

<https://doi.org/10.52581/1814-1471/78-79/05>  
УДК 618.19-089.7-089.168.1-06:616.16

## ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У ПАЦИЕНТОК С ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

О.В. Фионик, В.В. Красникова, Д.А. Покатило, М.Л. Пospelова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр  
им. В.А. Алмазова» Минздрава России,  
Российская Федерация, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Цель исследования: определить особенности состояния микроциркуляторного русла у женщин с постмастэктомическим синдромом как причину развития фиброза.

**Материал и методы.** В исследование приняли участие 76 женщин, из которых были сформированы две группы. Первую группу составили 46 пациенток в возрасте от 25 до 49 лет (средний возраст –  $(43,8 \pm 3,8)$  года) с постмастэктомическим синдромом (ПМЭС), средний срок после радикального лечения рака молочной железы (РМЖ) составил  $(4,3 \pm 2,1)$  года. Всем пациенткам для лечения РМЖ были выполнены мастэктомия, лучевая и химиотерапия с последующим комплексным обследованием с целью исключения метастазирования и продолженного роста опухоли, а также гемодинамически значимых нарушений венозного и артериального кровотока верхних конечностей. Вторая группа была сформирована из 30 здоровых женщин-добровольцев в возрасте от 25 до 43 лет, средний возраст которых составил  $(33,75 \pm 10,70)$  года.

Применялись клинические и инструментальные методы обследования: антропометрический метод, лимфосцинтиграфия верхних конечностей, лазерная доплеровская флоуметрия, определение уровня экспрессии молекул межклеточной адгезии sICAM-1, sPECAM-1.

**Результаты.** Выявлены грубые нарушения функции микроциркуляторного русла: эндотелиальная дисфункция, спазм прекапиллярных сфинктеров, снижение интенсивности кровотока в обменных капиллярах, преобладание пассивных механизмов регуляции кровотока. Эти изменения ведут к гипоксии тканей, что, возможно, является пусковым механизмом развития фиброза и лимфедемы. Дисфункция эндотелия, которую подтверждает повышение экспрессии специфических биомаркеров, может быть основой этих нарушений. Комплексное, длительно существующее изменение работы микрососудов приводит к срыву компенсаторных механизмов.

**Заключение.** Изучение патогенетических механизмов развития ПМЭС позволит формировать профилактические стратегии у пациенток после лечения РМЖ, улучшить качество их жизни. Дальнейший поиск перспективных предикторов развития фиброза, исследование изменений микроциркуляторного русла позволят получить дополнительные сведения о патогенезе ПМЭС, выявить изменения мягких тканей верхних конечностей на ранней его стадии, может иметь важное значение для разработки более эффективных методов лечения ПМЭС.

**Ключевые слова:** *постмастэктомический синдром, микроциркуляция, дисфункция эндотелия, лазерная доплеровская флоуметрия, молекулы адгезии, фиброз.*

**Конфликт интересов:** авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Прозрачность финансовой деятельности:** работа поддержана грантом Министерства науки и высшего образования РФ 075-15-2020-901 на создание и развитие научных центров международного уровня.

**Для цитирования:** Фионик О.В., Красникова В.В., Покатило Д.А., Пospelова М.Л. Изменения микроциркуляторного русла у пациенток с постмастэктомическим синдромом. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии.* 2021;24(3-4):55-62. doi 10.52581/1814-1471/78-79/05

## CHANGES IN THE MICROCIRCULATORY BED IN PATIENTS WITH POST-MASTECTOMY SYNDROME

O.V. Fionik, V.V. Krasnikova, D.A. Pokatilo, M.L. Pospelova

*The Almazov National Medical Research Centre,  
2, Akkuratov st., St. Petersburg, 197341, Russian Federation*

The purpose of the study: to determine the features of the state of the microcirculatory bed in women with post-mastectomy syndrome as a cause of fibrosis.

**Material and methods.** The study involved 76 women, of whom two groups were formed. The first group consisted of 46 patients aged 25 to 49 years (mean age –  $(43.8 \pm 3.8)$  years old) with post-mastectomy syndrome (PMES), the average period after radicle treatment of breast cancer was  $(4.3 \pm 2.1)$  years. All patients underwent mastectomy, radiation and chemotherapy for the treatment of breast cancer, followed by a comprehensive examination to exclude metastasis and continued tumor growth, as well as to exclude hemodynamically significant violations of venous and arterial blood flow of the upper extremities.

