

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-21-28



Влияние психоэмоционального состояния молодых пациенток с онкопатологией молочной железы на метастазирование после реконструктивно-пластических операций

В.Е. Карасев^{1, 2}, А.Х. Исмагилов³

¹Кафедра онкологии с курсом лучевой терапии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 644099 Омск, ул. Ленина, 12;

²БУЗОО «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644013 Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1;

³Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Муштары, 11

Контакты: Владимир Евгеньевич Карасев kobra919@yandex.ru

Для выявления особенностей метастазов рака молочной железы и оценки стресса после реконструктивных операций у молодых пациенток проводили обследование, анкетирование по HADS и определение уровня кортизола. Показано, что на появление метастазов может влиять уровень тревоги и депрессии. Проведение операций по реконструкции молочной железы за счет улучшения психоэмоционального состояния снижает риск метастазирования.

Ключевые слова: метастазы, рак молочной железы, реконструкция молочной железы, маммопластика, тревога, депрессия

Для цитирования: Карасев В.Е., Исмагилов А.Х. Влияние психоэмоционального состояния молодых пациенток с онкопатологией молочной железы на метастазирование после реконструктивно-пластических операций. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(2):21–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-21-28

The influence of the psycho-emotional state of young patients with breast cancer on metastasis after reconstructive plastic surgery

V.E. Karasev^{1, 2}, A.Kh. Ismagilov³

¹Department of Oncology with a Course of Radiation Therapy, Omsk State Medical University; 12 Lenina St., Omsk 644099, Russia;

²Clinical Oncology Dispensary; 9 build. 1 Zavertyaeva St., Omsk 644013, Russia;

³Kazan State Medical Academy, a branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education; 11 Mushtari St., Kazan 420012, Russia

Contacts: Vladimir Evgenyevich Karasev kobra919@yandex.ru

To identify the features of breast cancer metastases and assess stress after reconstructive operations, young patients were examined, surveyed for HADS and determined cortisol levels. It has been shown that the appearance of metastases can be influenced by the level of anxiety and depression. Performing breast reconstruction operations by improving the psycho-emotional state reduces the risk of metastasis.

Key words: metastases, breast cancer, breast reconstruction surgery, mastoplastic, anxiety, depression

For citation: Karasev V.E., Ismagilov A.Kh. The influence of the psycho-emotional state of young patients with breast cancer on metastasis after reconstructive plastic surgery. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(2):21–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-21-28

Введение

Смертность по отношению к заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) является очень высокой и остается серьезной проблемой в России. В 2019 г. данный показатель составил 31 % от числа вновь выявленных случаев заболевания, что свидетельствует о том, что ежегодно умирает примерно 1/3 от общего числа женщин, впервые заболевших РМЖ. Главной причиной смерти является метастазирование [1–3]. По данным литературы, у 20–40 % женщин после постановки диагноза и лечения первичной опухоли могут развиваться метастазы [4, 5]. У 10,3 % больных прогрессирование заболевания со смертельным исходом наблюдается в течение 1-го года после установки диагноза [4]. Средняя продолжительность жизни пациенток с метастатическим РМЖ составляет 2,0–3,5 года, только 27–40 % пациенток живут 5 лет, и лишь 10 % пациенток живут 10 лет и более [2]. Нередко метастазы развиваются спустя десятилетия после обнаружения первичной опухоли [3].

Исследователи отмечают, что клиническое течение метастатического РМЖ отличается вариабельностью проявлений. У одних пациенток наблюдается быстрое прогрессирование болезни с поражением жизненно важных органов и наступлением в короткие сроки летального исхода. У других отмечается медленное прогрессирование с длительными периодами стабилизации метастатического процесса, такие пациентки могут жить годами без проведения активного лечения [6].

В большинстве случаев метастатический РМЖ при данной патологии неизлечим, основным методом воздействия на отдаленные метастазы является системная цитостатическая терапия. Прогрессирование заболевания с развитием метастазов — основная причина гибели больных РМЖ [2, 7], в связи с этим актуален поиск предикторов агрессивного течения заболевания. По данным литературы, основными факторами неблагоприятного течения болезни являются молодой возраст, степень злокачественности опухоли, размер опухолевого узла, поражение лимфатических узлов, наличие неблагоприятных подтипов опухоли, гормональных нарушений [6, 8].

В настоящее время широко исследуется роль стресса при различных заболеваниях, и все чаще стресс признается фактором риска возникновения и прогрессирования рака. В основе данных механизмов могут лежать нарушение обмена веществ и усиление воспаления при хроническом стрессе, что препятствует сохранению гомеостаза и повышает восприимчивость организма к раку. Хронический стресс также стимулирует образование опухолевых иммуносупрессивных клеток и снижает цитотоксичность клеточного иммунитета, что способствует лимфатическому и гематогенному метастазированию. Развитие у пациенток депрессии приводит к усугублению соматических

симптомов, снижает общее функционирование и приверженность рекомендуемой терапии [9–12].

