

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.8-009:[618.19+616-006.6]

КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ВЕСТИБУЛО-АТАКТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОК С ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Николаева А. Э., Поспелова М. Л., Красникова В. В.,
Маханова А. М., Тонян С. Н., Фионик О. В., Ефимцев А. Ю.,
Левчук А. Г., Краснопеев Ю. И.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр
персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Николаева Александра Эрнстовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: shura.nicolaeva@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 15.01.2023
и принята к печати 20.02.2023.

Резюме

Актуальность. В последние годы прогноз выживаемости после лечения рака молочной железы (РМЖ) значительно улучшился, что привело к увеличению продолжительности жизни пациентов и частоты встречаемости долгосрочных побочных эффектов терапии. Снижение рисков развития осложнений и разработка единого алгоритма диагностики церебральных осложнений необходимы для улучшения качества жизни пациенток. **Цель.** Провести корреляцию содержания биомаркеров поражения центральной нервной системы и эндотелия и функциональной коннективности головного мозга у пациенток с впервые выявленным вестибуло-атактическим синдромом (ВАС) и без такового в позднем периоде радикального лечения РМЖ. **Материалы и методы.** В исследовании участвовала 21 пациентка с ВАС в отдаленном послеоперационном периоде после радикального лечения РМЖ, а также группа здоровых добровольцев — 17 человек. Биомаркеры повреждения эндотелия сосудов и центральной нервной системы определялись методом ИФА. Также проводилось нейровизуализационное исследование (функциональная МРТ). **Результаты.** У пациенток с постмастэктомическим синдромом (ПМЭС) и ВАС в сравнении с контролем и группой пациенток с ПМЭС, но без проявлений ВАС было отмечено повышение маркеров поражения центральной нервной системы и субклинического поражения эндотелия (ICAM, PECAM). По данным фМРТ отмечались процессы дезорганизации и формирование и усиление меж- и внутриполушарных связей, что выражалось в функциональной реорганизации нейронных сетей. **Заключение.** Разработка новых методов оценки состояния, в том числе с применением фМРТ и определением биомаркеров поражения ЦНС и эндотелия сосудов, может быть перспективна для оценки эффективности лечения ВАС у пациенток с ПМЭС.

Ключевые слова: биомаркеры поражения центральной нервной системы и эндотелия, вестибуло-атактический синдром, лучевая терапия, постмастэктомический синдром, рак молочной железы, функциональная МРТ, химиотерапия.

Для цитирования: Николаева А.Э., Поспелова М.Л., Красникова В.В., Маханова А.М., Тонян С.Н., Фионик О.В., Ефимцев А.Ю., Левчук А.Г., Краснопеев Ю.И. Клинико-нейровизуализационно-лабораторные возможности диагностики вестибуло-атактического синдрома у пациенток с постмастэктомическим синдромом. Трансляционная медицина. 2023; 10(1):25-35. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-1-25-35.

CLINICAL AND NEUROIMAGING LABORATORY POSSIBILITIES OF DIAGNOSTICS OF VESTIBULO-ATACTIC SYNDROME IN PATIENTS WITH POSTMASTECTOMIC SYNDROME

Alexandra E. Nikolaeva, Maria L. Pospelova,
Varvara V. Krasnikova, Albina M. Makhanova, Samvel N. Tonyan,
Olga V. Fionik, Alexander Yu. Efimtsev, Anatoly G. Levchuk,
Yurii I. Krasnopeev

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research
Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Alexandra E. Nikolaeva,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: shura.nicolaeva@yandex.ru

Received 15 January 2023; accepted
20 February 2023.

Abstract

Background. In recent years, the prognosis of survival after treatment for breast cancer (BC) has improved significantly, leading to an increase in the life expectancy of patients and the incidence of long-term side effects of therapy. Reducing the risks of complications and developing a unified algorithm for diagnosing cerebral complications are necessary to improve the quality of life of patients. **Objective.** To correlate the CNS and endothelium damage biomarkers concentration and the functional connectivity of the brain in patients with newly diagnosed vestibulo-atactic syndrome (VAS) and without it in the late period of radical treatment of breast cancer. **Design and methods.** The study involved 21 patients with VAS in the late postoperative period after radical treatment of breast cancer, as well as a group of healthy volunteers — 17 people. Biomarkers were determined by ELISA. Functional MRI was performed. **Results.** An increase in markers of CNS damage and endothelial damage (ICAM, PECAM) was noted in patients with post-mastectomy syndrome (PMES) and VAS, compare with control group and PMES without VAS group. The processes of disorganization and the formation and strengthening of inter- and intrahemispheric connections were noted using fMRI. **Conclusion.** The development of novel diagnostics methods, including the use of fMRI and the determination of different biomarkers are promising for improvement of the VAS treatment effectiveness in patients with PMES.

Key words: biomarkers of central nervous system and endothelial lesions, breast cancer survivors, breast cancer, chemotherapy, functional MRI, radiation therapy, vestibulo-atactic syndrome.

For citation: Nikolaeva AE, Pospelova ML, Efimtsev AY, Krasnikova VV, Makhanova AM, Tonyan SN, Levchuk AG, Fionik OV, Krasnopeev YuI. Clinical and neuroimaging laboratory possibilities of diagnostics of vestibulo-atactic syndrome in patients with postmastectomic syndrome. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2023; 10(1):25-35. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-1-25-35.

Список сокращений: ВАС — вестибуло-атактический синдром, ИФА — иммуноферментный анализ, ЛТ — лучевая терапия, МРТ — магнитно-резонансная томография, МЭ — мастэктомия, ПМЭС — постмастэктоми-ческий синдром, РМЖ — рак молочной железы, СППРМ — сеть пассивного режима работы мозга, фМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография, ХТ — химиотерапия, ЦНС — цен-

тральная нервная система, ICAM-1 — Inter-Cellular Adhesion Molecule 1 (межклеточные молекулы адгезии 1-го типа), NR-2 ab — antibodies against the NR2 subunit of the NMDA receptor (антитела к NR-2 субъединице NMDA рецептора), NSE — Neuron-specific enolase (нейрон-специфическая енолаза), PECAM-1 — Platelet/endothelial cell adhesion molecule 1 (молекулы адгезии тромбоцитов и эндотелия сосудов 1-го типа).

Введение

Благодаря широкому охвату населения и проведению программ скрининга, обеспечивающих раннюю диагностику заболевания, за последние годы прогноз выживаемости после лечения рака молочной железы значительно улучшился: с 1991 по 2015 годы летальность уменьшилась на 29 %. На настоящее время показатели 5-летней выживаемости находятся в диапазоне 90 %, а 10-летняя выживаемость составляет порядка 80 %. [1, 2].

В мире растет количество женщин после радикального лечения РМЖ, страдающих от различных осложнений проведенной терапии, что составляет понятие постмастэктомического синдрома [3].

Постмастэктомический синдром — это совокупность клинических симптомов органического и функционального характера, возникающих у пациенток после перенесенной радикальной мастэктомии [4–6]. Его формирование связано с оперативным вмешательством, приводящим к реактивному воспалению с развитием фиброзных и рубцовых изменений, с последующей компрессией сосудисто-нервного пучка, образованием контрактур и нарушением лимфооттока. Процесс еще больше отягощается проведением последующей лучевой и химиотерапии [7, 8].

Основными проявлениями ПМЭС являются послеоперационный дефект на стороне операции, рубцовые изменения, плексопатия плечевого сплетения, нарушение биомеханики в плечевом суставе, тревожно-депрессивные расстройства, лимфедема верхней конечности, вестибуло-атактический синдром. Нарушения со стороны центральной нервной системы, возникающие на фоне комплексного лечения рака молочной железы, приводят к функциональным и структурным изменениям головного мозга пациенток в послеоперационном периоде [9].

Установлено, что приблизительно у 15 % онкологических больных встречаются цереброваскулярные заболевания, значительно ухудшая их состояние и прогноз, повышая уровень внутрибольничной постинсультной смертности, а пациенты с ишемическим инсультом с активным онкологическим процессом имеют более молодой возраст и более выраженный неврологический дефицит. При этом в послеоперационном периоде показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний занимают лидирующие позиции в структуре смертности среди больных раком молочной железы старше пятидесяти лет и составляют 35 % от общей смертности, не связанной непосредственно с онкологическим процессом [10, 5].

По данным литературы, у пациенток с ПМЭС отмечается повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений: острых и хронических, ишемических и геморрагических нарушений мозгового кровообращения в каротидном и в вертебрально-базиллярном бассейнах. Подобная клиническая симптоматика появляется после проведения комплексного лечения и не связана с рецидивом основного заболевания или метастатическим поражением центральной нервной системы. Развитие данных проявлений связано как с прямым токсическим действием химио- и лучевой терапии, так и со стено-окклюзирующим процессом в подключичной артерии и ее ветвях, спазмированными лестничными мышцами и фиброзно-рубцовыми послеоперационными и постлучевыми изменениями на стороне оперативного вмешательства [6, 11].

Простым и объективным методом выявления поражения ЦНС на ранних стадиях могут быть биомаркеры поражения нервной системы и эндотелия сосудов, которым на настоящий момент не уделяется должного внимания. Наиболее перспективными могут быть молекулы межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1), молекулы адгезии эндотелия и тромбоцитов 1 типа (PECAM-1), нейрон-специфическая енолаза (NSE), антитела к разрушенным NMDA-рецепторам (NR-2 AT). Выделяясь в кровь во время церебрального повреждения, они могут выступать маркерами динамического процесса, происходящего в мозге. На основании динамики их уровня можно судить о выраженности ишемического поражения, прогнозировать исходы и оценить терапевтический эффект [14]. При этом молекулы адгезии могут быть связаны с онкологическим процессом. В частности, при раке молочной железы молекула ICAM-1 является прогностическим фактором выживаемости и применяется в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований молочной железы и метастазирования [15–17]. Молекулы PECAM-1 связаны с метастатическим процессом и могут использоваться как прогностические маркеры развития вторичного поражения при злокачественных новообразованиях [18].

В литературе описываются нарушения со стороны центральной нервной системы после комплексного лечения рака молочной железы, выражающиеся функциональными и структурными изменениями головного мозга. В современной неврологии и нейрорадиологии одно из ведущих мест занимает понятие коннектома головного мозга — совокупности функциональных нейронных сетей и проводящих путей белого вещества, структурно-функциональные изменения которых визуализи-

зируются при различных патологических состояниях и процессах [9]. Современной перспективной методикой оценки функциональных изменений головного мозга при ПМЭС является функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ).

Целью данного исследования было провести корреляцию содержания биомаркеров поражения центральной нервной системы и эндотелия (молекул межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1), молекул адгезии эндотелия и тромбоцитов 1-го типа (PECAM-1), нейрон-специфической енолазы (NSE), антител к разрушенным NMDA-рецепторам (NR-2 AT)) и функциональной коннективности головного мозга у пациенток с впервые выявленным вестибуло-атактическим синдромом и без такого в позднем периоде радикального лечения рака молочной железы.

Материалы и методы

Проведено открытое одноцентровое неконтролируемое исследование определения биомаркеров поражения эндотелия сосудов, центральной нервной системы и функциональной коннективности головного мозга у пациенток с впервые выявленными проявлениями вестибуло-атактического синдрома (ВАС) и без таковых в позднем периоде радикального лечения рака молочной железы. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, с согласия Комитета

по этике Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 05112019 от 11.11.2019). Все участники, включенные в исследование, подписали информированное добровольное согласие.

В исследование было включено 38 женщин, из них — 21 пациентка с ПМЭС: 14 пациенток с проявлениями ВАС (группа исследования) и 7 пациенток без ВАС (группа сравнения), а также 17 здоровых женщин-добровольцев (группа контроля). Средний возраст пациенток в группах исследования, сравнения и в контроле статистически значимо не отличался. В группу контроля вошли здоровые женщины-добровольцы с отсутствием в анамнезе онкологических, соматических заболеваний в стадии декомпенсации (табл. 1).

Критериями невключения были: острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, черепно-мозговые травмы в анамнезе, онкологические заболевания в стадии прогрессирования, декомпенсация хронических заболеваний, психические расстройства.

Пациенткам проводился неврологический осмотр, включавший сбор анамнеза (дата и объем оперативного вмешательства, курс химио- и/или лучевой терапии), оценку жалоб на головные боли, головокружение, нарушения сна, синкопальные состояния и дроп-атаки. Пациенткам и здоровым жен-

Таблица 1. Характеристика групп пациенток с постмастэктомическим синдромом и группы здоровых женщин-добровольцев

Table 1. Characteristics of groups of patients with post-mastectomy syndrome and a group of healthy female volunteers

Группа, количество	Возраст	Объем оперативного вмешательства			Объем лечебного процесса		
		по Маддену (одно- или двухсторонняя)	Секторальная резекция	Подкожная мастэктомия с одномоментной маммопластикой	Комплексное лечение	Комбинированное лечение	Хирургическое лечение
ВАС+, n = 14	45,5 ± 5,19	12	1	1	6	7	1
ВАС-, n = 7	45.5 ± 4.1	7	-	-	3	4	-
Контроль, n = 17	44,25 ± 3,54	-	-	-	-	-	-

Примечание: ВАС+ — пациентки с клинической картиной вестибуло-атактического синдрома, ВАС- — без таковой.

щинам-добровольцам проводилось количественное определение растворимых молекул адгезии ICAM-1, PECAM-1, NSE и NR-2 антител в сыворотке крови методом ИФА и комплексная МРТ головного мозга. МРТ выполнялась на томографе с силой индукции магнитного поля 3,0 Тл (Siemens Magnetom Trio A Tim 3.0 Тл). Количественное определение в сыворотке крови молекул проводилось с применением набора Cobas Integra 800 (Roche Diagnostics, Швейцария). Нейровизуализационное исследование включало структурную МРТ головного мозга, с использованием стандартных импульсных последовательностей (T1-, T2-, TIRM, MPRAGE, DWI) — для исключения органической патологии головного мозга у пациенток с ПМЭС и в группе контроля, а также функциональную МРТ (фМРТ (BOLD)) для оценки функциональной коннективности головного мозга в так называемых сетях покоя головного мозга, наиболее значимой из которых является сеть пассивного режима работы мозга (СПРРМ), отвечающая за когнитивные процессы: память, внимание, скорость мышления [12, 13].

Для анализа клинико-лабораторных данных использовался пакет программ Statistica 12,5. Данные, полученные при помощи фМРТ покоя, обрабатывались с помощью программного пакета CONN v.18 (FCT), с функцией картирования зон активации, структурного анализа индивидуального и межгруппового характера. На основании исследуемых зон проводились схемы seed to voxel/roi to roi.

Результаты и обсуждение

У пациенток основной группы отмечались клинические проявления вестибуло-атактического синдрома: головные боли (38 %), головокружения (41 %), шаткость при ходьбе (17 %), синкопальные состояния (4 %) (рис. 1).

При проведении межгруппового анализа уровня молекул адгезии в группах с ВАС и без такового отмечалось повышение маркеров в отличие от группы здоровых добровольцев, что свидетельствовало о поражении ЦНС, а также субклиническом поражении эндотелия. При этом пациентки с вестибуло-атактическим синдромом, по сравнению с группой без ВАС и с группой контроля, имели значимо более высокие показатели NSE, PECAM-1, ICAM-1 и более низкое значение NR-2 (рис. 2).

По результатам исследования отмечалось значимое повышение уровня молекул межклеточной адгезии среди пациенток с вестибуло-атактическим синдромом, что подтверждает ранее опубликованные данные, свидетельствующие о влиянии химиотерапевтических препаратов на структуру и функцию ЦНС, в том числе в связи с прямым токсическим действием [14]. Экспериментальные исследования показали связанные с химиотерапией изменения в сосудистой сети головного мозга: снижение плотности кровеносных сосудов и снижение интенсивности мозгового кровотока. Предполагается, что это связано с антиангиогенным эффектом цитотоксического лечения. Эпидемиологические исследования установили, что паци-

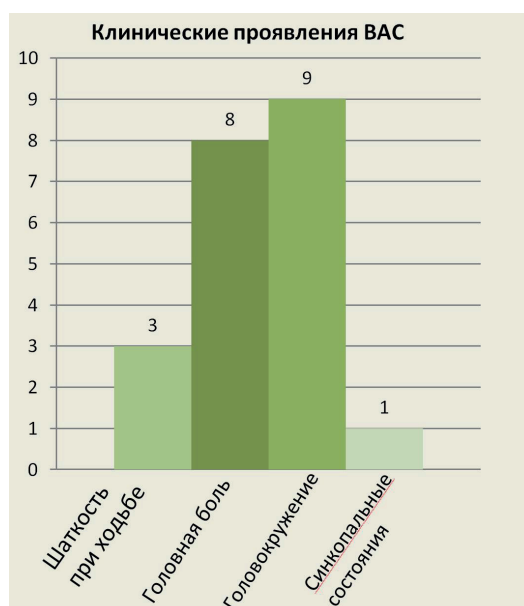


Рис. 1. Клинические проявления вестибуло-атактического синдрома у пациенток с ПМЭС

Figure 1. Clinical manifestations of vestibulo-atactic syndrome in patients with PMES

енты с раком молочной железы, получавшие лучевую и химиотерапию, имели повышенный риск транзиторных ишемических атак по сравнению с общей популяцией [24].

Молекулы адгезии выделяются в периферическую кровь во время церебрального повреждения, как острого, так и хронического, и могут служить маркерами динамического процесса, происходящего в мозге, что может помочь в определении выраженности ишемического поражения, прогнозировании исходов и мониторинге терапевтического эффекта [14].

Было продемонстрировано, что молекулы ICAM-1 являются биомаркерами онкологического процесса. В частности, при раке молочной желе-

зы молекула ICAM-1 является прогностическим фактором выживаемости и имеет немаловажное значение в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований молочной железы [15, 16], при этом играет значительную роль в определении риска метастазирования [17].

Молекулы PECAM-1 связаны с метастатическим процессом и могут использоваться как прогностические маркеры развития вторичного поражения при злокачественных новообразованиях [18]. По данным литературы описывается корреляция между степенью поражения белого вещества головного мозга при болезни малых сосудов и уровнем растворимых молекул межклеточной адгезии [19].

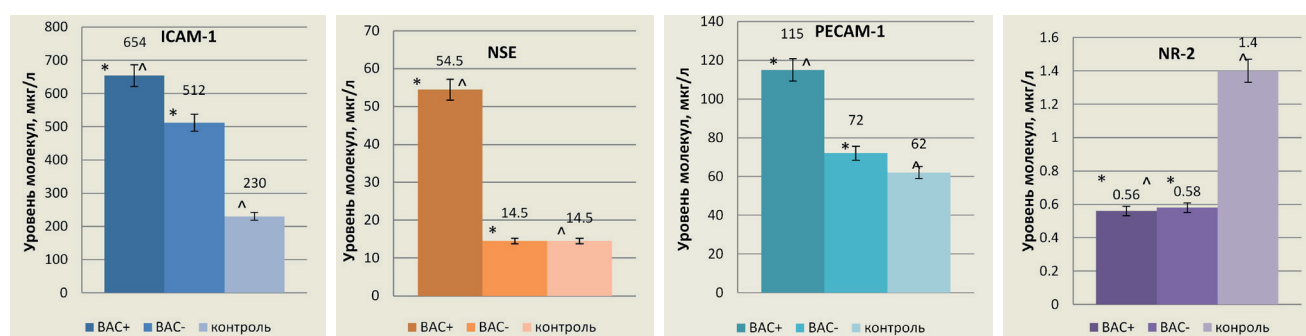


Рис. 2. Уровни биомаркеров поражения ЦНС и эндотелия в сыворотке крови

* — в сравнении BAC+/BAC-, ^ — в сравнении BAC+/ группа контроля, критерий достоверности $t < 0,05$

Figure 2. Levels of biomarkers of CNS and endothelial damage in blood serum:

* — in comparison with VAS+/VAS-, ^ — in comparison with VAS+/ control group, significance criterion $t < 0.05$

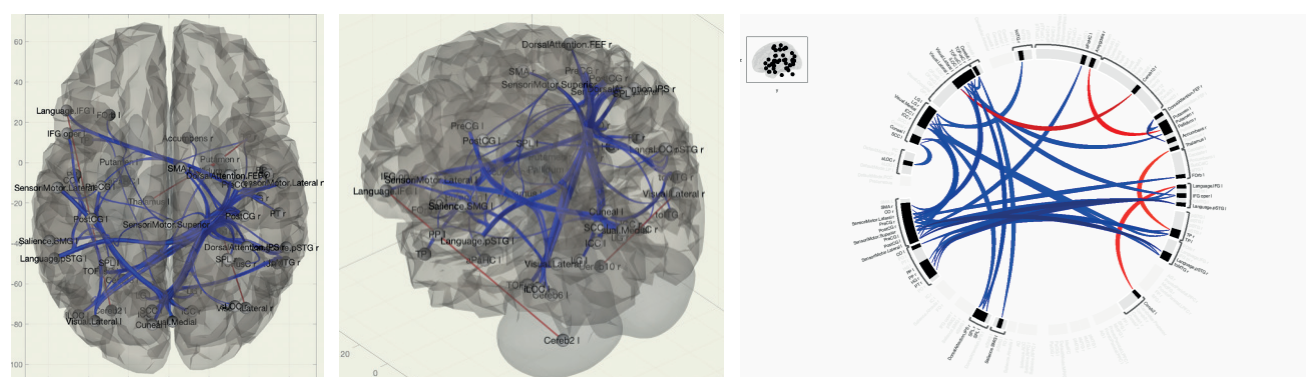


Рис. 3. Функциональные связи головного мозга пациенток с ПМЭС при сравнении группы BAC+/здоровые добровольцы методом ROI-to-ROI

Красным цветом отмечены значимые положительные (усиление) функциональные связи, синим — значимые отрицательные (угасание, реорганизация).

Figure 3. Functional connections of the brain of patients with PMES when comparing the group of VAS+ healthy volunteers by the ROI-to-ROI method

Significant positive (strengthening) functional connections are marked in red, and significant negative ones (fading, reorganization) are marked in blue.

Для NSE была продемонстрирована связь количественных измерений повреждения головного мозга и/или улучшения диагностики, оценки результатов при ишемическом и геморрагическом инсультах, судорожном синдроме, у пациентов с количественными нарушениями сознания после сердечно-легочной реанимации и черепно-мозговой травмы [21].

Известно, что церебральная ишемия приводит к каскаду молекулярных событий, которые запускаются вследствие снижения мозгового кровотока и последующей энергетической недостаточности. Эта энергетическая недостаточность приводит к метаболическим нарушениям с изменениями уровня кислорода, метаболизма глюкозы и истощением энергетических запасов, что в свою очередь вызывает высвобождение глутамата [22]. В результате повышенные концентрации пепти-

дов, образующиеся при расщеплении NMDA-рецепторов, могут попасть в кровоток. Значимо более высокие концентрации этих пептидных фрагментов выступают как антигены после выхода из мозга, что инициирует иммунный ответ и выработку аутоантител [23].

По результатам фМРТ у пациенток с ПМЭС и ВАС, в сравнении с группой контроля, определялись значимые изменения функциональной коннективности головного мозга при выполнении межгруппового статистического анализа ($p < 0,005$) методами seed-to-voxel и ROI-to-ROI. Так, при сравнении группы здоровых добровольцев и пациенток с вестибуло-атактическим синдромом у первых выявлялись более прочные функциональные связи между латеральной зрительной сетью и мозжечком, правым миндалевидным телом и скорлупой, таламусом и височной долей, между нижней

Таблица 2. Сравнение уровня активации функциональных связей в группах пациенток с наличием и отсутствием вестибуло-атактического синдрома при межгрупповом анализе

Table 2. Comparison of the level of activation of functional connections in groups of patients with and without vestibulo-atactic syndrome in an intergroup analysis

Область исследования	Статистический показатель, T*
Затылочная доля слева	4.11
Дополнительная двигательная зона справа	4.11
Передние отделы веретенообразной извилины слева	4.11
Шпорная борозда слева	4.11
Верхняя ножка мозжечка справа	4.06
Задняя доля мозжечка справа	4.25
Червь мозжечка	4.06
Клочок слева	4.18
Прецентральная извилина справа	-4.39
Постцентральная извилина справа	-3.95
Извилины Гешля справа	-3.90
Нижняя лобная извилина слева	-4.39
Надшпорная кора слева	-3.89
Шпорная борозда слева	-3.95
Дорзальная сеть внимания	-3.95

Примечание: *T — показатель функциональной связи в сравнении групп ВАС+/ВАС-

лобной извилиной и ножкой мозжечка. При этом у пациенток с ВАС отмечалось ослабление функциональной коннективности между латеральной и верхней соматосенсорной сетью, прецентральной извилиной, корой шпорной борозды и между прецентральной извилиной и извилиной Гешля. Между язычными извилинами, зрительной корой и латеральными отделами коры затылочной доли, клином, надшпорной корой и латеральной и верхней соматосенсорной сетью, прецентральной извилиной и между средней височной извилиной, нижней лобной извилиной и латеральной и медиальной зрительными сетями (рис. 3).

Наряду с вышеописанными изменениями функциональной коннективности в группе пациенток с ВАС в сравнении с группой здоровых добровольцев была выявлена большая прочность связей в структурах, обеспечивающих зрительный контроль при движении, а также связей от центров проприоцепции, отвечающих за коррекцию признаков поструральной и кинетической неустойчивости.

У пациенток с впервые выявленным ВАС в сравнении с группой без вестибуло-атактического синдрома в позднем послеоперационном периоде отмечалось значимое изменение функциональной коннективности головного мозга в областях, участвующих в регуляции позно-тонических рефлексов, координации движений, регуляции равновесия. Так, у пациенток без вестибуло-атактического синдрома, в отличие от группы пациенток с ВАС,

отмечались более прочные функциональные связи между левой затылочной долей, дополнительной моторной зоной справа и между передними отделами веретенообразной извилины слева. Между шпорной бороздой слева, верхней ножкой мозжечка и задней дольной мозжечка справа и между червем мозжечка и клочком слева. Между передними отделами средней височной извилины справа и между верхней ножкой мозжечка и задней дольной мозжечка ипсилатерально. А также между поясной извилиной, сетью определения значимости и передней префронтальной корой (табл. 2).

Кроме того, у пациенток с вестибуло-атактическим синдромом при сравнении с группой без ВАС отмечалось преобладание функциональных связей между пре- и постцентральной извилинами справа, извилиной Гешля справа и между нижней лобной извилиной слева, надшпорной корой и шпорной бороздой, между шпорной бороздой и дорзальной сетью внимания, передними отделами надкраевой извилины ипсилатерально справа (рис. 4, 5).

Таким образом, у пациенток с ПМЭС и ВАС отмечались процессы дезорганизации, наряду с формированием и усилением меж- и внутриполушарных связей, что выражалось в функциональной реорганизации нейронных сетей. На настоящий момент в литературе отмечается небольшое число исследований, посвященных структурно-функциональным изменениям в головном мозге, развившимся после радикального лечения рака молочной

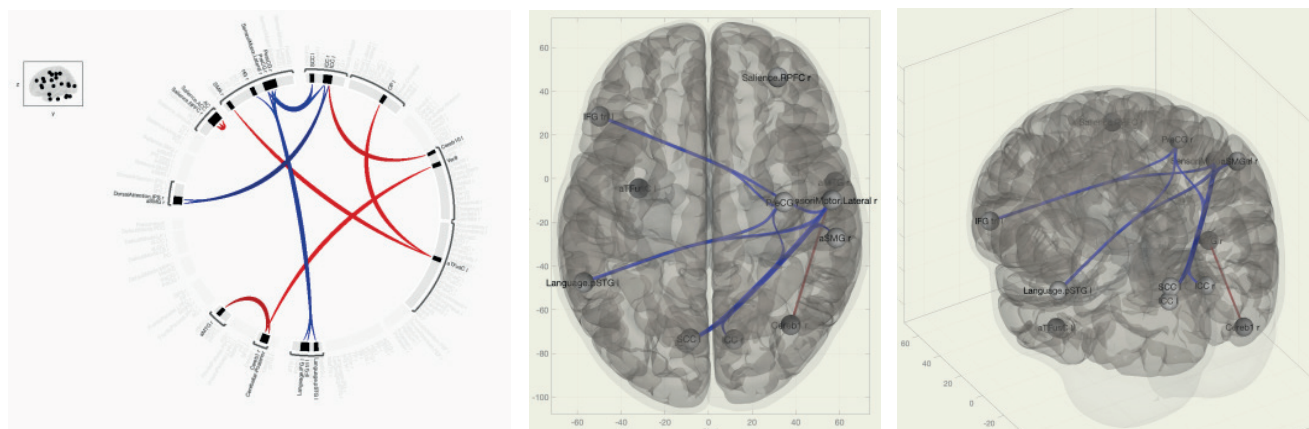


Рис. 4. Функциональные связи головного мозга пациенток с ПМЭС при сравнении группы ВАС+/ВАС- методом ROI-to-ROI

Красным цветом отмечены значимые положительные (усиление) функциональные связи, синим — значимые отрицательные (угасание, реорганизация).

Figure 4. Functional connections of the brain of patients with PMES when comparing the VAS+/VAS- group with the ROI-to-ROI method

Significant positive (strengthening) functional connections are marked in red, significant negative ones (fading, reorganization) are marked in blue.

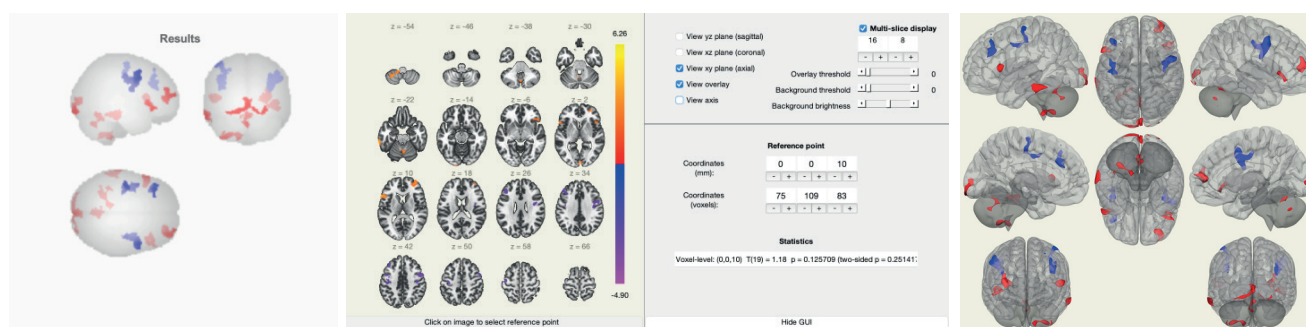


Рис. 5. Функциональные связи головного мозга пациенток с ПМЭС при сравнении группы ВАС-/ВАС+ методом seed-to-voxel

Красным цветом отмечены зоны усиления функциональных связей с МПФК, синим — ослабления.

Figure 5. Functional connections of the brain of patients with PMES when comparing the VAS-/VAS+ group using the seed-to-voxel method

The zones of strengthening of functional connections with MPFC are marked in red, the zones of weakening are marked in blue.