The second group was formed of 30 healthy female volunteers aged 25 to 43 years, whose average age was  $(33.75 \pm 10.70)$  years old.

Clinical and instrumental methods of examination were used: anthropometric method, lymphoscintigraphy of the upper extremities, laser Doppler flowmetry, determination of the expression level of intercellular adhesion molecules sICAM-1, sPECAM-1.

**The results.** Gross violations of the function of the microcirculatory bed were revealed: endothelial dysfunction, spasm of precapillary sphincters, decrease in the intensity of blood flow in the metabolic capillaries, the predominance of passive mechanisms of blood flow regulation. These changes lead to tissue hypoxia, which may be the trigger for the development of fibrosis and lymphedema. Endothelial dysfunction, which is confirmed by increased expression of specific biomarkers, may be the basis of these disorders. A complex, long-term change in the work of microvessels leads to a breakdown of compensatory mechanisms.

**Conclusion.** The study of the pathogenetic mechanisms of the development of post-mastectomy syndrome will allow forming preventive strategies in patients after treatment of breast cancer, improving the quality of life of these patients. Further search for promising predictors of the development of fibrosis, the study of changes in the microcirculatory bed will provide additional information about the pathogenesis of PMES, to identify changes in the soft tissues of the upper extremities at an early stage of post-mastectomy syndrome, may be important for the development of more effective methods of treatment of PMES.

**Keywords:** *post-mastectomy syndrome, microcirculation, endothelial dysfunction, laser Doppler flowmetry, adhesion molecules, fibrosis.*

**Conflict of interest:** the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Financial disclosure:** The study was supported by a grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation 075-15-2020-901 for the creation and development of scientific centers of the international level.

**For citation:** Fionik O.V., Krasnikova V.V., Pokatilo D.A., Pospelova M.L. Changes in the microcirculatory bed in patients with post-mastectomy syndrome. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2021;24(3-4):55-62. doi 10.52581/1814-1471/78-79/05

### ВВЕДЕНИЕ

Согласно оценкам Международного агентства по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer – IARC), злокачественные опухоли молочной железы являются наиболее распространенными онкологическими заболеваниями в общемировом масштабе. Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в 159 странах мира, в 2020 г. было зарегистриро-

вано свыше 2,2 млн случаев этого заболевания. Пятилетняя выживаемость при РМЖ превышает 90% [1].

В более, чем 80% случаев после проведенного радикального лечения РМЖ вне зависимости от выбранных методов неизбежно возникает и прогрессивно развивается постмастэктомический синдром (ПМЭС) [2–4] – сложный нейроваскулярный симптомокомплекс, который характеризуется отеком верхней конечности, болью

различной интенсивности в области плеча, шеи и грудной клетки, сколиозом, ограничением амплитуды движений в плечевом суставе, регионарным дисбалансом мышц шейно-грудного отдела, психоэмоциональными и когнитивными нарушениями. Эти функциональные и органические нарушения приводят к изменению качества жизни, инвалидизации пациенток [5]. Несмотря на многолетнее изучение рассматриваемой проблемы, результаты лечения ПМЭС не удовлетворяют в полной мере ни врачей, ни пациенток. Учитывая, что большинство женщин, страдающих РМЖ, находятся в трудоспособном возрасте, проблема эффективного лечения ПМЭС имеет не только медицинскую, но и большую социальную значимость, и требует поиска эффективных методов профилактики заболевания и реабилитации таких пациенток.

Неудовлетворительные результаты общепринятых методов лечения ПМЭС связаны с отсутствием точных знаний о патогенезе заболевания и комплексного воздействия на то или иное звено патогенеза, что стимулирует поиск новых подходов в решении этой значимой проблемы.

Одним из звеньев патогенеза ПМЭС является лучевое повреждение мягких тканей ионизирующим излучением с развитием фиброза, признаки которого могут проявляться через шесть и более месяцев после окончания лечения [6]. Патогенез постлучевого фиброза в современной литературе рассматривается как стойкое нарушение функции микроциркуляторного русла, обусловленное повреждением эндотелия. Такие нарушения могут привести к развитию гипоксии тканей и, как следствие, к ускорению процессов фиброгенеза и формированию поздних проявлений лучевого воздействия в виде фиброза и склероза [7–9]. Своевременная диагностика фиброза при ПМЭС может значительно улучшить прогноз течения заболевания. Вместе с тем, в настоящее время нет клинических биомаркеров и эффективных методов неинвазивного обнаружения фиброза до развития необратимых изменений тканей и органов.

