

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ВТОРИЧНОЙ ЛИМФЕДЕМЕ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Шляхтунов Е.А.*, Луд Н.Г.*, Солодков А.П.***, Хотетовская Ж.В.*

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»**,

*УО «Витебский государственный университет им. П.М. Машерова»***

Резюме. Изучено состояние функции эндотелия сосудов у больных раком молочной железы в процессе хирургического лечения, а так же у больных, у которых специальное лечение рака молочной железы осложнилось развитием вторичной лимфедемой верхней конечности. После радикальной операции по поводу рака молочной железы у 75% обследованных женщин обнаружено достоверное снижение циркулирующих эндотелиальных клеток по сравнению с группой контроля ($p=0,039$). Изменение количества циркулирующих эндотелиальных клеток коррелировало с изменениями скоростных показателей артериального кровотока. У больных с лимфедемой верхней конечности наблюдалось достоверное увеличение десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток, а также снижение процента неповрежденных клеток по сравнению с группой контроля ($p = 0,011$). У больных вторичной лимфедемой верхней конечности в 55% случаев при помощи доплерографии обнаружено выраженное сдавление подмышечной и проксимального отдела плечевой артерии, в 47,5% случаев экстравазальная компрессия подмышечной вены. Данные изменения достоверно коррелировали с количеством циркулирующих эндотелиальных клеток, степенью отека, объемом операции. Результаты исследования свидетельствуют о нарушении функционального состояния эндотелия, которое играть существенную роль в патогенезе лимфедемы, а количество циркулирующих эндотелиальных клеток, может служить своеобразным индикатором состояния артериальной и венозной гемодинамики верхней конечности.

Ключевые слова: рак молочной железы, лимфедема, эндотелий, гемодинамика.

Abstract. The function condition endothelium vessels at sick of a breast cancer in the course of surgical treatment, and as at patients at whom special treatment of a breast cancer has become complicated secondary lymphedema the top finiteness is studied. After radical operation concerning a breast cancer at 75% of the surveyed women authentic decrease circulating endothelial cells in comparison with control group ($p=0,039$) is revealed. Quantity change circulating endothelial cells correlated with changes of high-speed indicators of an arterial blood-groove. At patients with lymphedema the top finiteness the authentic increase circulating endothelial cells, and also decrease in percent of the intact cells in comparison with control group ($p = 0,011$) was observed. At patients secondary lymphedema the top finiteness in 55% of cases with the help Doppler study it is revealed expressed compression axillary and

humeral artery, in 47,5% of cases external a compression of an axillary vein. The given changes authentically correlated with quantity circulating endothelial cells, degree lymphedema, and operation volume. Results of research testify to infringement of a functional condition endothelium which to play an essential role in pathological development lymphedema, and quantity circulating endothelial cells, can serve as the original indicator of a condition of arterial and venous haemodynamics of the top finiteness.

Keywords: breast cancer, lymphedema, endothelium, haemodynamics.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, р.тел. 22-64-16, моб. +35729-343-14-01, e-mail: Evgenij-Shlyakhtunov@yandex.ru. – Шляхтунов Е.А.

Вторичная лимфедема верхней конечности (ВК), развивающаяся после лечения рака молочной железы (РМЖ) – это результат патологических изменений лимфатической системы конечности вследствие хирургического и лучевого воздействия на лимфатический аппарат подмышечно-подключично-подлопаточной области, окружающие ткани и сосуд [1].

Лимфатический отек после хирургического лечения наблюдается в 10-15%, а после комбинированного – более чем в 50% случаев [2, 3, 4]. Следует отметить, что послеоперационная лучевая терапия (ЛТ) применяется для лечения РМЖ начиная с I стадии опухолевого процесса при выполнении органосохраняющих операций, а у больных III стадии она является обязательным компонентом программы лечения [5].

Немаловажную роль в развитии лимфедемы конечностей играет состояние сосудистого эндотелия. Любое повреждение эндотелия сосудов (механическое, лучевое, воспалительное) запускает реакции перекисного окисления липидов, агрегации, свертывания, вызывает спазм сосуда, прекращается образование антиагрегантов [6, 7].

Сравнительно небольшое число работ посвящено изучению состоянию эндотелия при различных патологических состояниях. Большинство работ характеризуются исследованием эндотелиальной дисфункции при хронической патологии сердечно-сосудистой системы [8]. Единичные публикации отражают состояние эндотелиальной выстилки сосудов при острых хирургических состояниях (тромбоз вен нижних конечностей) [9].

Цель исследования – определение роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе вторичной лимфедемы ВК у больных РМЖ.

Методы

В исследовании принимали участие 76 больных РМЖ, которые лечились на базе УЗ «ВОКОД» и ГУ «РНПЦ ОМР им Н.Н. Александрова» в период с 2007-2009гг.

1 группа состояла из 36 женщин, критериями включения в которую были: наличие у пациенток морфологически верифицированного РМЖ I-III С стадии, которые подлежали специальному лечению, включающее радикальное хирургическое, химиотерапевтическое, лучевое и гормональное лечение, не зависимо от возраста, наличия либо отсутствия сопутствующее патологии. В данную группу не включались больные с IV стадией опухолевого процесса.

