РЛПК) практически всегда сопровождают период ЛТ. Их патогенез имеет многофакторный характер, зависящий как от характера облучения, уровней мощности и дозы ИИ, так и от исходного общего состояния пациентки и ее иммунного статуса (ИС), наличия предшествующей лекарственной и/или иммунотерапии [2–5].

Непосредственное воздействие ИИ запускает каскад клеточного стресса, обусловленный прямым повреждением ДНК и образованием активных форм кислорода. Далее следует высвобождение молекулярных сигналов опасности (DAMPs), активируются рецепторы паттерн-распознающих систем (TLR и cGAS-STING) и сигнальных путей NF- κ B и MAPK. Это вызывает транскрипцию провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β и 6), а также факторов роста и хемокинов (CXCL8, CCL2), миграцию иммунных клеток. Формиру-

ется микросреда острого воспалительного ответа, обеспечивающая привлечение нейтрофилов, моноцитов и макрофагов в поврежденные ткани [6]. Нейтрофилы усиливают повреждение через дегрануляцию, образование NET-структур и генерацию ROS, тогда как моноциты и макрофаги переходят в воспалительный M1-подтип, продуцируя NO, TNF- α и IL-12 [7–8]. Устойчивое повышение экспрессии TNF- α также усиливает миграцию лейкоцитов в кожу, повышает проницаемость эндотелия и формирует замкнутый воспалительный цикл. Вместе эти механизмы определяют развитие клинически наблюдаемого острого лучевого повреждения кожи [6].

Возможность прогнозирования лучевых реакций со стороны нормальных тканей остается одной из ключевых задач современной радиобиологии и клинической радиотерапии. Особый интерес в этом аспекте представляет собой иммуновоспалительный статус пациентов до начала проведения ЛТ, поскольку именно он может во многом определять характер и интенсивность локального тканевого ответа на ИИ [4, 9].

Keywords: radiation therapy; breast cancer; radiation-induced skin injuries and complications; systemic inflammatory indices; immune regulatory index

For Citation: Irina V. Kobzeva, Tatyana F. Malivanova, Yulia B. Suchkova, Anastasia I. Golovkova, Ekaterina S. Lubaeva, Daria Yu. Usupzhanova, Vitaliy A. Brunchukov, Marina Yu. Sukhova, Tatiana A. Astrelina, Yury D. Udalov. The immune-inflammatory status of breast cancer patients as a prognostic factor for the development of acute radiation-induced skin injury during adjuvant radiotherapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 616-626.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2613

Для комплексной оценки активности лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов и более точного описания состояния иммуновоспалительного статуса рассчитывают интегральные маркеры: индекс системного воспаления (SIRI), индекс системного воспалительного ответа (SII) и совокупный системный индекс воспаления (AISI) [11]. Данные критерии, отражающие баланс между миелоидным компонентом и лимфоцитарным звеном иммунной системы, в настоящее время рассматривают как репрезентативные показатели системной активации врожденного иммунитета и относительной

лимфопении — двух ключевых факторов, определяющих индивидуальную восприимчивость тканей к повреждающим воздействиям, включая ИИ [12–14].

На этом фоне особую роль приобретает состояние лимфоцитарного звена, особенно Т-лимфоцитов, которые выступают центральными модуляторами воспалительного ответа, регенерации тканей и иммунного гомеостаза [6, 9, 15–16].

Поэтому первичное состояние иммунной и кроветворной системы стоит рассматривать как важный прогностический маркер в формировании иммуновоспалительного состояния при воздействии ИИ. Наиболее значимым фактором, который может оказать существенное влияние на данное состояние, является системная полихимиотерапия (ПХТ), проведенная до адъювантной лучевой терапии (АДЛТ). Около 30–40 % пациенток с первичным РМЖ нуждаются в проведении системной ПХТ, которая уменьшает лимфоцитарный запас, приводит к дисбалансу между CD4+ и CD8+ клетками, а также способствует формированию провоспалительного профиля с повышением радиочувствительности кожи у пациенток [6].

Мы предположили, что индексы системного воспаления (SIRI, SPI и AISI), а также иммунорегуляторный индекс (ИРИ), представляющий собой соотношение CD4+ и CD8+ клеток, отражающее системное воспаление и иммунный дисбаланс, могут быть предложены как прогностические факторы развития РЛПК у пациенток с первичным местнораспространенным РМЖ при проведении АДЛТ. Целью исследования явилась оценка прогностической значимости интегральных индексов воспаления и иммунорегуляторного индекса в развитии тяжелых РЛПК после АДЛТ в режиме гипофракционирования у пациенток с первичным местнораспространенным РМЖ, в том числе получавших ПХТ.

Материалы и методы

Дизайн исследования и характеристика пациенток. Проспективное одноцентровое когортное наблюдательное исследование проводилось на базе ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России в период с 2020 по 2025 гг. В исследование были включены 168 пациенток с гистологически верифицированным диагнозом РМЖ I–III стадии, получивших адъювантную дистанционную лучевую терапию.

Критериями включения в исследование являлись возраст 18 лет и старше, отсутствие признаков острого инфекционного процесса на момент включения, наличие полных клинико-лабораторных данных и подписанное информированное согласие.

Критериями исключения являлись отказ от участия в исследовании, активные инфекционные заболевания, аутоиммунные и системные воспалительные заболевания, конкурентная химиолучевая терапия, гематологические заболевания, прием системных глюкокортикостероидов или иммуносупрессивной терапии, наличие других злокачественных новообразований, а также неполные клинико-лабораторные данные.