Дисфункция микроциркуляции – ключевой компонент патогенеза различных заболеваний. Изменения микроциркуляторного русла возникают уже на ранних этапах заболевания. Оценка исходного состояния регуляторного механизма микроциркуляции потенциально может быть полезна для выявления ранних признаков заболевания и индивидуального выбора тактики лечения.

Одним из современных способов оценки функционального состояния микроциркуляторного русла является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) – неинвазивная методика, основанная на зондировании ткани лазерным

излучением и регистрации доплеровского сдвига частоты отраженного сигнала. Применение ЛДФ позволяет оценивать состояние и расстройства микроциркуляции крови и, тем самым, повысить качество диагностики различных заболеваний, обнаруживать их на более ранних стадиях, а также осуществлять объективный контроль за проводимым лечением [10, 11].

В различные патологические процессы первыми вовлекаются эндотелиальные клетки, оценить работу которых позволяет, в том числе, количественное исследование специфических биомаркеров сыворотки крови. На основе анализа литературы нами были выбраны наиболее перспективные маркеры, которые могут быть использованы для оценки выраженности эндотелиальной дисфункции у женщин с ПМЭС: молекула межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1), молекула адгезии эндотелия и тромбоцитов 1-го типа (PECAM-1) [12, 13], уровень экспрессии которых не был исследован при ПМЭС. Растворимые формы ICAM-1 и sPECAM-1 способны модулировать адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов и таким образом изменять функциональную активность и морфологическую структуру эндотелиальных клеток [14].

Под влиянием клеточных молекул адгезии (ICAM-I; PECAM-I) возникает альтерация сосудистой стенки, которая начинается с прогрессирования дисфункции эндотелия. В физиологических условиях эндотелиальная клетка не экспрессирует молекулы адгезии. Увеличение концентрации этих молекул на поверхности эндотелиальных клеток возникает при действии различных повреждающих факторов. Считается признанным, что молекулы межклеточного взаимодействия, контролирующие степень сосудистой проницаемости, могут быть маркерами эндотелиальной дисфункции [12].

Таким образом, выявление предикторов функциональных и структурных изменений тканей не только при выраженной клинической картине, но и, что особенно важно, на более ранней, латентной стадии ПМЭС будет способствовать разработке наиболее эффективного лечебно-реабилитационного комплекса.

Цель исследования: определить особенности состояния микроциркуляторного русла у женщин с постмастэктомическим синдромом как причину развития фиброза.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование приняли участие 76 женщин в возрасте от 25 до 49 лет (средний возраст –  $43,8 \pm 3,8$ ) года. Были сформированы две группы.

Первая группа состояла из 46 пациенток с ПМЭС, средний срок после радикального лечения

РМЖ составил в группе ( $4,3 \pm 2,1$ ) года. Всем пациенткам для лечения РМЖ были выполнены мастэктомия, лучевая и химиотерапия с последующим комплексным обследованием с целью исключения метастазирования и продолженного роста опухоли, а также исключения гемодинамически значимых нарушений венозного и артериального кровотока верхних конечностей и головы.

Вторая (контрольная) группа была сформирована из 30 здоровых женщин-добровольцев в возрасте от 25 до 43 лет, средний возраст – ( $33,75 \pm 10,70$ ) года.

Применялись клинические и инструментальные методы исследования:

1) сбор анамнеза с уточнением срока окончания противоопухолевой терапии, вида оперативного вмешательства, химио- и лучевой терапии, физикальное обследование;

2) определение объема верхних конечностей (антропометрический метод). Измеряли сантиметровой лентой длину окружностей верхних конечностей через 5 см, рассчитывали объем конечности по формуле усеченного конуса;

3) лимфосцинтиграфия верхних конечностей с применением модифицированного нами способа изготовления отечественного радиофармацевтического препарата (РФП) технеция [ $^{99m}\text{Tc}$ ] фитат и последующей фиксации его прохождения по лимфатическому руслу конечностей при помощи сцинтилляционной гамма-камеры в объеме «все тело» для определения функционального состояния лимфатического русла верхних конечностей;

