New Day in Medicine
Новый День в Медицине
NDM

TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal









AVICENNA-MED.UZ

ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

10 (96) 2026

Сопредседатели редакционной коллегии:

Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ

Ред. коллегия:
М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
У.О. АБИДОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Д.Т. АШУРОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛОТОВА
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
И.Ю. МАМАТОВА
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Б.Б. ХАСАНОВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
Э.Б. ХАККУЛОВ
Г.С. ХОДЖИЕВА
Г.У. НУРОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н ГУСЕЙНОВА (Азарбайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV(Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE

Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал

УЧРЕДИТЕЛИ:

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)

Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)

А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)

Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)

Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)

У.К. КАЮМОВ (Тошкент)

Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)

А.А. НОСИРОВ (Ташкент)

А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)

Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)

Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

10 (96)

www.bsmi.uz
https://newdaymedicine.com
E: ndmuz@mail.ru
Тел: +99890 8061882

2026
Октябрь

Received: 20.09.2026, Accepted: 06.10.2026, Published: 10.10.2026

УДК 618.19-006.6-085:616.15-07:616.151.5

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОГРАММЫ, НЕЙТРОФИЛЬНО-ЛИМФОЦИТАРНОГО ОТНОШЕНИЯ, БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА, ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ II СТАДИИ

[1]Ходжаева Дилрух Илхомовна https://orcid.org/0009-0003-6553-3860
[2]Нарзиева Дилноза Фахриддиновна https://orcid.org/0009-0005-5414-6632

[1]Национальный детский медицинский центр, Узбекистан, г. Ташкент,
ул. Паркентская, 294, Тел: +998953410003 e-mail: info@bmtm.uz
[2]Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины,
Узбекистан, г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ ***Резюме***

Оценить динамику показателей гемограммы, нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (NLR), биохимических показателей и системы гемостаза, а также переносимость предоперационного комплексного лечения у больных раком молочной железы II стадии. В проспективное исследование включены 100 больных раком молочной железы II стадии (по 50 из г. Ташкента и Бухарской области; средний возраст 51,7 ± 1,1 года), получивших предоперационную полихимиотерапию (в среднем 5,6 ± 0,1 курса), у 33 — лучевую и у 77 — гормонотерапию. Лабораторные показатели определяли до лечения (T0), после 2-го (T1) и 4-го (T2) курсов и перед операцией (T3); токсичность оценивали по CTCAE v5.0. Результаты. К моменту операции гемоглобин снизился со 118,5 ± 0,8 до 108,0 ± 1,0 г/л, лейкоциты — с 6,58 ± 0,12 до 4,67 ± 0,18×10⁹/л, лимфоциты — с 1,84 ± 0,04 до 1,29 ± 0,04×10⁹/л (на 30 %; все p < 0,001); анемия (гемоглобин < 110 г/л) имелась у 63 больных, лимфопения < 1,0×10⁹/л — у 30 против 2 исходно. Вследствие опережающего снижения лимфоцитов NLR возросло с 2,43 ± 0,11 до 2,78 ± 0,14, доля больных с NLR ≥ 2,5 — с 36 до 52 %. Фибриноген увеличился с 3,51 ± 0,04 до 3,92 ± 0,06 г/л (выше 4,0 г/л — у 38 против 11 % больных), АЛТ — на 45,5 %, общий белок снизился на 4,5 %, фракция выброса левого желудочка — с 62,4 ± 0,4 до 60,5 ± 0,5 %. Нежелательные явления III–IV степени перенесли 32 больных, чаще всего нейтропению (18 %); нейропатия была связана с таксанами (11 из 34 против 2 из 66; p <0,001). Предоперационное лечение закономерно формирует к операции анемию, лимфопению, гиперфибриногенемию и рост NLR, не обусловленный опухолью; NLR как прогностический признак следует фиксировать до первого курса, а всем больным после химиотерапии показана периоперационная тромбопрофилактика.

Ключевые слова: рак молочной железы, неоадъювантная химиотерапия, гемограмма, нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, лимфопения, фибриноген, гемостаз, кардиотоксичность, токсичность, CTCAE.

II BOSQICH SUT BEZI SARATONI BILAN OG‘RIGAN BEMORLARDA OPERATSIYADAN OLDINGI KOMPLEKS DAVOLASH JARAYONIDA GEMOGRAMMA, NEYTROFIL-LIMFOTSITAR NISBAT, BIOKIMYOVIY KO‘RSATKICHLAR VA GEMOSTAZ TIZIMI DINAMIKASI HAMDA DAVOLASHGA BARDOSHLILIK

[1]Xodjayeva Dilrux Ilxomovna, [2]Narziyeva Dilnoza Faxriddinovna

[1]Bolalar milliy tibbiyot markazi, O’zbekiston, Toshkent sh, Parkent ko’chasi 294,
Tel: +998953410003 e-mail: info@bmtm.uz
[2]Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti, O‘zbekiston, Buxoro sh.
A. Navoiy kochasi 1 Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ ***Rezyume***