Цель исследования — изучение частоты, локализации и сроков возникновения отдаленных метастазов после различных типов оперативного лечения РМЖ в зависимости от психоэмоционального состояния пациенток для разработки мер профилактики прогрессирования болезни.

Материалы и методы

Для достижения цели было обследовано и пролечено 353 пациентки с односторонним инфильтрирующим протоковым РМЖ (люминального типа А) в возрасте 18–40 лет (преобладали женщины в возрасте 31–35 лет). Доли пациенток с I, IА, IВ, IIIА стадиями были в группах сопоставимы (табл. 1). У всех женщин отсутствовали факторы, существенно влияющие на гормональный фон, а также признаки острых заболеваний, обострения или декомпенсации хронических и/или воспалительных заболеваний на момент начала исследования и момент обследования на протяжении 5 лет наблюдений.

Все пациентки в зависимости от вида оперативного лечения были разделены на 3 группы: группа I ($n = 141$) — радикальная мастэктомия; группа II ($n = 133$) — радикальная мастэктомия с одномоментной двухэтапной пластикой молочных желез; группа III ($n = 79$) — радикальная мастэктомия с отсроченной двухэтапной пластикой молочных желез. Текстурированные имплантаты установлены 76 (57,1 %) пациенткам в группе II и 40 (50,6 %) пациенткам в группе III, имплантаты с полиуретановым покрытием — 57 (42,9 %) и 39 (49,4 %) пациенткам соответственно.

Таблица 1. Распределение пациенток по группам в зависимости от стадии рака молочной железы на момент начала исследования, n (%)

Table 1. Distribution of patients by group based on breast cancer stage at study start, n (%)

Стадия рака молочной железы Breast cancer stage	Число пациентов Number of patients			Всего ($n = 353$) Total ($n = 353$)
	Группа I Group I ($n = 141$)	Группа II Group II ($n = 133$)	Группа III Group III ($n = 79$)	
I	43 (30,5)	41 (30,8)	21 (26,6)	105 (29,7)
IIА	35 (24,8)	32 (24,1)	19 (24,1)	86 (24,4)
IIВ	34 (24,1)	30 (22,5)	22 (27,8)	86 (24,4)
IIIА	29 (20,6)	30 (22,5)	17 (21,5)	76 (21,5)

С учетом типа опухоли всем пациенткам проводилось комплексное лечение: при I и IIА стадиях рака оперативное лечение дополняли гормонотерапией, при IIВ — гормонотерапией и лучевой терапией.

Женщинам с IIIA стадией (T3N1M0 и T2N2M0) проводили хирургическое лечение, гормонотерапию, лучевую и химиотерапию. На протяжении 5 лет осуществляли динамическое наблюдение за пациентками. Учитывая, что метастатическое поражение наиболее типично для костей, печени, легких и мозга [2, 5, 9], при опросе обращали внимание на жалобы пациенток на боль в области позвоночника, таза, крупных суставов, слабость в нижних конечностях, нарушение мочеиспускания и дефекации, головную боль, головокружение, нарушение зрения, кашель, одышку, повышенную утомляемость, снижение массы тела, боль в правом подреберье. Всем женщинам проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости, мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки, по показаниям — магнитно-резонансную томографию головного мозга, позвоночника и суставов.

Оценку психоэмоционального состояния проводили по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), оценку уровня кортизола в сыворотке крови как маркера стресса — на автоматическом анализаторе Architect 2000 (Abbott, США), Immulite 2000 (Siemens, Германия) с помощью иммунохемилюминесцентного метода. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании, которое утверждено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 58 от 14.11.2013). Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 10.0. Анализируемые статистические гипотезы считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При динамическом наблюдении за пациентками установлено, что в течение 1-го года после операции отдаленные метастазы заболевания были обнаружены у 4 пациенток (1,1 % от общего числа пациенток): у 2 пациенток из группы I, 1 пациентки из группы II и 1 пациентки из группы III (рис. 1). В течение 2-го года после операции зарегистрировано 8 новых случаев метастазирования (2,3 % от общего числа пациенток): у 5 пациенток из группы I, 2 пациенток из группы II и 1 пациентки из группы III.

В течение 3-го года в группе I отмечалось 11 случаев метастазирования, а в группах II и III — 5 и 2 случая соответственно, что в целом составляет 18 случаев, или 5,1 % от общего числа пролеченных пациенток. В течение 4-го года метастазы выявлены у 19 (5,4 %) пациенток: у 10 в группе I, у 5 в группе II и у 4 в группе III. На 5-м году наблюдения зафиксировано наибольшее количество отдаленных метастазов — 25 случаев (7,1 % от общего числа пролеченных): 13 в группе I, 7 в груп-

пе II и 5 в группе III. В целом за весь период исследования метастазирование зафиксировано у 74 (21 %) пациенток: 41 случай в группе I, 20 случаев в группе II и 13 случаев в группе III (см. рис. 1). Таким образом, у пациенток I группы метастазирование заболевания развивалось в 1,94 раза чаще по сравнению с пациентками группы II ($p = 0,008$) и в 1,76 раза чаще по сравнению с пациентками группы III ($p = 0,049$). Выявлена корреляционная связь средней степени между частотой метастазирования и видом хирургического лечения ($G = 0,52$; $p = 0,0007$); показано, что проведение реконструктивных операций не увеличивает риск развития отдаленных метастазов.