4) лазерная доплеровская флоуметрия верхних конечностей для оценки функционального состояния микроциркуляторного русла на аппарате «Вioras LDF 100C» (США). Датчик крепился по срединной линии наружной поверхности правого и левого предплечья на 4 см выше шиловидных отростков лучевой и локтевой костей в положении испытуемой сидя. Для максимального устранения вариабельности АДФ-сигнала исследования проводились в утреннее время при температуре окружающей среды  $24^\circ\text{C}$ . Сравнивались общие показатели микроциркуляции: показатель микроциркуляции (М), средняя модуляция кровотока ( $\sigma$ ), коэффициент вариации ( $K_v = \sigma/M$ ), показатель шунтирования ( $\text{ПШ} = A_n/A_m$ ), а также амплитуды активных и пассивных компонентов регуляции микрососудов. Показатель микроциркуляции и амплитуды регуляторных механизмов – эндотелиальных (Аэ), нейрогенных (Ан), миогенных (Ам), респираторно связанных (Ад) и пульсовых (Ас) – оценивали в условных перфузионных единицах (пф). Расчет выполнялся автоматически при помощи программного обеспечения. При этом анализировали вклад амплитуды колебаний опре-

деленной группы ритмов относительно средней модуляции кровотока –  $A/\sigma$ , где А – амплитуда колебаний;  $\sigma$  – средняя модуляция кровотока.

Показатели микроциркуляции в 2-й группе (контрольной) принимали за нормальные. Диагностику состояния микроциркуляции крови осуществляли в два этапа. На первом этапе определяли исходный (базальный) уровень кровотока в покое. На втором этапе оценивали функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла с использованием функциональной пробы с нагрузкой, через 10 и 20 мин после нагрузки. Проведение функциональной пробы позволяет оценить адаптационные резервы системы микроциркуляции, реактивность микрососудов и степень вовлечения их в реакции;

5) определение уровня экспрессии молекул межклеточной адгезии sICAM-1, sPECAM-1 как маркеров эндотелиальной дисфункции на автоматическом электрохемилюминесцентном анализаторе.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 с использованием критерия Манна-Уитни. Данные представляли в виде среднего значения М и стандартного отклонения ( $\pm m$ ). Различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При физикальном обследовании пациенток 1-й группы наблюдались явления цереброваскулярной недостаточности (44 случая, 95%), боли в верхней конечности (39 случаев, 85%), ограничение подвижности плечевого сустава на стороне поражения (22 случая, 47%).

По данным антропометрического исследования, в 1-й группе у 19 (41%) пациенток выявлено увеличение объема конечности на стороне поражения.

По данным лимфосцинтиграфии верхних конечностей, у 17 (37%) пациенток с ПМЭС отмечалось увеличение количества визуализируемых вставочных лимфатических узлов на предплечье и плече, что можно рассматривать как возможный компенсаторный механизм сохранения лимфотока верхней конечности на стороне поражения.

У 7 (15%) пациенток определялись расширенные лимфатические коллекторы на предплечье, что является признаком начальных проявлений постмастэктомического отека. У 19 (41%) женщин выявлено диффузное распространение РФП, в 3 случаях (7%) отмечено затекание РФП в кожу (симптом «back flow»), что характерно для тяжелого поражения лимфатического русла конечности.

При оценке микроциркуляторного русла у представительниц 1-й группы в покое (табл. 1) выявлялась тенденция к повышению значения показателя микроциркуляции, что может свидетельствовать о застое крови в веноулярном звене, так как около 60% вклада в АДФ-сигнал дают эритроциты из веноулярного звена. При этом выявлена тенденция к увеличению амплитуды дыхательного компонента (Ад), что подтверждает наличие венозного застоя микроциркуляторного русла. Тенденция к увеличению значения  $\sigma$  (средней модуляции кровотока) в 1-й группе указывает на высокую глубину модуляций микрокровотока, как на компенсаторно-приспособительный механизм к условиям затрудненного венозного оттока. При этом показатель нутритивного кровотока (Мн) в покое был статистически значимо снижен ( $p = 0,006$ ), что является свидетельством уменьшения капиллярного кровотока и развития гипоксии мягких тканей конечностей. Коэффициент вариации Kv был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ( $p = 0,003$ ), что отражает высокий вклад пассивных механизмов регуляции микроциркуляторного русла.

При вейвлет-анализе в 1-й группе было обнаружено статистически значимое снижение показателя эндотелиального компонента (Аэ) ( $p = 0,042$ ), что может указывать на развитие эндотелиальной дисфункции – пускового механизма нарушений микроциркуляции, а также выявлено снижение значения миогенного компонента (Ам,  $p = 0,032$ ), что является отражением спазма прекапиллярного сфинктера. Данное обстоятельство приводит к обеднению нутритивного (капиллярного) кровотока и может стать причиной развития гипоксии тканей.

