

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.3.77>

Факторы, влияющие на частоту постмастэктомической лимфедемы у пациентов с местнораспространенным раком молочной железы

Н.А. Козловская, Н.А. Артемова, С.А. Красный

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №3. – С. 77-85.

Factors affecting the incidence of postmastectomy lymphedema in patients with locally advanced breast cancer

N.A. Kozlovskaya, N.A. Artemova, S.A. Krasny

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(3):77-85.

Резюме.

Цель – определить факторы риска развития вторичной постмастэктомической лимфедемы у пациентов, страдающих местнораспространенным раком молочной железы.

Материал и методы. В исследование включены пациенты с местнораспространенным раком молочной железы IIIB-IIIС стадий, которым проведено комплексное лечение с использованием стандартной мастэктомии (контрольная группа) и разработанной хирургической методики (основная), когда этап подмышечной лимфодиссекции осуществлялся с превентивным удалением ключичной части большой грудной мышцы и грудинно-ключичной фасции. Лучевая и химиотерапия была одинаковой в обеих группах. Оценивалась частота и степень выраженности вторичного постмастэктомического отека верхней конечности и его связь с сопутствующей патологией.

Результаты. Результаты оценены у 90 пациентов основной группы и 86 – группы контроля, период наблюдения за которыми составил более года после выполнения операции. Группы были сопоставимы по основным клинико-биологическим параметрам. В основной группе выявлен 21 случай вторичного постмастэктомического отека (23,3±4,5%), в контрольной – 36 (41,9±5,3%) (p=0,009). При оценке влияния ожирения на частоту развития лимфедемы получены данные, свидетельствующие об увеличении ее частоты у пациентов с наличием ожирения (47,8±5,3%) по сравнению с пациентами с нормальным весом (16,3±4,0%) (p<0,001). Аналогичные данные получены как среди пациентов контрольной (p<0,001), так и основной групп (p=0,005). Среди пациентов, страдающих ожирением, оперированных по стандартной методике, значимо чаще развивался отек верхней конечности (58,7±7,3%) по сравнению с основной группой (36,4±7,3%) (p=0,034).

Заключение. Статистически значимое влияние на развитие постмастэктомической лимфедемы оказали такие факторы, как наличие у пациентов ожирения (p<0,001) и методика оперативного вмешательства (p=0,011). По данным моновариантного анализа разработанная методика оперативного вмешательства позволяет в 2,4 раза по сравнению со стандартным лечением уменьшить частоту развития лимфедемы (p=0,009).

Ключевые слова: рак молочной железы, методика хирургического лечения, постмастэктомическая лимфедема, ожирение, факторы риска.

Abstract.

Objectives. To determine the risk factors for the development of secondary postmastectomy lymphedema in patients with locally advanced breast cancer.

Material and methods. The study included patients with stages IIIB-IIIС of locally advanced breast cancer who underwent complex treatment with the use of a standard mastectomy (control group) and a developed surgical technique (main group), when the stage of axillary lymph node dissection was carried out with preventive removal of the clavicular part of the pectoralis major muscle and the sternum - clavicular fascia. Radiation and chemotherapy were similar in both groups.

The frequency and severity of secondary postmastectomy edema of the upper limb and its relationship with comorbidities were assessed.

Results. The results were evaluated in 90 patients of the main group and 86 patients of the control group, the follow up period was more than one year after the operation. The groups were comparable in terms of the main clinical and biological parameters. In the main group, 21 cases of secondary postmastectomy edema were revealed (23.3±4.5%), in the control group – 36 (41.9±5.3%, $p=0.009$). When assessing the effect of obesity on the incidence of lymphedema, development the data were obtained that indicated an increase of its frequency in patients with obesity (47.8±5.3%) when compared to patients with normal weight (16.3±4.0%, $p<0.001$). Similar data were obtained both among patients of the control ($p<0.001$) and main groups ($p=0.005$). Among obese patients who had been operated according to the standard technique, the edema of the upper limb developed significantly more often (58.7±7.3%) when compared with the main group (36.4±7.3%, $p=0.034$).