II bosqich sut bezi saratoni bilan og‘rigan bemorlarda operatsiyadan oldingi kompleks davolash jarayonida gemogramma, neytrofil-limfotsitar nisbat (NLR), biokimyoviy ko‘rsatkichlar va gemostaz tizimi dinamikasini hamda davolashga bardoshlilikni baholash. Prospektiv tadqiqotga II bosqich sut bezi saratoni bilan og‘rigan 100 nafar bemor kiritildi (Toshkent shahri va Buxoro viloyatidan 50 nafardan; o‘rtacha yoshi 51,7 ± 1,1 yosh). Barcha bemorlar operatsiyadan oldingi polixemoterapiya oldi (o‘rtacha 5,6 ± 0,1 kurs), 33 nafariga nur terapiyasi, 77 nafariga gormonoterapiya o‘tkazildi. Laborator ko‘rsatkichlar davolashdan oldin (T0), 2- (T1) va 4-kursdan (T2) keyin hamda operatsiya oldidan (T3) aniqlandi; toksiklik CTCAE v5.0 bo‘yicha baholandi. Natijalar. Operatsiya oldidan gemoglobin 118,5 ± 0,8 dan 108,0 ± 1,0 g/l gacha, leykotsitlar 6,58 ± 0,12 dan 4,67 ± 0,18×10⁹/l gacha, limfotsitlar 1,84 ± 0,04 dan 1,29 ± 0,04×10⁹/l gacha (30 % ga; barchasida p < 0,001) kamaydi; anemiya (gemoglobin < 110 g/l) 63 nafar bemorda, limfopeniya < 1,0×10⁹/l dastlabki 2 nafar o‘rniga 30 nafar bemorda qayd etildi. Limfotsitlarning tezroq kamayishi oqibatida NLR 2,43 ± 0,11 dan 2,78 ± 0,14 gacha oshdi, NLR ≥ 2,5 bo‘lgan bemorlar ulushi 36 % dan 52 % ga yetdi. Fibrinogen 3,51 ± 0,04 dan 3,92 ± 0,06 g/l gacha ko‘tarildi (4,0 g/l dan yuqori — 11 % o‘rniga 38 % bemorda), ALT 45,5 % ga oshdi, umumiy oqsil 4,5 % ga, chap qorincha otish fraksiyasi 62,4 ± 0,4 dan 60,5 ± 0,5 % gacha pasaydi. III–IV darajali nojo‘ya hodisalar 32 nafar bemorda kuzatildi, ko‘pincha neytropeniya (18 %); neyropatiya taksanlar bilan bog‘liq edi (taksan olgan 34 bemordan 11 nafarida, qolgan 66 bemordan 2 nafarida; p < 0,001). Operatsiyadan oldingi davolash operatsiya vaqtiga kelib qonuniy ravishda anemiya, limfopeniya, giperfibrinogenemiya va o‘sma bilan bog‘liq bo‘lmagan NLR oshishini yuzaga keltiradi; NLR prognostik belgi sifatida birinchi kursdan oldin qayd etilishi, kimyoterapiyadan so‘ng barcha bemorlarga perioperatsion trombprofilaktika o‘tkazilishi lozim.

Kalit so‘zlar: sut bezi saratoni, neoadyuvant kimyoterapiya, gemogramma, neytrofil-limfotsitar nisbat, limfopeniya, fibrinogen, gemostaz, kardiotoksiklik, toksiklik, CTCAE.

DYNAMICS OF HAEMOGRAM PARAMETERS, NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO, BIOCHEMICAL AND HAEMOSTATIC PARAMETERS AND TOLERABILITY OF PREOPERATIVE COMBINED TREATMENT IN PATIENTS WITH STAGE II BREAST CANCER

[1]Khodjaeva Dilrukh Ilkhomovna, [2]Narziyeva Dilnoza Faxriddinovna

[1]National Children's Medical Center, Uzbekistan, Tashkent city, Parkent street 294,
Tel: +998953410003 e-mail: info@bmtm.uz
[2]Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina, Uzbekistan, Bukhara,
st. A. Navoi. 1 Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ ***Resume***

To evaluate the dynamics of haemogram, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), biochemical and haemostatic parameters and the tolerability of preoperative combined treatment in stage II breast cancer. Material and methods. This prospective study included 100 patients with stage II breast cancer (50 each from Tashkent and Bukhara region; mean age 51.7 ± 1.1 years) who received preoperative polychemotherapy (mean 5.6 ± 0.1 cycles); 33 also received radiotherapy and 77 endocrine therapies. Laboratory parameters were measured before treatment (T0), after the 2nd (T1) and 4th (T2) cycles and before surgery (T3); toxicity was graded according to CTCAE v5.0. Results. By the time of surgery haemoglobin had decreased from 118.5 ± 0.8 to 108.0 ± 1.0 g/L, leukocytes from 6.58 ± 0.12 to 4.67 ± 0.18×10⁹/L and lymphocytes from 1.84 ± 0.04 to 1.29 ± 0.04×10⁹/L (by 30 %; all p < 0.001); anaemia (haemoglobin < 110 g/L) was present in 63 patients and lymphopenia < 1.0×10⁹/L in 30 versus 2 at baseline. Because lymphocytes declined faster than neutrophils, NLR rose from 2.43 ± 0.11 to 2.78 ± 0.14, and the proportion of patients with NLR ≥ 2.5 increased from 36 to 52 %. Fibrinogen increased from 3.51 ± 0.04 to 3.92 ± 0.06 g/L (above 4.0 g/L in 38 versus 11 % of patients), ALT by 45.5 %, whereas total protein fell by 4.5 % and left ventricular ejection fraction from 62.4 ± 0.4 to 60.5 ± 0.5 %. Grade III–IV adverse events occurred in 32 patients, most often neutropenia (18 %); neuropathy was associated with taxanes (11 of 34 versus 2 of 66; p < 0.001). Conclusions. Preoperative treatment predictably leads to anaemia, lymphopenia, hyperfibrinogenaemia and a tumour-independent rise in NLR by the time of surgery; NLR as a prognostic marker should be recorded before the first cycle, and perioperative thromboprophylaxis is warranted in all patients after chemotherapy.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, haemogram, neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphopenia, fibrinogen, haemostasis, cardiotoxicity, toxicity, CTCAE.