Для оценки адаптационного резерва системы регуляции перфузии сравнивали величину показателей микроциркуляции до и после проведения функциональной пробы с физической нагрузкой у пациенток обеих групп через 10 и 20 мин (табл. 2, 3).

В контрольной группе через 10 мин после проведения пробы с нагрузкой отмечались увеличение показателя микроциркуляции М ( $p = 0,001$ ), тенденция к увеличению нутритивного кровотока, при этом флукс статистически значимо не менялся.

**Таблица 1.** Показатели микроциркуляции в покое  
**Table 1.** Indicators of microcirculation at rest

Группа	Показатель									
	М	Мн	$\sigma$	Kv	Аэ	Ан	Ам	Ад	Ас	ППШ
Первая	3,70 ± ± 1,60	1,10* ± ± 0,10	0,70 ± ± 0,20	16,4* ± ± 1,23	12,30* ± ± 2,12	14,70 ± ± 2,21	10,50* ± ± 3,12	13,12 ± ± 1,43	13,47 ± ± 2,23	1,40 ± ± 0,02
Вторая	2,90 ± ± 0,80	1,80 ± ± 0,22	0,50 ± ± 0,16	38 ± ± 3,12	13,01 ± ± 1,43	14,40 ± ± 1,34	13,20 ± ± 1,25	10,10 ± ± 2,12	12,43 ± ± 1,21	1,20 ± ± 0,34

\*  $p < 0,05$  при сравнении между группами.

**Таблица 2.** Показатели микроциркуляции у пациенток 1-й группы через 10 и 20 мин после нагрузки  
**Table 2.** Indicators of microcirculation in patients of the 1<sup>st</sup> group 10 and 20 minutes after exercise

Показатель	М	Мн	$\sigma$	Kv	Аэ	Ан	Ам	Ад	Ас	ППШ
В покое	3,70 ± ± 1,60	1,10 ± ± 0,10	0,70 ± ± 0,20	16,40 ± ± 1,23	12,30 ± ± 2,12	14,70 ± ± 2,21	10,50 ± ± 3,12	13,12 ± ± 1,43	13,47 ± ± 2,23	1,40 ± ± 0,02
Через 10 мин после нагрузки	3,20 ± ± 1,60	0,80 ± ± 0,05	0,60 ± ± 0,20	17,30 ± ± 1,23	11,60 ± ± 0,30	15,60 ± ± 2,21	9,30 ± ± 3,12	12,90 ± ± 1,43	13,70 ± ± 2,23	1,70 ± ± 0,02
Через 20 мин после нагрузки	4,70* ± ± 1,60	1,40* ± ± 0,05	0,70 ± ± 0,24	19,40 ± ± 3,54	13,10 ± 1,60	14,10 ± ± 1,02	16,70* ± ± 1,50	13,90 ± ± 0,90	12,20 ± ± 1,23	0,99 ± ± 0,34

\*  $p < 0,05$  при сравнении показателей микроциркуляции в покое и после нагрузки.

**Таблица 3.** Показатели микроциркуляции у пациенток 2-й группы через 10 и 20 мин после нагрузки  
**Table 3.** Indicators of microcirculation in patients of the 2<sup>nd</sup> group 10 and 20 minutes after exercise

Показатель	М	Мн	$\sigma$	Kv	Аэ	Ан	Ам	Ад	Ас	ППШ
В покое	2,90 ± ± 0,80	1,80 ± ± 0,22	0,50 ± ± 0,16	38,00 ± ± 3,12	13,01 ± ± 1,43	14,40 ± ± 1,34	13,20 ± ± 1,25	10,10 ± ± 2,12	12,43 ± ± 1,21	1,20 ± ± 0,34
Через 10 мин после нагрузки	4,20* ± ± 2,40	2,70 ± ± 0,22	0,60 ± ± 0,23	33,00 ± ± 2,11	15,20 ± ± 2,12	16,65 ± ± 2,80	13,70 ± ± 2,18	13,50 ± ± 3,80	13,05 ± ± 2,98	1,20 ± ± 0,87
Через 20 мин после нагрузки	2,50 ± ± 1,30	2,12 ± ± 0,70	0,60 ± ± 0,03	44,00 ± ± 5,13	14,20 ± ± 1,23	16,65 ± ± 2,80	15,40 ± ± 4,10	12,60 ± ± 1,30	14,05 ± ± 3,54	1,10 ± ± 0,065

\*  $p < 0,05$  при сравнении показателей микроциркуляции в покое и после нагрузки.