Conclusions. A statistically significant influence on the development of postmastectomy lymphedema was exerted by such factors as the presence of obesity in patients ($p<0.001$) and the method of surgical intervention ($p=0.011$). According to the monovariant analysis, the developed technique of surgical intervention enables 2.4 times reduction in the incidence of lymphedema when compared to standard treatment ($p=0.009$).

Keywords: *breast cancer, surgical treatment technique, postmastectomy lymphedema, obesity, risk factors.*

Введение

Для прогнозирования риска развития вторичной постмастэктомической лимфедемы и успешного ее лечения следует понимать, что постмастэктомический отек не является изолированной патологией верхней конечности на стороне выполненного оперативного вмешательства.

Состояние мягких тканей, сосудисто-нервного пучка, всех компонентов микроциркуляторного звена и, соответственно, их компенсаторные возможности являются отражением системных процессов, обусловленных сопутствующей патологией, приобретенной пациентом в течение всей жизни.

Причины, увеличивающие риск возникновения лимфатического отека, можно охарактеризовать следующим образом:

1. Изменения реологических свойств крови и лимфатической жидкости. Постмастэктомическая лимфедема – это высокобелковый отек с содержанием белка в интерстиции более 10 г/л, создающий благоприятную питательную среду для патогенных бактерий. На фоне цитостатической терапии снижается эффективность функционирования макрофагов, отвечающих за накопление и выведение из межклеточной жидкости продуктов распада и избыточного белка. У онкологических пациентов также имеют место специфические опухоль-зависимые и терапия-зависимые риски, смещающие систему гемостаза в сторону повышения с прокоагулянтной и протромботической активностью [1].

2. Нейрогуморальные изменения системного характера: воздействия со стороны симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин системы, сопровождающиеся нарушением нормального соотношения процессов вазодилатации и вазоконстрикции в связи с изменением чувствительности сосудистой стенки к воздействиям центральных медиаторов.

3. Нарушение местной эндокринной функции сосудистого эндотелия с изменением качественного и количественного состава синтезируемых сосудистой стенкой биологически активных веществ.

4. Повреждения сосудистой стенки различными агрессивными воздействиями (травма, воспаление, иммунные комплексы) и нарушение процессов ее ремоделирования.

Нейрогуморальные, сосудистые и эндокринные нарушения являются универсальными для общей популяции. Популяция пациентов, страдающих раком молочной железы (РМЖ), в значительной мере представлена пациентами перименопаузального статуса, с определенным спектром сопутствующей патологии, гормонопозитивным иммуногистохимическим статусом опухоли, длительное время получающими эндокринотерапию на фоне естественной или ятрогенной менопаузы. Для женщин данной возрастной группы типичны такие сопутствующие заболевания, как ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистая патология, которые могут служить факторами, повышающими риск развития вторичного лимфатического отека.

Эндокринные нарушения проявляются снижением продукции эстрогенов, андрогенизацией с относительным избытком уровня тестостерона и снижением секреции прогестерона. Гипоэстрогения характеризуется утратой вазопротективных эффектов и ухудшением микроциркуляции, нарушением вазодилатации, ростом маркеров эндотелиальной дисфункции, изменением электролитного обмена и нарушением ремоделирования сосудистой стенки [2-4]. Снижение уровня эстрадиола провоцирует рост уровня окислительного стресса, в условиях которого метаболизм липидов смещается в сторону переизбытка окисленных липопротеинов низкой плотности, увеличивая риск развития нарушений жирового обмена и инсулинорезистентности [5-7].

Гипопрогестеронемия приводит к нарушению функции трансмембранных ионообменных механизмов, повышению чувствительности сосудистой стенки к вазопрессорам и гиперволемию, сужению артериол и повышению сосудистого сопротивления, активации локальных ренин-ангиотензин-альдостероновых рецепторов адипоцитов, стимулирует процессы их дифференцировки и увеличивает объем висцерального жира [8]. Относительное повышение уровня свободного тестостерона особенно критично у пациентов, страдающих нарушением жирового обмена и инсулинорезистентностью. Данные нарушения формируют симптомокомплекс, называемый менопаузальным метаболическим синдромом (МС), наблюдаемым у 40% женщин в менопаузе, предикторами которого являются повышение артериального давления, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, увеличение индекса массы тела (ИМТ) [9].