Актуальность

Рак молочной железы остаётся наиболее частым злокачественным новообразованием у женщин в мире и в Республике Узбекистан [1]. При операбельных опухолях II стадии всё шире применяется предоперационное (неоадъювантное) комплексное лечение: полихимиотерапия, дополняемая по показаниям лучевой и гормональной терапией. Неоадъювантный подход обеспечивает отдалённые результаты, равноценные адъювантному, повышает частоту органосохраняющих операций и позволяет оценить чувствительность опухоли in vivo [2, 3]. Вместе с тем несколько месяцев цитостатической терапии неизбежно изменяют состояние организма, с которым больная подходит к хирургическому этапу.

Наиболее доступным инструментом мониторинга остаётся развёрнутый анализ крови. Помимо традиционно контролируемой нейтропении, химиотерапия вызывает анемию, частота которой у онкологических больных, по данным Европейского исследования анемии при раке, превышает половину наблюдений [4], и лимфопению, самостоятельно ассоциированную с неблагоприятным прогнозом [5]. Отдельное место занимает нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (NLR) — интегральный маркёр системного воспаления, высокий уровень которого связан с худшей выживаемостью при солидных опухолях, в том числе при раке молочной железы [6, 7]. Однако прогностические пороги NLR установлены преимущественно для исходных, до начала лечения, значений, тогда как в клинической практике показатель нередко впервые оценивают перед операцией — уже после химиотерапии.

Не менее важны сдвиги биохимических показателей, системы гемостаза и сократимости миокарда. Химиотерапия является установленным фактором риска венозных тромбоэмболических осложнений [8, 9], а антрациклины — кардиотоксичных изменений, требующих контроля фракции выброса левого желудочка [10]. Наконец, переносимость лечения (частота и тяжесть нежелательных явлений, редукция доз, отсрочка курсов, нейропатия) определяет не только выполнимость лечебного плана, но и функциональное состояние больной на этапе реабилитации [11, 12]. Комплексных проспективных данных о динамике этих показателей по точкам предоперационного этапа у больных нашего региона недостаточно.

Цель исследования: оценить динамику показателей гемограммы, нейтрофильно-лимфоцитарного отношения, биохимических показателей и системы гемостаза, а также переносимость предоперационного комплексного лечения у больных раком молочной железы II стадии.

Материал и метод

Работа выполнена на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, его Ташкентского городского филиала и Бухарского областного онкологического диспансера и является фрагментом сравнительного проспективно-ретроспективного исследования. Проспективно обследованы 100 больных раком молочной железы II стадии, получавших предоперационное комплексное лечение; с целью равного регионального представительства по 50 больных наблюдались в г. Ташкенте и Бухарской области.

Критерии включения: морфологически верифицированный рак молочной железы II стадии (T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0) до операции, проводимое предоперационное комплексное лечение, возраст 30–74 года, информированное согласие. Критерии исключения: IV стадия, двусторонний и мультицентрический рак, вторая злокачественная опухоль, аутоиммунные заболевания и первичные иммунодефициты, постоянный приём глюкокортикоидов и иммуносупрессантов, беременность и лактация, тяжёлая декомпенсированная сопутствующая патология, отказ от продолжения предоперационного лечения.

Полихимиотерапия проводилась по схемам AC (доксорубицин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м², интервал 21 день), AC с последующим переходом на таксаны, таксаны в сочетании с карбоплатином (преимущественно при тройном негативном подтипе), CAF и по индивидуальным режимам по решению консилиума; число курсов — от 4 до 8.

Обследование выполнялось в четырёх точках: T0 — до начала лечения, T1 — после второго курса, T2 — после четвёртого курса, T3 — перед операцией. Сократимость миокарда оценивали по ЭКГ и эхокардиографии с определением фракции выброса левого желудочка до и

после лекарственного лечения. Токсичность регистрировали по CTCAE v5.0 при каждой госпитализации с учётом максимальной степени за весь предоперационный этап, общее состояние — по шкале ECOG; фиксировали редукцию доз и отсрочку курсов.