Указанные изменения могут быть связаны с активацией внутрикожного кровообращения и усиленным выделением тепла под действием вазодилатирующих гуморальных факторов, что соответствует физиологическим механизмам воздействия физической нагрузки на организм. Вейвлет-анализ позволяет оценить механизм активации кровотока. Отмечалась тенденция к увеличению нейрогенного компонента, при этом миогенный компонент и показатель шунтирования статистически значимо не менялись. Следовательно, интенсификация кровотока достигается, преимущественно, за счет дилатации артериол. Определялась тенденция к увеличению эндотелиального компонента, что свидетельствовало об активации вазодилатирующей функции эндотелия. Также увеличивалось значение дыхательного компонента, что говорит о кровенаполнении венул. Таким образом, изменения микроциркуляции в контрольной группе после физической нагрузки выявляли физиологическую артериальную гиперемию.

В 1-й группе через 10 мин после проведения пробы с нагрузкой показатель М не изменялся, а Мн имел тенденцию к снижению, показатель Кв незначительно увеличивался. При амплитудно-частотном анализе наблюдалась тенденция к снижению миогенного компонента, что указывало на повышение тонуса прекапиллярных сфинктеров, т.е. срыв адаптационных механизмов их регуляции. Амплитуда эндотелиального компонента имела тенденцию к снижению, при этом амплитуда нейрогенного компонента увеличивалась, что в сочетании со снижением миогенного компонента свидетельствовало о повышении шунтирующего кровотока.

Таким образом, через 10 мин после нагрузки отмечались спазм прекапиллярных сфинктеров и увеличение шунтирующего кровотока, что приводило к уменьшению нутритивного кровотока, развитию гипоксии тканей.

У представительниц 2-й группы через 20 мин после нагрузки значение показателя М снижалось, уровень показателя М-нутритивного практически не изменялся, т.е. общие показатели микрогемодикуляции восстанавливались до исходного уровня. Наблюдалась тенденция к повышению амплитуды миогенного компонента: прекапиллярный сфинктер расслаблялся, а объем нутритивного кровотока увеличивался.

У пациенток 1-й группы через 20 мин после нагрузки наблюдалось статистически значимое повышение показателей микроциркуляции М ( $p = 0,003$ ) и нутритивного кровотока ( $p = 0,001$ ), что в совокупности с тенденцией к увеличению дыхательного компонента и снижением показателя шунтирования указывало на развитие артериальной гиперемии. При вейвлет-

анализе наблюдалось статистически значимое увеличение амплитуды миогенного компонента ( $p = 0,001$ ). Таким образом, снижение тонуса прекапиллярного сфинктера можно рассматривать в качестве основного механизма интенсификации кровотока в группе с ПМЭС после физической нагрузки.

Для оценки функционального состояния эндотелиальных клеток выполняли количественное исследование специфических биомаркеров сыворотки крови: молекул клеточной адгезии sPECAM-1 и sICAM-1.

В группе пациенток с ПМЭС выявлена статистически значимо более высокая экспрессия sPECAM-1 и sICAM-1 ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой (табл. 4).

**Таблица 4.** Уровень экспрессии биомаркеров в сыворотке крови

**Table 4.** Expression level of biomarkers in blood serum

Группа	sPECAM-1, нг/мл	sICAM-1, нг/мл
Первая	109,80 ± 29,5	598,80 ± 108,90
Вторая	62,30 ± 12,20	230,30 ± 47,40
	$p = 0,006$	$p = 0,000$

Полученные данные указывают на развитие адгезионной формы эндотелиальной дисфункции у пациенток с ПМЭС.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование имеет ряд ограничений, что связано с небольшим числом наблюдений. Можно говорить лишь о тенденции большинства изменений показателей микроциркуляции у пациенток с ПМЭС. Дальнейшее увеличение базы данных позволит объективизировать представления о функциональном состоянии микроциркуляторного русла и оценить значение изменений микроциркуляции в патогенезе ПМЭС, что позволит выявлять признаки заболевания на ранних этапах и разработать персонализированный подход к диагностике и лечению пациенток с ПМЭС, а также разработать методы профилактики этого заболевания.

Полученные данные указывают на низкий адаптационный потенциал микрососудистого русла к нагрузке у пациенток с ПМЭС и нарушение регуляторных механизмов тонуса артериол и прекапиллярных сфинктеров, что может быть связано с нарушением, как нейрогенной, так и гуморальной регуляции тонуса сосудов, прежде всего, с дисфункцией эндотелия, ее вазомоторной формы. Названные нарушения приводят к снижению капиллярного кровотока и развитию гипоксии тканей.

Отмечается увеличение микрососудистого тонуса на фоне снижения нейрогенной активности, что свидетельствует об открытии артериально-венулярных шунтов и снижении капиллярного кровотока, чем еще более усугубляется снижение капиллярного кровотока и развитие гипоксии. А гипоксия является причиной активации фибробластов и дальнейшего развития фиброза.

Изучение экспрессии молекул клеточной адгезии выявило значительное ее повышение у пациенток с ПМЭС, что характерно для развития адгезионной формы эндотелиальной дисфункции.

Таким образом, в ходе проведенного исследования были выявлены грубые нарушения функции микроциркуляторного русла: снижение интенсивности кровотока в обменных капиллярах, спазм прекапиллярных сфинктеров, преобладание пассивных механизмов регуляции кровотока и нарушение функции эндотелия. Эти изменения являются причиной развития гипоксии тканей, что может служить пусковым механизмом развития фиброза при ПМЭС. Дисфункция эндотелия, которую подтверждает и повышение экспрессии специфических биомаркеров, может быть основой этих нарушений.

Комплексное, длительно существующее изменение работы микрососудов приводит к срыву компенсаторных механизмов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дальнейший поиск предикторов развития фиброза, способных спрогнозировать запуск патологического процесса, который может предшествовать фиброзу тканей, оценка исходного состояния регуляторного механизма микроциркуляции, исследование изменений микроциркуляторного русла, которые проявляются уже на ранних этапах заболевания, позволят получить дополнительные сведения о патогенезе постмастэктомического синдрома, выявить изменения тканей на ранней, латентной стадии ПМЭС. Рассмотрение эндотелия в качестве самостоятельной мишени для терапевтического воздействия может иметь важное значение для разработки более эффективных методов лечения ПМЭС.

Изучение патогенетических механизмов развития постмастэктомического синдрома позволит формировать профилактические стратегии у пациенток после лечения РМЖ, улучшить качество их жизни.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mutebi M., Anderson B.O., Duggan C., et al. Breast cancer treatment A phased approach to implementation. *Cancer*. 2020;126(Suppl 10):2365-78.
2. Andersen K.G., Kehlet H. Persistent pain after breast cancer treatment: a critical review of risk factors and strategies for prevention. *J Pain*. 2011;12:725-46.
3. Shih Y.C., Xu Y., Cormier J.N., Giordano S., Ridner S.H., Buchholz T.A., Perkins G.H., Elting L.S. Incidence, treatment costs, and complications of lymphedema after breast cancer among women of working age: a 2-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2009; Apr 20;27(12):2007-14. doi: 10.1200/JCO.2008.18.3517
4. Ganeswara R.M., Syamala B., Adel A.A., Nisha A. Effect of complete decongestive therapy and home program on health-related quality of life in postmastectomy lymphedema patients. *BMC Women's Health*. 2016;16:23. <https://doi.org/10.1186/s12905-016-0303-9>
5. Шихкеримов Р.К., Вельшер Л.З., Стаханов М.Л., Стулин И.Д., Савин А.А., Савин Л.А., Стражев С.В., Шихкеримов Р.К., Койчакаева А.С., Лочан Н.В., Лысейко Н.В., Антонюк М.В. Постмастэктомический синдром как мультидисциплинарная проблема. *Онкохирургия*. 2008;1:90 [Shikhkerimov R.K., Welsher L.Z., Stakhonov M.L., Stulin I.D., Savin A.A., Savin L.A., Strazhev S.B., Shikhkerimov R.K., Koichakaeva A.C., Lochan N.V., Lyseyko N.V., Antonyuk M.V. Postmastektomicheskiy sindrom kak mul'tidistsiplinarnaya problema [Postmastectomy syndrome as a multidisciplinary problem]. *Onkohirurgiya – Oncosurgery*. 2008;1: 90 (In Russ.)].
6. Dayan J.H., Ly C.L., Kataru R.P., Mehrara B.J. Lymphedema: Pathogenesis and Novel Therapies. *Ann Rev Med*. 2018 Jan 29;69:263-276. doi: 10.1146/annurev-med-060116-022900. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28877002
7. Subramania L., Balasubramanian D. Management of radiation wounds. *Indian J Plast Surg*. 2012;45(2):325-331. DOI: 10.4103/0970-0358.101311
8. Pak L., Noso Y., Chaizhunosova N. et al. Disorder of endothelial vessels functional state with malignant tumors in patients exposed anthropogenic radiation. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(2):575-579. PMID: 26925646
9. Park K.R., Monsky W.L., Lee C.G., Song C.H., Kim D.H., Jain R.K., Fukumura D. Mast Cells Contribute to Radiation-Induced Vascular Hyperpermeability. *Radiation Research*. 2016; 185:182-189.
10. Козлов В.И. Расстройства тканевого кровотока: патогенез, классификация и коррекция. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2006;12(прил.):3-4 [Kozlov V.I. Rasstroystva tkanevogo krovotoka: patogenez, klassifikatsiya i korrektsiya. [Disorders of tissue blood flow: pathogenesis, classification and correction]. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya – Angiology and Vascular Surgery*, 2006;12(suppl.):3-4 (In Russ.)].

