

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

*Ю.В. Волкова, А.А. Хижняк, Є.М. Крутько, М.В. Шульга*

*Харківський національний медичний університет*

## **ЗАСОБИ ОЦІНЮВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ КОРЕКЦІЇ ОКИСНО-ВІДНОВНОГО МЕТАБОЛІЗМУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТОК З РАКОМ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ**

Обстежено 126 пацієнток віком ( $44,6 \pm 3,5$ ) року з раком грудної залози у рандомізованому когортному проспективному дослідженні. Досліджено роль та механізми реалізації оксидативного стресу на етапах комплексного лікування хворих на рак грудної залози, зокрема за анестезіологічного забезпечення хірургічного лікування та проведення інтенсивної терапії. Розроблено засоби оцінки ефективності періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму в комплексному лікуванні пацієнток з раком грудної залози шляхом побудови протоколу прогностичної оцінки результативності комплексного лікування пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектomії грудної залози з лімфодисекцією шляхом періопераційної корекції та інтраопераційної інтенсивної терапії порушень окиснювального гомеостазу.

**Ключові слова:** рак грудної залози, окиснювальний стрес, метаболізм, лікування, когнітивна функція, якість життя.

Рак грудної залози є однією з найбільш частих причин смерті від новоутворень у країнах Європи. В усьому світі від раку грудної залози щорічно вмирають понад 600 тис. жінок [1, 2].

Основним методом ефективного лікування раку грудної залози є адекватне хірургічне втручання, при цьому частота, вид та ступінь радикальності визначаються зональною топографією пухлини й клінічною групою пацієнтів [1].

Проблемою тактики анестезіологічного забезпечення є розробка системи нівелювання метаболічних порушень завдяки випереджачій інтенсивній терапії на етапах комплексного лікування [3].

Окисно-відновний метаболізм при онкологічній патології досліджується достатньо активно, оскільки, з одного боку, його порушення розглядаються як один із патогенетичних механізмів формування та розвитку онкологічних захворювань, з другого – проведення неoad'ювантної терапії та радикальних хірургічних втручань самі по собі можуть бути тригерними факторами [4–6]. Дослідженням метаболічних механізмів онко-

гічних захворювань доведено пригнічення антиоксидантної системи хворих, зокрема її ензимної та неензимної ланок, на тлі закономірних змін процесів вільнорадикального окиснення, активації перекисного окиснення ліпідів та деяких інших порушень метаболізму [6].

У той же час даних щодо закономірностей когнітивної функції під час оперативних втручань у пацієнток з раком молочної залози у взаємозв'язку з особливостями окисної модифікації білків і нуклеїнових кислот (НК) та характеристики NO-залежних метаболітів обмаль [7–9]. Інтенсивна терапія хворих на рак грудної залози, насамперед на етапах його 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 раку грудної залози (неoad'ювантна терапія, ранній та віддалений післяопераційні періоди). Даних щодо частоти та характеру метаболічних розладів окислювального

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

гомеостазу у хворих на рак грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією у доступній літературі немає. Відсутня доказова база для проведення патогенетично індивідуалізованої інтенсивної терапії (антиоксидантних та деяких інших засобів) у системі моніторингу на етапах комплексного лікування хворих на рак грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією.

Викладені факти свідчать про ряд невирішених питань щодо цієї проблеми та підкреслюють її актуальність.

Метою даного дослідження була розробка засобів оцінювання ефективності періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму в комплексному лікуванні пацієнтів з раком грудної залози з урахуванням тяжкості стану, когнітивної функції та якості життя.

**Матеріал і методи.** На клінічній базі ДУ «Інститут медичної радіології імені С.П. Григор'єва НАМН України» обстежено 126 пацієнток віком ( $44,6 \pm 3,5$ ) року з раком грудної залози у рандомізованому когортному проспективному дослідженні. Вивчали роль і механізми реалізації оксидативного стресу на етапах комплексного лікування хворих на рак грудної залози, зокрема за анестезіологічного забезпечення хірургічного лікування та проведення інтенсивної терапії.

Додатково до стандартної схеми в структурі інтенсивної терапії використано антиоксидантні засоби протягом 2 днів перед операцією та інтраопераційно: «Глутаргін» (40,0 % по 5 мл 2 рази на добу внутрішньовенно крапельно на 200 мл фізіологічного розчину) та «Тіотриазолін» (2,5 % — 4,0 мл внутрішньовенно струйно 1 раз на день). Залежно від методів лікування виділено групи А (n=57 осіб – контрольна) та Б (n=69 – основна, хворим якої виконано антиоксидантну протекцію).

Крім того, виділено вікові групи пацієнток: віком до 60 років – 91 особа, з них 52 – з групи А та 39 – з групи Б; віком 60 років і більше – 35 осіб, з них 17 – з групи А та 18 – з групи Б.

За застосовуваними засобами для наркозу виділено категорії пацієнтів, у анестезіологічному забезпеченні яким використано: дипрофол, фентаніл, кетамін – 63 особи, з них

29 – з групи А та 34 – з групи Б; дипрофол, фентаніл – 63 особи, з них 28 – з групи А та 35 – з групи Б.

При обстеженні хворих (у доопераційному періоді, на 2-гу добу та на 1-й тиждень) на додаток до загальноклінічних методів виконано дослідження 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. Стан ензимного ланцюга антиоксидантної системи було досліджено за активністю в еритроцитах глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази та каталази, а також за вмістом  $\alpha$ -токоферолу ацетату в сироватці крові пацієнток.

Параметри окисної модифікації білків і нуклеїнових кислот у пацієнток з раком грудної залози визначали за вмістом у сироватці крові 2,4-динітрофенілгідрозонів (протеїнових компонентів), а також альдегідних і карбонільних продуктів у спонтанних і індуктованих залізом реакціях.

Контингент обох груп був порівнянний за вихідною клінічною й антропологічною характеристикою.

Когнітивні функції оцінювали із застосуванням тесту Лурія та тесту «виключення зайвого». Тест Лурія полягав у завданні заучити 10 слів і дозволяв оцінити стан пам'яті, а також додатково вивчити міру уваги і психологічної втоми. Тест «виключення зайвого» спрямований на дослідження класифікаційних здатностей, індукції та дедукції, відення істотних ознак явищ і предметів [10, 11].

Загальну якість життя, пов'язану зі здоров'ям, досліджували із застосуванням стандартного валідизованого «Короткого опитувальника оцінки статусу здоров'я» SF-36 за методологією Евіденс (рівень якості життя прямо пропорційний кількості балів) у скороченому катамнестичному періоді до 1 тижня, за результатами аналізу відповідей на пункти якого формували соціопсихологічний профіль пацієнта [6].

Тяжкість стану пацієнток оцінено за шкалою ECOG-BOOЗ.

За результатами порівняльного аналізу в групах розподілу окремих клінічних критеріїв із застосуванням послідовного аналізу А. Вальда у модифікації С. В. Гублера роз-

роблено протокол оцінювання подальшого прогнозу після комплексного лікування пацієток з раком грудної залози і хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією шляхом періопераційної корекції та інтраопераційної інтенсивної терапії порушень окиснювального гомеостазу. У всіх статистичних розрахунках пороговою величиною рівня значущості  $p$  обрано 0,05.

При виконанні наукової роботи дотримувались усіх вимог біоетики та норм GCP (1992), CLP (2002), ICH та типових положень з питань етики МОЗ України (протокол № 9 засідання комісії з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету від 2 листопада 2016 р.).

**Результати та їх обговорення.** Залежно від застосування додаткової корекції оксидантного гомеостазу у структурі періопераційної інтенсивної терапії пацієток з раком грудної залози та органозберігаючими хірургічними втручаннями щодо нього терміни загоєння операційної рани та лімфореї розрізнялись. У лікувальній групі Б мали місце істотно швидші темпи як загоєння операційної рани, так і припинення лімфореї ( $p < 0,05$ ). Оскільки терміни загоєння операційної рани і лімфореї корелюють із застосуванням заходів радіаційної та хіміотерапії, їх скорочення дозволило раніше проводити ад'ювантне лікування. Особливо показовим скорочення термінів лімфореї та загоєння операційної рани було у пацієток старшого контингенту.

При обчисленні тяжкості стану пацієток за шкалою ECOG-BOOЗ на 1-му тижні після операції виявлено закономірно нижчі (прогностично кращі) величини, що дозволило розпочати і у літніх людей хіміотерапію при отриманні метаболотропних препаратів у ті самі терміни, що і у молодшого контингенту.

При оцінюванні якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, пацієток з раком грудної залози, які перенесли органозберігаючу операцію, виявили більш високі показники у хворих групи Б, у яких було застосовано додаткові препарати у структурі інтенсивної терапії.

Результати дослідження стану когнітивної функції в динаміці періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози свідчать про певні відмінності в окремих лікувальних групах. Так, вихідний рівень

у пацієнтів обох груп був порівнянний, на 2-гу добу та 1-й тиждень встановлено вищі показники у групі хворих з додатковим призначенням метаболотропних препаратів ( $p < 0,05$ ).

Результати тесту «виключення зайвого» мали аналогічні тенденції. В тесті «виключення зайвого» з'ясовано кращі показники лікування запропонованим способом пацієток у обох вікових групах.

Особливо виражені відмінності встановлено за різних схем анестезіологічного забезпечення. Так, використання схеми дипрофол, фентаніл характеризується швидшими темпами відновлення і вірогідно ( $p < 0,05$ ) вищими абсолютними показниками когнітивної функції пацієнтів. У хворих, які отримували додатково запропоновану метаболотропну терапію, динаміка пізнавальної функції позитивна. Проведення тесту «виключення зайвого» дозволило верифікувати більш високі показники в контингенті анестезіологічного забезпечення за схемою дипрофол, фентаніл, особливо у пацієток із додатковою метаболотропною терапією.

За даними вивчення частоти окремих клініко-патогенетичних факторів і прогностичного значення кожного критерію опрацьовано прогностичний протокол оцінювання результативності комплексного лікування пацієток з раком грудної залози та хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією шляхом періопераційної корекції й інтраопераційної інтенсивної терапії порушень окиснювального гомеостазу.

Структурно протокол має вигляд таблиці, яка містить у собі клініко-патогенетичні ознаки та відповідні їм прогностичні коефіцієнти і шкалу оцінки результату прогнозування.

За кожною клінічною ознакою визначають її наявність чи відсутність, а відповідні прогностичні коефіцієнти додають.

Порогова сума для вибору однієї з двох гіпотез дорівнює 19,8, що визначено за формулою  $(1-\alpha)/\beta$ , де  $\alpha$  – припустима похибка першого роду (похибка пропуску розвитку небажаного виходу, її було обрано більш жорстко – 0,01);  $\beta$  – припустима похибка другого роду (помилкове прогнозування небажаного виходу, її було обрано менш жорстко – 0,05).

За досягненням порогової суми коефіцієнтів з використанням шкали визначають групу ризику.

• Якщо сума прогностичних коефіцієнтів дорівнює або нижча ніж -19,8, ризик недостатньої результативності додаткової антиоксидантної корекції високий.

• Якщо сума прогностичних коефіцієнтів більша за -19,8 і нижча за 19,8, ризик недостатньої результативності додаткової антиоксидантної корекції невизначений.

• Якщо сума прогностичних коефіцієнтів дорівнює або вища ніж 19,8, ризик недостатньої результативності додаткової антиоксидантної корекції, мінімальний.

#### Висновки

1. Встановлені терміни загоєння операційної рани та лімфореї за умови додаткового використання засобів метаболотропної терапії у структурі періопераційної корекції порушень оксидативного гомеостазу свідчать про вірогідно більшу ефективність порівняно з такими при стандартному лікуванні.

2. Більша ефективність запропонованої схеми лікування відкриває, з урахуванням виявленої закономірності щодо величин оцінки тяжкості стану за шкалою ECOG-BOOЗ, перспективи застосування засобів ад'ювантної терапії у більш ранні терміни, що особливо істотно для контингенту літніх пацієнток завдяки можливості вчасно почати хіміо- та променеву терапію, і потенційно дозволяє по-

ліпшити прогноз, знизити вірогідність несприятливих виходів, підвищити соціальну та економічну ефективність лікування.

3. Поліпшення якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, віддзеркалює істотні позитивні зміни не тільки у медичному, а і у психосоціальному аспекті в динаміці лікування. Означене узгоджується і зі встановленими закономірностями відновлення когнітивної функції в динаміці періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози з урахуванням віку.

4. З метою прогнозування ефективності періопераційного лікування та запобігання інвалідизації хворих рекомендовано використовувати протокол прогностичного оцінювання результативності комплексного лікування пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням шляхом періопераційної корекції та інтраопераційної інтенсивної терапії порушень окиснювального гомеостазу.

**Перспективою подальших досліджень** є аналіз діагностичних характеристик протоколу прогностичного оцінювання результативності комплексного лікування пацієнток з раком грудної залози та хірургічним втручанням.

#### 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Web-based cognitive training for breast cancer survivors with cognitive complaints—a randomized controlled trial / M. F. Damholdt, M. Mehlsen, M. S. O'Toole [et al.] // Psychooncology. – 2016. – V. 25, № 11. – P. 1293–1300.
7. Decline in cognitive function in older adults with early-stage breast cancer after adjuvant treatment / M. Lange, N. Heutte, O. Rigal [et al.] // Oncologist. – 2016. – № 29. – P. 16–14.

8. Long-term trajectories of self-reported cognitive function in a cohort of older survivors of breast cancer: CALGB 369901 (Alliance) / J. S. Mandelblatt, J. D. Clapp, G. Luta [et al.] // *Cancer*. – 2016. – № 22. – doi: 10.1002/cncr.30208.

9. 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.

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

**Ю.В. Волкова, А.А. Хиженяк, Е.Н. Крутько, Н.В. Шульга**

**СРЕДСТВА ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ КОРРЕКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С РАКОМ ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Обследованы 126 пациенток в возрасте (44,6±3,5) года с раком молочной железы в рандомизированном когортном проспективном исследовании. Изучены роль и механизмы реализации оксидативного стресса на этапах комплексного лечения больных раком молочной железы, в том числе при анестезиологическом пособии хирургического лечения и проведения интенсивной терапии. Разработаны средства оценки эффективности периоперационной коррекции окислительно-восстановительного метаболизма в комплексном лечении пациенток с раком молочной железы путем построения протокола прогностической оценки результативности комплексного лечения пациенток с раком молочной железы и хирургическим вмешательством в виде квадрантэктомии молочной железы с лимфодиссекцией путем периоперационной коррекции и интраоперационной интенсивной терапии нарушений окислительного гомеостаза.

**Ключевые слова:** рак грудной железы, окислительный стресс, метаболизм, лечение, когнитивная функция, качество жизни.

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

**MEANS FOR EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF PERIOPERATIVE CORRECTION REDOX METABOLISM IN TREATMENT OF PATIENTS WITH BREAST CANCER**

The study involved 126 patients aged (44.6±3.5) years with breast cancer in a randomized prospective cohort study. The role and mechanisms of implementation of oxidative stress on the stages of complex treatment of patients with breast cancer, including surgery anesthesia and intensive care have been studied. Means for evaluating the effectiveness of perioperative correction redox metabolism in treatment of patients with breast cancer are worked out by constructing protocol of prognostic evaluation of complex treatment at patients with breast cancer and surgery as quadrantectomy of breast with lymphodissection by perioperative correction and intraoperative intensive care violations oxidizing homeostasis.

**Keywords:** breast cancer, oxidative stress, metabolism, therapy, cognitive function, quality of life.

*Поступила 26.10.16*