Количественные признаки представлены в виде M ± m (среднее и его ошибка), качественные — абсолютными числами и долями. Нормальность распределения проверяли критерием Шапиро — Уилка; динамику показателей оценивали парным t-критерием Стьюдента (критерием Вилкоксона), межгрупповые различия — t-критерием Стьюдента и χ^2 (точным критерием Фишера при малых частотах). Различия считались значимыми при $p < 0{,}05$. Исследование одобрено Комитетом по этике при Ташкентском государственном медицинском университете; все больные подписали информированное согласие.

Результат и обсуждение

Клиническая характеристика группы представлена в табл. 1. Возраст больных составил от 30 до 74 лет (в среднем 51,7 ± 1,1 года), в менопаузе находились 65 женщин, индекс массы тела — 26,1 ± 0,4 кг/м². Стадия IIA установлена у 58, IIB — у 42 больных.

Таблица 1 Клиническая характеристика больных (n = 100)

Признак	Градация	Ташкент (n = 50)	Бухара (n = 50)	Всего	p
Возраст, лет (M ± m)	—	50,3 ± 1,5	53,0 ± 1,5	51,7 ± 1,1	0,204
Возраст	30–44 лет	15	12	27	0,342
	45–59 лет	27	24	51	
	60–74 лет	8	14	22	
Менопауза	—	32	33	65	1,000
Стадия	IIA	28	30	58	0,839
	IIB	22	20	42	
Подтип	Люминальный A	18	14	32	0,488
	Люминальный B HER2−	12	18	30	
	Люминальный B HER2+	8	4	12	
	HER2-позитивный	4	6	10	
	Тройной негативный	8	8	16	
Ki-67, % (M ± m)	—	33,9 ± 2,6	32,3 ± 2,3	33,1 ± 1,7	0,646
ECOG 0–1	—	40	44	84	0,413

Примечание: качественные признаки — абсолютное число больных (при n = 100 соответствует %); p — t-критерий Стьюдента для средних, χ^2 для долей. ИМТ — 26,1 ± 0,4 кг/м² (Ташкент 25,8 ± 0,4, Бухара 26,3 ± 0,6; p = 0,521)

Таблица 2 Структура предоперационного лечения (n = 100)

Вид лечения	Ташкент (n = 50)	Бухара (n = 50)	Всего	p
ПХТ по схеме AC	24 (48 %)	19 (38 %)	43	0,681
AC → таксаны	13 (26 %)	14 (28 %)	27	
Таксан + карбоплатин	2 (4 %)	5 (10 %)	7	
ПХТ по схеме CAF	6 (12 %)	8 (16 %)	14	
Прочие схемы	5 (10 %)	4 (8 %)	9	
Число курсов ПХТ (M ± m)	5,4 ± 0,2	5,8 ± 0,1	5,6 ± 0,1	0,059
Лучевая терапия	15 (30 %)	18 (36 %)	33	0,671
Гормонотерапия	41 (82 %)	36 (72 %)	77	0,342

Примечание: ПХТ — полихимиотерапия; в графе «Всего» — абсолютное число больных (соответствует %). Значение p для схем ПХТ рассчитано по всей таблице сопряжённости (χ^2)

Структура предоперационного лечения приведена в табл. 2. Ведущей схемой была АС (43 %); таксан-содержащие режимы получили 34 больных. Число курсов составило в среднем 5,6 ± 0,1 (4 курса — 17, 5 — 29, 6 — 31, 7 — 21, 8 — 2 больных). Лучевая терапия проведена 33, гормонотерапия — 77 больным. По структуре схем, числу курсов, частоте лучевого и гормонального компонентов регионы были сопоставимы.

Динамика показателей гемограммы представлена в табл. 3 и на рис. 1. Гемоглобин снижался последовательно от точки к точке — со 118,5 ± 0,8 до 108,0 ± 1,0 г/л, то есть в среднем на 9 %; различие с исходным уровнем было значимым уже после второго курса ($p < 0{,}001$). К завершению предоперационного этапа анемия (гемоглобин ниже 110 г/л) имелась у 63 больных из 100.

Лейкоциты снизились с 6,58 ± 0,12 до 4,67 ± 0,18×10⁹/л (на 29 %) за счёт обеих основных популяций: нейтрофилы — с 4,15 ± 0,13 до 2,92 ± 0,17×10⁹/л, лимфоциты — с 1,84 ± 0,04 до 1,29 ± 0,04×10⁹/л, то есть почти на треть (30 %). Лимфопения ниже 1,0×10⁹/л до лечения встречалась лишь у 2 больных, перед операцией — у 30. Тромбоциты снижались умеренно (267 ± 5 → 217 ± 6×10⁹/л), тромбоцитопении глубже 50×10⁹/л не наблюдалось; СОЭ, напротив, возросла с 14,4 ± 0,5 до 21,9 ± 0,8 мм/ч.

Таблица 3 Динамика показателей гемограммы в процессе предоперационного лечения (n = 100, M ± m)

Показатель	T0	T1	T2	T3	p T0–T3
Гемоглобин, г/л	118,5 ± 0,8	113,6 ± 0,8	110,4 ± 0,9	108,0 ± 1,0	< 0,001
Лейкоциты, ×10⁹/л	6,58 ± 0,12	5,68 ± 0,14	4,99 ± 0,17	4,67 ± 0,18	< 0,001
Нейтрофилы, ×10⁹/л	4,15 ± 0,13	3,53 ± 0,14	3,08 ± 0,16	2,92 ± 0,17	< 0,001
Лимфоциты, ×10⁹/л	1,84 ± 0,04	1,61 ± 0,04	1,44 ± 0,04	1,29 ± 0,04	< 0,001
NLR	2,43 ± 0,11	2,62 ± 0,13	2,73 ± 0,13	2,78 ± 0,14	< 0,001
Тромбоциты, ×10⁹/л	267 ± 5	240 ± 6	223 ± 6	217 ± 6	< 0,001
СОЭ, мм/ч	14,4 ± 0,5	18,0 ± 0,6	20,2 ± 0,7	21,9 ± 0,8	< 0,001

Примечание: T0 — до лечения, T1 — после 2 курсов, T2 — после 4 курсов, T3 — перед операцией; p — парный t-критерий Стьюдента. Различия T1 и T2 с исходным уровнем для всех показателей также значимы (p < 0,001; для NLR в точке T1 p = 0,003)

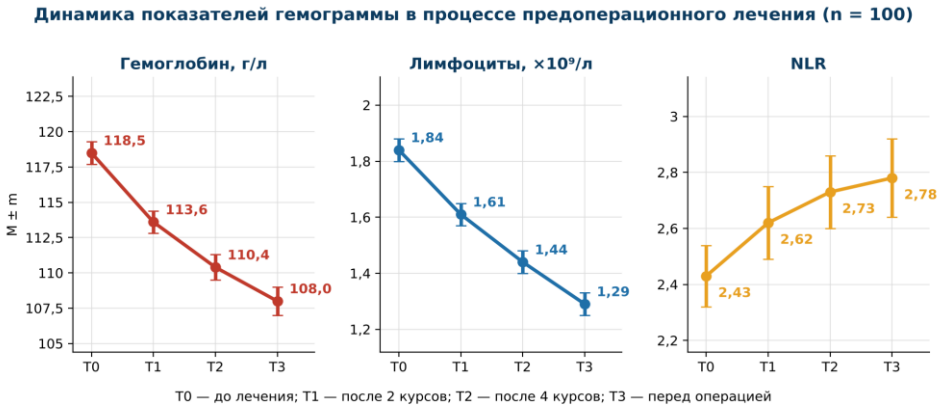


Рис 1 Динамика гемоглобина, лимфоцитов и NLR по точкам предоперационного лечения (M ± m)

Поскольку лимфоциты снижались быстрее нейтрофилов, нейтрофильно-лимфоцитарное отношение не уменьшалось, а росло: с 2,43 ± 0,11 до 2,78 ± 0,14 (на 14 %; в точке T1 p = 0,003, T3 — p<0,001). Доля больных с NLR ≥ 2,5 — порогом, который чаще всего связывают с неблагоприятным прогнозом, — увеличилась с 36 до 52 % (рис. 2). Иначе говоря, у «средней» больной с исходным NLR ниже порога (4,15×10⁹/л нейтрофилов и 1,84×10⁹/л лимфоцитов) после шести курсов отношение превышает порог (2,9 и 1,3×10⁹/л соответственно), хотя по исходным данным она относилась к благоприятной группе.

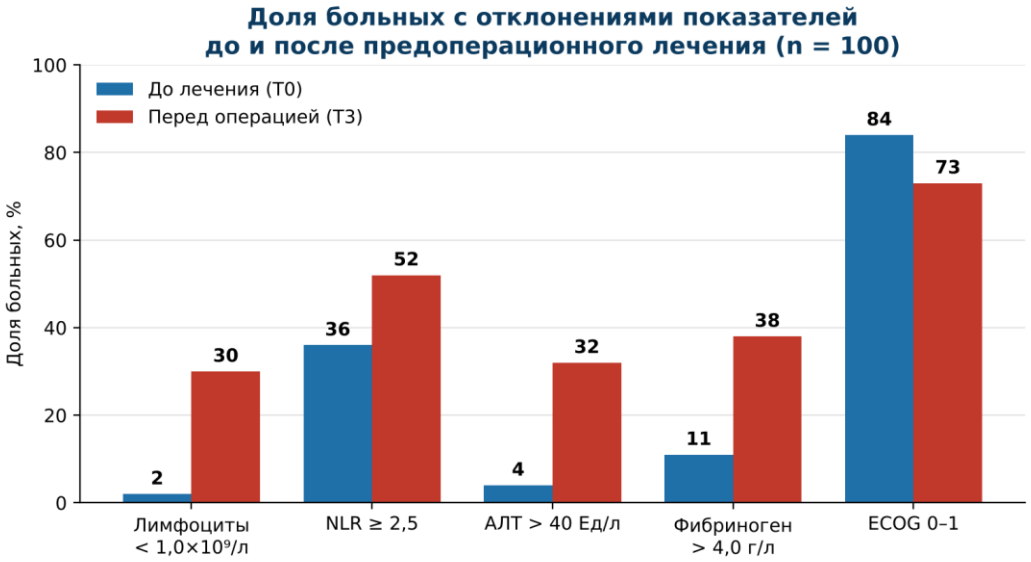


Рис 2 Доля больных с отклонениями лабораторных показателей и общего состояния до лечения и перед операцией (n = 100)

Биохимический профиль изменялся в пределах, ожидаемых для антрациклин-содержащей химиотерапии, без клинически значимой органной токсичности (табл. 4, рис. 3). Общий белок снизился с 71,8 ± 0,4 до 68,5 ± 0,5 г/л. Наиболее выраженно выросли аминотрансферазы: АЛТ — с 24,1 ± 0,9 до 35,1 ± 1,3 Ед/л, АСТ — с 23,7 ± 0,7 до 31,4 ± 1,0 Ед/л; превышение верхней границы нормы по АЛТ (40 Ед/л) перед операцией регистрировалось у 32 больных против 4 исходно, и ни в одном случае повышение не достигало III степени по CTCAE. Билирубин, креатинин и глюкоза изменились на 3–8 %, оставаясь в референсных пределах.

Таблица 4 Биохимические показатели, гемостаз и сократимость миокарда до и после предоперационного лечения (n = 100, M ± m)

Показатель	До лечения (Т0)	Перед операцией (Т3)	Изменение	p
Общий белок, г/л	71,8 ± 0,4	68,5 ± 0,5	−4,5 %	< 0,001
АЛТ, Ед/л	24,1 ± 0,9	35,1 ± 1,3	+45,5 %	< 0,001
АСТ, Ед/л	23,7 ± 0,7	31,4 ± 1,0	+32,5 %	< 0,001
Билирубин общий, мкмоль/л	12,5 ± 0,4	13,5 ± 0,5	+7,8 %	< 0,001
Креатинин, мкмоль/л	71,9 ± 1,0	74,0 ± 1,2	+2,9 %	0,005
Глюкоза, ммоль/л	5,11 ± 0,07	5,27 ± 0,09	+3,1 %	0,002
Протромбиновый индекс, %	96,0 ± 0,5	95,3 ± 0,7	−0,7 %	0,144
Фибриноген, г/л	3,51 ± 0,04	3,92 ± 0,06	+11,9 %	< 0,001
МНО	1,03 ± 0,01	1,06 ± 0,01	+3,3 %	< 0,001
АЧТВ, с	31,9 ± 0,3	32,9 ± 0,4	+3,2 %	0,001
Фракция выброса ЛЖ, %	62,4 ± 0,4	60,5 ± 0,5	−3,2 %	< 0,001

Примечание: p — парный t-критерий Стьюдента относительно исходного значения; ЛЖ — левый желудочек; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение

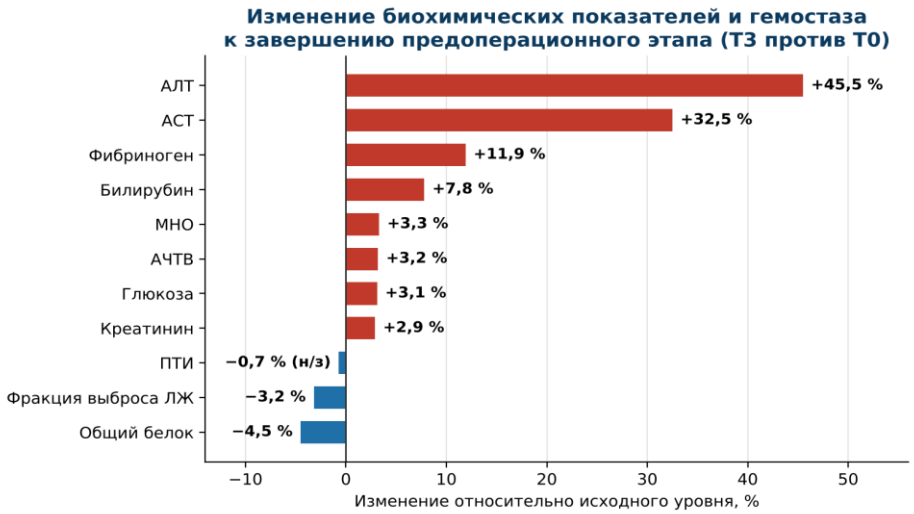


Рис 3 Относительное изменение биохимических показателей и параметров гемостаза к завершению предоперационного этапа (н/з — различие незначимо)

Система гемостаза сместилась в сторону гиперкоагуляции. Фибриноген вырос с 3,51 ± 0,04 до 3,92 ± 0,06 г/л, а доля больных с уровнем выше 4,0 г/л — с 11 до 38 %. Протромбиновый индекс существенно не изменился (96,0 ± 0,5 против 95,3 ± 0,7 %; p = 0,144), МНО и АЧТВ удлинились на 3 %, не выходя за пределы нормы. Фракция выброса левого желудочка снизилась с 62,4 ± 0,4 до 60,5 ± 0,5 %; снижения на 10 и более процентных пунктов не зарегистрировано ни у одной больной, ниже 50 % — у 2, и ни в одном случае не потребовалось прекращения химиотерапии по кардиологическим причинам.