Racziewicz D. et al. был сделан вывод о том, что выраженность МС зависит от тяжести симптомов менопаузы [10]. Это утверждение особенно актуально в контексте изучаемой нами проблемы, так как значительная часть пациентов, вошедших в исследование, по возрастному критерию соответствовала перименопаузальному статусу и начальной менопаузе либо подвергалась хирургической кастрации, системным цитостатическим и антигормональным воздействиям, приводившим к овариальной супрессии. Эти воздействия вызывали состояние ятрогенной менопаузы с выраженной симптоматикой.

Значимым фактором риска послеоперационных воспалительных процессов является наличие у женщин с метаболическим синдромом

признаков вялотекущего сосудистого воспаления с повышением С-реактивного белка на фоне повышения массы тела [11].

Большое значение в развитии вторичных лимфатических отеков у онкологических пациентов имеют терапия-зависимые риски – методика подмышечной лимфодиссекции, лучевая и химиотерапия [12].

Целью настоящего исследования – определение факторов риска развития вторичной постмастэктомической лимфедемы у пациентов, страдающих местнораспространенным раком молочной железы.

Материал и методы

В исследование включены пациенты с местнораспространенным раком молочной железы IIВ-IIIС стадий, которым проведено комплексное лечение с использованием стандартной мастэктомии (100 пациентов контрольной группы) и разработанной хирургической методики (98 пациентов основной группы), когда при выполнении мастэктомии этап подмышечной лимфодиссекции осуществлялся с превентивным удалением ключичной части большой грудной мышцы и грудинно-ключичной фасции. Лучевая и химиотерапия была одинаковой в обеих группах. Из общего анализа были исключены 22 пациента (8 из основной группы и 14 из контрольной). Причинами исключения служили отказ пациента от дальнейшего лечения и наблюдения, продолжительность жизни менее года от момента операции, переезд пациента за пределы Республики Беларусь и невозможность контрольных осмотров, первично-множественный синхронный рак обеих молочных желез, выявленный интраоперационно.

Проведена оценка частоты возникновения и степени выраженности вторичной лимфедемы верхней конечности, связь ее развития с ожирением, сердечно-сосудистой патологией и метаболическими нарушениями, а также методикой подмышечной лимфодиссекции.

Результаты и обсуждение

Результаты лечения оценены у 90 пациентов основной группы и 86 контрольной, период наблюдения за которыми составил более года после выполнения оперативного вмешательства. Всем пациентам проведено комплексное лечение с ис-

пользованием операции и химиолучевой терапии. Учитывая одинаковые объемы химиолучевой терапии у всех пациентов, влияние этого фактора, который считается значимым для частоты развития лимфедемы [12], не оценивали. Группы были сопоставимы по возрастному составу пациентов, стадии заболевания, степени дифференцировки опухоли, ее молекулярно-биологическому статусу и сопутствующей патологии (табл. 1).

Дефицит массы тела (ИМТ < 18,5 кг/м²) был выявлен у 2 пациентов (1,2%), у 40 (22,7%) пациентов была отмечена нормостения (ИМТ 18,5-24,9 кг/м²), предожирение (ИМТ 25,0-29,9 кг/м²) выявлено у 44 (25,0%), ожирение I степени (ИМТ

30,0-34,9 кг/м²) – у 53 (30,1%), II степени (35,0-39,9 кг/м²) – 24 (13,6%), III степени (ИМТ 40,0 и выше кг/м²) – 13 (7,4%) пациентов. Медиана ИМТ составила 30,1 кг/м². Пациенты контрольной и основной групп были сопоставимы по ИМТ (табл. 2).

Среди всех прослеженных пациентов (176) было выявлено 57 случаев развития постмастэктомической лимфедемы: 36 (41,9±5,3%) в контрольной группе и 21 (23,3±4,5%) в основной (p=0,009). В контрольной группе вторичная лимфедема большей степени выраженности возникала статистически значимо чаще, чем в основной (p=0,049) (табл. 3).

