

УДК 616.425-089.86-06-005.93-089.168.1-06-002.364-08-039.71

ПРОФИЛАКТИКА РОЖИ В БЛИЖАЙШЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ НАЛОЖЕНИЯ МИКРОЛИМФОВЕНОЗНЫХ АНАСТОМОЗОВ У ПАЦИЕНТОК С ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКОЙ ЛИМФЕДЕМОЙ

Смагин М.А., Любарский М.С., Шумков О.А., Нимаев В.В., Повещенко О.В.

НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Цель работы – оценка эффективности терапии аутологичными лимфоцитами, активированными комплексом цитокинов, для профилактики рожки у пациенток с постмастэктомической лимфедемой верхних конечностей.

Проводилась оценка влияния активированных аутологичных лимфоцитов на рецидивирование рожки. В исследование включены результаты лечения 128 пациенток с вторичной лимфедемой верхних конечностей II–III стадий после радикального лечения рака молочной железы. Пациенткам основной группы выполнялись инъекции с аутологичными лимфоцитами, активированными ронколейкином, в область предплечья пораженной конечности.

В группе сравнения рецидивы рожки зарегистрированы у 17,4% пациенток, в то время как в группе с применением активированных ронколейкином аутологичных лимфоцитов достигнуто значимое уменьшение рецидивирования рожки до 5%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: профилактика рожки, лимфедема, постмастэктомический синдром, аутологичные лимфоциты, активированные интерлейкином-2.

Введение

В целом ряде работ показана взаимосвязь между рожей и лимфедемой конечностей [1]. Определяющим моментом патогенеза, по-видимому, является индивидуальная предрасположенность к рожке приобретенного или врожденного характера, в том числе гиперчувствительность замедленного типа к гемолитическому стрептококку [2].

В возникновении рецидивов рожки на одном и том же месте имеют значение аллергическая перестройка и сенсибилизация кожи к гемолитическому стрептококку. Снижение общей резистентности организма вследствие перенесенной операции, лучевой терапии способствует присоединению сопутствующей микробной флоры, прогрессированию процесса и осложнению течения рожки [3].

Иммунологические исследования больных с осложненной лимфедемой в сравнении с лимфедемой, осложненной рожей, выявили у последних повышенные уровни антиген-неспецифических иммунных

комплексов, бета-лизинов, альфа₁-антитрипсина, сывороточных иммуноглобулинов Е и М (IgE и IgM) [4]. Кроме того, некоторые авторы полагают, что профилактическое применение антибактериальных препаратов у больных рецидивирующей рожей хотя и входит в стандарты лечения [5], но не является панацеей и требует дальнейшего изучения [6]. В некоторых исследованиях [7] было выяснено, что нет достоверных данных эффективности антибактериальной терапии в профилактике рожки, похожие результаты были получены и у N. Cigarep и соавт. [8].

При использовании комплекса природных цитокинов было выявлено, что он легко проникает в ткани и межклеточное пространство при его внутривенном применении [9]. Уже показана перспективность использования отдельного цитокина – рекомбинантного интерлейкина-2 (IL-2) человека [10].

Рекомбинантный интерлейкин-2 обладает многофакторной иммунорегуляторной активностью и является одним из основных регуляторных цитокинов процесса мобилизации адаптивного иммунитета в ответ на инфекцию, усиливает образование Ig В-лимфоцитами, активирует функцию моноцитов и тканевых макрофагов при использовании *in vivo*. [11, 12].

✉ Смагин Михаил Александрович тел. 8-923-230-2021;
e-mail: msa85@inbox.ru

Цель исследования – оценка эффективности терапии аутологичными лимфоцитами, активированными ронколейкином, введенными подкожно в область предплечья пораженной конечности для профилактики рожи в ближайшем послеоперационном периоде после наложения микролимфвенозных анастомозов у пациенток с постмастэктомической лимфедемой верхних конечностей.

Материал и методы

Объектом исследования были 128 больных с вторичной лимфедемой верхней конечности после радикального лечения рака молочной железы, закончивших его не менее чем за 12 мес до включения в исследование. В исследовании участвовали женщины в возрасте от 35 до 75 лет, страдающие постмастэктомической лимфедемой II–III степени, находящиеся на стационарном лечении и получающие курс традиционной консервативной терапии.