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики больных РМЖ

| Клинико-морфологические характеристики | n = 168 | % |
|--|---------|--------|
| < 50 лет | 41 | 24,4 % |
| ≥ 50 лет | 127 | 75,6 % |
| 0–I стадия | 58 | 34,5 % |
| II стадия | 75 | 44,6 % |
| III стадия | 35 | 20,8 % |
| G1 | 19 | 12,0 % |
| G2 | 91 | 57,6 % |
| G3 | 48 | 30,4 % |
| нет данных | 10 | |
| Lum A | 43 | 30,7 % |
| Lum B (HER2-) | 68 | 48,6 % |
| Lum B (HER2+) | 19 | 13,6 % |
| HER2 | 10 | 7,1 % |
| нет данных | 3 | |
| неспецифический | 138 | 84,1 % |
| дольковый | 17 | 10,4 % |
| другие | 9 | 5,5 % |
| нет данных | 4 | |

Table 1. Clinicopathologic characteristics of the BC patient cohort

| Clinical and morphological characteristics | n = 168 | % |
|---|---------|--------|
| < 50 years | 41 | 24.4 % |
| ≥ 50 years | 127 | 75.6 % |
| 0–I stage | 58 | 34.5 % |
| II stage | 75 | 44.6 % |
| III stage | 35 | 20.8 % |
| G1 | 19 | 12.0 % |
| G2 | 91 | 57.6 % |
| G3 | 48 | 30.4 % |
| No data | 10 | |
| Lum A | 43 | 30.7 % |
| Lum B (HER2-) | 68 | 48.6 % |
| Lum B (HER2+) | 19 | 13.6 % |
| HER2 | 10 | 7.1 % |
| No data | 3 | |
| Invasive carcinoma of no special type (NST) | 138 | 84.1 % |
| Lobular carcinoma | 17 | 10.4 % |
| Others | 9 | 5.5 % |
| No data | 4 | |

Клинико-морфологическая характеристика пациенток представлена в табл. 1.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, протокол № 42 от 11.08.2020. Все пациентки подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании и публикации медицинской информации.

Противоопухолевое лечение и оценка лучевых кожных реакций. На первом этапе противоопухолевого лечения всем пациенткам было выполнено радикальное хирургическое вмешательство по поводу РМЖ. Предшествующая полихимиотерапия была проведена 89 пациенткам, что составило 53 % общей когорты.

АДЛТ проводили не менее чем через месяц после оперативного вмешательства или завершения химиотерапевтического лечения в режиме гипофракционирования с использованием фотонного излучения на ускорителе Varian Trilogy, МЛК, системы портальной визуализации и индивидуальных фиксирующих устройств. Лечение выполнялось методом многопольного статического облучения с разовой дозой 2,67 Гр до суммарной очаговой дозы 40,05 Гр на область послеоперационного рубца молочной железы и зон регионарного лимфооттока.

Степень РЛПК оценивалась врачом-радиотерапевтом по шкале RTOG: I степень — очаговая слабовыраженная эритема, сухое шелушение; II степень — яркая эритема, очаговое влажное шелушение, умеренный отек; III степень — сливной влажный эпидермит; IV степень — некроз.

Лабораторные методы исследования. До начала курса АДЛТ проводили забор венозной крови с целью выполнения лабораторных исследований. Забор периферической крови выполнялся однократно до начала курса лучевой терапии.

Общие показатели периферической крови определялись с использованием стандартных методик на гематологическом анализаторе, после чего рассчитывали индексы системного воспаления:

Индекс системного воспалительного ответа:

$SIRI = \text{количество нейтрофилов} \times \text{количество моноцитов} / \text{количество лимфоцитов}$

Индекс системного воспаления:

$SII = \text{количество нейтрофилов} \times \text{количество тромбоцитов} / \text{количество лимфоцитов}$

Совокупный системный индекс воспаления:

$AISI = \text{количество нейтрофилов} \times \text{количество моноцитов} \times \text{количество тромбоцитов} / \text{количество лимфоцитов}$

Первоначально проводили расчет количественных показателей с оценкой чувствительности и специфичности каждого из факторов,

после чего определяли пороговые значения исследуемых показателей.

Показатели Т-клеточного иммунитета определяли путем подсчета основных субпопуляций Т-лимфоцитов на проточном цитофлуориметре 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. Иммунорегуляторный индекс рассчитывали как отношение $CD3+/CD4+$ клеток к $CD3+/CD8+$ клеткам.

Референсные значения основных гематологических показателей и основных Т-клеточных субпопуляций представлены в табл. 2.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6.0. Нормальность распределения количественных признаков оценивали с помощью критерия Шапиро — Уилка. Количественные данные представляли в виде средних

Таблица 2. Основные показатели периферической крови и иммунограммы и их референсные значения

| Показатель | Референсные значения |
|---|----------------------|
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 4–9 |
| Лимфоциты (абсолютное количество), $\times 10^9/\text{л}$ | 1,2–3,0 |
| Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 0–0,8 |
| Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ | 1,7–7,7 |
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 180–320 |
| Т-лимфоциты (CD3+), $\times 10^6/\text{мл}$ | 0,950–1,800 |
| Т-хелперы (CD4+, CD3+), $\times 10^6/\text{мл}$ | 0,570–1,100 |
| Т-цитотоксические (CD8+, CD3+), $\times 10^6/\text{мл}$ | 0,450–0,850 |
| Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) (CD4+/CD8+) | 1,0–2,5 |

Table 2. Peripheral blood and immunophenotypic parameters analyzed, with standard reference ranges

| Parameter | Reference range |
|--|-----------------|
| Leukocytes, $\times 10^9/\text{L}$ | 4–9 |
| Lymphocytes, absolute, $\times 10^9/\text{L}$ | 1.2–3.0 |
| Monocytes, $\times 10^9/\text{L}$ | 0–0.8 |
| Neutrophils, $\times 10^9/\text{L}$ | 1.7–7.7 |
| Platelets, $\times 10^9/\text{L}$ | 180–320 |
| T lymphocytes (CD3+), $\times 10^6/\text{mL}$ | 0.950–1.800 |
| Helper T cells (CD4+/CD3+), $\times 10^6/\text{mL}$ | 0.570–1.100 |
| Cytotoxic T cells (CD8+/CD3+), $\times 10^6/\text{mL}$ | 0.450–0.850 |
| Immune Regulatory Index (IRI) (CD4+/CD8+ ratio) | 1.0–2.5 |

значений и 95 %-ных доверительных интервалов, а также, при необходимости, в виде медианы и межквартильного размаха для признаков с распределением, отличным от нормального.

Для сравнения независимых групп по количественным признакам использовали непараметрический критерий Манна — Уитни. Для анализа категориальных переменных применяли критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера при наличии малых ожидаемых частот.

Пороговые значения индексов SIRI и SPI определяли методом ROC-анализа с выбором оптимальной точки отсечения по критерию Юдена. Для оценки связи между исследуемыми показателями и риском развития выраженных РЛПК рассчитывали отношение шансов (ОШ, OR) и 95 %-ный доверительный интервал.

Номинальный уровень статистической значимости принимали равным $p < 0,05$. Поскольку анализ пороговых значений носил описательный и разведочный характер, поправка на множе-

ственные сравнения не применялась. Значения p интерпретировали как номинальные; 95 % ДИ для ОШ также были представлены в первоначальном варианте без поправок на множественные сравнения, что позволило сохранить клиническую интерпретируемость результатов. Основной акцент при анализе делали не только на уровне p , но и на величине эффекта, направлении выявленных ассоциаций и доверительных интервалах для отношения шансов.

Результаты

Развитие РЛПК было зафиксировано у всех пациенток с РМЖ, получивших АДЛТ. У 113 пациенток (67,3 %) — РЛПК I степени, II–III степени встречались у 55 пациенток (32,7 %) (в данной выборке III степень лучевой реакции была зафиксирована только у двух пациенток, в связи с чем они были объединены с пациентками с РЛПК II степени для анализа клинически

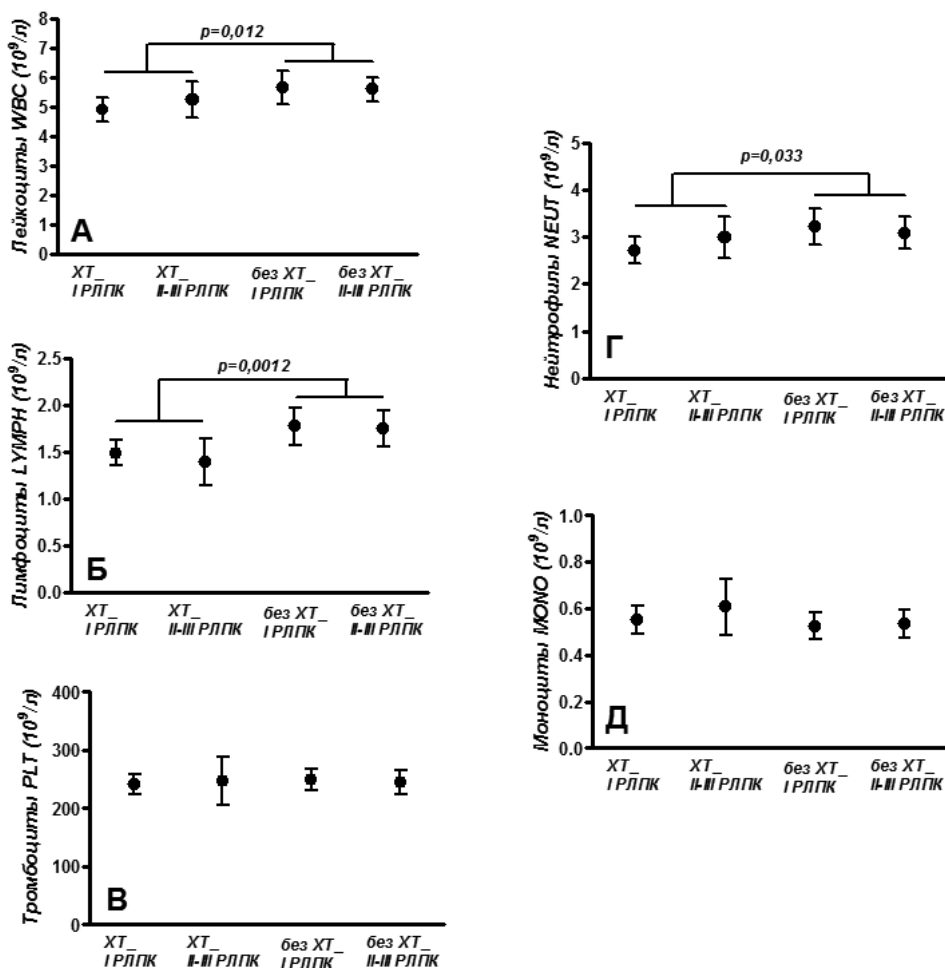


Рис. 1. Показатели лейкоцитов (А), лимфоцитов (Б) и нейтрофилов (В) у пациенток с РМЖ до начала АДЛТ в зависимости от наличия предшествующей ПХТ. Представлены средние значения и 95 %-ные доверительные интервалы: лейкоциты — 5,00 [4,67; 5,33] против 5,63 [5,26; 5,99], $p = 0,01$; лимфоциты — 1,46 [1,35; 1,58] против 1,77 [1,63; 1,91], $p = 0,001$; нейтрофилы — 2,79 [2,56; 3,03] против 3,17 [2,91; 3,43], $p = 0,03$

Fig. 1. Leukocyte (A), lymphocyte (B), and neutrophil (B) counts in BC patients prior to adjuvant radiotherapy, stratified by prior CT status. Data are presented as mean with 95 % confidence intervals. Leukocytes: 5.00 [4.67; 5.33] vs. 5.63 [5.26; 5.99], $p = 0.01$; lymphocytes: 1.46 [1.35; 1.58] vs. 1.77 [1.63; 1.91], $p = 0.001$; neutrophils: 2.79 [2.56; 3.03] vs. 3.17 [2.91; 3.43], $p = 0.03$

значимой токсичности). Учитывая, что предшествующая ПХТ может повлиять на основные иммуногематологические показатели, мы провели стратифицированный анализ, разделив пациенток на две группы — тех, кто получал и не получал предшествующую ПХТ. Внутри каждой группы была проведена дополнительная стратификация по степени РЛПК.

Первоначально мы оценили влияние ранее проведенной ПХТ на развитие более тяжелых РЛПК в общей группе пациенток. Статистически значимой разницы в частоте развития РЛПК в группах женщин, получавших и не получавших ХТ, выявлено не было (33,3 против 35,4 % соответственно, $p = 0,48$).

В дальнейшем был выполнен анализ по оценке прогностической значимости основных гематологических показателей. Показатели в общей выборке пациенток находились в пределах референсных значений, со статистически значимой разницей по группам пациенток, получавших и не получавших предшествующую ПХТ, между значениями показателей лейкоцитов ($p = 0,012$; группа с ПХТ 5,000 [4,668; 5,333] против группы без ПХТ 5,628 [5,263; 5,992]), лимфоцитов ($p = 0,0012$; группа с ПХТ 1,464 [1,346; 1,583] против группы без ПХТ 1,770 [1,628; 1,913]) и нейтрофилов ($p = 0,033$; группа ПХТ 2,791 [2,555; 3,027] против группы без ПХТ 3,172 [2,910; 3,433]). Статистически значимой разницы в частоте развития и степени тяжести РЛПК

в зависимости от данных показателей выявлено не было (рис. 1).

Для определения прогностической значимости индексов системно-воспалительных процессов оценили их распределения в исследуемых группах. Было выявлено, что в подгруппе пациенток, получивших ПХТ, и у которых впоследствии было зафиксировано развитие РЛПК II–III степени после АДЛТ, уровень SIRI был статистически значимо выше, чем у пациенток с РЛПК I степени ($p = 0,048$; I степень — 1,069 [0,9199; 1,218] против II–III — 1,395 [1,024; 1,767]). Индексы AISI ($p > 0,05$; I степень — 262,3 [219,7; 305,0] против II–III — 354,2, [238,2; 470,2]) и SII ($p > 0,05$; I — 473,9 [410,5; 537,2] против II–III — 561,1 [434,2; 688,1]) не продемонстрировали превосходной дискриминативной способности по сравнению с SIRI. Аналогичная, но статистически незначимая разница была зарегистрирована для индексов SII и AISI (рис. 2).

Для определения пороговых значений исследуемых индексов и выявления их прогностической значимости в ходе исследования был проведен анализ распределения показателей у пациенток с I и II–III степенью РЛПК, получавших ПХТ, с последовательной оценкой квартильных интервалов. Наиболее устойчивым пороговым значением для SIRI в группе пациенток,

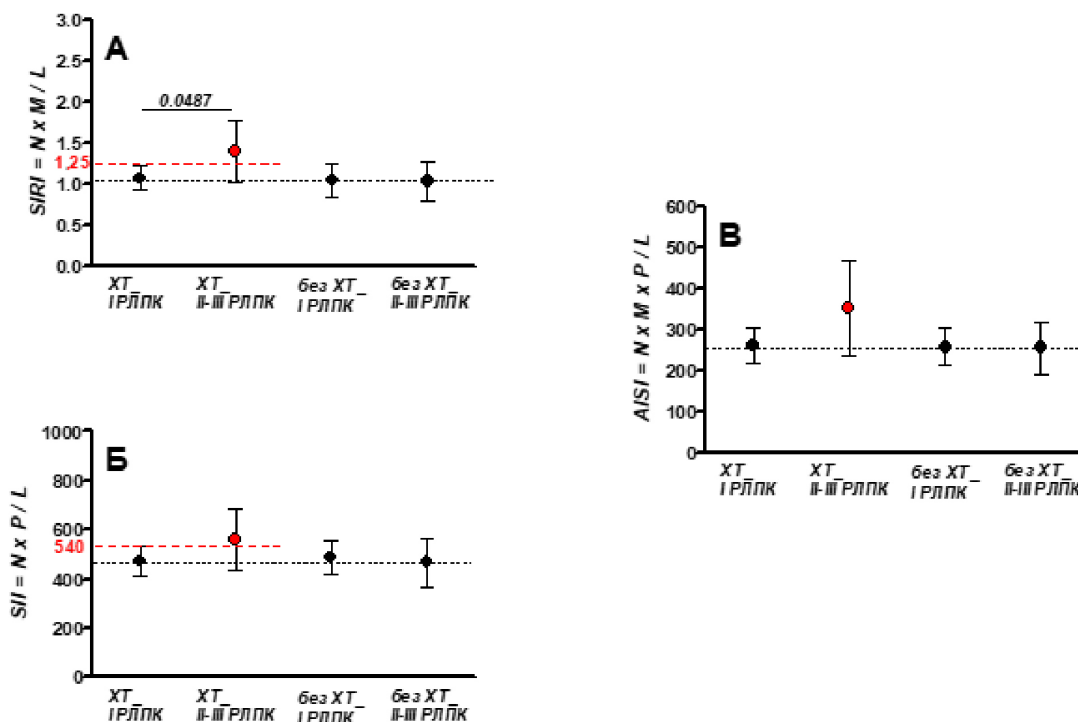


Рис. 2. Интегральные воспалительные индексы SIRI (А), SII (Б) и AISI (В) у пациенток с I и II–III степенью РЛПК после ПХТ. Представлены средние значения и 95 %-ные доверительные интервалы: SIRI — 1,40 [1,02; 1,77] против 1,07 [0,92; 1,22], $p = 0,05$
 Fig. 2. Systemic inflammatory indices (SIRI (A), SII (B), and AISI (B) in patients with grade I and grade II–III radiation-induced skin injuries following CT. Data are presented as mean with 95 % confidence intervals: SIRI: 1.40 [1.02; 1.77] vs. 1.07 [0.92; 1.22], $p = 0.05$

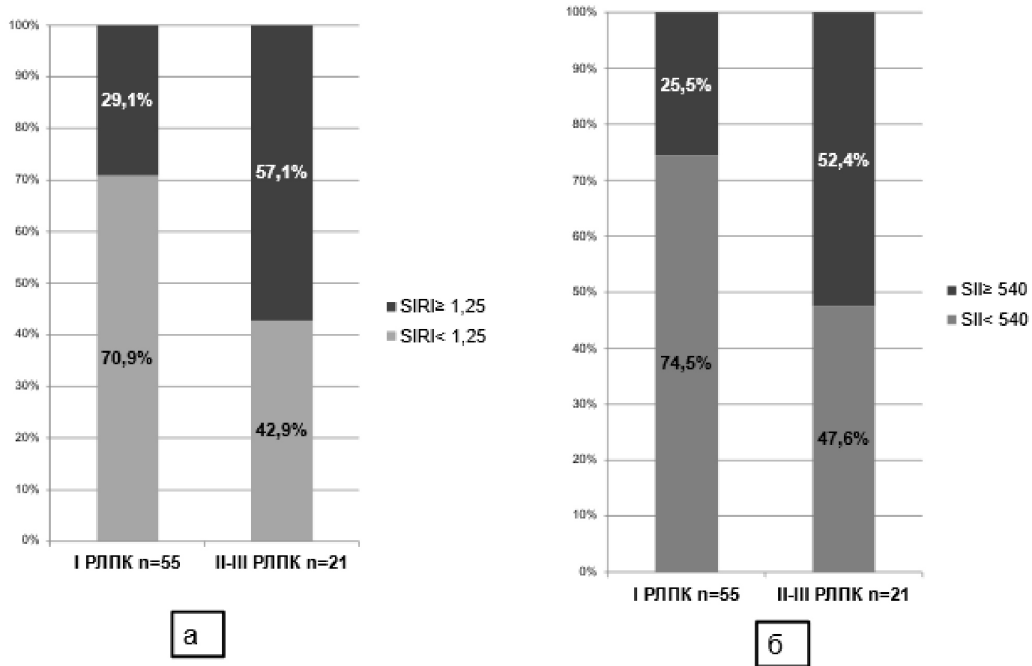


Рис. 3. Процентное распределение пациенток с РМЖ, получавших предшествующую ПХТ, по группам с I и II-III степенью РЛПК в зависимости от пороговых значений SIRI (а) и SII (б) до начала АДЛТ

Fig. 3. Percentage distribution of BC patients who received chemotherapy, stratified by the grade of radiation-induced skin reaction (grade I vs. grades II-III), according to predefined pre-radiotherapy threshold values for (a) SIRI and (б) SII

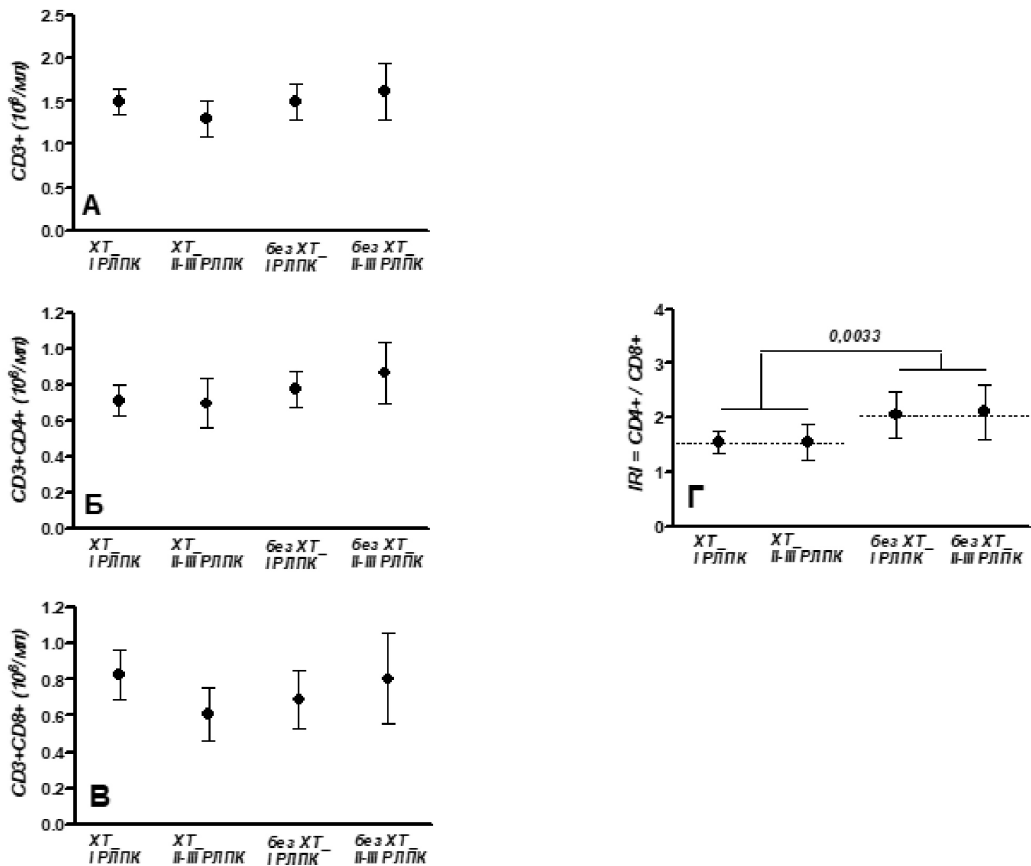


Рис. 4. Субпопуляции Т-клеток (CD3+ (А), CD3+/CD4+ (Б), CD3+/CD8+ (В)) и иммунорегуляторный индекс (Г) у пациенток с РМЖ до начала АДЛТ в зависимости от наличия предшествующей ПХТ и степени РЛПК. Представлены средние значения и 95 %-ные доверительные интервалы: иммунорегуляторный индекс — 1,55 [1,38; 1,73] против 2,07 [1,76; 2,39], $p = 0,003$

Fig. 4. T-cell subpopulations (CD3+ (A), CD3+/CD4+ (Б), CD3+/CD8+ (В)) and the immune regulatory index (Г) in BC patients prior to the start of adjuvant RT, depending on prior CT and the severity of radiation-induced skin reactions. Mean values and 95 % confidence intervals are presented: immune regulatory index — 1.55 [1.38; 1.73] vs. 2.07 [1.76; 2.39], $p = 0.003$

получивших ХТ и имевших РЛПК II–III степени после АДЛТ, был определен уровень $\geq 1,25$, с отношением шансов (OR = 3,25 [1,147; 9,213], $p^2 = 0,024$). Аналогичным образом повышенный уровень базового значения SII показал значимую прогностическую ценность в подгруппе с ПХТ. Оптимальным пороговым значением было определено значение 540 (OR = 3,221 [1,128; 9,201], $p^2 = 0,026$), порог в 561 также продемонстрировал аналогичную значимость (OR = 3,258 [1,118; 9,488]). Пороговые значения для данных индексов, имеющих прогностическую значимость, в общей группе пациенток и в группе без ХТ не выявлены. Для AISI не были выявлены значимые пороговые значения ни в одной из исследуемых групп (рис. 3).

На втором этапе исследования был проведен анализ состояния Т-клеточного иммунитета у пациенток с РМЖ до АДЛТ (рис. 4). Базовые показатели CD4+ и CD8+ Т-клеток в общей группе находились в пределах референсных значений, но с некоторой вариабельностью между группами у пациенток с ПХТ и без ПХТ. У пациенток после ПХТ отмечалась тенденция к более низким значениям CD4+ клеток при сопоставимых уровнях CD8+ клеток, однако статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

При расчете ИРИ было подтверждено, что в группе пациенток с исходно проведенной ПХТ в крови преобладали CD8+ клетки, что приводило к статистически значимому уменьшению ИРИ ($p = 0,0033$; 1,553 [1,376; 1,730] против 2,074 [1,761; 2,388]). Однако влияние ИРИ на развитие РЛПК внутри групп (с ПХТ и без ПХТ) не было подтверждено ($p > 0,05$).

Обсуждение

Несмотря на относительно хорошую переносимость АДЛТ при локализованном РМЖ, особенно в режиме гипофракционирования, РЛПК регистрируются практически у всех пациенток. Развитие тяжелых лучевых повреждений кожи может не только привести к ухудшению качества жизни, но и потребовать временной приостановки или коррекции режима ЛТ, что, в свою очередь, нарушает последовательность и интенсивность онкологического лечения [3, 4]. Это, безусловно, определяет актуальность исследований для поиска маркеров индивидуальной радиочувствительности.

В то же время, несмотря на снижение частоты выраженности ранних лучевых кожных реакций при современных режимах гипофракционирования, РЛПК остаются наиболее частым проявлением ранней токсичности лучевой терапии при РМЖ. Даже реакции I–II степени

могут сопровождаться выраженным дискомфортом, требовать проведения местной терапии и более тщательного наблюдения. В этой связи практическая значимость настоящего исследования заключалась в возможности стратификации риска развития более выраженных кожных реакций на основании доступных лабораторных показателей до начала лечения, что может быть использовано для индивидуализации профилактических и наблюдательных мероприятий у пациенток группы риска.

Проведенное исследование является одноцентровым и направлено на выявление прогностических факторов развития РЛПК после АДЛТ. В исследовании приняли участие 168 пациенток с местнораспространенным РМЖ. Полученные результаты демонстрируют, что исходное состояние иммунной системы, отражаемое как воспалительно-миелоидным профилем периферической крови, так и параметрами Т-клеточного звена, играет важную роль в формировании индивидуальной радиочувствительности кожи к лучевой терапии у пациенток при местнораспространенном раке молочной железы.

Наиболее значимые различия в частоте развития более тяжелых РЛПК были выявлены между пациентками, стратифицированными по наличию предшествующей ПХТ. В ходе нашего исследования определено, что пациентки, прошедшие ПХТ до ЛТ и у которых были зарегистрированы более тяжелые РЛПК, имели более выраженный нейтрофильно-моноцитарный сдвиг в начале ЛТ, характеризовавшийся повышением системно-воспалительных индексов — SIRI, SII и AISI, что, возможно, свидетельствует о преобладании провоспалительного фона в организме. Для оценки прогностической значимости данных показателей были определены их наиболее устойчивые пороговые значения: при исходных значениях $SIRI \geq 1,25$ и $SII \geq 540$ риск развития более тяжелых РЛПК после АДЛТ у пациенток, получивших ХТ, возрастал более чем в три раза по сравнению с пациентками без ПХТ (OR = 3,25 [1,147; 9,213] и OR = 3,221 [1,128; 9,201] соответственно).

Повышение интегральных воспалительных индексов отражает не изолированную активацию клеток миелоидного профиля, а комплексные изменения иммунного гомеостаза, в том числе вовлечение лимфоцитарного звена [17, 18]. Лимфоциты, являясь связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом, определяют направленность и длительность воспалительного ответа. В этой связи особое значение приобретает анализ Т-клеточных субпопуляций, поскольку именно Т-лимфоциты выступают одними из основных модуляторов радиационно-индуцированного

воспаления, регулируя баланс между тканевым повреждением и репарацией [19–21]. Поэтому в данной работе мы предположили, что базовые показатели Т-лимфоцитов могут выступать предикторами развития более тяжелых кожных реакций. Однако при оценке состояния Т-клеточного звена до начала ЛТ не было выявлено статистически значимой связи ни между исходным количеством циркулирующих Т-клеток у пациенток, получавших и не получавших ПХТ, ни между параметрами отдельных Т-клеточных субпопуляций и риском развития более тяжелых РЛПК. При этом при расчете иммунорегуляторного индекса (ИРИ) было обнаружено, что у пациенток с наличием предшествующей ПХТ в крови преобладают Т-цитотоксические клетки, что статистически значимо уменьшало ИРИ ($p = 0,0033$; 1,553 [1,376; 1,730] против 2,074 [1,761; 2,388]).

Полученные данные в ходе исследования демонстрируют более высокую чувствительность интегральных показателей при расчете и позволяют предположить, что у пациенток после ПХТ формируется иммунофенотип частичного адаптивного иммунного истощения, характеризующийся истощением Т-хелперов, на фоне относительного преобладания цитотоксических Т-лимфоцитов. Учитывая, что CD4+ клетки, включая Т-регуляторные клетки, играют ведущую роль в ограничении локальной воспалительной реакции, репарации эпидермиса и регуляции активности миелоидных клеток, их дефицит может способствовать развитию неконтролируемого воспалительного ответа в коже на факт воздействия ИИ [19, 20]. В то же время CD8+ клетки под воздействием ИИ способны усиливать повреждение эпидермальных клеток через механизмы цитотоксичности и секрецию IFN- γ [21]. Таким образом, преобладание Т-цитотоксических клеток над Т-хелперами у пациенток с локализованным РМЖ после ПХТ может формировать условия для более интенсивной и менее регулируемой локальной воспалительной реакции кожи.

Данные согласуются с ранее нами опубликованными результатами, полученными на когорте пациенток, получавших ЛТ в режиме классического фракционирования [22], а также с результатами работ D. Schae и W.H. McBride [9], в которых подчеркивается, что баланс между Т-хелперами и цитотоксическими клетками является важным фактором, который определяет степень радиационного повреждения здоровых тканей. В своей работе авторы рассматривают острые и хронические лучевые повреждения как иммуновоспалительное состояние в тканях, которое развивается за счет активации аутоиммунных процессов после облучения.

Таким образом, у пациенток при наличии предшествующей ПХТ определяется нарушение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов из-за цитотоксического воздействия, что, вероятно, способствует снижению их регуляторного потенциала. Это находит подтверждение в ранее опубликованных данных, что CD4+клетки более чувствительны к ХТ воздействию, чем цитотоксические [23–25]. Такой исходный иммунологический фон может являться одним из ключевых факторов, объясняющих более выраженный воспалительный ответ на облучение нормальных тканей и, как следствие, более тяжелые проявления РЛПК у пациенток с локализованным РМЖ.

К ограничениям настоящего исследования, которые следует учитывать при интерпретации полученных результатов, относится отсутствие коррекции на множественные сравнения. Кроме того, многофакторный анализ не выполнялся, что может в определенной степени влиять на оценку вклада отдельных показателей.

Заключение

Полученные результаты демонстрируют, что исходное состояние иммунной системы, отражаемое как показателями системного воспаления, так и параметрами Т-клеточного звена (CD4+, CD8+, ИРИ), связано с выраженностью ранних лучевых повреждений кожи у пациенток с РМЖ при проведении адъювантной лучевой терапии.

Несмотря на отсутствие различий в общей частоте РЛПК между пациентками, получавшими и не получавшими ПХТ (33,3 и 35,4 %; $p = 0,48$), в группе после ПХТ выявлены различия гематологических показателей, включая снижение уровня лимфоцитов (1,464 [1,346–1,583] против 1,770 [1,628–1,913]; $p = 0,0012$) и нейтрофилов (2,791 [2,555–3,027] против 3,172 [2,910–3,433]; $p = 0,033$).

У пациенток, получавших ПХТ и развивших РЛПК II–III степени, выявлено статистически значимое повышение индекса системного воспаления SIRI по сравнению с пациентками с РЛПК I степени (1,395 [1,024–1,767] против 1,069 [0,920–1,218]; $p = 0,048$). Пороговые значения $SIRI \geq 1,25$ и $SII \geq 540$ ассоциировались с более чем трехкратным увеличением риска развития более тяжелых кожных реакций.

Анализ Т-клеточного звена показал снижение иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) у пациенток после ПХТ за счет относительного преобладания CD8+ Т-лимфоцитов при отсутствии прогностической значимости абсолютных значений CD4+ и CD8+ клеток.

Таким образом, совокупная оценка интегральных воспалительных индексов и показателей Т-клеточного звена до начала лучевой тера-

пии может рассматриваться как дополнительный подход к стратификации риска развития выраженных РЛПК. Полученные результаты носят наблюдательный характер и требуют дальнейшего подтверждения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2035 года».

Funding

This study was conducted as part of the federal targeted program “Ensuring Nuclear and Radiation Safety for 2016–2020 and for the Period up to 2035.”

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Одобрено этическим комитетом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России № 42 от 11.08.2020. От всех пациенток получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию медицинской информации.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013). The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of the A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency (Protocol No. 42, dated August 11, 2020). Written informed consent for participation in the study and for the publication of medical data was obtained from all patients.

Участие авторов

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

Authors' Contributions

All authors have read and approved the final version of the manuscript prior to submission. They agree to be accountable for all aspects of the work, ensuring proper investigation and resolution of any questions related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3): 229-263.-DOI: 10.3322/caac.21834.
2. Allali S., Kirova Y. Radiodermatitis and fibrosis in the context of breast radiation therapy: A critical review. *Cancers (Basel).* 2021; 13(23): 5928.-DOI: 10.3390/cancers13235928.
3. Wang S.L., Fang H., Song Y.W., et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(3): 352-360.-DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30813-1.
4. Xie Y., Hu T., Chen R., et al. Predicting acute radiation dermatitis in breast cancer: a prospective cohort study. *BMC Cancer.* 2023; 12; 23(1): 537.-DOI: 10.1186/s12885-023-10821-6.
5. Chen F., Ma L., Wang Q., et al. Chemotherapy is a risk factor of lymphopenia before adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Rep (Hoboken).* 2022; 5(7): e1525.-DOI: 10.1002/cnr.2.1525.
6. Storozynsky Q., Hitt M.M. The impact of radiation-induced DNA damage on cGAS-STING-mediated immune responses to cancer. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(22): 8877.-DOI: 10.3390/ijms21228877.
7. Lorimore S.A., Coates P.J., Scobie G.E., et al. Inflammatory-type responses after exposure to ionizing radiation in vivo: A mechanism for radiation-induced bystander effects? *Oncogene.* 2001; 20(48): 7085-95.-DOI: 10.1038/sj.onc.1204903.
8. Wei W., Ren Y., Lan J., et al. Ionizing radiation: molecular mechanisms, biological effects, and therapeutic targets. *Mol Biomed.* 2026; 7(3): 58.-DOI: 10.1186/s43556-025-00358-4.
9. Schae D., Xie M.W., Ratikan J.A., McBride W.H. Regulatory T cells in radiotherapeutic responses. *Frontiers in oncology.* 2012; 2: 90.-DOI: 10.3389/fonc.2012.00090.
10. Talbot C.J., Veldwijk M.R., Azria D., et al. Multi-centre technical evaluation of the radiation-induced lymphocyte apoptosis assay as a predictive test for radiotherapy toxicity. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2019; 18: 1-8.-DOI: 10.1016/j.ctro.2019.06.001.
11. Pricop M., Ancusa O., Talpos S., et al. The predictive value of systemic immune-inflammation index and symptom severity score for sepsis and systemic inflammatory response syndrome in odontogenic infections. *J Pers Med.* 2022; 12(12): 2026.-DOI: 10.3390/jpm12122026.
12. Lin J., Lin J., Liu L., et al. A novel nomogram based on inflammation biomarkers for predicting radiation cystitis in patients with local advanced cervical cancer. *Cancer Med.* 2024; 13(10): e7245.-DOI: 10.1002/cam4.7245.
13. Chen F., Gong X., Zhang K., et al. Nomogram predicting grade ≥ 2 acute radiation enteritis in patients with cervical cancer receiving concurrent chemoradiotherapy. *Am J Clin Oncol.* 2024; 47(7): 317-324.-DOI: 10.1097/COC.0000000000001096.
14. Tang X., Li Y., Tian X., et al. Predicting severe acute radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer receiving postoperative radiotherapy: Development and internal validation of a nomogram based on the clinical and dose-volume histogram parameters. *Radiother Oncol.* 2019; 132: 197-203.-DOI: 10.1016/j.radonc.2018.10.016.
15. Ozsahin M., Crompton N.E., Gourgou S., et al. CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis can predict radiation-induced late toxicity: a prospective study in 399 patients. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(20): 7426-7433.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2634.
16. Veldwijk M.R., Seibold P., Botma A., et al. Association of CD4⁺ radiation-induced lymphocyte apoptosis with fibrosis and telangiectasia after radiotherapy in 272 breast cancer patients with >10-year follow-up. *Clin Cancer Res.* 2019; 25(2): 562-572.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0777.
17. Islam M.M., Satici M.O., Eroglu S.E. Unraveling the clinical significance and prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, systemic inflammation response index, and delta neutrophil index: An extensive literature review. *Turk J Emerg Med.* 2024; 24(1): 8-19.-DOI: 10.4103/tjem.tjem_198_23.

18. Qian, Y., Tao, J., Li, X., et al. Peripheral inflammation/immune indicators of chemosensitivity and prognosis in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Oncotargets Ther.* 2018; 11: 1423-1432.-DOI: 10.2147/OTT.S148496.
19. Nayer B., Tan J.L., Alshoubaki, Y.K., et al. Local administration of regulatory T cells promotes tissue healing. *Nat Commun.* 2024; 15: 7863.-DOI: 10.1038/s41467-024-51353-2.
20. Raheem A., Khan I., Ahmad I., et al. The emerging role of tissue regulatory T cells in tissue repair and regeneration. *Front Immunol.* 2025; 16: 1640113.-DOI: 10.3389/fimmu.2025.1640113.
21. Chen J., Cao Y., Markelc B., et al. Type I IFN protects cancer cells from CD8+ T cell-mediated cytotoxicity after radiation. *J Clin Invest.* 2019; 129(10): 4224-4238.-DOI: 10.1172/JCI127458.
22. Kobzeva I., Astrelina T., Suchkova Y., et al. Effect of radiation therapy on composition of lymphocyte populations in patients with primary breast cancer. *J Pers Med.* 2023; 13(9): 1399.-DOI: 10.3390/jpm13091399.
23. Verma R., Foster R.E., Horgan K., et al. Lymphocyte depletion and repopulation after chemotherapy for primary breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2016; 18(1): 10.-DOI: 10.1186/s13058-015-0669-x.
24. Baram T., Erlichman N., Dadiani M., et al. Chemotherapy shifts the balance in favor of CD8+ TNFR2+ TILs in triple-negative breast tumors. *Cells.* 2021; 10(6): 1429.-DOI: 10.3390/cells10061429.
25. Zhang H., Li Y., Liu Y.W., et al. Predictive value of lymphocyte subsets and lymphocyte-to-monocyte ratio in assessing the efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer. *Sci Rep.* 2024; 14(1): 12799.-DOI: 10.1038/s41598-024-61632-z.

Поступила в редакцию / Received / 12.02.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 27.05.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Ирина Владимировна Кобзева / Irina V. Kobzeva / ORCID ID: 0000-0002-1499-8954; eLibrary SPIN: 6651-6128; AuthorID: 344864.

Татьяна Федоровна Маливанова / Tatyana F. Malivanova / ORCID ID: 0000-0001-9699-2603; eLibrary SPIN: 8977-6508.

Юлия Борисовна Сучкова / Yulia B. Suchkova / ORCID ID: 0000-0001-9651-1937; eLibrary SPIN: 7187-8520; AuthorID: 542368.

Анастасия Игоревна Головкова / Anastasia I. Golovkova / ORCID ID: 0009-0003-1553-1162.

Екатерина Сергеевна Любаева / Ekaterina S. Lyubaeva / ORCID ID: 0000-0003-2033-8618; eLibrary SPIN: 9125-7114; AuthorID: 1168318.

Дарья Юрьевна Усупжанова / Daria Yu. Usupzhanova / ORCID ID: 0000-0002-3894-7182; eLibrary SPIN: 9104-6725; AuthorID: 998601.

Виталий Андреевич Брунчуков / Vitaliy A. Brunchukov / ORCID ID: 0000-0002-5744-5524; eLibrary SPIN: 2464-2609; AuthorID: 999246.

Марина Юрьевна Сухова / Marina Yu. Sukhova / ORCID ID: 0000-0001-6905-8890; eLibrary SPIN: 5441-7265; AuthorID: 924707.

Татьяна Алексеевна Астрелина / Tatiana A. Astrelina / ORCID ID: 0000-0003-3629-0372; eLibrary SPIN: 3415-8023; AuthorID: 751902.

Юрий Дмитриевич Удалов / Yury D. Udalov / ORCID ID: 0000-0002-9739-8478; eLibrary SPIN: 7016-7538; AuthorID: 912296.