Нежелательные явления предоперационного лечения представлены в табл. 5 и на рис. 4. Наиболее частыми были тошнота и рвота (56 %), нейтропения (55 %) и анемия (55 %), однако по тяжести они различались принципиально: нейтропения III–IV степени развилась у 18 больных, тогда как анемия III степени — лишь у 2. Фебрильная нейтропения купировалась стандартно, летальных осложнений не было. Тромбоцитопения встречалась у 15 %, стоматит — у 23 %, алопеция — у 88 % больных.

Таблица 5 Нежелательные явления предоперационного лечения по CTCAE v5.0 (n = 100)

Нежелательное явление	I–II степень	III–IV степень	Всего
Нейтропения	37	18	55
Анемия	53	2	55
Тромбоцитопения	13	2	15
Тошнота / рвота	49	7	56
Стоматит	20	3	23
Периферическая нейропатия	11	2	13
Алопеция (любая степень)	—	—	88
Любое явление III–IV степени	—	32	—
Редукция доз	—	—	22
Отсрочка очередного курса	—	—	27
Ухудшение ECOG к завершению этапа	—	—	23

Примечание: указано абсолютное число больных (при n = 100 соответствует %); учитывалась максимальная степень за предоперационный этап

Периферическая нейропатия развилась у 13 больных и почти исключительно была связана с таксанами: 11 из 34 больных, получивших таксан-содержащие режимы, против 2 из 66 остальных (p < 0,001). Суммарно хотя бы одно нежелательное явление III–IV степени перенесли 32 больных; редукция доз потребовалась 22, отсрочка очередного курса — 27 больным. Частота тяжёлой токсичности в регионах не различалась (20 против 12 случаев; p = 0,133). Общее состояние к

завершению предоперационного этапа ухудшилось на одну ступень ECOG у 23 больных, доля больных с ECOG 0–1 снизилась с 84 до 73 %.

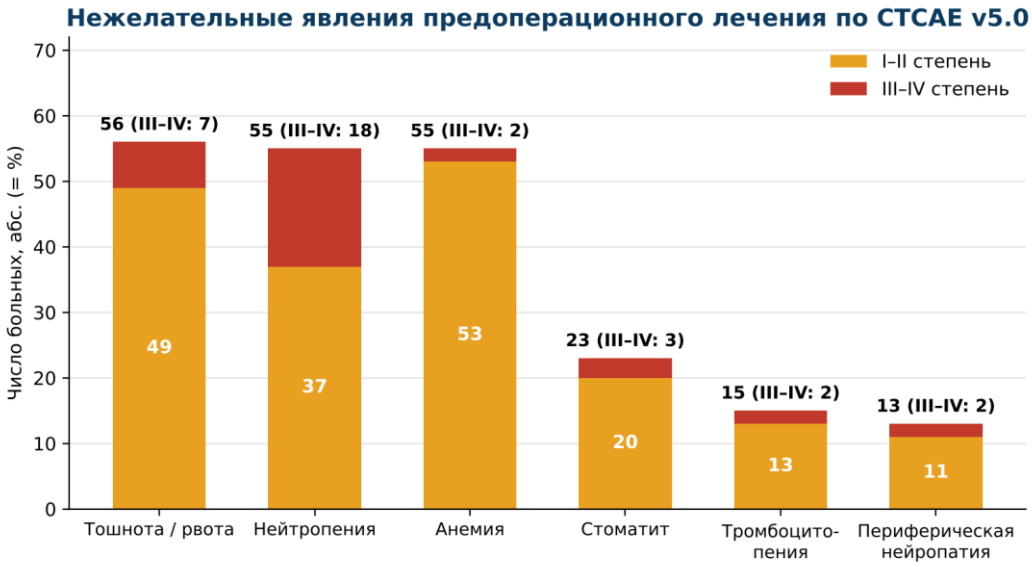


Рис 4 Частота и структура нежелательных явлений предоперационного лечения по степени тяжести (n = 100)

Полученные данные показывают, что предоперационное комплексное лечение формирует у больной раком молочной железы II стадии вполне определённый лабораторный «фон» к моменту операции: анемию у большинства (63 %), лимфопению у трети, повышенный фибриноген более чем у трети больных и умеренный рост трансаминаз. Высокая частота анемии согласуется с данными Европейского исследования анемии при раке, в котором у больных, получавших химиотерапию, она выявлялась более чем в половине случаев [4]. Принципиально, что анемия и лимфопения не имеют специфической коррекции и накапливаются от курса к курсу, тогда как нейтропения III–IV степени, традиционно считающаяся главной гематологической ценой химиотерапии, развилась у меньшинства больных (18 %) и купируется колониестимулирующими факторами.

Наиболее значимым для практики представляется поведение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения. Высокий NLR в мета-анализах ассоциирован с ухудшением общей и безрецидивной выживаемости при солидных опухолях и раке молочной железы [6, 7], а лимфопения сама по себе является неблагоприятным прогностическим фактором [5]. В нашем исследовании NLR возрастал не вследствие прогрессирования опухоли, а потому что лимфоцитарная популяция оказалась более чувствительной к цитостатикам, чем нейтрофильная: доля больных с NLR ≥ 2,5 увеличилась с 36 до 52 %. Следовательно, прогностические пороги, установленные для исходного NLR, нельзя механически переносить на предоперационную точку. Мы предлагаем фиксировать NLR как прогностический признак до первого курса, а на последующих этапах интерпретировать лишь его изменение относительно исходного уровня; связь этой динамики с ответом опухоли и показателями системного иммунитета является предметом отдельного анализа.