В 55,3% случаев лимфедема возникла на правой конечности, в 44,7% – на левой. Из общего числа пациенток более половины (56,2%) перенесли рожу, при этом заболевание у 22,6% женщин носило рецидивирующий характер. У части пациенток рожа являлась пусковым моментом в возникновении отека, у других отмечалось увеличение лимфатического отека после присоединения рожистого воспаления.

Больные были разделены на две группы: группу сравнения (64 человека) и основную с предложенной методикой (64 человека). Исследование одобрено лечебно-этическим комитетом НИИ клинической и экспериментальной лимфологии (г. Новосибирск) (протокол № 7 от 10.10.2007).

Группы были однородны по возрастным параметрам и степени выраженности лимфатического отека.

Всем пациенткам выполнялась операция по наложению микролимфвенозных анастомозов.

Пациентки всех групп получали стандартное лечение, осуществляемое согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26.05.2006 г. № 397.

В основной группе на фоне стандартной терапии выполнялись инъекции с активированными ронколейкином аутологичными лимфоцитами в область предплечья пораженной конечности.

IL-2 обладает многофакторной иммунорегуляторной активностью и является одним из основных регуляторных цитокинов процесса мобилизации адаптивного иммунитета в ответ на инфекцию. Интерлейкин-2 – вещество белковой природы, играет ключевую роль в процессе инициации и развития иммунного

ответа, оказывает множественное действие на различные компоненты и звенья иммунной системы. Стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, активирует их, в результате чего они становятся цитотоксичными, киллерными клетками.

Расширение спектра лизирующего действия эффекторных клеток обуславливает элиминацию разнообразных патогенных микроорганизмов, инфицированных и малигнизированных клеток, что обеспечивает иммунную защиту, направленную против опухолевых клеток, а также против возбудителей бактериальной инфекции [13]. Усиливает образование Ig В-лимфоцитами, активирует функцию моноцитов и тканевых макрофагов при использовании *in vivo* [11, 12].

В данном исследовании использовали ронколейкин для экстракорпоральной фармакотерапии в культуре аутологичных лимфоцитов для активации и пролиферации иммунокомпетентных клеток.

Пациенткам основной группы проводилась процедура цитофереза на сепараторе клеток крови с выделением фракции аутологичных лимфоцитов и курс введения данных клеток в предплечье пораженной конечности.

Цитоферез проводился на сепараторе клеток крови Haemonetics, MCS+ (Haemonetics Corporation, США). Полученная взвесь клеток около 50 мл в дальнейшем подвергалась обработке:

- отстаивание крови при температуре 37 °С во флаконе в течение 1–1,5 ч;

- сбор лейкоцитарной взвеси из флакона и осаждение клеток 8–10 мин в центрифуге при 1,5 тыс. об/мин. Работа проводилась в стерильных условиях с использованием ламинарных боксов (II класс микробиологической безопасности) с использованием стерильной (гамма-облучение) одноразовой посуды;

- отмывка и сбор клеточной суспензии;

- подсчет общего количества клеток в камере Горяева;

- клетки ($4-6 \cdot 10^8$, что составило одну треть общего количества) разводились в 10 мл культуральной среды для культивирования. Криоконсервирование двух третей количества взвеси аутологичных лимфоцитов для дальнейшего культивирования;

- культивирование клеток с ронколейкином ($10\,000\,000$ МЕ на 10 мл) [14, 15].

Методика введения клеток: фракция активированных аутологичных лимфоцитов вводилась всем пациенткам подкожно в область предплечья пораженной конечности в 20 точек (0,5 мл одна инъекция) в проекции лимфатических сосудов. Введения производятся с интервалом 72 ч трехкратно. Предлагаемая мето-

дика подкожного введения в предплечье пораженной конечности аутологичных лимфоцитов, активированных ронколейкином, применяется впервые (патент РФ № 2408381 от 11.12.2008).

Полученные результаты подвергались статистической обработке с помощью программы BioStat 2009 professional 5.8.4.3 (2010). При сравнении качественных данных использовали χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Оценено рецидивирование рожи на фоне проводимой терапии и в сроки наблюдения от 6 до 12 мес. В группе сравнения рецидивы рожи зарегистрированы у 17,4% женщин, в то время как в группе с применением активированных ронколейкином аутолимфоцитов достигнуто значимое уменьшение рецидивирования рожи до 5%. Впервые рожа в основной группе ни у кого не возникла. Данные по рецидивированию рожи представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Рецидивирование рожи в сроки наблюдения от 6 до 24 мес, % (абс.)				
Группа больных	До лечения		После лечения	
	Впервые возникшее	Рецидивирующее	Впервые возникшее	Рецидивирующее
Сравнения	34 (22)	19,5 (12)	6,5 (4)	17,4 (8)
С применением активированных аутологичных лимфоцитов	27 (17)	27 (17)	0 (0)	5 (3)*

* Уровень статистической значимости различий по сравнению с результатами до лечения ($\chi^2 = 7,93; p = 0,0142$).

При проведении курса введения активированных ронколейкином аутолимфоцитов каких-либо серьезных осложнений, требующих специальной коррекции или отказа от лечения, не выявлено. Кратковременное преходящее появление умеренных болей, гиперемии и отека в месте инъекции отмечалось у 16,7% больных. У 84,8% пациенток отмечалась кратковременная пирогенная реакция с повышением температуры тела до субфебрильных цифр с нормализацией ее не позднее чем через сутки после инъекции. Более подробно информация представлена в табл. 2. Все реакции купировались самостоятельно, без применения дополнительных лечебных воздействий. Аллергических реакций не зарегистрировано ни у одной пациентки. Всем больным до и после лечения выполнялись лабораторные исследования, включающие общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок, креатинин, АЛТ, АСТ, калий общий,

натрий). Каких-либо серьезных изменений в анализах не выявлено.

Т а б л и ц а 2

Нежелательные явления в основной группе пациенток	
Нежелательные явления	% (абс.)
Появление болей	3,2 (2)
Появление гиперемии	9,6 (6)
Появление отека	4,8 (3)
Подъем температуры тела	84,8 (53)
Аллергическая реакция	0
Изменения в общем анализе крови (лейкоцитоз до $12 \cdot 10^9/L$)	27,2 (17)
Изменения в общем анализе мочи	0 (0)
Изменения в биохимическом анализе крови	0 (0)

Заключение

Таким образом, для профилактики рожи у больных с вторичной лимфедемой верхних конечностей после радикального лечения рака молочной железы в ближайшем послеоперационном периоде после наложения микролимфовенозных анастомозов может быть рекомендовано введение активированных ронколейкином аутологичных лимфоцитов подкожно в область предплечья пораженной конечности.

Литература

1. Косенков А.И., Наренков В.М., Абрамов Ю.А. Рожа как причина лимфедемы // Хирургия. 2005. № 11. С. 51–53.
2. Damstra R.J. Erysipelas as a sign of subclinical primary lymphoedema: a prospective quantitative scintigraphic study of 40 patients with unilateral erysipelas of the leg // Br. J. Dermatol. 2008. Vol. 158 (6). P. 1210–1215.
3. Perelló-Alzamora M.R. et al. Clinical and epidemiological characteristics of adult patients hospitalized for erysipelas and cellulitis // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2012. Feb 3. (Epub ahead of print).
4. Zvonik M., Földi E., Felmerer G. The effects of reduction operation with genital lymphedema on the frequency of erysipelas and the quality of life // Lymphology. 2011. Sep. 44 (3). P. 121–130.
5. Vignes S., Dupuy A. Recurrence of lymphoedema-associated cellulitis (erysipelas) under prophylactic antibiotherapy: a retrospective cohort study // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2006. Vol. 20, № 7. P. 818–822.
6. Pavlotsky F., Amrani S., Trau H. Recurrent erysipelas: risk factors // J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2004. Vol. 2, № 2. P. 89–95.
7. Pereira de Godoy J.M., Azoubel L.M.O., de Fotima Guerreiro Godoy M. Erysipelas and lymphangitis in patients undergoing lymphedema treatment after breast-cancer therapy // Acta. Dermatoven APA. 2009. Vol. 18, № 2. P. 63–65.
8. Cireap N., Narița D., Ilina R., Nicola T. Erysipelas of upper limb: a complication of breast cancer surgery // Jurnalul de Chirurgie. 2010. Vol. 6, № 2. P. 132–136.
9. Leclerc S. et al. Recurrent erysipelas: 47 cases // Dermatology. 2007. Vol. 214 (1). P. 52–57.
10. Gunderson C.G., Martinello R.A. A systematic review of bacteremias in cellulitis and erysipelas // J. Infect. 2012. Feb., 64 (2). P. 148–155.
11. Бубнова Н.А., Егорова В.Н. Обобщенный опыт применения

- ния ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в лечении хирургических заболеваний: пособие для врачей. СПб.: Альтер Эго, 2010. 80 с.
12. *Егорова В. Н., Попович А.М.* Ронколейкин. Комплексное лечение инфекционных заболеваний. СПб.: Альтернативная полиграфия, 2004. 48 с.
13. *Бабаченко И.В. и др.* Цитокиноterapia инфекционных заболеваний детей и взрослых: опыт применения ронколейкина // «Старые» и «новые» инфекции у детей в современных условиях: материалы науч.-практ. конф. СПб., 2011. С. 48–60.
14. *Разуванова И.А. и др.* Опыт применения ронколейкина при роже с наличием признаков синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) // Узловые вопросы борьбы с инфекцией: материалы Рос. науч.-практ. конф. СПб.: ВМА, 2004. С. 200.
15. *Degtyareva M.V.* Efficacy of human recombinant interleukin-2 (Ronkoleukin®) in treatment of severe neonatal bacterial infections complicated with lymphopenia // Abstracts of XXII European Congress of Perinatal Medicine. Granada, Spain, 2010. Vol. 23, Supl. 1. P. 639–640.

Поступила в редакцию 17.04.2013 г.

Утверждена к печати 09.10.2013 г.

Смагин Михаил Александрович (✉) – канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник лаборатории оперативной лимфологии НИИКЭЛ СО РАМН (г. Новосибирск).

Любарский Михаил Семенович – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАМН, зам. председателя СО РАМН (г. Новосибирск).

Шумков Олег Анатольевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник лаборатории оперативной лимфологии НИИКЭЛ СО РАМН (г. Новосибирск).

Нимаев Вадим Валерьевич – д-р мед. наук, руководитель лаборатории оперативной лимфологии НИИКЭЛ СО РАМН (г. Новосибирск).

Повешенко Ольга Владимировна – канд. мед. наук, руководитель лаборатории лимфотропной терапии и лимфодиагностики НИИКЭЛ СО РАМН (г. Новосибирск).

✉ **Смагин Михаил Александрович**, тел. 8-923-230-2021; e-mail: msa85@inbox.ru

PREVENTION OF ERYSIPELAS IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD AFTER THE IMPOSITION MIKROLIMFOVEIN ANASTOMOSIS IN PATIENTS AFTER BREAST CANCER LYMPHEDEMA

Smagin M.A., Lubarsky M.S., Shumkov O.A., Nimaev V.V., Poveshenko O.V.

Institute of Clinical and Experimental Lymphology SB RAMS, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of work is valuation of the effectiveness of autologous lymphocytes activated by complex of cytokines to prevent erysipelas of patients with after breast cancer syndrome.

The estimate of influence of activated autologous lymphocytes to erysipelas.

The treatment results of 128 patients with secondary lymphedema of the upper limb II–III stage after curative treatment of breast cancer are included in the work.

Activated roncoleukin auto lymphocytes injections were performed in the forearm of the affected limb to the main group's patients.

17.4% faces relapses were recorded in the comparison group. while the group with the usage of activated roncoleukin autologous lymphocytes had achieved significant reductions in recurrent of erysipelas up to 5%.

KEY WORDS: prevention of erysipelas, lymphedema, after breast cancer syndrome, autologous lymphocytes, activated IL2.

Bulletin of Siberian Medicine, 2013, vol. 12, no. 6, pp. 129–133

References

1. Kosenkov A.I., Narenkov V.M., Abramov Yu.A. Erysipelas as a cause of lymphedema. *Surgery*, 2005, no. 11, pp. 51–53

- (in Russian).
2. Damstra R.J. Erysipelas as a sign of subclinical primary lymphoedema: a prospective quantitative scintigraphic study of 40 patients with unilateral erysipelas of the leg. *Br. J. Dermatol.*, 2008, vol. 158 (6), pp. 1210–1215.
 3. Perelló-Alzamora M.R. et al. Clinical and epidemiological characteristics of adult patients hospitalized for erysipelas and cellulitis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2012, Feb 3 (Epub ahead of print).
 4. Zvonik M., Földi E., Felmerer G. The effects of reduction operation with genital lymphedema on the frequency of erysipelas and the quality of life. *Lymphology*, 2011, Sep. 44 (3), pp. 121–130.
 5. Vignes S., Dupuy A. Recurrence of lymphoedema-associated cellulitis (erysipelas) under prophylactic antibiotherapy: a retrospective cohort study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2006, vol. 20, no. 7, pp. 818–822.
 6. Pavlitsky F., Amrani S., Trau H. Recurrent erysipelas: risk factors. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2004, vol. 2, no. 2, pp. 89–95.
 7. Pereira de Godoy J.M., Azoubel L.M.O., de Fotima Guerreiro Godoy M. Erysipelas and lymphangitis in patients undergoing lymphedema treatment after breast-cancer therapy. *Acta. Dermatoven APA*, 2009, vol. 18, no. 2, pp. 63–65.
 8. Cireap N., Narița D., Iiina R., Nicola T. Erysipelas of upper limb: a complication of breast cancer surgery. *Jurnalul de Chirurgie*, 2010, vol. 6, no. 2, pp. 132–136.
 9. Leclerc S. et al. Recurrent erysipelas: 47 cases. *Dermatology*, 2007, vol. 214 (1), pp. 52–57.
 10. Gunderson C.G., Martinello R.A. A systematic review of bacteremias in cellulitis and erysipelas. *J. Infect.*, 2012, Feb., 64 (2), pp. 148–155.
 11. Bubnova N.A., Egorova V.N. *Lessons learned Roncoleukin (recombinant interleukin-2) in the treatment of surgical diseases: manual for physicians*. St. Petersburg, Alter Ego Publ., 2010. 80 p. (in Russian).
 12. Egorova V.N., Popovich A.M. *Roncoleukin®. Comprehensive treatment of infectious diseases*. St. Petersburg, Alternative Printing, 2004. 48 p. (in Russian).
 13. Babachenko I. et al. "Old" and "new" disease in children in modern conditions: scientific and practical materials. Conf. St. Petersburg, 2011. Pp. 48–60 (in Russian).
 14. Razuvanova I.A. *Key issues of infection control: proceedings of the Russian scientific-practical*. Conf. St. Petersburg, BMA Publ., 2004. P. 200 (in Russian).
 15. Degtyareva M.V. Efficacy of human recombinant interleukin-2 (Ronkoleukin®) in treatment of severe neonatal bacterial infections complicated with lymphopenia. *Abstracts of XXII European Congress of Perinatal Medicine*. Granada, Spain, 2010, vol. 23, suppl. 1, pp. 639–640.

Smagin Mikhail A. (✉), Institute of Clinical and Experimental Lymphology, SB RAMS, Novosibirsk, Russian Federation.

Lubarsky Mikhail S., Institute of Clinical and Experimental Lymphology, SB RAMS, Novosibirsk, Russian Federation.

Shumkov Oleg A., Institute of Clinical and Experimental Lymphology, SB RAMS, Novosibirsk, Russian Federation.

Nimaev Vadim V., Institute of Clinical and Experimental Lymphology, SB RAMS, Novosibirsk, Russian Federation.

Poveshenko Olga V., Institute of Clinical and Experimental Lymphology, SB RAMS, Novosibirsk, Russian Federation.

✉ **Smagin Mikhail A.**, Ph. +7-923-230-2021; e-mail: msa85@inbox.ru