Таблица 1 – Общая характеристика групп исследования

Характеристика	Группы исследования		p
	контрольная	основная	
Всего	86	90	
Городские жители	67 (77,9%)	65 (72,2%)	0,415
Возраст (медиана, min-max)	53,5, 29-70 лет	52,5, 31-68 лет	0,725
Степень дифференцировки:			
Низкая	26 (30,2%)	26 (28,9%)	0,938
Средняя	57 (66,3%)	60 (66,7%)	
Высокая	3 (3,5%)	4 (4,4%)	
Люминальный тип опухоли	56 (65,1%)	59 (65,6%)	0,667
Триплетнегативный	17 (19,8%)	14 (15,6%)	
Her2neu позитивный	13 (15,1%)	17 (18,9%)	
Сердечно-сосудистая патология	43 (50,0%)	42 (46,7%)	0,659
Ожирение	46 (53,5%)	44 (48,9%)	0,542
Метаболический синдром	26 (30,2%)	26 (28,9%)	0,846

Таблица 2 – Распределение пациентов основной и контрольной групп в зависимости от величины индекса массы тела (ИМТ)

Характеристика	Группы исследования		p
	контрольная	основная	
Медиана ИМТ (кг/м ²)	30,1	29,7	0,738
Дефицит массы тела	2 (2,3%)	0	>0,05
Нормостения	23 (26,8%)	17 (18,9%)	
Предожирение	15 (17,4%)	29 (32,2%)	
Ожирение I	28 (32,6%)	25 (27,8%)	
Ожирение II	10 (11,6%)	14 (15,6%)	
Ожирение III	8 (9,3%)	5 (5,5%)	

Таблица 3 – Распределение пациентов с постмастэктомической лимфедемой в зависимости от ее степени выраженности

Степень выраженности лимфедемы	Группы исследования				p
	контрольная		основная		
	абс. число	%	абс. число	%	
I степень	16	44,4±8,3	15	71,4±9,9	0,049
II степень	20	55,6±8,3	6	28,6±9,9	

При оценке влияния ожирения на частоту развития отека получены данные, свидетельствующие об увеличении частоты лимфедемы у пациентов с наличием ожирения ($47,8 \pm 5,3\%$) по сравнению с пациентами с нормальным весом ($16,3 \pm 4,0\%$) ($p < 0,001$). Аналогичные данные получены как среди пациентов контрольной группы ($p < 0,001$), так и среди пациентов основной группы ($p = 0,005$) (табл. 4).

Среди пациентов с нормальным весом статистически значимых различий в частоте развития вторичной лимфедемы при сравнении контрольной и основной групп не выявлено ($p = 0,146$). Хотя количество осложнений в контрольной группе было в 2,1 раза больше. У пациентов, страдающих ожирением, оперированных по стандартной методике, значимо чаще развивался отек верхней конечности ($58,7 \pm 7,3\%$) по сравнению с пациентами основной группы ($36,4 \pm 7,3\%$, $p = 0,034$).

При изучении влияния степени выраженности ожирения на риск развития вторичного постмастэктомического отека статистически значимых различий не выявлено как в общей выборке пациентов ($p = 0,331$), так и в контрольной ($p = 0,645$), и в основной ($p = 0,330$) группах.

Изучено влияние сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (ССП) (различные формы

ишемической болезни сердца и артериальная гипертензия) на частоту развития вторичной постмастэктомической лимфедемы. Лимфедема значимо чаще развивалась среди пациентов с ССП ($p = 0,037$), чем без нее (табл. 5).

Среди пациентов контрольной группы отмечено увеличение частоты развития вторичной лимфедемы в зависимости от наличия в анамнезе пациента ССП ($p = 0,029$), среди пациентов основной группы – статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,549$). Статистически значимых различий в частоте развития вторичной лимфедемы при сравнении пациентов контрольной и основной групп без ССП не выявлено ($p = 0,303$). В то время как среди пациентов контрольной группы, страдающих ССП, частота развития отека статистически значимо выше ($53,5 \pm 7,6\%$), чем среди пациентов с данной патологией из основной группы ($26,2 \pm 6,8\%$, $p = 0,011$).

Одной из задач исследования явилась оценка влияния эндокринологических нарушений на частоту развития вторичного лимфатического отека. Проблема нарушения толерантности к глюкозе и нарушений липидного обмена также является актуальной для пациентов, страдающих раком молочной железы. Развивающийся симптомокомплекс носит название «Менопаузаль-

Таблица 4 – Частота вторичной постмастэктомической лимфедемы в зависимости от величины индекса массы тела

Параметры	Группы исследования					
	контрольная		основная		всего:	
	ожирение	нормостения	ожирение	нормостения	ожирение	нормостения
Вторичная лимфедема, абс. (%)	27 (58,7)	9 (22,5)	16 (36,4)	5 (10,9)	43 (47,8)	14 (16,3)
Без патологии, абс. (%)	19 (41,3)	31 (77,5)	28 (63,6)	41 (89,1)	47 (52,2)	72 (83,7)
p	<0,001		0,005		<0,001	

Таблица 5 – Частота вторичной постмастэктомической лимфедемы в зависимости от наличия сердечно-сосудистой патологии (ССП)

Параметры	Группы исследования					
	контрольная		основная		всего:	
	ССП	нет	ССП	нет	ССП	нет
Вторичная лимфедема, абс. (%)	23 (53,5)	13 (30,2)	11 (26,2)	10 (20,8)	34 (40,0)	23 (25,3)
Без патологии, абс. (%)	20 (46,5)	30 (69,8)	31 (73,8)	38 (79,2)	51 (60,0)	68 (74,7)
p	0,029		0,549		0,037	

ный метаболический синдром» и наблюдается у 40% женщин. Существуют следующие критерии, позволяющие установить диагноз МС [13]:

1. Ожирение по центральному типу,

2. Плюс любые два из следующих четырех факторов: а) повышение уровня триглицеридов (≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или специфическое лечение по поводу этой дислипидемии); б) снижение уровня холестерина ЛПВП (< 40 мг /дл (1,03 ммоль/л) – у мужчин, < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) – у женщин или специфическое лечение по поводу этой дислипидемии); в) повышение артериального давления (систолическое АД ≥ 130 или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст. или лечение ранее диагностированной гипертензии); г) повышение уровня глюкозы в плазме крови натощак (ГПН ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или ранее диагностированный сахарный диабет 2 типа.

Для менопаузального метаболического синдрома характерно увеличение ИМТ с развитием ожирения по абдоминальному типу, нарушение толерантности к глюкозе с инсулинорезистентностью, дислипидемия, снижение уровня транспортного белка, связывающего половые гормоны, нарушения в системе гемостаза.

Маркером развития МС является повышение артериального давления. Прогрессирующая артериальная гипертензия постепенно приводит к ухудшению микроциркуляторного кровообращения, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Оценивалась взаимосвязь между наличием у пациента симптомокомплекса метаболического синдрома и вероятностью развития изучаемого осложнения. Проведенный анализ не подтвердил влияние сопутствующего метаболического синдрома на частоту развития вторичной лимфедемы ($p=0,069$, табл. 6).

Как среди пациентов контрольной группы ($p=0,314$), так и среди пациентов основной группы ($p=0,107$) не выявлено статистически значимых

различий в частоте регистрации вторичного лимфатического отека в зависимости от наличия МС.

Отсутствие статистически значимых различий, возможно, объясняется тем обстоятельством, что для определения наличия у пациента метаболического синдрома были выбраны упрощенные критерии (ИМТ, уровень систолического АД выше 130 мм.рт.ст., уровень глюкозы крови 5,6 ммоль/л и выше). Выбор критериев соответствия определялся набором исследований, зарегистрированных в медицинской документации пациента. Вместе с тем, фактор наличия у пациента МС в дальнейшем был использован при выполнении регрессионного анализа.

Поскольку прогнозируемое событие – отек является дихотомическим (наличие/отсутствии), для разработки методов оценки использована математическая модель логистической регрессии. Для выявления показателей, статистически значимо связанных с риском развития постмастэктомической лимфедемы, был проведен моновариантный анализ (табл. 7).

Статистически значимую взаимосвязь с шансом развития описываемого осложнения имеют следующие факторы: метод оперативного лечения – при использовании разработанной методики вероятность развития вторичной лимфедемы уменьшается в 2,4 раза (95% ДИ 1,23-4,53; $p=0,009$) по сравнению с использованием стандартного метода хирургического лечения; наличие ожирения – увеличивается в 4,7 раза (95% ДИ 2,32-9,54; $p<0,001$) по сравнению с пациентами, имеющими нормальный вес; наличие в анамнезе сердечно-сосудистой патологии увеличивает вероятность развития вторичной лимфедемы в 1,9 раза (95% ДИ 1,04-3,74; $p=0,038$).

В мультивариантный анализ с процедурой пошагового включения были отобраны показатели с уровнем статистической значимости $\leq 0,10$. Результаты анализа представлены в таблице 8.

Таблица 6 – Частота вторичной постмастэктомической лимфедемы в зависимости от наличия у пациентов метаболического синдрома (МС)

Параметры	Группы исследования					
	контрольная		основная		всего:	
	МС	нет	МС	нет	МС	нет
Вторичная лимфедема, абс. (%)	13 (50,0)	23 (38,3)	9 (34,6)	12 (18,8)	22 (42,3)	35 (28,2)
Без патологии, абс. (%)	13 (50,0)	37 (61,7)	17 (65,4)	52 (81,2)	30 (57,7)	89 (71,8)
p	0,314		0,107		0,069	

Таблица 7 – Моновариантный анализ риска развития вторичной лимфедемы

Показатель	Параметры моновариантного анализа		
	ОШ	95% ДИ ОШ	p
Метод лечения (стандартный метод /разработанный методика)	2,37	1,23-4,53	0,009
Ожирение: да/нет	4,71	2,32-9,54	<0,001
Сердечно-сосудистая патология: да/нет	1,97	1,04-3,74	0,038
Метаболический синдром: да/нет	1,86	0,95-3,66	0,070

Таблица 8 – Мультивариантный анализ в прогнозировании риска развития вторичной лимфедемы

Показатель	Параметры мультивариантного анализа			
	β	SE	статистика Вальда	p
Сердечно-сосудистая патология	0,214	0,401	0,286	0,593
Метаболический синдром	0,524	0,441	1,408	0,235
Метод лечения	0,896	0,353	6,454	0,011
Ожирение	1,570	0,368	18,192	<0,001
Константа	-2,122	0,367	33,428	<0,001

По результатам мультивариантного анализа независимое прогностическое значение в развитии вторичной лимфедемы у пациентов с местнораспространенным раком молочной железы имеют два фактора – наличие у пациентов ожирения и методика оперативного вмешательства.

Анализ полученных данных позволил создать модель прогнозирования развития вторичной постмастэктомической лимфедемы, описываемую формулой:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(-2,122 + 0,896 \times X_1 + 1,570 \times X_2)}}$$

где:

e – основание натурального логарифма (2,71);

X_1 – метод лечения (0 – новый метод лечения, 1 – стандартная методика);

X_2 – ожирение (0 – нормальный вес, 1 – ожирение).

Полученная модель характеризуется высоким уровнем статистической значимости ($\chi^2=29,9$; $p<0,001$).

На рисунке показана ROC-кривая, площадь под которой соответствует прогностической точности полученной модели (C-индекс). C-индекс составил 0,729 (95% ДИ 0,650-0,807), или 72,9%.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить независимые прогностиче-

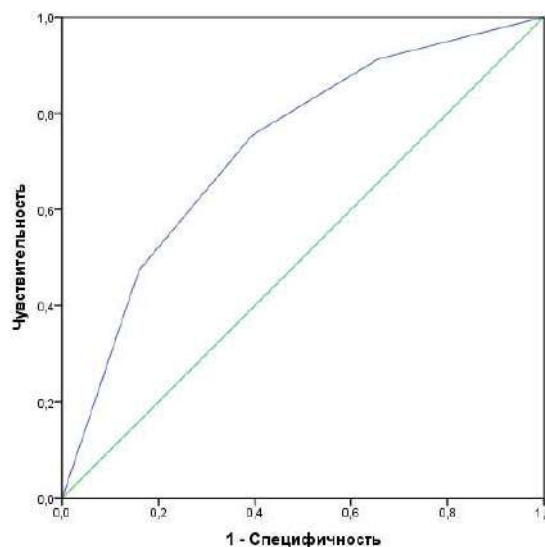


Рисунок – ROC-кривая

ские факторы, которые влияют на риск развития вторичной лимфедемы у пациентов с местнораспространенным раком молочной железы. По данным мультивариантного анализа статистически значимое влияние на развитие лимфедемы оказывают наличие у пациентов ожирения ($p<0,001$) и методика оперативного вмешательства ($p=0,011$). Разработанная методика оперативного вмешательства позволяет в 2,4 раза по сравнению со стандартным лечением уменьшить частоту развития лимфедемы ($p=0,009$).

Благодарности: Авторы выражают глубокую признательность анонимным рецензентам статьи.

Acknowledgement: The authors express their deep gratitude to the anonymous reviewers of this article.

Литература

1. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial / K. Sideras [et al.] // Mayo Clin. Proc. 2006 Jun. Vol. 81, N 6. P. 758–767. doi: 10.4065/81.6.758
2. Duckles, S. P. Hormonal modulation of endothelial NO production / S. P. Duckles, V. M. Miller // Pflugers Arch. 2010 May. Vol. 459, N 6. P. 841–851. doi: 10.1007/s00424-010-0797-1
3. Dubey, R. K. New insights on actions of estrogen on vascular endothelium / R. K. Dubey // Maturitas. 2009. Vol. 63, suppl. 1. P. 15.
4. Regulation of mitochondrial respiratory chain biogenesis by estrogens/estrogen receptors and physiological, pathological and pharmacological implications / J. Q. Chen [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. 2009 Oct. Vol. 1793, N 10. P. 1540–1570. doi: 10.1016/j.bbamcr.2009.06.001
5. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism / B. T. Palmisano [et al.] // Mol. Metab. 2018 Sep. Vol. 15. P. 45–55. doi: 10.1016/j.molmet.2018.05.008
6. Yang, H. Oxidized low density lipoprotein, stem cells, and atherosclerosis / H. Yang, A. S. Mohamed, S. H. Zhou // Lipids Health Dis. 2012 Jul. Vol. 11. P. 85. doi:

- 10.1186/1476-511X-11-85
7. Метаболический синдром : учеб.-метод. пособие / Ю. П. Успенский [и др.]. – СПб., 2017. – 60 с.
8. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / S. S. Lim [et al.] // Obes. Rev. 2013 Feb. Vol. 14, N 2. P. 95–109. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01053.x
9. Metabolic syndrome and its components in premenopausal and postmenopausal women: a comprehensive systematic review and meta-analysis on observational studies / J. Hallajzadeh [et al.] // Menopause. 2018 Oct. Vol.25, N 10. P. 1155–1164. doi: 10.1097/GME.0000000000001136
10. Metabolic syndrome in peri- and postmenopausal women performing intellectual work / D. Raczkiwicz [et al.] // Ann. Agric Environ Med. 2018 Dec. Vol. 25, N 4. P. 610–615. doi: 10.26444/aaem/74451
11. Козловский, В. И. Оценка нарушений адгезии и агрегации лейкоцитов и возможности прогнозирования осложнений у больных артериальной гипертензией / В. И. Козловский, А. В. Акуленок // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : тр. IV междунар. науч.-практ. конф., 18-19 мая 2006 г. / М-во здравоохранения Республики Беларусь [и др.] ; [редкол.: Сидоренко Г. И., Солодков А. П., Шебеко В. И.]. Витебск : ВГМУ, 2006. С. 146–149.
12. Pereira, R. Incidence and risk factors of lymphedema after breast cancer treatment: 10 years of follow-up / R. Pereira, R. J. Koifman, A. Bergmann // Breast. 2017 Dec. Vol. 36. P. 67–73. doi: 10.1016/j.breast.2017.09.006
13. Шепелькевич, А. П. Метаболический синдром: современные подходы к диагностике, профилактике, лечению : учеб.-метод. пособие / А. П. Шепелькевич ; Белорус. гос. мед. ун-т, 1-я каф. внутр. болезней. Минск : БГМУ, 2007. 24 с.

Поступила 23.02.2022 г.

Принята в печать 08.06.2022 г.

References

1. Sideras K, Schaefer PL, Okuno SH, Sloan JA, Kutteh L, Fitch TR, et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. Mayo Clin Proc. 2006 Jun;81(6):758-67. doi: 10.4065/81.6.758
2. Duckles SP, Miller VM. Hormonal modulation of endothelial NO production. Pflugers Arch. 2010 May;459(6):841-51. doi: 10.1007/s00424-010-0797-1
3. Dubey RK. New insights on actions of estrogen on vascular endothelium. Maturitas. 2009;63(suppl 1):15.
4. Chena J-Q, Cammaratab PR, Baines CP, Yager JD. Regulation of mitochondrial respiratory chain biogenesis by estrogens/estrogen receptors and physiological, pathological and pharmacological implications. Biochim Biophys Acta. 2009 Oct;1793(10):1540-70. doi: 10.1016/j.bbamcr.2009.06.001
5. Palmisano BT, Zhu L, Eckel RH, Stafford JM. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. Mol Metab. 2018 Sep;15:45-55. doi: 10.1016/j.molmet.2018.05.008
6. Yang H, Mohamed AS, Zhou SH. Oxidized low density lipoprotein, stem cells, and atherosclerosis. Lipids Health Dis. 2012 Jul;11:85. doi: 10.1186/1476-511X-11-85
7. Uspenskii IuP, Petrenko IuV, Gulunov ZKh, Shaporova NL,

- Fominykh IuA, Niiazov RM. Metabolic syndrome: ucheb-metod posobie. St. Petersburg, RF; 2017. 60 p. (In Russ.)
8. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2013 Feb;14(2):95-109. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01053.x
9. Hallajzadeh J, Khoramdad M, Izadi N, Karamzad N, Almasi-Hashiani A, Ayubi E. Metabolic syndrome and its components in premenopausal and postmenopausal women: a comprehensive systematic review and meta-analysis on observational studies. Menopause. 2018 Oct;25(10):1155-1164. doi: 10.1097/GME.0000000000001136.
10. Raczkiwicz D, Owoc A, Wierzbińska-Stępnik A, Bojar I. Metabolic syndrome in peri- and postmenopausal women performing intellectual work. Ann Agric Environ Med. 2018 Dec;25(4):610-615. doi: 10.26444/aaem/74451
11. Kozlovskii VI, Akulenok AV. Assessment of Leukocyte Adhesion and Aggregation Disorders and Prediction of Complications in Patients with Arterial Hypertension. V: M-vo zdavoohraneniya Respubliki Belarus', i dr; Sidorenko GI, Solodkov AP, Shebeko VI, redkol. Disfunktsiya endoteliya: eksperimental'nye i klinicheskie issledovaniya: tr IV mezhdunar nauch-prakt konf, 18-19 maya 2006 g. Vitebsk, RB: VG MU; 2006. P. 146-9. (In Russ.)

12. Pereira R, Koifman RJ, Bergmann A. Incidence and risk factors of lymphedema after breast cancer treatment: 10 years of follow-up. *Breast*. 2017 Dec;36:67-73. doi: 10.1016/j.breast.2017.09.006
13. Shepelkevich AP; Belorus gos med un-t, 1-ya kaf vnutr boleznei. *Metabolic Syndrome: Modern Approaches to Diagnosis, Prevention, and Treatment: ucheb-metod posobie*. Minsk, RB: BGMU; 2007. 24 p. (In Russ.)

Submitted 23.02.2022

Accepted 08.06.2022

Сведения об авторах:

Н.А. Козловская – аспирант заочной аспирантуры, старший научный сотрудник лаборатории реконструктивно-восстановительной хирургии и онкомаммологии, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова
E-mail: oncomammolog@tut.by – Козловская Наталья Александровна

Н.А. Артемова – д.м.н., доцент, ученый секретарь, главный научный сотрудник лаборатории лучевой терапии, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова

С.А. Красный – д.м.н., профессор, академик НАН Беларуси, зам. директора по научной работе, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова

Information about authors:

N.A. Kozlovskaya – correspondence postgraduate, senior research officer of the Laboratory of Reconstructive Surgery and Oncomammology, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus

E-mail: oncomammolog@tut.by – Natalia A. Kozlovskaya

N.A. Artemova – Doctor of Medical Sciences, associate professor, chief researcher of the Radiation Therapy Laboratory, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus

S.A. Krasny – Doctor of Medical Sciences, professor, academician of the National Academy of Sciences of Belarus, deputy director for research, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus