

Гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин как препарат выбора для профилактики парапротезных сером в реконструктивной хирургии молочных желез

С.А. Ходырев¹, Р.М. Шабаетв², И.В. Колядина^{3,4}, П.М. Староконь², А.Л. Левчук¹, В.М. Самойленко⁵

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Наиболее часто встречающимся осложнением в реконструктивной хирургии молочных желез (МЖ) с использованием силиконовых имплантов после радикального лечения по поводу новообразований является длительно сохраняющаяся лимфорея после резекционного этапа, несущая угрозу развития послеоперационных осложнений. Совершенствование хирургической техники реконструктивно-восстановительных операций на МЖ не позволяет исключить травмирование тканей с формированием полости, в которую в последующем устанавливаются инородные материалы (сетчатый эндопротез, силиконовый имплант), являющиеся одними из основных причин формирования серомы. Оптимизация фармакотерапии сопровождения в раннем послеоперационном периоде позволяет минимизировать проявления лимфорей и серообразования, улучшить показатели качества жизни пациенток.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ лечения 75 пациенток, перенесших реконструктивно-восстановительные операции на МЖ в комбинированном и комплексном лечении рака МЖ. Пациентки разделены на 2 репрезентативные группы в зависимости от приема гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина (Ксимедон), препарата пиримидинового ряда. При этом в одной из групп гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин назначался в соответствии с инструкцией по применению с целью оптимизации раневого процесса и профилактики гнойно-воспалительных нарушений в раннем послеоперационном периоде.

Результаты. У пациенток 1-й группы, принимавших гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин, отмечено уменьшение длительности лимфорей в 2 раза с 5,4 дня (2-я группа) до 2,6 дня после операции. Кроме того, в 1-й группе не зафиксировано ни одного случая формирования парапротезной серомы, в то время как у 16 пациенток 2-й группы проводилось пункционное ведение парапротезного лимфоцеле.

Заключение. Включение гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина в фармакотерапию сопровождения в раннем послеоперационном периоде в исследуемой группе больных позволило значительно снизить длительность и объем лимфорей, раньше удалять улавливающие дренажи из парапротезного пространства, предотвращать формирование парапротезной серомы и развитие других, более грозных осложнений (нагноение, капсулярная контрактура, экзструзия силиконового импланта).

Ключевые слова: кожесохранный радикальный мастэктомия, реконструктивно-восстановительная операция, силиконовый имплант, гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин, парапротезная лимфорея, качество жизни

Для цитирования: Ходырев С.А., Шабаетв Р.М., Колядина И.В., Староконь П.М., Левчук А.Л., Самойленко В.М. Гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин как препарат выбора для профилактики парапротезных сером в реконструктивной хирургии молочных желез. Современная Онкология. 2023;25(2):214–220. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202305

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Длительно сохраняющаяся лимфорея, сопровождающаяся формированием серомы, риском инфицирования послеоперационной раны и ложа силиконового импланта с угрозой его утраты, остается одной из нерешенных проблем реконструктивной хирургии молочных желез (МЖ) с использованием алломатериалов (силиконовый имплант, сетчатый эндопротез) в лечении рака молочной железы (РМЖ).

В ходе резекционного этапа лечения по поводу РМЖ нарушаются пути лимфо- и кровотока в оставляемых тканях, формируется межтканевая полость, в просвет которой

в последующем происходит истечение или пропотевание жидкостей (кровь, лимфа).

А. Van Bommel и соавт. (2011 г.) установили, что скапливающаяся в операционной ране жидкость качественно изменяется уже в первые дни после операции. В частности, ее соответствие по составу лимфе со сгустками в 1-е сутки после операции объясняется повреждением лимфатических и кровеносных сосудов в ходе резекционного этапа, а в последующем схожесть с раневым экссудатом обусловлена закономерным развитием острой фазы воспаления на операционную травму. Кроме того, операции на МЖ со-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Шабаетв Рамис Маратович** – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: kampramis@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0428-7454; SPIN-код: 6445-0472

Ходырев Сергей Анатольевич – науч. сотр. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-9101-6029

Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

✉ **Ramis M. Shabaev** – Cand. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy.

E-mail: kampramis@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0428-7454; SPIN code: 6445-0472

Sergey A. Khodyrev – Res. Officer, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-9101-6029

Irina V. Kolyadina – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

Hydroxyethyl dimethyldihydropyrimidine as the drug of choice for the prevention of paraprostatic seromas in breast reconstructive surgery: A retrospective study

Sergey A. Khodyrev¹, Ramis M. Shabaev^{✉2}, Irina V. Kolyadina^{3,4}, Pavel M. Starokon², Aleksandr L. Levchuk¹, Vyacheslav M. Samoylenko⁵

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Kirov Military Medical Academy, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

⁵Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. The most common complication in breast reconstructive surgery using silicone implants after radical treatment for neoplasms is long-lasting lymphorrhea after the resection stage, which threatens the development of postoperative complications. The improvement of the surgical technique of reconstructive and reconstructive operations on the mammary gland does not allow to exclude tissue injury with the formation of a cavity, into which foreign materials (mesh endoprosthesis, silicone implant) are subsequently installed, which are one of the main factors in the formation of seroma. Optimization of pharmacotherapy support in the early postoperative period allows to minimize the manifestations of lymphorrhea and serogenesis, to improve the quality of life of patients.

Materials and methods. A retrospective analysis of the treatment of 75 patients who underwent reconstructive breast surgery in the combined and complex treatment of breast cancer was carried out. The patients were divided into two representative groups depending on the intake of hydroxyethyl dimethyldihydropyrimidine, a pyrimidine-type drug. At the same time, in one of the groups, hydroxyethyl dimethyldihydropyrimidine was prescribed in accordance with the instructions for the use of this drug in order to optimize the wound process and prevent purulent-inflammatory disorders in the early postoperative period.

Results. In group 1 patients taking hydroxyethyl dimethyldihydropyrimidine, there was a decrease in the duration of lymphorrhea by 2 times from 5.4 days (group 2) to 2.6 days after surgery. In addition, no cases of paraprostatic seroma formation were recorded in group 1, while puncture management of paraprostatic lymphocele was performed in 16 patients of group 2.

Conclusion. The inclusion of hydroxyethyl dimethyldihydropyrimidine in the pharmacotherapy of maintenance in the early postoperative period in the study group of patients made it possible to significantly reduce the duration and volume of lymphorrhea, remove trapping drains from the paraprostatic space earlier, prevent the formation of paraprostatic seroma and the development of other, more formidable complications (suppuration, capsular contracture, silicone implant extrusion).

Keywords: skin-preserving radical mastectomy, reconstructive surgery, silicone implant, hydroxyethyl dimethyldihydropyrimidine, paraprostatic lymphorrhea, quality of life

For citation: Khodyrev SA, Shabaev RM, Kolyadina IV, Starokon PM, Levchuk AL, Samoylenko VM. Hydroxyethyl dimethyldihydropyrimidine as the drug of choice for the prevention of paraprostatic seromas in breast reconstructive surgery: A retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(2):214–220. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202305

проводятся более выраженной лимфореей из-за лимфодиссекции в области грудной клетки (ГК), характерной особенностью которой является повышенный естественный лимфоток по сравнению с током лимфы брюшной стенки [1].

Е.Е. Лукоянычев и соавт. (2022 г.) определили 2 порочных круга в патогенезе серомы: первый круг основан на истечении и накоплении в замкнутой межтканевой полости лимфы с низким содержанием тромбоцитов и высоким уровнем нейтрофилов в результате механической травмы и повреждения лимфатических сосудов; второй круг характеризуется повышением проницаемости сосудов и локальным накоплением провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) в ответ на накопление жидкости в замкнутой полости. Замыкая и сопоставляя порочные круги, серома формирует самоподдерживающийся механизм, затрудняющий ее самостоятельный регресс, а в случае установки в сформированную по-

лость инородных тел (силиконовый имплант, сетчатый эндопротез) последние являются дополнительным фактором, поддерживающим существование серомы [2].

В настоящее время известно несколько способов профилактики послеоперационных осложнений (антибиотикопрофилактика, инфильтрация перивульварной зоны комплексом аутологических цитокинов, применение Метилурацила, пирфенидона) и оптимизации приживления силиконового импланта (облитерация полости серомы тканевыми сеалентами, местное использование 2-меркаптоэтансульфоната натрия) после реконструктивно-восстановительных операций (РВО) на МЖ. При этом их использование не позволяет достичь желаемого результата в силу тех или иных особенностей.

В 2001 г. С.Г. Измайлов и соавт. в своей работе широко осветили свойства гидроксипиримидилдиметилдигидропири-

Информация об авторах / Information about the authors

Староконь Павел Михайлович – д-р мед. наук, проф., засл. врач РФ, ст. преподаватель каф. хирургии с курсом онкологии и лучевой диагностики ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: oldhorse.pm@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6512-9361

Левчук Александр Львович – д-р мед. наук, проф., засл. врач РФ, проф. каф. хирургии с курсом хирургической эндокринологии ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-2904-0730; SPIN-код: 3600-2394

Самойленко Вячеслав Михайлович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. онкологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». ORCID: 0000-0003-0569-8420

Pavel M. Starokon – D. Sci. (Med.), Prof., Kirov Military Medical Academy. E-mail: oldhorse.pm@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6512-9361

Aleksandr L. Levchuk – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-2904-0730; SPIN code: 3600-2394

Vyacheslav M. Samoylenko – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-0569-8420

дина (Ксимедон), возможности его применения в лечении ран [3]. Описанные фармакологические эффекты обусловили большой интерес к его использованию, а отсутствие токсичности, терапевтическая широта, крайне узкие противопоказания делают возможным применение этого препарата во многих областях медицины [4].

Гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин – оригинальное отечественное лекарственное средство, разработанное Институтом органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН и Казанским государственным медицинским университетом. В химическом отношении гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин представляет собой 1-(β-оксиэтил)-4,6-диметил-1,2-дигидро-2-оксипиримидин и является одним из наиболее простых негликозидных аналогов пиримидиннуклеозидов. При пероральном приеме гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина происходит быстрое всасывание его в течение 0,5–1 ч, максимальная концентрация препарата в сыворотке крови достигается через 1,7 ч. Время полувыведения препарата составляет 5,5 ч. В результате низкого процента связывания с сывороточным альбумином и отсутствия биотрансформации в организме препарат не оказывает конкурентного действия при приеме других лекарственных средств [5]. Приказом Минздрава России №287 от 17.12.1993 гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин допущен к производству и применению в медицинской практике. Его фармакологические эффекты как синтетического аналога эндогенных регуляторных пептидов достигаются несколькими путями. Гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин активирует аденилатциклазу и в результате накопления циклического аденозинмонофосфата в клетке стимулирует биосинтез белка, воздействует на систему регуляции активного транспорта кальция в клетке, а также положительно влияет на процессы тканевого дыхания, перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы. Кроме того, он оказывает потенцирующее действие на сульфгидрильный статус иммунокомпетентных клеток, обладает антимуtagenной активностью и антимикробным эффектом [6].

Особенностью РВО на МЖ после радикального лечения РМЖ является обширная мобилизация подкожной жировой клетчатки, фасции, мышц, что сопровождается множественными повреждениями кровеносных и лимфатических сосудов, образованием остаточных полостей, в которых скапливается раневое отделяемое. Размещение силиконового импланта в этой зоне дополнительно способствует образованию сером, повышает опасность инфицирования скопившегося раневого отделяемого, с формированием абсцессов и лигатурных свищей, что может привести к отторжению имплантов.

Именно на 3–5-е сутки послеоперационного периода отмечается наиболее интенсивное воспаление и максимальный подъем уровня цитокинов, что приводит к их дисбалансу и возникновению местных раневых осложнений [7, 8]. D. Kokotovic и соавт. (2017 г.) установлено, что воспалительный ответ в виде максимального повышения ИЛ-6 и 10, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и А-антитрипсина регистрируется в первые 24 ч после герниопластики с использованием сетчатых эндопротезов, и только на 7-е сутки эти показатели нормализуются [9]. В свою очередь, уже на ранних сроках гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин регулирует процесс воспаления в месте оперативного вмешательства, тем самым стимулирует приживление сетчатого эндопротеза путем повышения неспецифической резистентности организма к инфекции, усиления неоваскулогенеза с вращанием грануляционной ткани в его структуру. Препятствуя реинфицированию сетчатого эндопротеза, гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин (Ксимедон) создает благоприятные условия для кроволимфообращения, что предупреждает образование парапротезных сером [10].

Помимо системного воздействия на организм в реконструктивно-восстановительной хирургии МЖ наиболее важной способностью гидроксиэтилдиметилдигидропири-

Таблица 1. Распределение пациенток по возрасту
Table 1. The distribution of patients by age

Группа	Возраст, лет				
	15–29	30–39	40–49	50–59	60–69
1-я (n=34)	–	6	14	14	–
2-я (n=41)	–	12	16	10	3
Всего: 75	–	18	30	24	3

Таблица 2. Стадийность онкологического процесса в группах исследования
Table 2. Staging of the malignancies in the study groups

Группа	Стадия							
	0	I	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IIIc	IV
1-я (n=34)	–	–	12	14	4	4	–	–
2-я (n=41)	–	–	28	8	3	2	–	–
p	–	–	<0,05	<0,03	<0,01	<0,03	–	–

мидина является активизация процессов тканевой регенерации [3]. Установлено, что стимулирующий эффект препарата наиболее полно проявляется в первые 5–7 дней после начала приема. При этом заживление ран происходит значительно быстрее, чем в контрольной группе с использованием Метилурацила, формирующийся рубец созревает более ускоренно с менее выраженным разрастанием грануляционной ткани, так как раньше запускается процесс коллагенотенеза [3], а прочность рубца с 5-х суток достоверно выше, чем в контроле. При этом препарат не меняет этапности заживления ран, наблюдаются те же фазы раневого процесса, но со значительным их укорочением. По данным экспериментальных исследований, гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин приводит к балансу между равными эффектами провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, усиливает неоваскулогенез и прорастание сетчатого эндопротеза грануляционной тканью, ускоряя его приживление и способствуя рассасыванию жидкостных образований в перипротезных зонах [11, 12].

Другим важным свойством гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина является его регулирующее воздействие на воспалительный процесс. В первой стадии воспаления препарат оказывает протективное влияние на клеточном уровне за счет мембраностабилизирующего, антиоксидантного, адаптогенного, антибактериального эффектов. Препятствуя большинству некробиотических процессов, он значительно укорачивает фазу альтерации. Во второй фазе воспаления за счет выраженного противоотечного действия, улучшения микроциркуляции уменьшается период экссудации. В фазе пролиферации воздействие гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина приводит к быстрой активации коллагенотенеза, наилучшей васкуляризации, ускоренной эпителизации зоны шва [13].

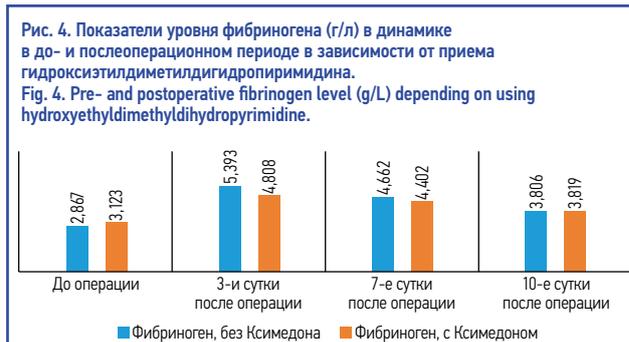
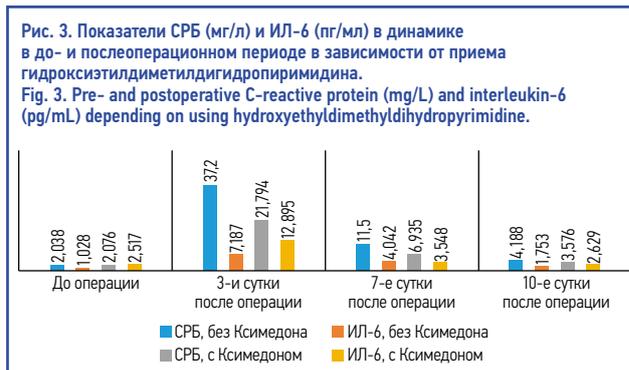
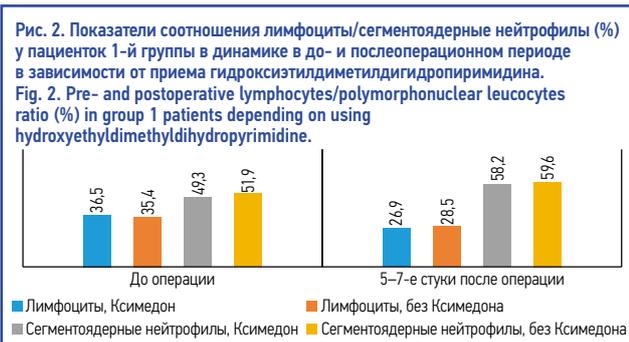
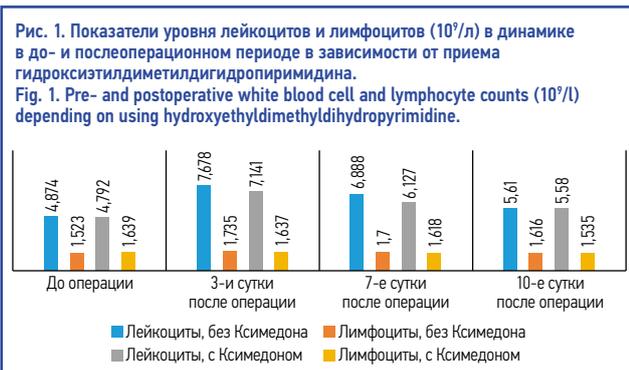
Положительное влияние препарата на тканевое сосудистое русло (ликвидация стазов, спазма артериол, пареза венул, ускорение кровотока, нормализация соотношений свертывающей и антикоагулянтной систем) в условиях обширной резекции и лимфодиссекции в ходе РВО на МЖ также способствует минимизации послеоперационных осложнений.

Цель – оценить эффективность применения гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина у пациенток, перенесших РВО с использованием силиконового импланта в ходе лечения РМЖ.

Материалы и методы

В период с 2020 по 2022 г. проведен анализ результатов лечения 138 больных, перенесших операции по поводу РМЖ в многопрофильном стационаре, из них 75 (54,3%) пациенток включены в исследование.

Критериями включения в ретроспективное исследование явились: морфологически верифицированный первично-



операбельный РМЖ, необходимость выполнения однотипного радикального резекционного этапа хирургического лечения в объеме кожесохраняющей радикальной мастэктомии (КРМЭ), отсутствие противопоказаний для проведения РВО на МЖ (местно-распространенный, метастатический РМЖ, базальноподобный и HER2-зависимый молекулярно-биологические подтипы), желание пациентки восстановить утраченную МЖ тем или иным способом.

В 1-ю группу (n=34, 45,3%) включены пациентки, которым гидроксэтилдиметилдигидропириимидин назначался в комплексе фармакотерапии сопровождения (в предоперационном периоде за сутки до оперативного лечения и в послеоперационном периоде с 1 по 8-е сутки включительно после выполненной РВО на МЖ с использованием силиконового импланта) в дозировке по 0,5 г 4 раза в сутки перед приемом пищи¹. Во 2-й группе (n=41, 54,7%) прием гидроксэтилдиметилдигидропириимидина не назначался.

Возраст пациенток колебался от 30 до 70 лет, в основном это были женщины трудоспособного и репродуктивного возраста (табл. 1).

Предоперационное обследование пациенток проводилось с целью морфологической верификации и стадирования заболевания, исключения прогрессирования онкопроцесса в случаях ранее диагностированного РМЖ в соответствии с Клиническими рекомендациями по лечению РМЖ от 2021 г. Всем без исключения больным проводились рентгенография органов ГК в трех проекциях, остеосцинтиграфия, ультразвуковое исследование МЖ, лимфатической системы, органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, фиброгастроуденоскопия, фиброколоноскопия, определение уровня онкомаркеров РЭА, СА 125, СА 15-3 в сыворотке крови. Компьютерная томография органов ГК, брюшной полости, магнитно-резонансная томография головного мозга, МЖ проводились строго по показаниям для уточнения выявленных изменений.

В исследовании преобладали пациентки со II стадией РМЖ (табл. 2).

Пациенткам с IIIb-стадией РМЖ после безрецидивного периода наблюдения в течение 5–6 лет выполнена отсроченная реконструкция утраченной МЖ.

Хирургический этап лечения

Большинству (n=57, 76%) больных, включенных в исследование, хирургический этап лечения проводился после неoadъювантной полихимиотерапии (НПХТ). Объем проводимой НПХТ зависел от вовлеченности аксиллярных лимфоузлов и результатов иммуногистохимического исследования биопсийного материала и варьировал от 4 до 8 курсов. Непосредственно перед операцией выполнялось ультразвуковое исследование МЖ, аксиллярных лимфоузлов, органов брюшной полости для оценки эффективности проведенной НПХТ и исключения прогрессирования онкопроцесса.

Резекционный этап выполнен 57 (76%) пациенткам в объеме КРМЭ с сохранением сосково-ареолярного комплекса с соблюдением принципов онкорадикализма. Контрольateralная подкожная мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса выполнена 14 (18,7%) больным 1-й группы и 8 (10,7%) пациенткам 2-й группы по их настоятельному желанию исключить риск возникновения рака в другой МЖ. Показаниями для выполнения риск-редуцирующей операции в соответствии с «Разрешением на применение новой медицинской технологии „Профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией“» ФС №2011/009 от 03.02.2011 явились: наследственный BRCA1-ассоциированный РМЖ в 2 случаях; диагностированный РМЖ на фонеотягощенного семейного анамнеза по РМЖ в 9 случаях; в 11 случаях пациентки настояли на полном удалении контрлатеральной МЖ в связи с боязнью рака в будущем.

Адъювантная дистанционная лучевая терапия (АДЛТ) в послеоперационном периоде проведена 12 (16%) больным 1-й группы и 8 (10,7%) пациенткам 2-й, что обусловлено наличием метастатического поражения более 2 аксиллярных лимфоузлов, положительными краями резекции по результатам планового гистологического исследования операционного материала.

Характер реконструктивного этапа хирургического лечения определялся сроком его проведения (одномоментно или отсроченно) и планированием АДЛТ (наличие верифицированных метастатически измененных аксиллярных

¹Шабает Р.М., Ходырев С.А., Богданов С.Н., и др. Лекарственное средство для оптимизации приживления силиконового импланта после реконструктивно-восстановительной операции на молочной железе. Патент на изобретение RU № 2788259. Бюл. №2 от 17.01.2023.

Таблица 3. Показатели КЖ пациенток до операции
Table 3. Preoperative quality of life (QoL)

Группа	Физический компонент здоровья (PH)				Итого	Психологический компонент здоровья (MH)				Итого
	PF	RP	BP	GH		VT	SE	RE	MH	
1-я (n=34)	72,5	46,4	73,6	67,7	46,3	61,4	70,5	66,7	66,3	46,3
2-я (n=41)	80,0	75,0	57,7	54,7	46,8	58,3	66,7	66,7	58,7	42,9
p	<0,05	<0,03	<0,03	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,03	<0,03	<0,05

Примечание. Здесь и далее в табл. 4, на рис. 5–7: PF – физическая активность, RP – физические проблемы в ограничении деятельности, BP – физическая боль, GH – общее восприятие здоровья, VT – жизнеспособность, SE – социальная активность, RE – эмоциональные проблемы в ограничении деятельности, MH – психическое здоровье.

Таблица 4. Показатели КЖ пациенток после операции
Table 4. Postoperative QoL

Группа	Физический компонент здоровья (PH)				Итого	Психологический компонент здоровья (MH)				Итого
	PF	RP	BP	GH		VT	SE	RE	MH	
1-я (n=34)	82,2	61,1	70,4	66,6	46,3	72,2	80,6	92,6	68,9	51,4
2-я (n=41)	65,0	50,0	60,0	58,4	40,9	61,5	72,5	76,7	64,8	49,2
p	<0,05	<0,03	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,03	<0,05	<0,05

лимфоузлов). Отсроченная двухэтапная реконструкция утраченной МЖ тканевым экспандером с последующей заменой на силиконовый имплант выполнена 10 (13,3%) пациенткам 1-й группы и 8 (10,7%) – 2-й. КРМЭ с одномоментной установкой тканевого экспандера в сочетании с сетчатым эндопротезом с последующей заменой на силиконовый имплант после АДЛТ выполнена 6 (8%) пациенткам 1-й группы и 8 (10,7%) – 2-й. Одномоментная субпекторальная реконструкция силиконовым имплантом с его дополнительным укрытием по ниже-наружному контуру сетчатый эндопротезом выполнена 8 (10,7%) пациенткам 1-й группы и 1 (1,3%) больной 2-й группы. В стремлении исключить патологическую подвижность восстановленной МЖ 10 (13,3%) пациенткам 1-й группы и 24 (32%) 2-й выполнена одномоментная препекторальная реконструкция силиконовым имплантом с его полным укрытием сетчатым эндопротезом.

Симметризирующие операции на контрлатеральной МЖ выполнены 22 (29,3%) пациенткам, а их характер зависел от исходного состояния МЖ и желания самой женщины. Коррекция птоза МЖ 2–3-й степени glandулярным лоскутом² выполнена 13 (17,3%) пациенткам, 9 (12%) больным выполнена вертикальная редукционная мастопексия.

Результаты и обсуждение

Медикаментозная терапия, назначаемая всем пациенткам независимо от приема гидроксипиримидина, включала предоперационную подготовку (гидроксизин вечером накануне операции и в день операции с седативной целью, низкомолекулярный гепарин с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, антибиотикопрофилактика цефалоспорином I поколения), в послеоперационном периоде – нестероидные противовоспалительные препараты с целью адекватного обезболивания по требованию, цефалоспорины III поколения в течение 7–9 дней, противоязвенные препараты и низкомолекулярный гепарин.

Из лабораторных показателей крови за сутки до операции, а также в 3, 7 и 10-е сутки после операции оценивался уровень лейкоцитов, лимфоцитов, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, фибриногена, СРБ, ИЛ-6. Выбор этих показателей крови обусловлен их наибольшей доступностью в многопрофильных стационарах и информативностью в плане оценки выраженности воспалительной реакции организма в ответ на хирургическую операцию.

При анализе показателей уровня лейкоцитов и лимфоцитов накануне операции, а также на 3, 7, 10-е сутки после опе-

рации не выявлено существенных различий среди пациенток обеих групп (рис. 1).

При анализе данных показателей у пациенток выявлено содержание лимфоцитов в периферической крови как до операции, так и на 5–7-е сутки после операции в пределах верхней границы референсных значений, что обусловлено, вероятнее всего, наличием основного заболевания, перенесенной НПХТ. В ходе сравнительного анализа среди пациенток 1-й группы отмечено более значимое снижение уровня лимфоцитов (с 36,5 до 26,9%) и, соответственно, повышение количества сегментоядерных нейтрофилов (с 49,3 до 58,2%) по сравнению со 2-й группой, где уровни лимфоцитов (с 35,4 до 28,5%) и сегментоядерных нейтрофилов (с 51,9 до 59,6%) изменились в меньшей степени (рис. 2).

При оценке динамики показателей СРБ и ИЛ-6 после операции выявлена отчетливая тенденция в виде менее выраженной воспалительной реакции у пациенток 1-й группы несмотря на более значимое повышение уровня ИЛ-6 на 3–5-е сутки после операции (рис. 3).

При анализе уровня фибриногена отмечено менее значимое его увеличение в острую фазу воспалительного процесса на 3–5-е сутки после операции (рис. 4).

Характер осложнений варьировал в зависимости от способа установки силиконового импланта, а также приема гидроксипиримидина. При субпекторальной установке силиконового импланта после КРМЭ выявлены: патологическая подвижность восстановленной МЖ (n=6,8%), волнообразная деформация верхнего контура восстановленной МЖ в вертикальном положении (n=7,9,3%), локальный некроз постмастэктомического лоскута, обусловленный радикализмом резекционного этапа операции, в 3 случаях (4%). При препекторальной установке силиконового импланта в подобных ситуациях отмечена только волнообразная деформация верхнего контура восстановленной МЖ (n=13, 17,3%), обусловленная минимальными покровными тканями и характерной деформацией самого силиконового импланта при его вертикализации.

Раневое отделяемое по улавливающим дренажам до 70–100 мл в раннем послеоперационном периоде у пациенток обеих групп было серьезно-геморрагическое в течение 1–3 сут с тенденцией к уменьшению его объема. Показаниями для удаления улавливающего дренажа из парапротезного пространства являлись отсутствие признаков кровотечения и объем отделяемого за сутки до 50 мл. Прием гидроксипиримидина позволил сократить сроки удаления улавливающего дренажа с 5,4 дня (2-я группа) до 2,6 дня (1-я группа). У 16 (21,3%) пациенток 2-й группы

²Шабает Р.М., Ходырев С.А., Богданов С.Н., и др. Способ хирургической коррекции птоза молочной железы. Патент на изобретение RU №2780368. Бюл. №27 от 21.09.2022.

Рис. 5. Показатели КЖ пациенток до и после операции на фоне приема гидроксэтилдиметилдигидропиримидина
Fig. 5. Pre- and postoperative QoL during hydroxyethyl dimethyl dihydro pyrimidine therapy.

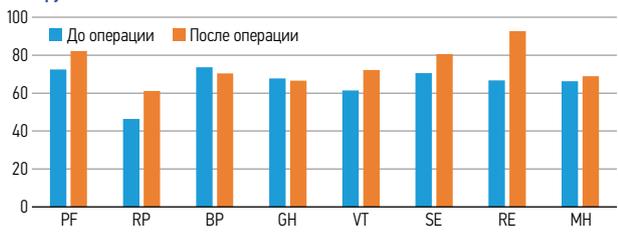


Рис. 6. Показатели КЖ пациенток до и после операции без приема гидроксэтилдиметилдигидропиримидина
Fig. 6. Pre- and postoperative QoL without hydroxyethyl dimethyl dihydro pyrimidine therapy.

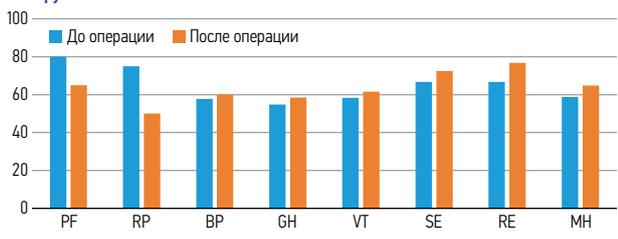
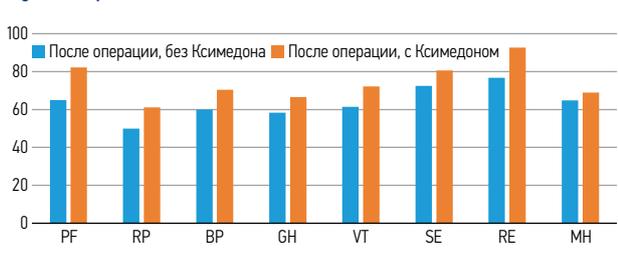


Рис. 7. Показатели КЖ пациенток после операции.
Fig. 7. Postoperative QoL.



потребовалось пункционное ведение парапротезного лимфоцеле в течение 14–20 дней раннего послеоперационного периода. В свою очередь, у пациенток 1-й группы формирование парапротезного лимфоцеле, требовавшее его пункционного ведения, не выявлено. Случаев кровотечения в раннем послеоперационном периоде не зафиксировано.

В 1 случае пациентка, перенесшая комплексное лечение по поводу РМЖ, отказалась от проведения этапной дермотензии после установки тканевого экспандера в связи с выраженным болевым синдромом в зоне операции, обусловленным ригидностью покровных тканей после проведенной АДЛТ.

Анализ динамики показателей качества жизни (КЖ), являющихся наиболее объективными в плане оценки эффективности проводимого лечения, позволяет определить целесообразность применения того или иного способа лечения, использования лекарственного препарата и т.д. Показатели КЖ нами оценены до операции и через 6 мес после проведенного лечения с применением опросника MOS SF-36 (русская версия) [14]. Все опросники MOS SF-36 пациентки заполняли самостоятельно перед оперативным вмешательством и через 6 мес после.

Показатели КЖ в соответствии с MOS SF-36 позволили объективизировать степень влияния приема гидроксэтилдиметилдигидропиримидина в фармакотерапии сопровождения на физическое и психологическое благополучие пациенток посредством предупреждения развития наиболее частого раннего послеоперационного осложнения в виде парапротезной серомы.

При оценке показателей КЖ до операции у пациенток обеих групп не выявлено значимой разницы в физическом ком-

поненте здоровья, в психологическом компоненте здоровья отмечены более высокие показатели у пациенток 1-й группы (табл. 3).

При анализе показателей КЖ после операции отмечены их более высокие уровни у пациенток 1-й группы (табл. 4).

Анализ показателей КЖ пациенток до и после операции в разных группах также позволяет оценить степень влияния и эффективность приема гидроксэтилдиметилдигидропиримидина на причинно-следственную связь между развившимся осложнением и удовлетворенностью результатами лечения. Прием препарата позволил сохранить высокие показатели КЖ у пациенток 1-й группы (рис. 5).

Напротив, развившиеся осложнения, в частности парапротезная серома в 16 случаях (21,3%) у пациенток 2-й группы, снизили показатели физического компонента здоровья, что объясняется необходимостью проведения мероприятий по их ликвидации (рис. 6).

Более высокие показатели психологического компонента здоровья у пациенток 2-й группы после операции обусловлены достигнутыми конечными результатами реконструктивно-восстановительного лечения.

При сравнительном анализе показателей КЖ после операции в зависимости от приема гидроксэтилдиметилдигидропиримидина отмечаются более высокие показатели в 1-й группе, что подтверждает эффективность приема препарата с целью минимизации количества осложнений и улучшения показателей КЖ (рис. 7).

Случаев токсических и аллергических проявлений на фоне приема гидроксэтилдиметилдигидропиримидина, а также несовместимости с другими лекарственными средствами не установлено.

Заключение

1. Совершенствование хирургических аспектов РВО на МЖ с использованием силиконового импланта после радикального лечения РМЖ не позволяет исключить травмирование тканей и оставление в сформированных полостях инородных материалов, являющихся одними из основных факторов формирования серомы.

2. Гидроксэтилдиметилдигидропиримидин, препарат пиримидинового ряда и синтетический аналог эндогенных регуляторных пептидов, посредством широкого спектра фармакологических эффектов воздействует не только на течение раневого процесса, но и на весь организм в целом, при этом не обладает побочными эффектами, а список противопоказаний (гиперчувствительность к препарату, острые и хронические лейкозы, эритремия, детский возраст до 18 лет, беременность) допускает его использование в лечении различной патологии.

3. Применение гидроксэтилдиметилдигидропиримидина в фармакотерапии сопровождения после РВО на МЖ с использованием силиконового импланта позволяет значительно уменьшить выраженность воспалительной реакции в операционной ране, оптимизировать течение раннего послеоперационного периода, уменьшить длительность лимфоцеи и сроки удаления улавливающих дренажей, минимизировать формирование парапротезной серомы, достичь значительно лучших показателей КЖ в периоде реабилитации.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Van Bommel AJ, Van de Velde CJ, Schmitz RF, Liefers GJ. Prevention of seroma formation after axillary dissection in breast cancer: a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(10):829-35. DOI:10.1016/j.ejso.2011.04.012
2. Лукоянычев Е.Е., Измайллов С.Г., Евсюков Д.А., и др. Фармакологическая регуляция реакции воспаления при имплантации сетчатого протеза в лечении пациентов с наружными грыжами живота (экспериментально-клиническое исследование). *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2022;15(2):122-31 [Lukoianychyev EE, Izmailov SG, Evsyukov DA, et al. Farmakologicheskaja reguliatsiia reaktsii vospaleniia pri implantatsii setchatogo proteza v lechenii patsientov s naruzhnymi gryzhami zhivota (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie). *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii*. 2022;15(2):122-31 (in Russian)]. DOI:10.18499/2070-478X-2022-15-2-122-130
3. Измайллов С.Г., Измайллов Г.А., Аверьянов М.Ю., Резник В.С. Ксимедон в клинической практике. Нижний Новгород, 2001 [Izmailov SG, Izmailov GA, Aver'ianov Mlu, Reznik VS. Ksimedon v klinicheskoi praktike. Nizhnii Novgorod, 2001 (in Russian)].
4. Измайллов С.Г., Лукоянычев Е.Е., Леонтьев А.Е., и др. Профилактическое применение Ксимедона в абдоминальной хирургии. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2021;XIV(2):152-60 [Izmailov SG, Lukoianychyev EE, Leont'ev AE, et al. Profilakticheskoe primeneniie Ksimedona v abdominal'noi khirurgii. *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii*. 2021;XIV(2):152-60 (in Russian)]. DOI:10.18499/2070-478X-2021-14-2-152-160
5. Погорельцев В.И., Валимухаметова Д.А. Изучение фармакокинетики ксимедона в крови. Материалы респ. науч.-практ. конф., Нижнекамск. Казань, 1994; с. 80-1 [Pogorel'tsev VI, Valimukhametova DA. Izuchenie farmakokinetiki ksimedona v krovi. Materialy resp. nauch.-prakt. konf., Nizhnekamsk. Kazan', 1994; p. 80-1 (in Russian)].
6. Измайллов С.Г., Паршиков В.В. Ксимедон: настоящее и будущее. *Нижегородский медицинский журнал*. 2002;3:81-7 [Izmailov SG, Parshikov VV. Ksimedon: nastoiashchee i budushchee. *Nizhegorodskii meditsinskii zhurnal*. 2002;3:81-7 (in Russian)].
7. Паршиков В.В., Миронов А.А., Аникина Е.А., и др. Протезирующая пластика ультралегкими сетками в условиях бактериальной контаминации. *Современные технологии в медицине*. 2015;7(4):64-71 [Parshikov VV, Mironov AA, Anikina EA, et al. Proteziruiushchaia plastika ul'traleghkimi setkami v usloviakh bakterial'noi kontaminatsii. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2015;7(4):64-71 (in Russian)]. DOI:10.17691/stm2015.7.4.08
8. Иванов С.В., Иванов И.С., Мамедов Р.А., и др. Динамика профиля цитокинов у больных с послеоперационными грыжами брюшной стенки при протезировании с использованием политетрафторэтилена и поливинилиденфторида. *Клиническая хирургия*. 2012;7:37-41 [Ivanov SV, Ivanov IS, Mamedov RA, et al. Dinamika profilia tsitokinov u bol'nykh s posleoperatsionnymi gryzhami briushnoi stenki pri protezirovani i s ispol'zovaniem politetraforetilena i polivinilidenforida. *Klinicheskoi khirurgii*. 2012;7:37-41 (in Russian)]. PMID: 23033777.
9. Kokotovic D, Burcharth J, Helgstrand F, Gögenur I. Systemic inflammatory response after hernia repair: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg*. 2017;402(7):1023-37. DOI:10.1007/s00423-017-1618-1
10. Доброквашин С.В., Измайллов А.Г., Шакирова Д.Х., Василькин Д.А. Применение препарата Ксимедон в хирургической практике. Практические рекомендации. Казань: Татхимфармпрепараты, 2017 [Dobrokvashin SV, Izmailov AG, Shakirova DKh, Vasil'kin DA. Primeneniie preparata Ksimedon v khirurgicheskoi praktike. Prakticheskie rekomendatsii. Kazan': Tatkhimfarmpreparaty, 2017 (in Russian)].
11. Измайлова А.Х., Шакирова Д.Х., Измайллов А.Г. Препараты пиримидинового ряда в экспериментальных и клинических исследованиях. *Вестник современной клинической медицины*. 2013;6(прил. 2):31-4 [Izmailova AKh, Shakirova DKh, Izmailov AG. Preparaty pirimidinovogo riada v eksperimental'nykh i klinicheskikh issledovaniyakh. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2013;6(suppl. 2):31-4 (in Russian)].
12. Измайллов А.Г. Производные пиримидинового ряда в хирургической практике. *Современная медицина*. 2018;2:177-82 [Izmailov AG. Proizvodnye pirimidinovogo riada v khirurgicheskoi praktike. *Sovremennaiia meditsina*. 2018;2:177-82 (in Russian)].
13. Измайллов С.Г., Леонтьев А.Е., Бесчастнов В.В., и др. Технические аспекты активного хирургического лечения проблемных ран мягких тканей. Нижний Новгород, 2020 [Izmailov SG, Leont'ev AE, Beschastnov VV, et al. Tekhnicheskie aspekty aktivnogo khirurgicheskogo lecheniia problemnykh ran miagkikh tkanei. Nizhnii Novgorod, 2020 (in Russian)].
14. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83. PMID: 1593914.

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 02.06.2023