

## ОНКОЛОГІЯ

УДК 616.211:616.216.1]-002-006.5-036.87-08

*А.А. Хижняк, Є.М. Крутько, М.В. Шульга**Харківський національний медичний університет***ЛОГІКО-СТАТИСТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАХОДІВ ПОЛІПШЕННЯ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ КОРЕКЦІЇ ОКИСНО-ВІДНОВНОГО МЕТАБОЛІЗМУ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТОК З РАКОМ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ**

У проспективному рандомізованому когортному дослідженні за участі 126 пацієнток з раком грудної залози вивчено роль оксидативного стресу на етапах комплексного лікування хворих на рак грудної залози при анестезіологічному забезпеченні хірургічного лікування та проведення інтенсивної терапії. Досліджено метаболічні зміни, які пов'язані з обсягами та тривалістю неоад'ювантної терапії, визначають особливості доопераційної й інтраопераційної інтенсивної терапії та визначаються клініко-функціональним станом різних ланок про- й антиоксидантного статусу хворих, що є передумовою клінічної гетерогенності та індивідуалізації антиоксидантної корекції.

**Ключові слова:** рак грудної залози, окиснювальний стрес, метаболізм, лікування.

Рак грудної залози (РГЗ) – одна з найчастіших причин смерті від новоутворень у країнах Європи. В усьому світі від РГЗ щорічно вмирають понад 600 тис. жінок [1, 2].

Основним методом ефективного лікування хворих на РГЗ є адекватне хірургічне втручання, при цьому частота, вид та ступінь радикальності визначається зональною топографією пухлини й клінічною групою пацієнтів [1].

Проблемою тактики анестезіологічного забезпечення є розробка системи нівелювання метаболічних порушень шляхом випереджаючої інтенсивної терапії на етапах комплексного лікування [3].

Окисно-відновний метаболізм при онкологічній патології досліджується достатньо активно, оскільки його порушення, з одного боку, розглядаються як один із патогенетичних механізмів формування і розвитку онкологічних захворювань, з іншого – проведення неоад'ювантної терапії і радикальних

хірургічних втручань самі по собі можуть бути тригерними факторами [4–6]. Проте даних щодо закономірностей когнітивної функції під час оперативних втручань у пацієнток з РГЗ у взаємозв'язку із особливостями окиснювального гомеостазу обмаль [7].

Інтенсивна терапія хворих на РГЗ на етапах хірургічного лікування має широкі перспективи оптимізації, насамперед у контексті корекції порушень у системі антиоксидантного захисту хворих. Дотепер не встановлено закономірності формування стану окиснювального гомеостазу на етапах комплексного лікування пацієнток з РГЗ (неоад'ювантна терапія, ранній та віддалений післяопераційний період). Відсутні дані щодо частоти та характеру метаболічних розладів окиснювального гомеостазу у хворих на РГЗ з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією. Відсутня доказова база для проведення патогенетично індивідуалізованої

© А.А. Хижняк, Є.М. Крутько, М.В. Шульга, 2016

інтенсивної терапії (антиоксидантних та деяких інших засобів) у системі моніторингу на етапах комплексного лікування хворих на РГЗ з хірургічним втручанням у вигляді квадрант-ектомії грудної залози з лімфодисекцією.

Все викладене свідчить про ряд невирішених питань щодо цієї проблеми та підкреслює її актуальність.

Мета даного дослідження – надати логіко-статистичне обґрунтування заходам поліпшення періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму у комплексному лікуванні пацієнтів з раком грудної залози.

**Матеріал і методи.** У проспективному рандомізованому когортному дослідженні задіяно 126 хворих на РГЗ, середній вік –  $(44,6 \pm 3,5)$  року, з хірургічним втручанням у вигляді квадрант-ектомії грудної залози з лімфодисекцією.

При обстеженні хворих (у доопераційному періоді, на 2-гу добу та на 1-й тиждень) на додаток до загальноклінічних методів виконано дослідження тяжкості стану, когнітивної функції, якості життя та окисно-відновний гомеостаз на рівні трьох фундаментальних підсистем: ензимного ланцюга та перекисного окиснення ліпідів мембран клітин і NO-залежних метаболітів, окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот, енергетики клітин.

Когнітивні функції оцінювали із застосуванням тестів Лурія [8] та «виключення зайвого» [9].

Стан ензимного ланцюга антиоксидантної системи було досліджено за активністю у еритроцитах глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази та каталази, а також за вмістом  $\alpha$ -токоферолу ацетату у сироватці крові пацієнток. Параметри окисної модифікації білків і нуклеїнових кислот у пацієнток з РГЗ визначали за вмістом у сироватці крові 2,4-динітрофенілгідрозонів (протеїнових компонентів), а також альдегідних та карбонільних продуктів у спонтанних та індукованих залізом реакціях.

Комплексне логіко-статистичне оцінювання даних з метою пошуку множинних взаємозв'язків між змінними в масиві всіх наявних даних проведено методом факторного аналізу. Для цього якісні (категорійні) показники було перетворено у кількісні з їхньою бальною оцінкою. Пороговим значенням  $r$ -рівня обрано 0,05.

У роботі дотримувалися всіх вимог біоетики та норм GCP (1992), CLP (2002), ICH та типових положень з питань етики МОЗ України.

**Результати та їх обговорення.** До факторного аналізу було включено 38 змінних, на підставі взаємозв'язків між якими виділено 4 фактори, які у сукупності пояснювали 53,72 % усієї варіативності емпіричних даних.

При цьому ранжування виявлених факторів за потужністю їх впливу (за низхідною) показало, що фактор 1 (найпотужніший) пояснював 34,26 % всієї варіативності змінних, тоді як решта три фактори чинили значно слабший вплив: потужність фактора 2 – 12,21 %, фактора 3 – 3,46 % та фактора 4 – 3,79 %

Отримані дані свідчать про те, що серед змінних мали місце певні констеляції – 46,47 % усіх коливань і змін, які спостерігалися в емпіричних даних, зумовлені двома латентними причинами вищого ступеня, тобто дією двох факторів (а чотирма факторами пояснювалося вже більше половини варіативності). Досліджено факторні навантаження чотирьох виділених факторів, після чого до уваги взято лише змінні з навантаженнями  $\geq 0,46$ , тоді як за нижчих значень показників починалися перехресні кореляції, тобто одна змінна входила у декілька факторів.

Беручи до уваги показники, які навантажували найпотужніший фактор 1, він відбивав клініко-загальнооксидативні аспекти стану. При цьому показники, які знаходилися на позитивному полюсі фактора, набували високих значень (зростали), а показники на негативному полюсі фактора мали низькі значення.

Сукупною дією фактора 1 разом з другим за значущістю фактором (фактором 2) пояснювалася майже половина (46,47 %) варіативності показників.

Враховуючи змінні, які входили до складу фактора 2, його було асоційовано із оксидативною модифікацією білків.

Фактори 3, 4 меншою мірою впливали на варіативність показників, проте цікавим є те, що їх навантажували певні групи показників.

Так, фактор 3 віддзеркалював клініко-енергетичний контекст, навантаження фактора 4 включало переважно характеристики клініко-гематологічних показників.

### Висновки

1. В результаті факторного аналізу встановлено 4 основних фактори, спільною дією яких пояснюється 53,72 % варіативності показників у хворих на рак грудної залози із хірургічним втручанням у вигляді квадрант-ектомії грудної залози з лімфодисекцією.

2. Дією двох найпотужніших факторів, які відтворюють клініко-загальнооксидативні аспекти та оксидативну модифікацію білків, пояснюється 46,47 % змінності показників.

3. Факторні оцінки за найбільш потужним фактором з високим ступенем достовірності обґрунтовують застосування препаратів антиоксидантної дії у структурі інтенсивної терапії під час хірургічного лікування пацієнок з раком грудної залози.

**Перспективою подальших досліджень** є розробка засобів оцінювання ефективності періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму у комплексному лікуванні пацієнтів із раком грудної залози.

### Список літератури

1. *Исмагилов А. Х.* Использование миопластики подмышечной области лоскутом малой грудной мышцы для профилактики сером после радикальных мастэктомий / А. Х. Исмагилов, Г. И. Шакирова // Казанский медицинский журнал. – 2016. – № 3. – С. 449–453.

2. *Fernandez L. M.* Women's select health issues in underserved populations / L. M. Fernandez, J. A. Becker // Prim. Care. – 2017. – V. 44, № 1. – P. 47–55.

3. Cost-utility analyses of drug therapies in breast cancer: a systematic review / V. Nerich, S. Saing, E. M. Gamper [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 2016. – V. 159, № 3. – P. 407–424.

4. Current perspectives of molecular pathways involved in chronic inflammation-mediated breast cancer / S. Suman, P. K. Sharma, G. Rai [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2016. – V. 472, № 3. – P. 401–409.

5. Redox homeostasis of breast cancer lineages contributes to differential cell death response to exogenous hydrogen peroxide / F. Hecht, J. M. Cazarin, C. E. Lima [et al.] // Life Sci. – 2016. – № 158. – P. 7–13.

6. The impact of a breast cancer diagnosis on health-related quality of life. A prospective comparison among middle-aged to elderly women with and without breast cancer / R. V. Karlsen, K. Frederiksen, M. B. Larsen [et al.] // Acta Oncol. – 2016. – V. 55, № 6. – P. 720–727.

7. *Lee L. H.* Using the cognitive behavioral therapy to improve the mental health of women with breast cancer / L. H. Lee, Y. P. Lai, C. I. Yang // Hu Li Za Zhi. – 2017. – V. 64, № 2. – P. 28–33.

8. *Полінчук І. С.* Методика відновлення психофізіологічних функцій після різних видів загальної анестезії в умовах стаціонара одного дня / І. С. Полінчук // Шпитальна хірургія. – 2010. – № 1. – С. 49–53.

9. *Усенко Л. В.* Новые возможности ускорения восстановления познавательных функций у больных после общей анестезии в условиях стационара одного дня / Л. В. Усенко, И. С. Полінчук // Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаєва. – 2010. – Т. 11, № 1. – С. 32–38.

*А.А. Хижняк, Е.М. Крутько, Н.В. Шульга*

### ЛОГИКО-СТАТИСТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СРЕДСТВ УЛУЧШЕНИЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ КОРРЕКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С РАКОМ ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В проспективном рандомизированном когортном исследовании с участием 126 пациенток с раком грудной железы методом факторного анализа изучена роль оксидативного стресса на этапах комплексного лечения больных с раком грудной железы при анестезиологическом обеспечении хирургического лечения и проведения интенсивной терапии. Изучены метаболические изменения, которые связаны с объемами и длительностью неoadьювантной терапии, определяют особенности дооперационной и интраоперационной интенсивной терапии и определяются клинико-функциональным состоянием различных звеньев про- и антиоксидантного статуса пациенток, что является основанием индивидуализации антиоксидантной коррекции.

**Ключевые слова:** рак грудной железы, окислительный стресс, метаболизм, лечение.

*A.A. Khyzhnyak, E.M. Krutko, M.V. Shulga*

**LOGICO-STATISTICAL GROUNDING OF MEASURES FOR IMPROVING OF PERIOPERATIVE CORRECTION OF OXIDATIVE-REDUCTIVE METABOLISM IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH BREAST CANCER**

In the prospective randomized controlled research that included 126 patients with breast cancer the role of oxidative stress have been studied in the complex treatment, particularly in anesthesiological provision of surgical treatment and intensive care has been investigated using factor analysis. Following aspects have been studied: metabolic changes connected with amount and duration of neoadjuvant therapy which define the peculiarities of pre-operational and intraoperational intensive care and are conditioned by clinico-functional state of different components of pro- and antioxidant status of patients. This serves as a factor of clinical individualization of antioxidant correction.

**Keywords:** *breast cancer, oxidative stress, metabolism, treatment.*

*Поступила 16.05.16*