11. Jakubowski M., Turek-Jakubowska A., Szahidewicz-Krupska E., Gawrys K., Gawrys J., Doroszko A. Profiling the endothelial function using both peripheral artery tonometry (EndoPAT) and Laser Doppler Flowmetry (LD) – Complementary studies or waste of time? *Microvasc Res.* 2020\$Jul;130:104008. doi: 10.1016/j.mvr.2020.104008. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32330479
12. Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. Endothelial PECAM-1 and its function in vascular physiology and atherogenic pathology. *Exp Mol Pathol.* 2016; Jun;100(3):409-415. doi: 10.1016/j.yexmp.2016.03.012. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27079772
13. Пономарев И.Р., Пучиньян Д.М., Гладкова Е.В., Коршунов Г.В. Состояние системы гемокоагуляции и эндотелиальная дисфункция при доброкачественных и злокачественных новообразованиях скелета. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2018;14(3):574-578 [Ponomarev I.R., Puchinyan D.M., Gladkova E.V., Korshunov G.V. Sostoyaniye sistemy gemokoagulyacii i endotelial'naya disfunkciya pri dobrokachestvennyh i zlokachestvennyh novoobrazovaniyah skeleta [The state of the hemocoagulation system and endothelial dysfunction in benign and malignant neoplasms of the skeleton]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal – Saratov Scientific and Medical Journal.* 2018;14(3):574-578 (In Russ.)].
14. Constans J., Conri C. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta.* 2006;368(1-2):33-47. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.12.030>

*Поступила в редакцию 30.07.2021, утверждена к печати 26.08.2021*  
*Received 30.07.2021, accepted for publication 26.08.2021*

#### Сведения об авторах:

**Фионик Ольга Владимировна\*** – д-р мед. наук, гл. научн. сотрудник НИГ персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России (г. Санкт-Петербург).  
 E-mail: fvolga@mail.ru

**Красникова Варвара Валерьевна** – мл. научн. сотрудник НИГ персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач отделения восстановительного лечения ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России (г. Санкт-Петербург).

**Покатило Дарья Александровна** – ординатор кафедры внутренних болезней ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России (г. Санкт-Петербург).

**Поспелова Мария Львовна** – д-р мед. наук, вед. научн. сотрудник, руководитель НИГ персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России (г. Санкт-Петербург).  
 E-mail: pospelovaml@mail.ru

#### Information about authors:

**Olga V. Fionik\***, Dr. Med. sci., Chief scientist of Personalised Medicine Centre, Professor of the Department of Cardiovascular Surgery, V.A. Almazov National Research Medical Center, St. Petersburg, Russia.  
 E-mail: fvolga@mail.ru

**Varvara V. Krasnikova**, junior research assistant, the Personalised Medicine Centre, doctor of the Department of Rehabilitation Treatment, V.A. Almazov National Research Medical Center, St. Petersburg, Russia.

**Darya A. Pokatilo**, resident, the Department of Internal Diseases, V.A. Almazov National Research Medical Center, St. Petersburg, Russia.

**Mariya L. Pospelova**, Dr. Med. sci., leading researcher – head of the scientific group of Personalised Medicine Centre, V.A. Almazov National Research Medical Center, St. Petersburg, Russia.  
 E-mail: pospelovaml@mail.ru