Сдвиг гемостаза в сторону гиперкоагуляции (рост фибриногена на 11,9 % при стабильном протромбиновом индексе) отражает известную протромботическую направленность химиотерапии, учтённую в модели риска Khorana [8] и рекомендациях ASCO по профилактике тромбоэмболий у онкологических больных [9]. Сочетание гиперфибриногенемии с анемией и изменённым клеточным составом крови означает, что больная подходит к операции с более высокой тромботической готовностью, чем до лечения, что служит аргументом в пользу периоперационной тромбопрофилактики у всех больных после предоперационной химиотерапии. Небольшое, но статистически значимое снижение фракции выброса (с 62,4 до 60,5 %) без клинически значимой кардиотоксичности подтверждает необходимость эхокардиографического контроля при антрациклиновой терапии [10] и осторожного дозирования физической нагрузки в последующей реабилитационной программе [12].

Профиль переносимости — 32 % тяжёлых нежелательных явлений, редукция доз у 22 % и отсрочка курса у 27 % больных — соответствует ожидаемому для антрациклин- и таксан-содержащих режимов. Отчётливая связь нейропатии с таксанами (11 из 34 против 2 из 66) согласуется с рекомендациями ASCO [11] и имеет практическое значение для реабилитации: нейропатия кисти затрудняет выполнение

упражнений, требующих мелкой моторики, и требует индивидуальной адаптации начального этапа лечебной физической культуры. Ограничения работы определяются относительно небольшим объёмом группы, отсутствием отдалённого наблюдения за обратимостью выявленных сдвигов и оценкой коагулограммы и фракции выброса лишь в двух точках.

Заключение

1. В процессе предоперационного комплексного лечения у больных раком молочной железы II стадии гемоглобин снижается со 118,5 ± 0,8 до 108,0 ± 1,0 г/л, лимфоциты — с 1,84 ± 0,04 до 1,29 ± 0,04×10⁹/л (на 30 %; p<0,001); к операции анемия выявляется у 63 %, лимфопения ниже 1,0×10⁹/л — у 30 % больных против 2 % исходно.
2. Вследствие опережающего снижения лимфоцитов нейтрофильно-лимфоцитарное отношение возрастает с 2,43 ± 0,11 до 2,78 ± 0,14, доля больных с NLR ≥ 2,5 — с 36 до 52 %; NLR как прогностический признак следует фиксировать до первого курса, а на последующих этапах оценивать только его изменение относительно исходного.
3. Биохимические сдвиги (рост АЛТ на 45,5 %, АСТ на 32,5 %, снижение общего белка на 4,5 %) статистически значимы, но клинически умеренны: повышение АЛТ ни в одном случае не достигало III степени по CTCAE.
4. Система гемостаза смещается в сторону гиперкоагуляции: фибриноген возрастает с 3,51 ± 0,04 до 3,92 ± 0,06 г/л, доля больных с уровнем выше 4,0 г/л — с 11 до 38 %, что обосновывает периоперационную тромбопрофилактику у всех больных после предоперационной химиотерапии; фракция выброса левого желудочка снижается с 62,4 ± 0,4 до 60,5 ± 0,5 % без клинически значимой кардиотоксичности.
5. Нежелательные явления III–IV степени развиваются у 32 % больных, редукция доз требуется у 22 %, отсрочка курса — у 27 %; периферическая нейропатия связана с таксанами (11 из 34 против 2 из 66; p < 0,001), а доля больных с ECOG 0–1 снижается с 84 до 73 %, что требует щадящего начала реабилитационной программы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРА:

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: A Cancer Journal for Clinicians. 2024:74(3):229–263.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials // Lancet Oncology. 2018;19(1):27–39.
3. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis // Lancet. 2014;384(9938):164–172.
4. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients // European Journal of Cancer. 2004;40(15):2293–2306.
5. Ray-Coquard I., Cropet C., Van Glabbeke M. et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas // Cancer Research. 2009;69(13):5383–5391.
6. Templeton A.J., McNamara M.G., Šeruga B. et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis // Journal of the National Cancer Institute. 2014;106(6):124.
7. Ethier J.-L., Desautels D., Templeton A. et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis // Breast Cancer Research. 2017;19(2).
8. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis // Blood. 2008;111(10/4902–4907).
9. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update // Journal of Clinical Oncology. 2020;38(5):496–520.
10. Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G. et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy // Circulation. 2015;131(22):1981–1988.
11. Loprinzi C.L., Lacchetti C., Bleeker J. et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update // Journal of Clinical Oncology. 2020;38(28):3325–3348.
12. Campbell K.L., Winters-Stone K.M., Wiskemann J. et al. Exercise guidelines for cancer survivors: consensus statement from international multidisciplinary roundtable // Medicine and Science in Sports and Exercise. 2019;51(11):2375–2390.

Поступила 20.09.2026