2 группа состояла из 40 ранее радикально пролеченных женщин по поводу РМЖ. Критериями включения в данную группу были: наличие у пациенток проявлений вторичной лимфедемы ВК на стороне оперативного вмешательства, и нуждающиеся в проведении реабилитационных мероприятий. В данную группу не включались больные с подтвержденным злокачественным происхождением вторичной лимфедемы ВК.

В первой группе обследованных больных средний возраст ($M \pm SD$) составил $56 \pm 11,3$ лет с индивидуальными колебаниями от 34 до 80 лет. 68,3% женщин лечилась по поводу РМЖ на фоне возрастных гормональных перестроек овариально-менструального статуса (пре-, мено- и постменопауза).

Ведущее место среди висцеральной патологии занимало ожирение – 41,5%, далее болезни сердечно – сосудистой системы, среди которых лидировала артериальная гипертензия (АГ) – 45 женщин (37,5%). Наблюдалось сочетание терапевтическая патология: АГ с ишемической болезнью сердца (ИБС), ожирением и болезнями легких.

Подавляющее большинство пациенток составляли больные РМЖ I и IIА стадий (64,5%), при этом более «запущенные» IIВ – IIС составили 35,5%.

Пациентки получали лечение основного заболевания согласно Приказа МЗ РБ №80 от 9 февраля 2007 г. [5].

Средний возраст больных второй группы ($M \pm SD$) составил $56,2 \pm 11,8$ лет с индивидуальными колебаниями от 33 до 80 лет. У 24 (56%) больных имела место правосторонняя локализация процесса, у 19 (44%) – левосторонняя. Основную часть (72%) составили пациентки в I и II стадиях болезни (26% и 36% соответственно). 28 % пришлось на долю женщин с III стадией опухолевого процесса.

Сроки появления первых признаков лимфедемы ВК варьировали от 6 месяцев до 7 лет, средний срок развития лимфедемы составил $3,1 \pm 1,99$ года ($M \pm SD$).

Клиническое обследование больных РМЖ первой и второй группы проводилось согласно приказа МЗ РБ № 80 от 9 февраля 2007 г. [5]. Кроме того, обследование пациенток второй группы было направленно на исключение прогресса заболевания и злокачественного происхождения вторичной лимфедемы ВК. Дизайн исследования состоял в следующем: пациентки первой группы обследованы до оперативного вмешательства и после него в сроки до

10 – 14 суток, пациентки второй группы обследованы до реабилитационного лечения и после него.

Всем пациенткам выполнено исследование количества ЦЭК по методу Hladovec et al. [10], контролем служили показатели ЦЭК определяемые в крови 10 пациенток контрольной группы сопоставимые по возрасту и сопутствующей терапевтической патологии.

Всем пациенткам выполнено ультразвуковое триплексное сканирование сосудов ВК. Оценивались общепризнанные количественные и качественные характеристики артериального и венозного кровотока [11, 12, 13, 14]. Кроме того, больным второй группы выполнено УЗ исследование мягких тканей ВК [15].

Для исследования состояния свертывающей системы крови проводилось исследование стандартных показателей коагулограммы: АРТТ (активированное парциальное тромбопластиновое время), РТ (протромбиновое время), INR (МНО), ПИ (протромбиновый индекс), фибриноген А, фибриноген Б.

Определение степени отека проводилась с использованием классификации степени лимфедемы предложенной Т.И. Грушиной (1990г.) [16], в которой учитывается локализация отека и процентное увеличение объема отежной конечности по отношению к здоровой. Объем конечности вычислялся по формуле (O'Brien, Shatiraff, 1979) [1].

I степень отека установлена у 8 (20%) больных, II степень – у 18 (45%) пациенток и III степень у 14 (35%) женщин. I стадия (преходящий отек) диагностирована у 6 (15%) пациенток, II стадия (мягкий отек) – у 22 (55%) женщин, III стадия (плотный отек) – у 12 (30%) больных.

Статистический анализ полученных данных был проведен с использованием программы STATISTICA 7.0. Для данных, имеющих нормальный закон распределения, установленный по тестам Колмагорова-Смирнова и Лилифорс, рассчитывали среднее значение и стандартную ошибку. Для результатов, распределение которых отличалось от нормального закона распределения, определяли медиану и минимальное и максимальное значения параметра. При сравнении групп, числовые данные которых имели нормальный закон распределения, использовался параметрический парный тест Стьюдента. Для значений, закон распределения которых отличался от нормального, применялись непарметрические тесты: χ^2 , для связанных группировок тест Уилкоксона-Гехана, коэффициент корреляции Спирмена (rs).

Результаты исследования

При изучении состояния функции эндотелия сосудистой стенки у группы пациенток (n=36) на этапе хирургического лечения установлено, что средней количество ЦЭК в 100 мкл плазмы ($M \pm SD$) до начала лечения составило $23,91 \pm 6,85$, что достоверно не отличалось от количества ЦЭК пациенток контрольной группы ($21,45 \pm 2,28$ ЦЭК/100 мкл плазмы). Среднее количество неповрежденных клеток также достоверно не отличалось ($96,05 \pm 6,1$ и $91,05 \pm 6,6$ соответственно при $p > 0,05$).

В послеоперационном периоде обнаружено достоверное ($p=0,039$) снижение числа ЦЭК в плазме крови прооперированных больных РМЖ на 10 сутки после операции, как по сравнению с исходным состоянием, так и с группой контроля (таблица 1). Среднее количество ЦЭК составило $20,22 \pm 5,91$ клеток/100 мкл плазмы.

Таблица 1

Содержание циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в плазме крови больных РМЖ на этапе хирургического лечения (n=36)

Среднее количество ЦЭК в 100 мкл плазмы ($M \pm SD$)	До операции (n=36)	После операции (n=36)	Контроль (n=10)
	$23,91 \pm 6,85^*$	$20,22 \pm 5,91^*$	$21,45 \pm 2,28^*$
Доля неповрежденных клеток ЦЭК, % ($M \pm SD$)	$96,05 \pm 6,10^*$	$95,1 \pm 3,20^*$	$91,05 \pm 6,6^*$

Снижение количества ЦЭК зафиксировано у 27 пациенток (75,0%), повышение ЦЭК – у 4 женщин (11,1%), сохранился на исходном уровне – у 5 больных (13,9%).

При исследовании состояния кровотока ВК до операции признаков нарушения артериальной и венозной гемодинамики, регистрируемой при ультразвуковом триплексном сканировании, зафиксированного не было.

Усредненные значения показателей артериального и венозного кровотока представлены в таблице 2.

Таблица 2

Динамика показателей артериального и венозного кровотока ($M \pm SD$), регистрируемых на плечевой артерии и подмышечной вене на стороне РМЖ и контралатеральной, полученных при ДС и ТС

Показатель	до операции (n=36)		после операции (n=36)
	сторона интактная	сторона операции	
PSV, см/с	$43,1 \pm 11,3$	$45,5 \pm 12,7^*$	$47,2 \pm 14,2^*$
EDV, см/с	$2,0 \pm 1,0$	$2,5 \pm 1,8$	$2,9 \pm 3,2$
TAM	$18,1 \pm 5,2$	$17,9 \pm 7,4^*$	$10,6 \pm 10,3^*$
RI	$0,9 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,08$
PI	$2,3 \pm 1,0$	$2,75 \pm 1,83$	$2,8 \pm 1,4$
Vvol, мл/с	$33,2 \pm 9,7$	$35,2 \pm 10,0^*$	$37,8 \pm 9,5^*$
толщина интимамедиа, мм	$0,7 \pm 0,02$	$0,71 \pm 0,01$	$0,64 \pm 0,06^*$
Vmax см/сек	$34,6 \pm 10,7$	$34,6 \pm 10,7^*$	$38,7 \pm 7,6^*$

Рассматривая материалы данной таблицы, следует обратить внимание на то, что в послеоперационном периоде обнаружено достоверное изменение скоростных показателей как артериального, так и венозного кровотока.

Зафиксировано изменение показателей артериального потока: достоверное увеличение PSV и Vvol, снижение ТАМ ($p < 0,05$). Так же обнаружено увеличение максимальной скорости венозного кровотока Vmax.

Показателем отражающем функцию эндотелия сосудов является толщина интима-медия артериального сосуда определяемая при ультразвуковом исследовании. В послеоперационном периоде у данной группы пациенток зафиксировано достоверное снижение толщины интима-медия в среднем на 0,2 – 0,3 мм, несмотря на недостоверность отличий ($p < 0,05$).

При расчете коэффициент корреляции Спирмана было установлено, что уменьшение количества ЦЭК имеет наибольшую корреляционную зависимость с PSV $r = 0,46$, для ТАМ $r = 0,42$, для Vvol $r = 0,36$, при $p < 0,05$. Полученные данные подтверждают неразрывную связь состояния гемодинамики ВК и состояния функции эндотелия на этапе хирургического лечения РМЖ.

Следует обратить внимание на то, что у всех 27 пациенток имевших снижение ЦЭК в послеоперационном периоде имелась достаточно выраженная сопутствующая висцеральная патология в виде АГ, ИБС и др. Согласно литературным данным [8], у таких больных имеет место повышенный тонус симпатической нервной системы, проявляющейся в виде вазоспазма и подобных состояний нарушающих нормальную функцию эндотелия сосудов. Такая ситуация приводит к повышению содержания ЦЭК в крови, являющимся своеобразным индикатором состояния функции сосудистой стенки. В настоящем исследовании, несмотря на наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии обнаружено снижение количества ЦЭК в послеоперационном периоде на фоне уменьшения толщины интима-медия, увеличения просвета сосуда, снижения скоростных показателей потоков и роста вследствие этого объемной скорости кровотока. Это подтверждает факт, что во время оперативного вмешательства при регионарной лимфодиссекции происходит пересечение нервных ветвей симпатического сосудистого сплетения приводящее к вазодилатации и дисфункции эндотелия сосудистой стенки приводящее к гемодинамическим нарушениям ВК [1].

При исследовании состояния функции эндотелия у больных второй группы, о которой можно судить по количеству ЦЭК, было установлено, что у пациенток с лимфедемой ВК количество ЦЭК оказалось равной $64,45 \pm 22,15$ клеток / 100 мкл ($n=40$, $M \pm SD$), что было достоверно выше чем в контрольной группе $21,45 \pm 2,28$ ($p < 0,01$). Процент неповрежденных клеток составил $86,25 \pm 9,2$ % ($n=40$, $M \pm SD$) (таблица 3).

Таблица 3

Содержание циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в плазме крови больных вторичной лимфедемой ВК ($n=40$)

Среднее количество ЦЭК в 100 мкл плазмы ($M \pm SD$)	Больные с лимфедемой ВК ($n=40$)	Контроль ($n=10$)
	$64,45 \pm 22,15^*$	$21,45 \pm 2,28^*$
Доля неповрежденных клеток ЦЭК, % ($M \pm SD$)	$86,25 \pm 9,2^*$	$91,05 \pm 6,6^*$

При оценке гемодинамических показателей ВК с помощью триплексного сканирования обнаружено, что у 28 (70,0%) пациенток на момент осмотра имели место признаки выраженного экстравазального стеноза сосудистого пучка в области подмышечной ямки и проксимального отдела плеча. Данные признаки проявлялись в виде уменьшения просвета артерии и вены, что приводило к значительному ускорению кровотока в них, особенно значительно выраженному в местах непосредственной компрессии. Средние показатели артериального и венозного кровотока представлены в таблицах 4-5.

Таблица 4

Средние показатели артериального кровотока ($M \pm SD$), регистрируемые при триплексном сканировании на a.brachialis ВК у больных вторичной лимфедемой ВК, перенесших специальное лечение по поводу РМЖ (n=40)

Сторона	Степень стеноза, %	PSV, см/сек	EDV, см/сек	TAM	RI	PI	Толщина интима-медиа, мм
Отечная конечность	0,32*	89,3 $\pm$ 26,1*	8,5 $\pm$ 2,1*	28,5 $\pm$ 9,3*	1,1 $\pm$ 0,2*	3,1 $\pm$ 0,9	0,84 $\pm$ 0,16*
Интактная конечность	0,08*	43,1 $\pm$ 11,3*	3,3 $\pm$ 2,4*	17,9 $\pm$ 7,4*	0,9 $\pm$ 0,1*	2,3 $\pm$ 1,0	0,70 $\pm$ 0,02*

Таблица 5

Средние показатели максимальной скорости венозного кровотока (V_{max} , см/сек), регистрируемые при триплексном сканировании ($M \pm SD$) у больных вторичной лимфедемой ВК, перенесших специальное лечение по поводу РМЖ (n=40)

Сторона	v.brachialis	v.axillaris	v.subclavia
Отечная конечность	92,8 $\pm$ 32,4*	101,1 $\pm$ 28,3*	98,0 $\pm$ 25,7*
Интактная конечность	81,5 $\pm$ 30,0*	79,2 $\pm$ 36,4*	88,3 $\pm$ 34,2*

Максимальные цифры ускорения артериального потока превышали более чем в 2 раза показатели, полученные при УЗИ артерий противоположной конечности. Данные показатели регистрировались в местах наибольшей компрессии, а именно в области дистального участка подмышечной артерии и проксимального отрезка плечевой артерии. Данное явление было отмечено у 22 пациенток. На этом участке фиксировалось достоверное ($p < 0,05$) повышение индекса сопротивления (RI), увеличении толщины интима-медиа, а так же снижении показателя объемной скорости кровотока (V_{vol}).

У 9 пациенток увеличение показателей PSV и TAM на стороне оперативного вмешательства, в среднем превышало не более чем на 38,3% и 59,2% соответственно показатели, регистрируемые на противоположной конечности ($p < 0,05$).

Следует обратить внимание, что после места стеноза в артериальном сосуде имелось постстенотическое расширение последнего, где у 18 человек (45%) имело место снижение индекса RI и у 21 женщины (52,5%) уменьшение толщины интима-медиа. При расчете объемной скорости кровотока на данном

отрезке у 31 (77,5%) женщин отмечалось увеличение данного показателя, в среднем превышающее на 48,9% показатели, регистрируемые на здоровой конечности ($p < 0,05$). Изменений со стороны артериальной гемодинамики не было обнаружено у 9 женщин.

При исследовании венозной гемодинамики отмечено, что у 19 (47,5%) пациенток имелись явные признаки венозной недостаточности, в виде значительного замедления венозного оттока. У 3 женщин определялось практически полное отсутствие видимого при ДС кровотока. Данные изменения были особенно выражены в подмышечной области, а также в подключичной области за счет значительного экстравазального сдавления венозных сосудов отеками, фиброзными и рубцовыми тканями. У остальных больных – 21 (52,5%) отмечались признаки экстравазальной компрессии, что проявлялось значительным ускорением показателя максимальной скорости венозного кровотока, однако при этом признаков венозной недостаточности в виде замедления или прекращения кровотока не было. Необходимо отметить, что в местах видимой компрессии вен имелись ультразвуковые признаки флебита или тромбофлебита в виде утолщения стенки вены и усиления ее эхогенности.

Крайне мало при обследовании пациенток с отеком ВК встречалось изолированных изменений гемодинамики, практически всегда отмечалась с различной степенью выраженности сочетание нарушения артериальной и венозной гемодинамики ВК. Подобное состояние было отмечено у 16 женщин (40%). Коэффициент корреляции между нарушениями артериальной и венозной гемодинамики составил 0,91 ($p < 0,05$).

Следует отметить, что наибольшая положительная корреляция обнаружена между изменениями артериальной гемодинамики и степенью отека, т.е. наиболее значимые гемодинамические изменения артериального кровотока имели место у пациенток с II и, особенно, III степени отека ($r = 0,44$). Менее значимые показатели положительной корреляции обнаружены между изменениями венозной гемодинамикой и степенью отека ($r = 0,34$), что вероятно связано с более сложной оценкой венозного компонента.

Установлена достоверная положительная корреляция между количеством ЦЭК, толщиной интима-медиа артериального сосуда, а также скоростными характеристиками артериального и венозного потока. Коэффициент корреляции Спирмана при сравнении количества ЦЭК и толщины интима-медиа равен 0,72, а при сравнении со скоростными показателями артериального потока, отражающими степень сдавления сосудов $r = 0,54$ ($p < 0,05$). Учитывая взаимосвязь нарушений гемодинамики со стороны артериальной системы и венозной, установлена корреляционная связь между содержанием ЦЭК и показателями гемодинамики венозной системы ВК. Несмотря на малый показатель $r = 0,22$ он является достоверным при $p < 0,05$. Полученные данные свидетельствуют, что у больных с лимфедемой ВК наблюдается достоверное увеличение десквамированных ЦЭК, а также снижение процента неповрежденных клеток. Необходимо отметить, что количество ЦЭК коррелировала со степенью отека $r = 0,36$, т.е. чем выражение отек ВК тем

больше нарушается функция эндотелия, что проявляется в количестве ЦЭК. Это свидетельствует о нарушении функционального состояния эндотелия, которое играть существенную роль в патогенезе лимфедемы, а количество ЦЭК, может служить своеобразным индикатором состояния артериальной и венозной гемодинамики ВК, а точнее о ее нарушении. При исследовании состояния свертывающей системы крови больных с лимфедемой ВК было установлено, что у 33 из 40 (82,5%) пациенток имелись лабораторные признаки гиперкоагуляции (увеличение фибриногена А, появление в крови фибриногена Б, уменьшение INR (МНО), уменьшение тромбинового времени и АРТТ). Существует четкая корреляционная положительная связь между количеством ЦЭК и состояние свертывающей системы крови, в частности со склонностью к гиперкоагуляции ($r = 0,70$). Эти данные согласуются с литературными [8]. Необходимо учесть, что данная группа пациенток представлена онкобольными, которые относятся к группе риска по развитию тромбозов [8, 9].

На рисунке 1 представлена совокупность достоверных корреляций для ЦЭК у больных РМЖ перенесших специальное лечение, которое осложнилось развитием вторичной лимфедемы ВК.

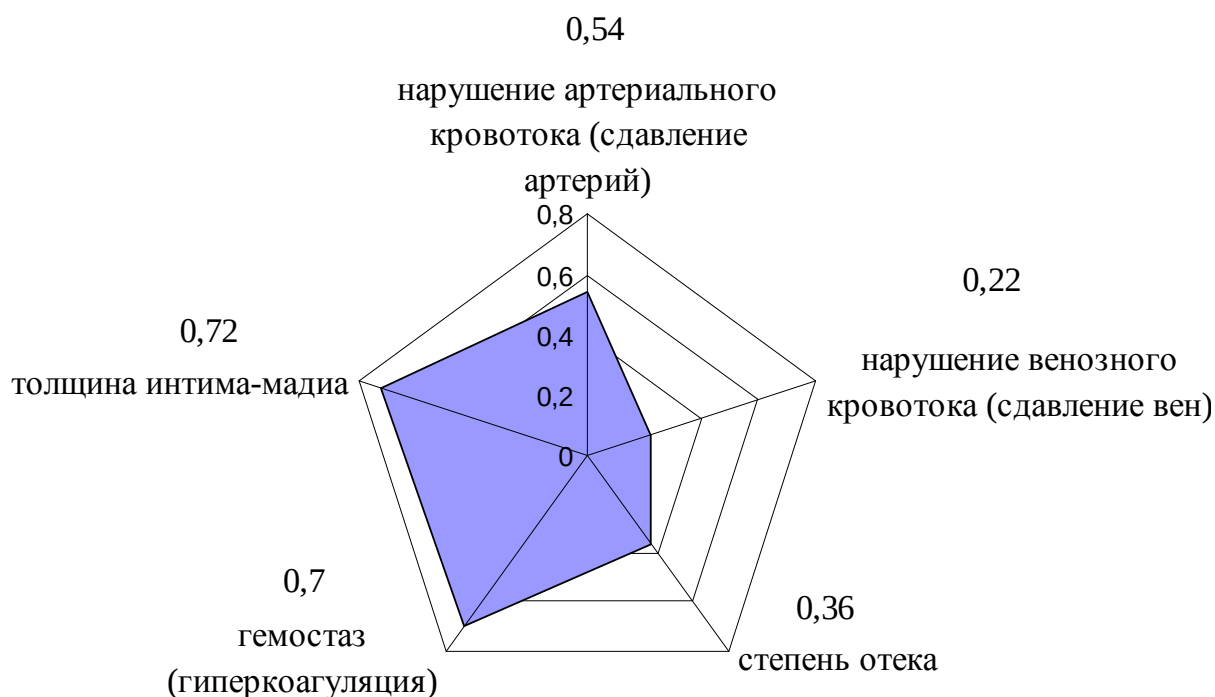


Рис.1. Совокупность корреляций для ЦЭК.

При исследовании состояния эндотелия после реабилитационного лечения было обнаружено достоверное уменьшения количества ЦЭК ($p < 0,05$), по сравнению с исходными показателями полученными до начала реабилитационного лечения (таблица 6).

Таблица 6

**Содержание циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в
плазме крови больных вторичной лимфедемой ВК после
реабилитационного лечения (n=40)**

Среднее количество ЦЭК в 100 мкл плазмы (M±SD)	до лечения	после лечения
	64,45±22,15*	43,1±17,2*
Доля неповрежденных клеток ЦЭК, % (M±SD)	86,25±9,2*	92,3±7,1*

Снижение количества ЦЭК достоверно положительно коррелировала с уменьшением толщины интима-медиа и снижением скоростных показателей артериального кровотока ($r = 0,61$ и $r = 0,42$ соответственно), а также с толщиной мягких тканей ВК определяемой при УЗИ. Полученные результаты свидетельствуют о благотворном влиянии реабилитационного лечения на состояние сосудистой стенки, нормализуя функцию эндотелия сосуда.

Обсуждение

Согласно литературным данным [8], у больных с патологией сердечно-сосудистой системы, такой как ИБС, АГ, имеет место повышенный тонус симпатической нервной системы, проявляющейся в виде вазоспазма и подобных состояний нарушающих нормальную функцию эндотелия сосудов. Такая ситуация приводит к повышению содержания ЦЭК в крови, являющимся своеобразным индикатором состояния функции сосудистой стенки. Следует обратить внимание на то, что у всех 27 пациенток имевших снижение ЦЭК в послеоперационном периоде диагностирована достаточно выраженная сопутствующая висцеральная патология в виде АГ, ИБС и др. В настоящем исследовании несмотря на наличие сопутствующей патологии обнаружено снижение количества ЦЭК в послеоперационном периоде на фоне снижения толщины интима-медиа, увеличения просвета сосуда, снижения скоростных потоков и роста вследствие этого объемной скорости кровотока. Это подтверждает факт, что во время оперативного вмешательства во время регионарной лимфодиссекции происходит пересечение нервных ветвей симпатического сосудистого сплетения приводящее к вазодилатации и дисфункции эндотелия сосудистой стенки приводящее к гемодинамическим нарушениям ВК [1].

Выявленные расстройства гемодинамики ВК могут иметь несколько механизмов. Пусковым моментом, приводящим к расстройству артериального и венозного кровотока, является радикальная операция (РМЭ, РРМЖ) обязательным компонентом которой является регионарная лимфодиссекция включающая в себя удаление лимфатических узлов I-III уровней, причем хирургическая травматизация анатомических структур подмышечной области (сосудистый пучок) зависит от наличия метастатического поражения лимфоузлов. Неизбежно происходит пересечение мелких нервных стволиков иннервирующих сосуда, а зачастую и пересечение n.intercostobrachialis ввиду вовлечения его в патологически измененную клетчатку. Немаловажный момент

– это обработка операционной раны этиловым спиртом с целью антибластики, который обладает дубильными и склерозирующими свойствами [17].

Зафиксированное в послеоперационном периоде расширение просвета артериальных сосудов, снижение толщины интима-медиа, увеличение объемной скорости кровотока, а также снижение количества ЦЭК является подтверждением того, что происходит нарушении симпатической иннервации артериальных сосудов [18].

У большинства пациенток перенесших специальное лечение по поводу РМЖ, которое осложнилось развитием вторичной лимфедемы ВК при УЗИ выявлены признаки сдавления сосудов, проявляющееся в ускорении кровотока. Данное состояние вызвано послеоперационным отеком тканей и компрессией рядом расположенных сосудов, в последующем формирование рубцовой ткани, особенно после сложных и травматичных лимфодиссекций при больших опухолях и наличии метастатически пораженных лимфатических узлов. В дальнейшем данные процессы прогрессировали, во время ПХТ, и особенно во время и после ЛТ. Все это привело к стенозу артериальных сосудов и, что очень важно, к компрессии венозных сосудов и вследствие этого нарушению венозного оттока. Поэтому возникновение такого осложнения, как отек ВК на стороне операции сопряжено, кроме всегда имеющегося затруднения лимфатического оттока, также с нарушением венозного оттока [1].

Нарушение гемодинамики можно объяснить следующим образом. Прежде всего – экстравазальное сдавление рыхлого наружного слоя сосуда – адвентиции, где проходят нервы, *vasa vasorum*, питающие стенку и лимфатические сосуды. Адвентиция окружена соединительнотканной структурой, входящей в систему обширных фасций регионов тела. Затем травмируется средняя оболочка, функцией которой является обеспечение спазма и расширение сосудов в ответ на физиологические или фармакологические и другие стимулы. Интенсивность местного кровотока и кровяное давление в прекапиллярах регулируется гладкомышечными клетками, изменяющими ширину просвета сосудов.

Установлено, что уменьшение диаметра артерии на половину повышает сопротивление в ней в 16 раз. Поэтому даже небольшое, но устойчивое сужение просвета сосудов сопровождается существенным сокращением объема кровотока. И, наконец, внутренний слой, который больше всего страдает не столько от компрессии, сколько от воздействия ЛТ и ПХТ [14]. Внутренняя оболочка сосудов, состоит преимущественно из эндотелия, она наиболее выражена в артериях. Основными функциями эндотелиальных клеток является: высвобождение вазоактивных агентов; препятствие коагуляции и участие в фибринолизе; иммунные функции; ферментативная активность; участие в регуляции роста гладкомышечных клеток и защита гладкомышечных клеток от вазоконстрикторных влияний. Эндотелиальные клетки реагируют на изменение скорости кровотока (увеличение напряжения сдвига), тромбоцитарные медиаторы (серотонин, АДФ, тромбин), циркулирующие и/или внутрипристеночные нейrogормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, гистамин и др.). В ответ на это клетки эндотелия

вырабатывают эндотелиальный фактор релаксации (оксид азота). Простаглицин образуется во всех оболочках сосуда под воздействием напряжения сдвига, гипоксии и некоторых медиаторов, в вазодилатации его участие минимально, но его основной эффект – ингибирование агрегации тромбоцитов. Эндотелины (суживают сосуды), вырабатываются также эндотелиальными клетками.

ЛТ тропна к эндотелиоцитам, может вызывать их некроз, который сопровождается тромбозом и облитерацией микрососудистого русла с последующим развитием фиброза, нарушить регуляцию сосудистого русла, кроме того, возникает или усугубляется компрессия сосудисто-нервного пучка со стороны напряженных (жестких) после облучения экстравазальных тканей. Дисфункция эндотелия может быть исходно нарушена при гиперлипидемии, АГ, ИБС, нарушении толерантности к глюкозе и других состояниях [16, 19, 20], что может приводить к более выраженным изменениям гемодинамики после ЛТ.

В настоящем исследовании установлено, что и во время ПХТ имеет место нарушение функции внутренней оболочки сосудов, а именно интимы. Толщина интима-медиа измеряемая при УЗ-сканировании сосуда косвенно отражает состояние эндотелия. При ее увеличении (относительно исходного уровня), а также сопряженного с этим ускорением артериального потока является свидетельством дисфункции эндотелия, что является одним из патогенетических звеньев развития сосудистых нарушений ВК.

Прогностически важно учитывать сопутствующую патологию. Имеются общеизвестные факторы риска для возникновения отека в общей популяции. К таковым следует отнести болезни сердца (ИБС, нарушения ритма, недостаточность кровообращения, атеросклероз, АГ), нарушение функции почек, эндокринные нарушения (гипотиреоз, сахарный диабет, постменопаузальное состояние), венозная недостаточность (варикозная болезнь, тромбозы в анамнезе), аллергический фон, легочная патология. Учитывая, что почти все пациентки пожилого возраста (постменопауза), нередко с признаками атеросклероза (гиперлипидемией), избыточной массой тела, гипертонией, а в ряде случаев нарушением толерантности к глюкозе, все это вместе можно охарактеризовать как метаболический синдром. Доказано, что у пациентов с метаболическим синдромом имеются признаки вялотекущего сосудистого воспаления с повышением С-реактивного белка на фоне ожирения и предрасположенность к тромбообразованию (повышения фибриногена и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа в плазме крови) [8].

Необходимо обратить внимание на тот факт, что степень сдавления артерий больше коррелировала со степенью отека. Эта корреляция может отражать патофизиологическое состояние, когда имеет место резкое падение гидростатического давления ниже сдавления или окклюзии подмышечной артерии. И подобно тому, что наблюдается при сердечной недостаточности с малым объемом сердечного выброса, происходит застой крови в микроциркуляторном русле, в том числе в лимфатических капиллярах и венах. В этой ситуации остается надеяться на «мышечную помпу» и

присасывающую способность грудной клетки. Однако одновременно с артериями в том же самом месте обнаруживаются сдавленные вены, что катастрофически ухудшает ситуацию оттока крови из ВК. Обычно расширяются поверхностные вены, но при выраженном отеке они часто также сдавлены самими отечными мягкими тканями. В свою очередь известно [5] и это также подтверждается данным исследованием, что при затруднении венозного оттока (сдавление, тромбофлебит) в артериях растет индекс резистенции (RI).

Заключение

Представленные результаты с одной стороны подтверждают сосудистые механизмы развития отека ВК, с другой стороны могут быть использованы в прогностических целях. После радикальной операции по поводу рака молочной железы у 75% обследованных женщин обнаружено достоверное снижение циркулирующих эндотелиальных клеток по сравнению с группой контроля ($p=0,039$). Изменение количества циркулирующих эндотелиальных клеток коррелировало с изменениями скоростных показателей артериального кровотока.

У больных с лимфедемой ВК наблюдалось достоверное увеличение десквамированных ЦЭК, а также снижение процента неповрежденных клеток по сравнению с группой контроля ($p = 0,011$). У больных вторичной лимфедемой ВК в 55% случаев при помощи доплерографии обнаружено выраженное сдавление подмышечной и проксимального отдела плечевой артерии, в 47,5% случаев экстравазальная компрессия подмышечной вены. Данные изменения достоверно коррелировали с количеством циркулирующих эндотелиальных клеток, степенью отека, объемом операции. Результаты исследования свидетельствуют о нарушении функционального состояния эндотелия, которое играть существенную роль в патогенезе лимфедемы, а количество ЦЭК, может служить своеобразным индикатором состояния артериальной и венозной гемодинамики ВК. Выявленные изменения состояния сосудистого эндотелия позволят разработать способы диагностики начальных проявлений лимфедемы и методы лечения.

Литература

1. Вторичная лимфедема верхней конечности у онкологических больных (этиология, клиника, лечение): практ. пособие для врачей / И. В. Залуцкий [и др.]. – Минск: Беларусь, 2004. – 71 с.
2. Лимфедема конечностей / К. Бенда [и др.]. – Прага: Авиценум, 1987. – С. 244-266.
3. Кижаяев, Е. В. Пострадиационно- мастэктомический синдром (о правомочности уточнения терминологии) / Е. В. Кижаяев, М. П. Вавилов // Рос. мед. вести. – М., 2005. – № 3. – С. 67-69.
4. Pecking, A. P. Upper limb lymphedema breast cancer / A. P. Pecking, J. L. Floiras, J. Rouesse // Lymphology. – 1996. – Vol. 29. – Suppl. – P. 293-296.
5. Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями / под ред. И. В. Залуцкого, Э. А. Жаврида. – Мн., 2007. – С. 246-275.
6. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией / Т. В. Балахонова [и др.] // Кардиология. – 1998. – № 3. – С. 37.
7. Состояние вазоактивных факторов у больных с сочетанной травмой / П. П. Голиков [и др.] // Пат. физиология. – 2000. – № 84 – С. 65-70.
8. Подпалов, В. П. Симпатическая нервная система и дисфункция эндотелия в развитии артериальной гипертензии / В. П. Подпалов, А. П. Солодков, О. Н. Журова // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: труды IV междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 18–19 мая 2006 г. / ВГМУ; редкол.: Г. И. Сидоренко [и др.]. – Витебск, 2006. – С. 202-205.
9. Дисфункция эндотелия при остром тромбозе глубоких вен нижних конечностей / Ю. С. Небылицин [и др.] // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: труды IV междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 18–19 мая 2006 г. / ВГМУ; редкол.: Г. И. Сидоренко [и др.]. – Витебск, 2006. – С. 178-181.
10. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as sing of vessels wall lesions // Phisiologia bohemoslovaca. – 1978. – Vol. 27. – P. 400.
11. Берестень, Н. Ф. Допплеросонография периферических сосудов / Н. Ф. Берестень, А. О. Цыпунов // SonoAce-International. – 1999. – № 4. – С. 18-25.
12. Кунцевич, Г. И. Ультразвуковые методы исследования ветвей дуги аорты / Г. И. Кунцевич. – Минск: Аверсэв, 2006 – 205 с.
13. Кусевич, М. Н. Диагностика и лечение пострадиационно-мастэктомического синдрома: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.0019 / М. Н. Кусевич; Рос .мед. акад. последиплом. обр. Росздрава. – М., 2007. – 24 с.
14. Лелюк, В. Г. Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. – М.: Реальное Время, 2003. – 336 с.

15. Шляхтунов, Е. А. Возможности ультразвукового исследования в диагностике вторичной лимфедемы верхней конечности у онкологических больных / Е. А. Шляхтунов, Н. Г. Луд // Новости хирургии. – 2009. – № 3. – С. 127-136.
16. Грушина, Т. И. Реабилитация в онкологии: физиотерапия / Т. И. Грушина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 83-85.
17. Рак молочной железы (атлас) / под ред. М. И. Давыдова, В. П. Летягина. – М.: АБВ-пресс, 2006 – 136 с. – 120 ил.
18. Svensson, W. Colour Doppler demonstrates venous flow abnormalities in breast cancer patients with chronic arm swelling / W. Svensson, P. Mortimer, E. Yohno // Eur. J. Cancer. – 1994. – Vol. 5. – P. 657-660.
19. Антоненкова, Н. Н. Комплексное лечение постмастэктомических отеков конечностей у онкологических больных: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Н. Н. Антоненкова. – Минск, 1999. – 114 с.
20. Беляков, К. М. Особенности неврологических нарушений у больных с постмастэктомическим синдромом / К. М. Беляков, А. В. Алясова, М. Ю. Кирсанов // Рос. онкол. журн. – 2007. – № 1. – С. 13-15.