железы. Тем не менее, описывается снижение количественной анизотропии в различных отделах белого вещества головного мозга у больных после лечения РМЖ, а также публикуются данные, свидетельствующие о реорганизации СПРР, снижении общей коннективности, уменьшении числа функциональных связей между зонами головного мозга, участвующими в регуляции когнитивных процессов памяти, внимания, эмоций [25, 26].

Заключение

Нарушение функции центральной нервной системы у пациенток после лечения рака молочной железы изучается, однако патогенез до конца не ясен. Клинически данные нарушения проявляются спектром патологий, одной из которых является хроническая ишемия головного мозга с проявлениями в виде вестибуло-атактического синдрома. Исследование показало увеличение молекул ICAM-1, PECAM и NSE среди женщин с проявлениями вестибуло-атактического синдрома, что, возможно, отражает поражение вещества головного мозга в данной когорте больных. Результаты фМРТ покоя у пациенток с ПМЭС и ВАС свидетельствуют о реорганизации нейронных сетей со снижением общей коннективности и снижением уровня функциональных связей в областях, участвующих в регуляции позно-тонических рефлексов, координации движений, регуляции равновесия. Разработка новых алгоритмов диагностики, основанных на клинических данных, выявление биомаркеров, данных нейровизуализации для прогнозирования осложнений со стороны ЦНС, выявления функциональных и органических нарушений у женщин по-

сле радикального лечения рака молочной железы является важным аспектом в онкореконструкции.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022). / This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

Список литературы / References

1. Nardin S, Mora E, Varughese FM, et al. Breast Cancer Survivorship, Quality of Life, and Late Toxicities. *Front Oncol.* 2020; 10:864. DOI: 10.3389/fonc.2020.00864.
2. WHO. Cancer. In Russian [ВОЗ. Рак] <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (March, 2021)
3. Savin LA. Cerebrovascular disorders in patients with post-mastectomy syndrome: MD thesis. 2010. [Савин Л.А. Цереброваскулярные нарушения у больных с постмастэктомическим синдромом: автореф. дис. канд. мед. наук. 2010].
4. Fakhari S, Atashkhoei S, Pourfathi H, et al. Postmastectomy Pain Syndrome. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences.* 2017; 5(1):18–23. DOI: 10.15296/ijwhr.2017.04.
5. Coughlin SS, Ayyala D, Majeed B, et al. Cardiovascular Disease among Breast Cancer Survivors.

Cardiovasc Disord Med. 2020; 2(1):10.31487/j.cdm.2020.01.01. DOI: 10.31487/j.cdm.2020.01.01.

6. Shikhkerimov RK, Savin AA, Welscher LZ, et al. The pathology of brachial neuro-vascular bundle in clinical manifestations of postmastectomy syndrome. Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov, 2011; 6 (4), 86–90. In Russian [Шихкеримов Р.К., Савин А.А., Вельшер Л.З. и др. Патология плечевого сосудисто-нервного пучка в клинических проявлениях постмастэктомического синдрома. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова, 2011; 6 (4), 86–90].

7. de Ruiter MB, Reneman L, Boogerd W, et al. Late effects of high-dose adjuvant chemotherapy on white and gray matter in breast cancer survivors: converging results from multimodal magnetic resonance imaging. Hum Brain Mapp. 2012; 33(12):2971–2983. DOI: 10.1002/hbm.21422.

8. Stepanova AM, Merzlyakova AM, Khulamhanova MM, et al. The post-mastectomy syndrome: the secondary lymphedema after the combined treatment of breast cancer (the literature review and own results). Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (2): 45–49. In Russian [Степанова А.М., Мерзлякова А.М., Хуламханова М.М. и др. Постмастэктомический синдром: вторичная лимфедема верхних конечностей после комбинированного лечения рака молочной железы (обзор литературы и собственные результаты). Современная онкология. 2018; 20(2):45–49]. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.2.45-49.

9. Bukkieva TA, Pospelova ML, Efimtsev AY, et al. Modern neuroimaging techniques in the assessment of changes in the brain connectome in patients with postmastectomy syndrome. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022; 2(1):73–82. In Russian [Буккиева Т.А., Поспелова М.Л., Ефимцев А.Ю. и др. Современные методики нейровизуализации в оценке изменений коннектома головного мозга у пациенток с постмастэктомическим синдромом. Российский журнал персонализированной медицины. 2022; 2(1):73–82]. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-73-82.

10. Dardiotis E, Aloizou AM, Markoula S, et al. Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review). Int J Oncol. 2019; 54(3):779–796. DOI: 10.3892/ijo.2019.4669.

11. Jaggi R, Griffith KA, Koelling T, et al. Stroke rates and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2006; 24(18):2779–2785. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.0014.

12. Gulyaeva NV. Cerebral plasticity and connectopathies: mechanisms of comorbidity of neurological diseases and depression. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2016; 116(11):157–162. DOI: 10.17116/jnevro201611611157-162.

13. Rogers LR. Cerebrovascular complications in patients with cancer. Semin Neurol. 2004; 24(4):453–460. DOI: 10.1055/s-2004-861539.

14. Pospelova M, Krasnikova V, Fionik O, et al. Potential Molecular Biomarkers of Central Nervous System Damage in Breast Cancer Survivors. J Clin Med. 2022; 11(5):1215. DOI: 10.3390/jcm11051215.