При анализе локализации метастатического процесса выявлено, что метастазы, возникшие в первые 3 года наблюдения, поражали костную систему, на 4-м году зарегистрировано 4 случая поражения легких, на 5-м году — 5 случаев поражения легких, 2 случая поражения печени и 1 случай поражения головного мозга (рис. 2). Установлено, что подавляющее большинство метастазов развилось у женщин с IIIA стадией рака, лишь в 2 случаях обнаружены метастазы у пациенток с IIA стадией в группе I и у 12 пациенток с IIB стадией (6 в группе I, 4 в группе II и 2 в группе III). Установлена корреляционная связь сильной степени между стадией РМЖ и метастатическим поражением ($G = 0,76$; $p = 0,02$). Не выявлено взаимосвязи между видом оперативного вмешательства и локализацией метастазов, а также между локализацией метастазов и типом имплантатов.

В целом показатель эффективности лечения в отношении развития отдаленных метастазов в группе I

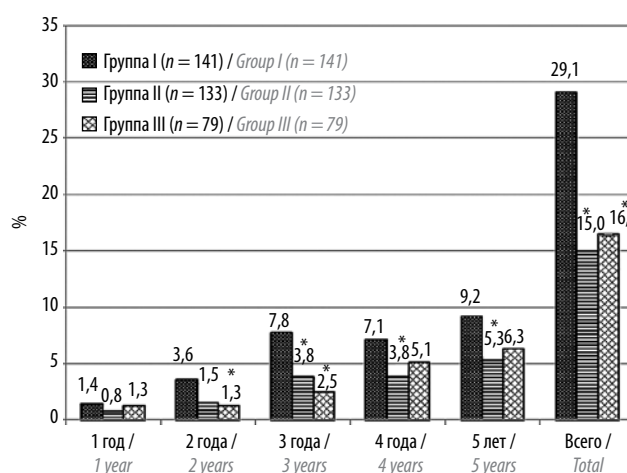


Рис. 1. Частота развития отдаленных метастазов в послеоперационном периоде в зависимости от хирургического вмешательства.

*наличие статистически значимых различий по сравнению с группой I, $p < 0,05$, критерий χ^2 и двусторонний критерий Фишера

Fig. 1. Frequency of development of distant metastases in the postoperative period depending on the surgical intervention.

*presence of statistically significant differences compared to group I, $p < 0.05$, test χ^2 also Fischer's two-sided test

составил 41,8 %, в группе II — на 61,7 % ($p = 0,0004$) выше — 69,9 %, а в группе III — на 60,5 % ($p = 0,00036$) выше — 67,1 %. Статистически значимых различий между группами II и III не установлено. Также не отмечалось закономерностей между типом имплантата и локализацией метастазов, однако среди всех случаев метастазирования после реконструктивных операций 54,5 % приходились на текстурированные имплантаты и 45,5 % — на полиуретановые.

Кроме того, выявлено, что метастазы чаще развиваются у пациенток с очень высоким либо крайне низким уровнем кортизола, о чем свидетельствуют результаты корреляционного анализа ($G = 0,24$; $p = 0,041$). Так, при анализе уровня кортизола до оперативного

лечения установлено, что у всех пациенток он был повышен, статистически значимо между группами не отличался и составлял в среднем $686,6 \pm 31,8$ нмоль/л. Однако наблюдались отличия в зависимости от стадии опухолевого процесса: наиболее высокий уровень кортизола регистрировался у женщин с IIIA стадией РМЖ: на 7,7 % по сравнению с уровнем у пациенток с I стадией ($p = 0,087$), на 5,1 % по сравнению с уровнем у пациенток с IIA стадией ($p = 0,32$), на 0,8 % по сравнению с уровнем у пациенток с IIB стадией ($p = 0,96$). Выявлена слабая корреляционная связь между уровнем кортизола на дооперационном этапе и стадией опухолевого процесса ($G = 0,23$; $p = 0,038$). На протяжении 5-летнего наблюдения у пациенток отмечалось снижение уровня кортизола в крови, однако в разных группах по-разному (табл. 2). У пациенток, перенесших только радикальную мастэктомию, уровень кортизола снизился на 84 % ($p = 0,000001$) от дооперационного уровня, у пациенток с одномоментной маммопластикой — на 53,8 % ($p = 0,00001$), у пациенток с отсроченной маммопластикой — на 54,8 % ($p = 0,000001$). Таким образом, через 5 лет после операции в крови пациенток I группы выявлялся наименьший уровень кортизола: на 63,3 % относительно группы II ($p = 0,00001$) и на 63,2 % относительно группы III ($p = 0,00001$), что свидетельствует о срыве механизмов адаптации на фоне сохраняющегося стресса у женщин, перенесших радикальную мастэктомию без реконструкции молочных желез. В группах II и III метастазирование отмечалось у женщин с повышенным уровнем кортизола: на 18,9 % ($p = 0,048$) и 19,2 % ($p = 0,049$) соответственно по сравнению с пациентками без отдаленных метастазов. Между выполнением реконструктивной операции и уровнем кортизола установлена корреляционная связь сильной степени ($G = 0,86$; $p = 0,002$),

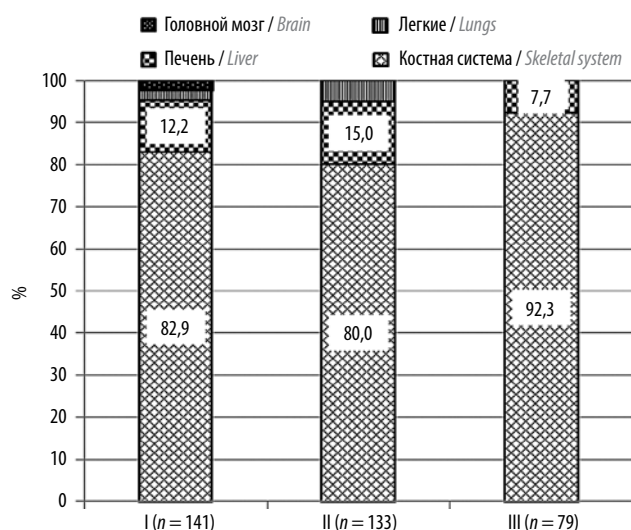


Рис. 2. Локализация отдаленных метастазов по группам (частота от общего количества метастазов в группе)

Fig. 2. Localization of distant metastases by group (frequency of the total number of metastases in the group)

Таблица 2. Уровень кортизола в крови в зависимости от вида хирургического вмешательства, нмоль/л, $M \pm \sigma$

Table 2. Blood cortisol level depending on the type of surgery, nmol/L, $M \pm \sigma$

Срок исследования Research term	Группа I (n = 141) Group I (n = 141)	Группа II (n = 133) Group II (n = 133)	Группа III (n = 79) Group III (n = 79)
До операции Before surgery	707,3 ± 32,9	669,3 ± 24,5	683,3 ± 31,2
6 мес после операции 6 months after surgery	268,3 ± 30,8#	379,3 ± 26,0*#	381,5 ± 29,4*#
1 год после операции 1 year after surgery	131 ± 38,5#	312,3 ± 32,3*	325 ± 33,4*
5 лет после операции 5 years after surgery	113,5 ± 42,1	309,5 ± 33,4*	308,5 ± 30,4*

*Наличие статистически значимых различий по сравнению с группой I, $p < 0,05$, t -критерий Стьюдента для независимых выборок; #наличие статистически значимых различий по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, $p < 0,05$, t -критерий Стьюдента для зависимых выборок.

*The presence of statistically significant differences compared with group I, $p < 0.05$, Student's t -test for independent samples; #the presence of statistically significant differences compared to the previous observation period, $p < 0.05$, Student's t -test for dependent samples.

в то же время статистически значимых отличий между подгруппами в зависимости от стадии РМЖ к концу наблюдения выявлено не было.

При оценке психоэмоционального состояния установлено, что во всех группах до операции пациентки испытывали клинически значимую тревогу, при этом уровень тревоги в группе I был в 2,25 раза ($p = 0,000015$) выше показателя в группе II и в 1,6 раза ($p = 0,0023$) выше показателя в группе III, что может быть обусловлено, согласно данным корреляционного анализа ($G = 0,27$; $p = 0,014$), типом хирургического вмешательства: пациентки групп II и III были настроены на проведение реконструктивной операции и знали, что визуальные дефекты носят временный характер, в то время как у пациенток группы I визуальные дефекты были необратимы (табл. 3). Также между уровнем тревоги и стадией опухолевого процесса установлена корреляционная связь слабой степени ($G = 0,21$; $p = 0,043$). За счет предстоящего сложного многокомпонентного лечения у пациенток с IIIA стадией уровень тревоги был выше: на 13,3 % по сравнению с аналогичным показателем у пациенток с I стадией ($p = 0,32$), на 8,3 % по сравнению с IIA стадией ($p = 0,67$) и на 3,7 % по сравнению с IIB стадией ($p = 0,85$) в группе I; на 24,7 % ($p = 0,013$), 13,8 % ($p = 0,31$) и 9,6 % ($p = 0,51$) в группе II и на 21,4 % ($p = 0,021$), 12,6 % ($p = 0,46$) и 5,9 % ($p = 0,73$) в группе III соответственно. За весь период наблюдения уровень тревоги в группе I статистически значимо не изменился (снизился на 12,1 %, $p = 0,074$), что свидетельствует о сохраняющейся тревоге у пациенток с выраженным визуальным дефектом, а в группах II и III уровень тревоги снизился на 62,4 % ($p = 0,00001$) и 62,5 % ($p = 0,00001$) соответственно.

Уровень депрессии на дооперационном этапе также был высоким, не отличался в группах и расцени-

вался как клинически значимый. К 5-му году наблюдения он снизился на 23,9 % ($p = 0,028$) в группе I, на 73,5 % в группе II ($p = 0,000001$) и на 71,1 % ($p = 0,000001$) в группе III, что свидетельствует о сохранении депрессии у пациенток с радикальной мастэктомией и выраженным визуальным дефектом (табл. 4). Наибольший уровень депрессии, как и тревоги, отмечался у пациенток с IIIA стадией РМЖ, однако различия были статистически незначимы, а корреляционная связь — слабой ($G = 0,22$; $p = 0,043$). Также выявлена слабая связь между уровнем депрессии и уровнем кортизола в крови ($R = -0,25$; $p = 0,031$).

Показано, что реконструкция молочной железы благоприятно влияет на психоэмоциональное состояние пациенток, что подтверждается данными корреляционного анализа о наличии сильной связи между видом хирургического вмешательства и уровнем тревоги ($G = 0,82$; $p = 0,003$) и связи средней степени между видом хирургического вмешательства и уровнем депрессии ($G = 0,68$; $p = 0,0027$). Особо следует отметить наличие корреляционной связи средней степени между метастазированием и высоким уровнем тревоги и депрессии ($G = 0,32$; $p = 0,037$, и $G = 0,27$; $p = 0,039$ соответственно). Так, у пациенток с выявленными отдаленными метастазами уровень тревоги был выше на 26,4 % ($p = 0,0001$), а уровень депрессии — на 22,7 % ($p = 0,0001$).

Обсуждение и выводы

В настоящее время во всем мире активно изучаются причины и факторы риска прогрессирования РМЖ. К факторам риска появления отдаленных метастазов можно отнести молодой возраст, тип опухоли и ее мультицентричный рост, IIB—IIIC стадию заболевания, отсутствие лучевой терапии. В наше исследование

Таблица 3. Уровень тревоги по госпитальной шкале тревоги и депрессии в зависимости от вида хирургического вмешательства, баллы, $M \pm \sigma$
Table 3. Anxiety level on the Hospital Anxiety and Depression Scale depending on the type of surgery, scores, $M \pm \sigma$

Срок исследования Research term	Группа I ($n = 141$) Group I ($n = 141$)	Группа II ($n = 133$) Group II ($n = 133$)	Группа III ($n = 79$) Group III ($n = 79$)
До операции Before surgery	$18,5 \pm 1,7$	$8,2 \pm 0,7^*$	$11,4 \pm 1,5^*$
6 мес после операции 6 months after surgery	$17,7 \pm 1,9$	$7,3 \pm 0,9^{* \#}$	$8,9 \pm 1,8^{* \#}$
1 год после операции 1 year after surgery	$17,0 \pm 2,1$	$4 \pm 0,9^{* \#}$	$5,5 \pm 1,2^{* \#}$
5 лет после операции 5 years after surgery	$16,0 \pm 2,3$	$3,2 \pm 1,1^{* \#}$	$4,0 \pm 1,2^{* \#}$

*Наличие статистически значимых различий по сравнению с группой I, $p < 0,05$, t -критерий Стьюдента для независимых выборок; #наличие статистически значимых различий по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, $p < 0,05$, t -критерий Стьюдента для зависимых выборок

*The presence of statistically significant differences compared with group I, $p < 0.05$, Student's t -test for independent samples; #the presence of statistically significant differences compared to the previous observation period, $p < 0.05$, Student's t -test for dependent samples.

Таблица 4. Уровень депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии в крови в зависимости от вида хирургического вмешательства, баллы, $M \pm \sigma$
Table 4. Depression Rate by Hospital Anxiety and Depression Scale (Scores) in Blood by Type of Surgery, scores, $M \pm \sigma$

Срок исследования Research term	Группа I (n = 141) Group I (n = 141)	Группа II (n = 133) Group II (n = 133)	Группа III (n = 79) Group III (n = 79)
До операции Before surgery	18,4 \pm 1,5	17,0 \pm 1,5	17,6 \pm 1,3
6 мес после операции 6 months after surgery	17,5 \pm 1,4	12,0 \pm 1,2	14,9 \pm 1,6
1 год после операции 1 year after surgery	17,0 \pm 2,0	8,0 \pm 1,3*#	8,6 \pm 1,3*#
5 лет после операции 5 years after surgery	14,0 \pm 1,7	4,5 \pm 1,4*#	5,1 \pm 1,4*#

*Наличие статистически значимых различий по сравнению с группой I, $p < 0,05$, t-критерий Стьюдента для независимых выборок; #наличие статистически значимых различий по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, $p < 0,05$, t-критерий Стьюдента для зависимых выборок.

*The presence of statistically significant differences compared with group I, $p < 0.05$, Student's t-test for independent samples; #the presence of statistically significant differences compared to the previous observation period, $p < 0.05$, Student's t-test for dependent samples.

были включены только пациентки с раком люминального типа А. Известно, что для данного типа опухолей характерны высокий уровень дифференцировки тканей, низкий индекс пролиферации, положительный рецепторный статус, отсутствие экспрессии HER2/neu. Таким образом, данный тип опухоли отличается гормонозависимостью, высокой восприимчивостью к гормонотерапии, низким риском развития рецидивов и метастазов и хорошим прогнозом [2, 3, 6, 13]. В связи с этим особый интерес представляет изучение причин метастазирования у данной категории пациенток.

Поиску доказательств связи между стрессом и прогрессированием онкологических заболеваний посвящается все большее число работ [8–12]. Уставлено, что хронический стресс влияет на геномную нестабильность, пролиферацию, ангиогенез и метастазирование [14]. Результаты, полученные в нашем исследовании, также позволяют предположить, что на течение РМЖ, в частности на процессы метастазирования, помимо других факторов может оказывать влияние хронический стресс, который обусловлен психотравмирующим действием радикальной мастэктомии. Хронический стресс взаимосвязан с активацией симпатической нервной системы, изменениями в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и секреции гормонов.

Стресс обуславливает биохимические перестройки и оказывает негативное влияние на функционирование всех органов и систем. К проявлениям стресса можно отнести недомогание, повышенную утомляемость, изменение массы тела, снижение иммунитета. Если стрессовая ситуация сохраняется длительное время, появляются вначале раздражительность, гнев, агрессия, сменяющиеся в дальнейшем апатией, депрессией, аффективными состояниями [15].

Важную роль в реакции организма на стресс играет кортизол, концентрация которого в крови быстро возрастает в ответ на активацию оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» в результате действия стрессогенного фактора. Несмотря на лабильность уровня кортизола в крови, существуют ситуации, когда его очень низкий или очень высокий уровень сохраняется длительное время (гипо- и гиперкортизолизм) и предопределяет индуцированные стрессом болезни [9, 11, 12]. В нашем исследовании также продемонстрировано, что метастазирование после реконструктивно-пластических операций отмечалось у женщин с очень высоким либо крайне низким уровнем кортизола, что подтверждают результаты корреляционного анализа ($G = 0,24$; $p = 0,041$).

Установлено, что глюкокортикоиды стимулируют экспрессию антиапоптотических генов и блокируют апоптоз, что приводит к прогрессированию эпителиальных опухолей; нарушение нейроэндокринного циркадного ритма также может способствовать росту злокачественной опухоли. В своей работе R. Gosain и соавт. выявили линейную зависимость между уровнем кортизола и стадией РМЖ, а также показали, что у пациенток с метастатическим раком отмечается значительно более высокая концентрация кортизола по сравнению с пациентками без метастазов [16]. Y. Meirou и M. Baniyash в своей работе также указывают на то, что глюкокортикоидные гормоны, в частности кортизол, способствуют выживанию, росту и метастазированию раковых клеток [17].

И.Н. Олейникова и соавт. описывают механизм прямой связи между стрессом и прогрессированием опухолевого процесса. Активация симпатического отдела периферической нервной системы под действием стресса приводит к повышению концентрации

катехоламинов, в том числе и в опухолевой ткани. За счет связывания с β -адренорецепторами опухолевых клеток и клеток опухолевого микроокружения катехоламины индуцируют экспрессию генов злокачественной опухоли, обуславливая рост опухоли и метастазирование за счет стимуляции неоангио- и лимфангиогенеза [18].

Онкологический диагноз с момента установления и на протяжении всей последующей жизни является мощным психотравмирующим фактором. Установлено, что мастэктомия в 90 % случаев приводит к развитию депрессивных состояний, в 22 % случаев — к ухудшению личностно-семейных отношений, в 30 % случаев — к снижению либидо [19]. В нашем исследовании у пациенток с выявленными отдаленными метастазами уровень тревоги был выше на 26,4 %, а уровень депрессии — на 22,7 %.

Длительное сохранение высокого уровня тревоги и симптомов депрессии после перенесенного радикального хирургического лечения РМЖ также подтверждают многочисленные исследования [19–21]. Так, L. C. Brown и соавт. продемонстрировали в своем исследовании, что высокий уровень тревоги и страх жизни со злокачественным новообразованием молочной железы и его лечением приводят к ухудшению прогноза у пациенток с раком [22].

Таким образом, проанализировав собственные результаты и данные литературы, можно предположить, что повышенная активность симпатико-адреналовой системы с последующим ее истощением в результате хронического стресса является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении метастазирования РМЖ. Женщины, перенесшие радикальную маст-

эктомию, находятся в состоянии глубокого стресса, о чем свидетельствуют высокие уровни кортизола в сыворотке крови в дооперационном периоде и тенденция к их выраженному снижению в отдаленном послеоперационном периоде, высокие показатели уровня депрессии и тревоги, что требует активного применения методов психотерапевтической коррекции. Проведение реконструктивно-пластических операций улучшает психоэмоциональное состояние пациенток, снижает уровень депрессии и тревоги, нормализует уровень кортизола в крови. Кроме того, по результатам нашего 5-летнего наблюдения, проведение маммопластики пациенткам с РМЖ люминального типа А после комплексного лечения онкопатологии не увеличивает, а напротив, снижает частоту развития отдаленных метастазов на фоне улучшения психоэмоционального состояния. Не выявлено статистически значимых различий в частоте метастазирования после одномоментных и отсроченных операций, что указывает на их онкологическую безопасность. В работе Н.С. Романенкова и соавт. также продемонстрировано отсутствие различий в показателях 5-летней выживаемости пациенток после одномоментного (83,1 %) и отсроченного (81,8 %) протезирования молочной железы [23].

Таким образом, мультидисциплинарный подход в лечении злокачественных новообразований молочной железы, включающий не только радикальные, но реконструктивно-пластические операции, не только медикаментозное и лучевое, но и психотерапевтическое лечение, нацеленный на повышение качества жизни пациенток с РМЖ, позволит снизить риск метастазирования и существенно улучшить исходы данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Држевецкая К.С. Обзор подходов к массовому скринингу рака молочной железы в России и мире. Российский электронный журнал лучевой диагностики 2020;10(4):225–36. [Drzhevetskaya K.S. Overview of approaches to mass breast cancer screening in Russia and the world. Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoy diagnostiki = Russian Electronic Journal of Radiation Diagnostics 2020;10(4):225–36. (In Russ.)].
2. Вашенко Л.Н., Бакулина С.М., Черникова Е.Н., Тетерников А.В. Современные возможности лечения метастатического рака молочной железы. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2018;4:165–70. [Vashchenko L.N., Bakulina S.M., Chernikova E.N., Teternikov A.V. Modern possibilities of treating metastatic breast cancer. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research 2018;4:165–70. (In Russ.)].
3. Yousefi M., Nosrati R., Salmaninejad A. et al. Organ-specific metastasis of breast cancer: molecular and cellular mechanisms underlying lung metastasis. Cell Oncol (Dordr) 2018;41(2):123–40. DOI: 10.1007/s13402-018-0376-6.
4. Чебуркаева М.Ю., Захарова Н.Б., Федоров В.Э. и др. Диагностическое значение биомаркеров в прогнозе послеоперационных рецидивов и метастазов у больных раком молочной железы. Саратовский научно-медицинский журнал 2017;13(2):239–44. [Cheburkayeva M.Yu., Zakharova N.B., Fedorov V.E. et al. Diagnostic value of bio-markers in the prognosis of postoperative relapses and metastases in patients with breast cancer. Saratov Saratovskiy nauchno-medicinskiy zhurnal = Journal of Medical Scientific Research 2017;13(2):239–44. (In Russ.)].
5. Liang Y., Zhang H., Song X., Yang Q. Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. Semin Cancer Biol 2020;60:14–27. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.08.012.
6. Абильтеева А.А., Адылханов Т.А., Мысаев А.О. Молекулярный тип рака молочной железы, как прогностический фактор метастазирования (обзор литературы). Наука и здравоохранение 2016;(4):119–28. [Abiltaeva A.A., Adylhanov T.A., Myssayev A.O. Molecular type of breast cancer as prognostic factor for metastasis (literature review). Nauka i zdavookhranenie = Science and Healthcare 2016;(4):119–28. (In Russ.)].
7. Sun Y.S., Zhao Z., Yang Z.N. et al. Risk factors and preventions of breast cancer.

- Int J Biol Sci 2017;13(11):1387–97. DOI: 10.7150/ijbs.21635.
8. Fidler M.M., Gupta S., Soerjomataram I. et al. Cancer incidence and mortality among young adults aged 20–39 years worldwide in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol* 2017;18:1579–89. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30677-0.
 9. Dai S., Mo Y., Wang Y. et al. Chronic stress promotes cancer development. *Front Oncol* 2020;10:1492. DOI: 10.3389/fonc.2020.01492.
 10. Xu X.R., Xiao Q., Hong Y.C. et al. Activation of dopaminergic VTA inputs to the mPFC ameliorates chronic stress-induced breast tumor progression. *CNS Neurosci Ther* 2021;27(2):206–19. DOI: 10.1111/cns.13465.
 11. Krizanov O., Babula P., Pacak K. Stress, catecholaminergic system and cancer. *Stress* 2016;19:419–28. DOI: 10.1080/10253890.2016.1203415.
 12. Zhang L., Pan J., Chen W. et al. Chronic stress-induced immune dysregulation in cancer: implications for initiation, progression, metastasis, and treatment. *Am J Cancer Res* 2020;10(5):1294–307.
 13. Жогина Ж.А., Мусабеева Л.И., Слонимская Е.М. Влияние клиничко-морфологических факторов на течение и прогноз ранних форм рака молочной железы. *Сибирский онкологический журнал* 2003. [Zhogina Zh.A., Musabayeva L.I., Slonimskaya E.M. Influence of clinical morphological factors on prognosis of early breast cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2003. (In Russ.)].
 14. Cui B., Peng F., Lu J. et al. Cancer and stress: NextGen strategies. *Brain Behav Immun* 2021;93:368–83. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.11.005.
 15. Бильданова В.Р., Бисерова Г.К., Шагивалеева Г.Р. Психология стресса и методы его профилактики: учебно-методическое пособие. Елабуга: ЕИ КФУ, 2015. С. 142. [Bildanova V.R., Biserova G.K., Shagivaleeva G.R. Psychology of stress and methods of its prevention: educational and methodological manual. *Elabuga: EU KFU*, 2015. P. 142. (In Russ.)].
 16. Gosain R., Gage-Bouchard E., Ambrosone C. et al. Stress reduction strategies in breast cancer: review of pharmacologic and non-pharmacologic based strategies. *Semin Immunopathol* 2020;42(6):719–34. DOI: 10.1007/s00281-020-00815-y.
 17. Meirou Y. Baniyash M. Immune biomarkers for chronic inflammation related complications in non-cancerous and cancerous diseases. *Cancer Immunol Immunother* 2017;66:1089–101. DOI: 10.1007/s00262-017-2035-6.
 18. Олейникова И.Н., Генс Г.П., Шикина В.Е., Фирсов К.А. Влияние симпатической нервной системы на канцерогенез (на примере исследований опухолей органов женской репродуктивной системы). *Онкогинекология* 2020;1(33):16–22. [Oleinikova I.N., Gens G.P., Shikina V.E., Firsov K.A. Influence of the sympathetic nervous system on carcinogenesis (on the example of studies of tumors of the female reproductive system). *Onkoginekologiya = Oncogynecology* 2020;1(33):16–22. (In Russ.)].
 19. Хайленко Д.В., Егоров Ю.С., Портной С.М., Хайленко В.А. Одномоментные реконструктивно-пластические операции при узловых формах рака молочной железы III стадии. *Российский онкологический журнал* 2016;21(4):175–8. [Khaylenko D.V., Egorov Yu.S., Portnoy S.M., Khaylenko V.A. Single-minute reconstructive-plastic operations in nodal forms of stage III breast cancer. *Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal = Russian Oncology Journal* 2016;21(4):175–8. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-4-175-178.
 20. Ng C.G., Mohamed S., Kaur K. et al. Perceived distress and its association with depression and anxiety in breast cancer patients. *PLoS One* 2017;12(3): e0172975. DOI: 10.1371/journal.pone.0172975.
 21. Ткаченко Г.А., Грушина Т.И. Взаимодействие медицинского психолога и физиотерапевта при этапной реабилитации больных раком молочной железы. *Паллиативная медицина и реабилитация* 2018;(3):15–7. [Tkachenko G.A., Grushina T.I. Interaction of medical psychologist and physiotherapist in stage rehabilitation of breast cancer patients. *Palliativnaya medicina i rehabilitatsiya = Palliative Medicine and Rehabilitation* 2018;(3):15–7. (In Russ.)].
 22. Brown L.C., Murphy A.R., Lalonde C.S. et al. Posttraumatic stress disorder and breast cancer: Risk factors and the role of inflammation and endocrine function. *Cancer* 2020;126(14):3181–91. DOI: 10.1002/cncr.32934.
 23. Романенков Н.С. Клиничко-морфологические ориентиры осуществления реконструкции груди после мастэктомии по поводу рака. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии* 2019;4(33):26–33. [Romanenkov N.S. Clinical and morphological guidelines for breast reconstruction after mastectomy for cancer. *Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy medicinskoy akademii = Bulletin of the Dagestan State Medical Academy* 2019;4(33):26–33. (In Russ.)].

Вклад авторов

В.Е. Карасев, А.Х. Исмагилов: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа и их статистическая обработка, подбор публикаций по теме исследования, написание текста рукописи.

Authors' contributions

V.E. Karasev, A.Kh. Ismagilov: developing the study design, obtaining data and analysis the data obtained, reviewing literature on the study theme, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Е. Карасев / V.E. Karasev: <https://orcid.org/0000-0002-6134-8719>

А.Х. Исмагилов / A.Kh. Ismagilov: <https://orcid.org/0000-0003-4205-6507>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 58 от 14.11.2013). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Omsk State Medical University (protocol No. 58 dated 14.11.2013). All patients signed written informed consent to participate in the study and publish their data.

Статья поступила: 11.04.2022. **Принята к публикации:** 08.05.2022.

Article submitted: 11.04.2022. **Accepted for publication:** 08.05.2022.