

УДК 616.155.371.2:611.38

ЛИМФОТРОПНАЯ ПРОФИЛАКТИКА РОЖИ У ПАЦИЕНТОК С ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКОЙ ЛИМФЕДЕМОЙ

Смагин М.А., Любарский М.С., Шумков О.А., Нимаев В.В., Смагин А.А.
 ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии»
 Сибирского отделения РАМН, Новосибирск, e-mail: msa85@inbox.ru

Проведена оценка влияния активированных аутологичных лимфоцитов на рецидивирование рожи. В работу включены результаты лечения 128 пациенток с вторичной лимфедемой верхних конечностей II-III стадией после радикального лечения рака молочной железы. Пациентам основной группы выполнялись инъекции с аутологичными лимфоцитами, активированные ронколеином в область предплечья пораженной конечности. В группе сравнения рецидивы рожи зарегистрированы у 17,4%. В то время как в группе с применением активированных ронколеином аутологичных лимфоцитов достигнуто значимое уменьшение рецидивирования рожи до 5%.

Ключевые слова: профилактика рожи, лимфедема, постмастэктомический синдром, аутологичные лимфоциты, активированные IL2

LYMPHOTROPIC PREVENTION OF ERYSIPELAS IN PATIENTS AFTER BREAST CANCER LYMPHEDEMA

Smagin M.A., Lubarsky M.S., Shumkov O.A., Nimaev V.V., Smagin A.A.
 Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk,
 e-mail: msa85@inbox.ru

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 roncicleukin 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 roncicleukin autologous lymphocytes had achieved significant reductions in recurrent of erysipelas up to 5%.

Keywords: prevention of erysipelas, lymphedema, after breast cancer syndrome, autologous lymphocytes, activated IL 2

Целью исследования являлась оценка эффективности аутологичных лимфоцитов активированных ронколеином введенных подкожно в область предплечья пораженной конечности для профилактики рожи в ближайшем послеоперационном периоде после наложения микролимфовенозных анастомозов у пациенток с постмастэктомической лимфедемой верхних конечностей.

В целом ряде работ показана взаимосвязь между рожей и лимфедемой конечностей [3]. Определяющим моментом патогенеза, по-видимому, является индивидуальная предрасположенность к роже приобретенного или врожденного характера, в том числе гиперчувствительность замедленного типа к гемолитическому стрептококку [7].

В возникновении рецидивов рожи на одном и том же месте имеют значение аллергическая перестройка и сенсibilизация кожи к гемолитическому стрептококку. Снижение общей резистентности организма вследствие перенесенной операции, лучевой терапии способствует присоединению сопутствующей микробной флоры,

прогрессированию процесса и осложнению течения рожи [6].

Иммунологические исследования больных с не осложненной лимфедемой в сравнении с лимфедемой, осложненной рожей, выявили у последних повышенные уровни антиген-неспецифических иммунных комплексов, бета-лизинов, альфа1-антитрипсина, сывороточных IgE и IgM [15]. Кроме того, некоторые авторы полагают, что профилактическое применение антибактериальных препаратов у больных рецидивирующей рожей, хотя и входит в стандарты лечения [14], но не является панацеей и требует дальнейшего изучения [11]. А в исследованиях [12] было выяснено, что нет достоверных данных эффективности антибактериальной терапии в профилактике рожи, похожие результаты были получены и у Natalia Cireap at al., (2010) [9].

При использовании комплекса природных цитокинов было выявлено, что он легко проникает в ткани и межклеточное пространство при его внутривенном применении [13]. Уже показана перспективность использования от-

дельного цитокина – рекомбинантного интерлейкина-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* [2, 1].

Материалы и методы исследования

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

В 55,3% лимфедема возникла на правой конечности, в 44,7% левая. Из общего числа пациенток более половины (56,2%) перенесли рожу, при этом у 22,6% носило рецидивирующий характер. У части пациенток являлось 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 НИИКЭЛ протокол № 7 от 10.10.2007.

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

Всем пациенткам выполнялась операция по наложению микролимфovenозных анастомозов.

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

Пациентам из основной группы на фоне стандартной терапии выполнялись инъекции с активированными ронколейкином аутологичными лимфоцитами в область предплечья пораженной конечности.

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

Рекомбинантным интерлейкином-2 (ронколейкин). 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 возбудителей бактериальной инфекции [5]. Усиливает образование Ig В-лимфоцитами, активирует функцию моноцитов и тканевых макрофагов при использовании *in vivo* [2, 1].

Мы использовали ронколейкин для экстракорпоральной фармакотерапии, в культуре аутологичных лимфоцитов, для активации и пролиферации иммунокомпетентных клеток.

Пациентам основной группы проводилась процедура цитафереза на сепараторе клеток крови с выделением фракции аутологичных лимфоцитов и курс введения данных клеток в предплечья пораженной конечности.

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

1. Отстаивание крови при 37° во флаконе в течение 1-1,5 часов

2. Сбор лейкоцезы 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.

3. Отмывка и сбор клеточной суспензии.

4. Подсчет общего количества клеток в камере Горяева.

5. Клетки ($4-6 \times 10^8 = 1/3$ общего количества) разводились в 10 мл культуральной среды для культивирования. Криоконсервирование 2/3 количества взвеси аутологичных лимфоцитов, для дальнейшего культивирования.

6. Культивирование клеток с Ронколейкином (10000000 МЕ на 10 мл) [4, 8]

Методика введения клеток: Фракция активированных аутологичных лимфоцитов вводилась всем пациентам подкожно в область предплечья пораженной конечности в 20 точек (0,5 мл одна инъекция) в проекции лимфатических сосудов. Введения производиться с интервалом 72 часа троекратно. Предлагаемая нами методика подкожного введения в предплечье пораженной конечности аутологичных лимфоцитов активированных ронколейкином применяется впервые. (Патент РФ № 2408381 от 11.12.2008).

Результаты исследования и их обсуждение

Оценено рецидивирование рожи на фоне проводимой терапии и в сроки наблюдения от 6 месяцев до 12 месяцев. В группе сравнения рецидивы рожи зарегистрированы у 17,4%. 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.

Таблица 1

Рецидивирование рожи в сроки наблюдения от 6 месяцев до 24 месяцев

Группы больных	До лечения		После лечения	
	впервые возникшее	рецидивирующее	впервые возникшее	рецидивирующее
группа сравнения (64 чел)	34 % (22/64)	19,5 % (12/64)	6,5 % (4/64)	17,4 % (8/64)
Группа с применением активированных аутологичных лимфоцитов (64 чел)	27 % (17/64)	27 % (17/64)	0 (0/64)	5 % (3/64)*

* – 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, выявлено не было. Кратковременное преходящее появление умеренных болей, гиперемии и отека в месте инъек-

ции отмечалось у 16,7% больных. У 84,8% больных отмечалась кратковременная пирогенная реакция с повышением температуры тела до субфебрильных цифр с нормализацией температуры не позднее, чем через сутки после инъекции, более подробно информация представлена в (табл. 2).

Таблица 2

Нежелательные явления

Нежелательные явления	Группа с применением активированных аутологичных лимфоцитов (64 чел.)
Появление болей	3,2 % (2/64)
Появление гиперемии	9,6 % (6/64)
Появление отека	4,8 % (3/64)
Подъем температуры	84,8 % (53/64)
Аллергическая реакция	0
Изменения в общем анализе крови (Лейкоцитоз до $12 \cdot 10^9/L$)	(27,2 % (17/64))
Изменения в общем анализе мочи	0 (0)
Изменения в биохимическом анализе крови	0 (0)

Все реакции купировались самостоятельно, без применения дополнительных лечебных воздействий. Аллергических реакций не зарегистрировано ни у одного пациента. Все пациентам 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.

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 микролимфвенозных анастомозов рекомендовано введение активированных ронколейкином аутологичных лимфоцитов подкожно в область предплечья пораженной конечности.

Список литературы

1. Бубнова, Н.А. Обобщенный опыт применения Ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в лечении хирургических заболеваний [Текст] : пособие для врачей / Н.А. Бубнова, В.Н. Егорова. – СПб.: Альтер Эго, 2010. – 80 с.
2. Егорова, В.Н. Ронколейкин®. Комплексное лечение инфекционных заболеваний [Текст] / В.Н. Егорова, А.М. Попович. – СПб.: Альтернативная полиграфия, 2004. – 48 с.
3. Косенков А.И. Рожь как причина лимфедемы [Текст] / А.И. Косенков, В.М. Наренков, Ю.А. Абрамов // Хирургия. – 2005. – № 11. – С. 51–53.
4. Опыт применения Ронколейкина® при рожь с наличием признаков синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) [Текст] / И.А. Разуванова [и др.] // Узловые вопросы борьбы с инфекцией : материалы Российской науч.-практ. конф. – СПб. : ВМА, 2004. – С. 200.
5. Цитокиноterapia инфекционных заболеваний детей и взрослых: опыт применения ронколейкина [Текст] / И. В. Бабаченко [и др.] // «Старые» и «новые» инфекции у детей в современных условиях : материалы науч.-практ. конф. – СПб., 2011. – С. 48–60.
6. Clinical and epidemiological characteristics of adult patients hospitalized for erysipelas and cellulitis [Текст] / M. R. Perelló-Alzamora [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2012. – Feb 3. – [Epub ahead of print].
7. 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 [Текст] / R.J. Damstra // Br.J. Dermatol. – 2008. – Vol. 158(6):1210–5.
8. Efficacy of human recombinant interleukin-2 (Ronkoleukin®) in treatment of severe neonatal bacterial infections complicated with lymphopenia [Текст] / M.V. Degtyareva // Abstracts of XXII European Congress of Perinatal Medicine. – Granada, Spain, 2010. – Vol. 23, Supl. 1. – P. 639–640.
9. Erysipelas of upper limb: a complication of breast cancer surgery [Текст] / N. Cireap, D. Narița, R. Iliina, T. Nicola // Jurnalul de Chirurgie. – 2010. – Vol. 6, № 2. – P. 132–136.
10. Gunderson, C. G. A systematic review of bacteremias in cellulitis and erysipelas [Текст] / C. G. Gunderson, R. A. Martinello // J. Infect. – 2012. – Feb., 64(2):148–55.
11. Pavlotsky, F. Recurrent erysipelas: risk factors [Текст] / F. Pavlotsky, S. Amrani, H. Trau // J. Dtsch. Dermatol. Ges. – 2004. – Vol. 2, №2. – P. 89–95.
12. Pereira de Godoy, J. M. Erysipelas and lymphangitis in patients undergoing lymphedema treatment after breast-cancer therapy [Текст] / J. M. Pereira de Godoy, L. M. O. Azoubel, M. de Fótima Guerreiro Godoy // Acta. Dermatoven APA. – 2009. – Vol. 18, № 2. – P. 63–65.
13. Recurrent erysipelas: 47 cases [Текст] / S. Leclerc [et al.] // Dermatology. – 2007. – Vol. 214(1). – P. 52–57.
14. Vignes, S. Recurrence of lymphoedema-associated cellulitis (erysipelas) under prophylactic antibiotherapy: a retrospective cohort study [Текст] / S. Vignes, A. Dupuy // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2006. – Vol. 20, №7. – P. 818–822.
15. Zvonik, M. The effects of reduction operation with genital lymphedema on the frequency of erysipelas and the quality of life [Текст] / M. Zvonik, E. Földi, G. Felmerer // Lymphology. – 2011. – Sep. ; 44(3):121–30.