15. Witkowska AM, Borawska MH. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1): an overview. Eur Cytokine Netw. 2004;15(2):91–98.

16. Chen C, Chen Q, Dong Y, et al. The Clinical Significance of sICAM-1 in Differentiating Benign Breast Lesions from Breast Cancer. Ann Clin Lab Sci. 2020; 50(5):650–656.

17. Suraj J, Kurpińska A, Zakrzewska A, et al. Early and late endothelial response in breast cancer metastasis in mice: simultaneous quantification of endothelial biomarkers using a mass spectrometry-based method. Dis Model Mech. 2019; 12(3):dmm036269. DOI: 10.1242/dmm.036269.

18. Abraham V, Cao G, Parambath A, et al. Involvement of TIMP-1 in PECAM-1-mediated tumor dissemination. Int J Oncol. 2018; 53(2):488–502. DOI: 10.3892/ijo.2018.4422.

19. Staszewski J, Piusińska-Macoch R, Brodacki B, et al. IL-6, PF-4, sCD40 L, and homocysteine are associated with the radiological progression of cerebral small-vessel disease: a 2-year follow-up study. Clin Interv Aging. 2018; 13:1135–1141. DOI: 10.2147/CIA.S166773.

20. Koppelmans V, de Groot M, de Ruiter MB, et al. Global and focal white matter integrity in breast cancer survivors 20 years after adjuvant chemotherapy. Hum Brain Mapp. 2014; 35(3):889–899. DOI: 10.1002/hbm.22221.

21. Isgro MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. In: Scatena, R, ed. Advances in Cancer Biomarkers. Advances in Experimental Medicine and Biology. Dordrecht: Springer. 2015: 867. DOI: 10.1007/978-94-017-7215-0_9.

22. Kogure T, Kogure K. Molecular and biochemical events within the brain subjected to cerebral ischemia (targets for therapeutic intervention). Clin Neurosci. 1997; 4(4):179–183.

23. Dambinova SA, Khounteev GA, Skoromets AA. Multiple panel of biomarkers for TIA/stroke evaluation. Stroke. 2002; 33(5):1181–1182. DOI: 10.1161/01.str.0000014922.83673.86.

24. Koppelmans V, Vernooij MW, Boogerd W, et al. Prevalence of cerebral small-vessel disease in long-term breast cancer survivors exposed to both adjuvant radiotherapy and chemotherapy. J Clin Oncol. 2015; 33(6):588–593. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.8345.

25. Pospelova ML, Bukkieva TA, Krasnikova VV, et al. Neural network and molecular markers of central nervous system damage in women with postmastectomy syndrome. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A.L. Polenov. 2022; 14(1–1):98–106. In Russian: [Поспелова М.Л., Буккиева Т.А., Красникова В.В. и др. Нейросетевые и молекулярные маркеры поражения центральной нервной системы у женщин с постмастэктомическим

синдромом. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022; 14(1–1):98–106].

26. Bukkieva T, Pospelova M, Efimtsev A, et al. Microstructural Properties of Brain White Matter Tracts in Breast Cancer Survivors: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Pathophysiology*. 2022; 29(4):595–609. DOI: 10.3390/pathophysiology29040046.

Информация об авторах:

Николаева Александра Эрнстовна, аспирант кафедры неврологии и психиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, лаборант-исследователь, группа персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Поспелова Мария Львовна, д.м.н., доцент кафедры неврологии и психиатрии с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, главный научный сотрудник-руководитель, группа персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Красникова Варвара Валерьевна, младший научный сотрудник, группа персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Маханова Альбина Мансуровна, аспирант кафедры неврологии и психиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник, группа персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тонян Самвел Николаевич, аспирант кафедры неврологии и психиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Фионик Ольга Владимировна, д.м.н., профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, главный научный сотрудник, группа персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ефимцев Александр Юрьевич, д.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой, заведующий НИО лучевой диагностики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник, группа персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Левчук Анатолий Геннадьевич, научный сотрудник, НИЛ магнитно-резонансной томографии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Краснопеев Юрий Иванович, аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии, сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Alexandra E. Nikolaeva, postgraduate student, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre, laboratory assistant researcher, group for personalized treatment of post-mastectomy syndrome, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Maria L. Pospelova, D.M.Sc., Associate Professor of the Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, Head of the group of personalized treatment of post-mastectomy syndrome, World-Class Research Centre for Personalised Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Varvara V. Krasnikova, junior researcher, group for Personalized Treatment of Postmastectomy Syndrome, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Albina M. Makhanova, postgraduate student, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre, Junior researcher, group for personalized treatment of post-mastectomy syndrome, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Samvel N. Tonyan, postgraduate student, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Olga V. Fionik, D.M.Sc., Professor of the Department of Cardiovascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre, Chief Researcher, group of Personalized Treatment of Post-Mastectomy Syndrome, Personalized Medicine Centre, Almazov National Medical Research Centre;

Alexander Yu. Efimtsev, D.M.Sc., Associate Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, Almazov National Medical Research Centre, Head of the Radiation Diagnostics Research Institute, leading researcher, group of personalized treatment of post-mastectomy syndrome, World-Class Research Centre for Personalised Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Anatoly G. Levchuk, Researcher, Research Institute of Magnetic Resonance Imaging, Almazov National Medical Research Centre;

Yurii I. Krasnopeev, postgraduate student, cardiovascular surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre.