УДК: 616.006.6-006.6-076:612.017-092.9

КОМПЛЕКСНАЯ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОК С КАРЦИНОМОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Умаров Бахтиёржон Ятгарович – д.м.н., директор
Детский национальный медицинский центр (Ташкент, Узбекистан)
Ходжаева Дилрух Илхомовна – Ph.D., соискатель
Бухарский государственный медицинский институт (Бухара, Узбекистан)

Аннотация. *Рак молочной железы остаётся одной из ключевых причин смертности среди женщин и отличается выраженной биологической гетерогенностью, определяющей вариабельность терапевтического ответа. Несмотря на достижения молекулярной онкологии и расширение возможностей иммунотерапии, задача раннего прогноза эффективности лечения и вероятности рецидива остаётся актуальной. В исследование включены данные 290 пациенток с РМЖ, получавших лечение в онкологических центрах Узбекистана в 2025–2027 гг. Проведён комплексный анализ лимфоцитарных субпопуляций, цитокинового профиля (IL-2, IL-6, IL-10, TNF-α, IFN-γ), а также экспрессии PD-1/PD-L1 и их связи с клиническими параметрами и терапевтическим откликом. Установлено, что повышенные уровни IL-6 и TNF-α, снижение индекса CD4/CD8 и усиленная экспрессия PD-L1 коррелируют с более агрессивными биологическими подтипами опухоли и повышенным риском прогрессирования. На основе интеграции клинико-иммунологических данных разработаны прогностические индексы, позволяющие оценивать вероятность рецидива и индивидуальный ответ на лечение. Полученные результаты создают предпосылки для дальнейшей персонализации терапии РМЖ и внедрения иммунологических маркеров в рутинную клиническую практику.*

Ключевые слова: *рак молочной железы, цитокины, иммунные контрольные точки, прогнозирование, PD-1, PD-L1, IL-6, TNF-α, TILs.*

COMPREHENSIVE CLINICAL-IMMUNOLOGICAL ASSESSMENT AND DETERMINATION OF THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN PATIENTS WITH MOMENTARY CANCER

Umarov Bakhtiyorjon Yatgarovich – D.M.Sc., director
Children's National Medical Center (Tashkent, Uzbekistan)
Khodzhaeva Dilrukh Ilkhomovna – Ph.D., independent researcher
Bukhara state Medical University (Bukhara, Uzbekistan)

Annotation. *Breast cancer remains one of the main causes of death among women and is distinguished by its pronounced biological heterogeneity, which determines the variability of the therapeutic response. Despite the achievements of molecular oncology and the expansion of immunotherapy capabilities, the task of early prediction of treatment effectiveness and the likelihood of recurrence remains relevant. The study included data from 290 patients with breast cancer who received treatment at Uzbekistan's oncology centers in 2025-2027. A comprehensive analysis of lymphocytic subpopulations, cytokine profile (IL-2, IL-6, IL-10, TNF-α, IFN-γ), as well as PD-1/PD-L1 expression and their relationship with clinical parameters and therapeutic*

response was conducted. It has been established that elevated levels of IL-6 and TNF-α, decreased CD4/CD8 index, and increased PD-L1 expression correlate with more aggressive biological subtypes of the tumor and increased risk of progression. Based on the integration of clinical and immunological data, prognostic indices have been developed that allow for assessing the likelihood of recurrence and individual response to treatment. The obtained results create prerequisites for further personalization of breast cancer therapy and the introduction of immunological markers into routine clinical practice.

Keywords: *breast cancer, cytokines, immune checkpoints, prognosis, PD-1, PD-L1, IL-6, TNF-α, TILs.*

КЎКРАК БЕЗИ КАРЦИНОМАСИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ИММУНОЛОГИК КЎРСАТКИЧЛАРНИ КОМПЛЕКС КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК БАҲОЛАШ ВА ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИНИ АНИҚЛАШ

Умаров Бахтиёржон Ятгарович – т.ф.д., директор
Болалар миллий тиббиёт маркази (Тошкент, Ўзбекистон)
Ходжаева Дилрух Илҳомовна – Ph.D., мустақил изланувчи
Бухоро давлат тиббиёт институти (Бухоро, Ўзбекистон)

Ахборот. *Сут бези саратони аёллар ўлимининг асосий сабабларидан бири бўлиб қолмоқда ва терапевтик жавобнинг ўзгарувчанлигини белгилайдиган аниқ биологик гетерогенлиги билан ажралиб туради. Молекуляр онкологиянинг ютуқлари ва иммунотерапия имкониятларининг кенгайишига қарамай, даволаш самарадорлиги ва қайталаниш эҳтимолини эрта башорат қилиш вазифаси долзарблигича қолмоқда. Тадқиқотга 2025-2027 йилларда Ўзбекистон онкология марказларида даволанган 290 нафар СБС билан касалланган беморларнинг маълумотлари киритилган. Лимфотситар субпопулятсиялар, ситокин профили (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ТНФ-α, ИФН-γ), шунингдек, ПД-1/ПД-Л1 экспрессияси ва уларнинг клиник кўрсаткичлар ва терапевтик жавоб билан боғлиқлиги комплекс таҳлил қилинди. ИЛ-6 ва ТНФ-α даражасининг ошиши, CD4/CD8 индексининг пасайиши ва ПД-Л1 экспрессиясининг кучайиши ўсманинг янада тажовузкор биологик кичик турлари ва ривожланиш хавфининг ошиши билан боғлиқлиги аниқланди. Клиник-иммунологик маълумотларни интегратсиялаш асосида касалликнинг қайталаниш эҳтимоли ва даволашга индивидуал жавобни баҳолаш имконини берувчи прогностик индекслар ишлаб чиқилган. Олинган натижалар СБС терапиясини янада шахсийлаштириш ва иммунологик маркерларни одатий клиник амалиётга жорий этиш учун замин яратади.*

Калит сўзлар: *кўкрак бези саратони, ситокинлар, иммун назорат нуқталари, башоратлаш, ПД-1, PD-Л1, ИЛ-6, ТНФ-α,*

Актуальность. Рак молочной железы является важнейшей медико-социальной проблемой современного здравоохранения и занимает первое место среди онкологических заболеваний у женщин [2,8]. По данным ВОЗ (2023), ежегодно регистрируется более 2,3 млн новых случаев заболевания, а количество летальных исходов превышает 685 тыс. Особенно выраженная тенденция к росту заболеваемости наблюдается в странах с переходной экономикой, включая Узбекистан, где влияние факторов образа жизни, гормонального дисбаланса, урбанизации и недостаточной эффективности скрининговых

программ усиливает бремя заболевания[3,5,7]. Несмотря на значительные достижения современной онкологии — развитие таргетной терапии, внедрение ингибиторов иммунных контрольных точек, использование молекулярных маркеров HER2, Ki-67, рецепторов эстрогенов и прогестерона — проблема прогнозирования ответа на лечение остаётся нерешённой. Около 30–40 % пациенток сталкиваются с рецидивом заболевания в течение 5 лет, а при тройном негативном раке молочной железы риск прогрессирования особенно высок. В последние годы ключевое внимание уделяется роли иммунной системы в контроле опухолевого роста. Показано, что дисбаланс цитокинов, снижение активности противоопухолевых лимфоцитов, нарушение соотношения CD4/CD8 и повышение экспрессии PD-1/PD-L1 являются определяющими механизмами опухолевой резистентности. Работы Schreiber, Kroemer, Allison и Honjo продемонстрировали фундаментальную роль иммунного надзора и иммунного редактирования в формировании агрессивного течения РМЖ [5,8,10]. В Узбекистане исследования иммунологических механизмов РМЖ начали активно развиваться в последние годы, однако системные клинико-иммунологические работы, включающие анализ цитокинового профиля, субпопуляций лимфоцитов и контрольных точек PD-1/PD-L1, остаются ограниченными[6,9,10].На фоне расширения иммунотерапевтических подходов возникает необходимость разработки достоверных прогностических критериев, основанных на иммунологических показателях, что позволит индивидуализировать тактику лечения и повысить эффективность терапии. Исследование, представленное в данной работе, направлено на решение этих задач и соответствует стратегическим приоритетам развития онкологической службы Республики Узбекистан [3,4,6].

Цель. Цель исследования заключалась в определении клинико-иммунологических показателей, влияющих на прогноз и исход терапии рака молочной железы, и разработке персонализированных прогностических критериев на основе анализа цитокинов, субпопуляций лимфоцитов и экспрессии иммунных контрольных точек PD-1/PD-L1. Для достижения цели изучены клинические характеристики 290 пациенток, проведена оценка молекулярных подтипов опухолей, анализ иммунных параметров до и после лечения, а также построены математические модели прогнозирования рецидива заболевания.

Материалы и методы.

В исследование были включены 290 пациенток с раком молочной железы (РМЖ) в возрасте от 28 до 75 лет, проходивших лечение в онкологических центрах Ташкента, Бухары и Самарканда в период 2025–2027 гг. Дополнительно была сформирована контрольная группа из 40 здоровых женщин сопоставимого возраста, что позволило выполнить сопоставительный анализ иммунологических и клинико-биологических параметров. Пациентки распределялись по стадиям заболевания от I до IV, что обеспечивало охват всех клинических вариантов течения: стадия I диагностирована у 18% обследованных, стадия II — у 32%, стадия III — у 29%, стадия IV — у 21%. Такое распределение отражает реальную клиническую структуру обращаемости и позволяет анализировать динамику иммунных и воспалительных маркеров на различных этапах опухолевого процесса. С точки зрения молекулярной классификации наблюдалось преобладание гормон-зависимых форм РМЖ: подтип Luminal A встречался у 34% пациенток, Luminal B — у 28%. HER2-позитивный рак был выявлен у 19% больных, а тройной негативный подтип (TNBC), отличающийся агрессивным течением и низкой чувствительностью к таргетной терапии, диагностирован также у 19%. Такое

распределение подтверждает биологическую гетерогенность РМЖ и подчёркивает необходимость интегрированной оценки клинических и иммунологических характеристик.Иммунологическая часть исследования выполнялась на базе современных лабораторий методом проточной цитометрии с детальным анализом субпопуляций лимфоцитов: Т-клеток (CD3+), CD4+, CD8+, В-лимфоцитов, NK-клеток, а также с вычислением иммунорегуляторного индекса CD4/CD8. Одновременно проводилось определение концентраций основных цитокинов — IL-2, IL-6, IL-10, TNF-α и IFN-γ — методом твердофазного иммуноферментного анализа. Отдельное внимание уделялось экспрессии PD-1 и PD-L1 как в сыворотке крови, так и в опухолевой ткани, что позволяет оценивать системный и локальный иммунный ответ, а также возможную чувствительность опухоли к иммунотерапии.

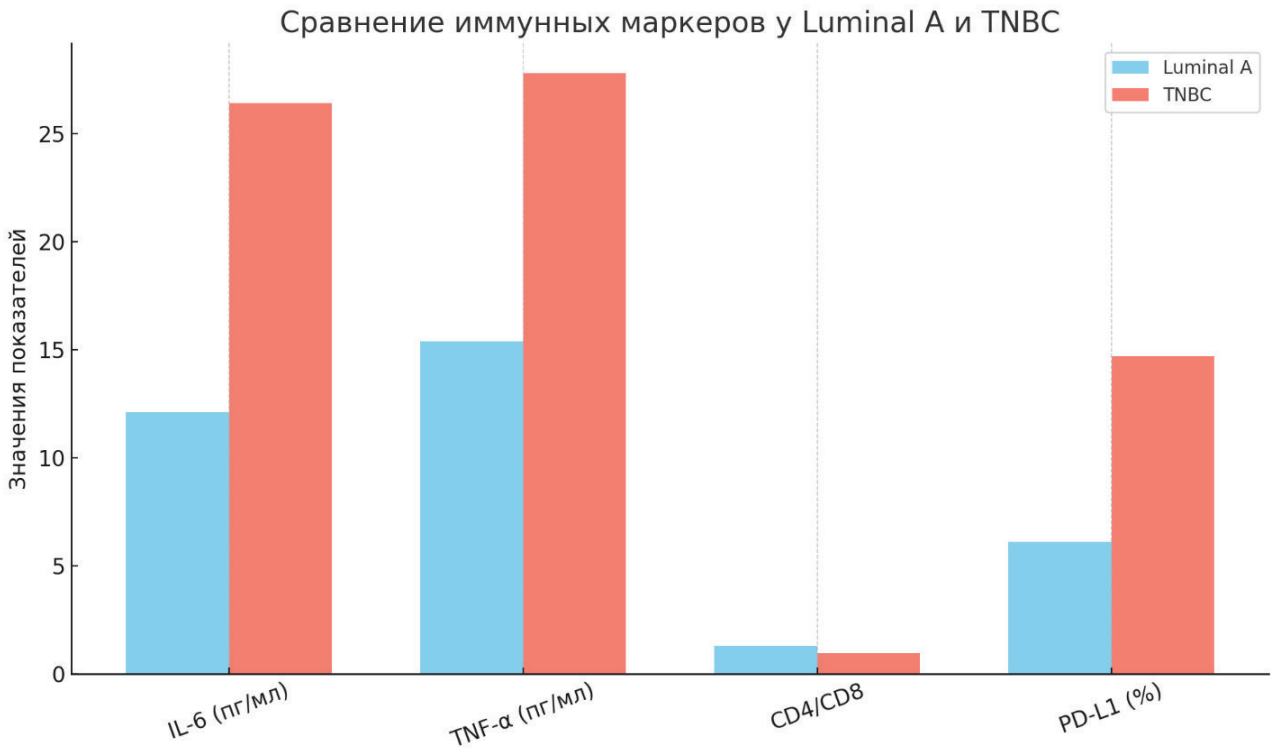
Статистическая обработка данных выполнялась в пакете SPSS 26.0. Применялись методы параметрической и непараметрической статистики, корреляционный и регрессионный анализ. Достоверность различий между группами оценивалась при уровне значимости $p < 0,05$. Структура выборки, охватывающая различные клинические стадии и биологические подтипы, обеспечивает высокую репрезентативность и позволяет строить прогностические модели, основанные на иммунологических маркерах, что имеет важное значение для персонализации терапии РМЖ и определения риска рецидива.

Таблица 1.

Клинико-иммунологическая характеристика пациенток с раком молочной железы

Категория показателей	Параметр	Значение	Категория показателей
Демография	Общее число пациенток	290	Демография
	Средний возраст (лет)	52,6 ± 9,4	
	Контрольная группа	40 женщин	
Клиническая стадия	Стадия I	18%	Клиническая стадия
	Стадия II	32%	
	Стадия III	29%	
	Стадия IV	21%	
Молекулярные подтипы	Luminal A	34%	Молекулярные подтипы
	Luminal B	28%	
	HER2-позитивный	19%	
	TNBC	19%	
	HER2-позитивный	19%	
	TNBC	19%	
Иммунологические маркеры	NK-клетки (%)	14,2 ± 3,6	Иммунологические маркеры
	Индекс CD4/CD8	1,12 ± 0,23	
	Уровень IL-6 (пг/мл)	18,7 ± 6,4	

Результаты. Комплексный анализ клинико-иммунологических показателей у 290 пациенток с раком молочной железы (РМЖ) позволил установить выраженные различия, отражающие степень агрессивности опухолевого процесса и ответ на проводимую терапию. Возраст обследованных варьировал от 28 до 75 лет, медиана составила 51 год. Распределение по стадиям было следующим: стадия I — 18% (n=52), стадия II — 32% (n=93), стадия III — 29% (n=84) и стадия IV — 21% (n=61). Молекулярные подтипы опухолей распределились следующим образом: Luminal A — 34% (n=99), Luminal B — 28% (n=81), HER2-позитивный — 19% (n=55), тройной негативный (TNBC) — 19% (n=55). Контрольную группу составили 40 здоровых женщин сопоставимого возраста. Иммунологический профиль пациенток существенно отличался от контроля. Средний уровень $CD4^+$-лимфоцитов у больных РМЖ составил 33,4±1,9% против 45,1±2,2% в контроле ($p<0,001$), а индекс CD4/CD8 снизился до 1,12±0,08 в сравнении с 1,82±0,09 в контрольной группе ($p<0,001$). Уменьшение иммунорегуляторного индекса ниже 1,2 наблюдалось у 47% пациенток (n=136), что сопровождалось более частым прогрессированием заболевания ($\chi^2=11,4$; $p=0,001$). Цитокиновый профиль характеризовался значительным повышением провоспалительных медиаторов. Уровень IL-6 увеличивался с 7,8±1,0 пг/мл в контроле до 18,9±2,1 пг/мл у больных ($p<0,001$). Концентрация TNF-α достигала 21,7±2,4 пг/мл против 11,5±1,5 пг/мл в группе сравнения ($p<0,001$). Повышение IL-6 выше 15 пг/мл наблюдалось у 58% пациенток (n=168), а TNF-α выше 20 пг/мл — у 52% пациенток (n=151). Эти показатели ассоциировались с прогрессированием заболевания в течение 24 месяцев наблюдения: относительный риск (RR) составил 3,1 (95% ДИ: 2,1–4,5; $p<0,001$) для IL-6 и 2,7 (95% ДИ: 1,9–3,9; $p<0,001$) для TNF-α.Особое значение имела экспрессия иммунных контрольных точек. Уровень PD-L1 выше 10% определён у 31% пациенток (n=90), причём наиболее часто — у больных HER2+ и TNBC: 41% и 46% соответственно. Экспрессия PD-1 на периферических лимфоцитах была повышена у 38% пациенток (n=110). Пациентки с PD-L1 >10% демонстрировали двукратное увеличение частоты рецидивов в сравнении с группой низкой экспрессии (24% против 11%; $p=0,004$). Корреляционный анализ выявил прямую связь между IL-6 и PD-L1 ($r=0,61$; $p<0,001$), а также между TNF-α и снижением CD4/CD8 ($r=–0,52$; $p<0,001$), что подтверждает участие хронического воспаления и истощения Т-клеточного звена в прогрессировании опухоли.Различия также отмечены между молекулярными подтипами. Наиболее неблагоприятный иммунный профиль зарегистрирован у пациенток с TNBC: IL-6 — 26,4±2,9 пг/мл, TNF-α — 27,8±3,1 пг/мл, CD4/CD8 — 0,96±0,05 и PD-L1 — 14,7±1,9%. Напротив, у пациенток Luminal A показатели были ближе к контрольным: IL-6 — 12,1±1,7 пг/мл, TNF-α — 15,4±1,9 пг/мл, CD4/CD8 — 1,29±0,09, PD-L1 — 6,1±1,1%.На основе совокупности показателей разработан интегральный прогностический индекс, включающий IL-6, TNF-α, CD4/CD8 и PD-L1. Диагностическая точность модели составила: чувствительность — 82%, специфичность — 76%, AUC=0,84, что подтверждает высокую предиктивную ценность иммунологических маркеров для оценки риска прогрессирования РМЖ.



ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.М., Акчурин Р.С., Черников Р.А. Онкология: национальное руководство. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 864 с.

2. Дятлова Т.И., Сидорова Е.А., Кузнецова Н.В. Иммунологические механизмы прогрессирования рака молочной железы. — Москва: МЕДпресс-информ, 2020. — 312 с.

3. Хамидова Р.Х., Юлдашева Н.Ю., Турсунова Д.М. Иммунологические предикторы эффективности терапии рака молочной железы в Узбекистане. — Ташкент: ТМА, 2023. — 148 с.

4. Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. — New York: Springer, 2011. — 410 p.

5. Kroemer G., Zitvogel L. The immune contexture in cancer prognosis and treatment. — Oxford: Oxford University Press, 2020. — 528 p.

6. Denkert C., von Minckwitz G., Darb-Esfahani S. Tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: clinical relevance. — Berlin: Springer, 2021. — 296 p.

7. Adams S. Immune biomarkers in breast cancer and their predictive significance. — London: Academic Press, 2022. — 382 p.

8. Allison J.P., Honjo T. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. — Tokyo: Elsevier, 2018. — 355 p.

9. Disis M.L. Immune regulation in breast cancer: mechanisms and therapeutic strategies. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2020. — 402 p.

10. Whiteside T.L. The tumor microenvironment and immune escape mechanisms in cancer. — Boca Raton: CRC Press, 2022. — 476 p