



© А. В. Коньчев, Д. Г. Рутенбург,
Е. А. Коньчева, Т. Я. Богданова
К. В. Кокорин, А. Б. Иваненко,
О. В. Кокорев, П. Ю. Шаповалов

Санкт-Петербургский центр по лечению
хирургических инфекций;
Санкт-Петербургская медицинская
академия последипломного образования

ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ ПОДМЫШЕЧНАЯ ЛИМФАДЕНОПАТИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

■ В последние годы отмечается прогрессивный рост числа больных с персистирующей подмышечной лимфаденопатией. Возникновение лимфаденопатии во время беременности может быть связано с состоянием физиологического иммунодефицита, обусловленного преобладанием синтеза прогестерона. Сочетание гнойно-воспалительной патологии подкрыльцовых лимфоузлов и беременности усложняет диагностику и хирургическое лечение патологии. Комплексная диагностика и двухэтапное лечение позволяет добиться стойкой клинико-лабораторной и ультразвуковой ремиссии лимфаденопатии, избегнув негативного влияния на здоровье плода и течение беременности.

■ **Ключевые слова:** лимфаденопатия;
беременность; герпесвирусы

Количество больных персистирующей подмышечной лимфаденопатией в последние 12 лет возросло более чем в двадцать раз: с 16 случаев в 1993 году до 332 в 2005-м. Значительный рост заболеваемости гнойно-воспалительным поражением подкрыльцовых лимфоузлов может быть связан с увеличением психологического напряжения в группе социально активных пациентов, что приводит к развитию вторичных клеточных иммунодефицитов. Кроме того, определенное значение имеет повсеместная распространенность герпетической вирусной инфекции.

Было отмечено появление и увеличение числа больных персистирующей подмышечной лимфаденопатией, возникавшей во время беременности и в послеродовом периоде. Рост заболеваемости иммуно-воспалительным поражением подкрыльцовых лимфатических узлов на фоне беременности мог быть объяснен физиологической иммуносупрессией, приводившей к активизации оппортунистических инфекций. Изменение гормонального фона с преобладанием синтеза прогестерона способствовало снижению активности физиологических механизмов противовирусной защиты [2, 3, 6]. За 2005 год нами было отмечено 9 случаев персистирующей подмышечной лимфаденопатии, возникшей на фоне беременности, что обуславливало ряд особенностей диагностики и лечения патологии. Данное заболевание могло оказывать непосредственное влияние на здоровье ребенка за счет неспецифического воздействия микробной интоксикации на плод и потенциальной опасности случаев острого токсоплазмоза и острой цитомегаловирусной инфекции для течения беременности и здоровья эмбриона [1, 5]. Кроме того, было зарегистрировано 11 случаев лимфаденопатии в послеродовом периоде.

Целью исследования являлось улучшение результатов хирургического лечения больных персистирующей подмышечной лимфаденопатией на фоне беременности. Исследовали 9 больных персистирующей подмышечной лимфаденопатией, возникшей в период беременности, которые были пролечены в Санкт-Петербургском центре по лечению хирургических инфекций за 2005 год. При диагностике лимфаденопатии были использованы клинические, микробиологические (полимеразная цепная реакция, иммуноферментный анализ, бактериологический метод), иммунологические, ультразвуковые и статистические методики.

Обращали особое внимание на сбор анамнестических данных: наличие триггерных, провоцирующих факторов возник-

новения патологии, семиотику продромального периода, характер неврологических расстройств, наличие и тяжесть течения кожных герпетических поражений, связь рецидивов лимфаденопатии с menesis.

Иммуноферментный анализ и полимеразная цепная реакция выполнялись с использованием реактивов российских фирм «Вектор-Бест» и «ДНК-технология», соответственно. Полимеразная цепная реакция проводилась по стандартной методике, каждый цикл амплификации состоял из трех этапов: денатурации ДНК, отжига и синтеза. Результат представлялся в качественной форме.

Иммуноферментный анализ выполнялся по общепринятой схеме, с использованием двух реагентов. Один из этих реагентов являлся определяемым веществом (тестируемым иммуноглобулином), а другой — узнающим, обладающим известной стандартной специфичностью по отношению к определяемому веществу. Для выявления образовавшихся иммунных комплексов использовался фермент, которым предварительно метился узнающий компонент. Визуализация присутствия вещества, определяемого методом иммуноферментного анализа, достигалась применением посредника — хромогена. Результат иммуноферментного анализа представлялся в виде титра антител (максимальное разведение крови, в котором выявлялись искомые иммуноглобулины).

Идентификацию бактериальных возбудителей в ходе бактериологических исследований проводили в соответствии с приказом № 535 МЗ СССР.

Определение чувствительности к антибиотикам проводили на среде АГВ методом диффузии в агар с помощью дисков. У всех микроорганизмов определяли чувствительность к 9 антибактериальным препаратам: гентамицин, ампициллин, оксациллин, цефазолин, пенициллин, цефуроксим, эритромицин, линкомицин, ципрофлоксацин. При отсутствии чувствительности к перечисленным антибиотикам дополнительно проверялась чувствительность к карбенициллину, сизомицину, тобрамицину, офлоксацину, рифампицину, а для синегнойной палочки — к полимиксину.

После родоразрешения исследовали функциональную активность нейтрофилов и моноцитов на различных этапах фагоцитоза (фагоцитарное число, фагоцитарный индекс, спонтанный и стимулированный НСТ-тест) и количество натуральных киллеров. Определяли количественные показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета и их функциональную напряженность (содержание CD 3+, CD 4+, CD 8+, CD 20+-лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс, спонтанная миграция лейкоцитов, индекс торможения миграции с фитогемагглютинином, концентрация иммуноглобу-

линов А, М, G, E), выраженность иммунизации к аутоантигенам сердца, легких печени и почек (индекс торможения миграции с антигенами сердца, легких, печени и почек), количество циркулирующих иммунных комплексов.

Ультразвуковое исследование выполняли на аппарате Sonoline GS 60 фирмы Siemens, с применением режима цветного доплеровского картирования и энергетического доплера. Использовали датчики на 7,5 и 10 МГц.

Для статистической обработки данных использовали программу «БИОСТАТ» издательского дома «Практика» для IBM PC. Применяли методы дескриптивной статистики для вычисления среднего и стандартного отклонения.

Анализ анамнестических данных больных персистирующей лимфаденопатией, возникающей на фоне беременности, выявил следующие особенности: во всех случаях патология провоцировалась острыми и/или хроническими стрессами, в 4 — переохлаждением; у 6 пациенток заболевание манифестировалось гриппоподобным синдромом, у 4 — астеновегетативным синдромом. Отмечено наличие астеновегетативного (6 больных), фобического (4 случая), абсессивного (3 пациентки) синдромов в клинической картине заболевания; множественные рецидивы назолабиального герпеса у 3 больных, взаимосвязь первых случаев лимфаденопатии с menesis в 2 случаях.

При исследовании препаратов удаленных лимфатических узлов и слюны с использованием полимеразной цепной реакции получены следующие результаты: в 6 случаях в слюне больных обнаружены вирусы семейства герпеса (2 случая — вирус Эпштейна–Барр, 4 — смешанная инфекция вирусом герпеса шестого типа и вирусом Эпштейна–Барр), из них у одной больной были выявлены *Candida albicans*, что было расценено как проявление выраженного иммунодефицита. В одном препарате иссеченного лимфатического узла был обнаружен вирус герпеса шестого типа. При иммуноферментном исследовании сыворотки крови на антитела к вирусам средний титр антител к цитомегаловирусу составил 1:14,2; к вирусу герпеса 1 типа 1:12,3.

При исследовании гнойного раневого отделяемого у больных персистирующей подмышечной лимфаденопатией на фоне беременности выявлено, что в большинстве случаев доминировал *Staphylococcus aureus*, который обнаруживали в 7 случаях. С одинаковой частотой выделяли *Staphylococcus saprophyticus* и *Streptococcus pyogenes* (1 проба).

При анализе чувствительности микроорганизмов к антибактериальным средствам зарегистрирована низкая восприимчивость микрофлоры к традиционным антибиотикам (пенициллин, окса-

циллин, эритромицин, гентамицин), которые широко применяются для лечения персистирующей подмышечной лимфаденопатии в поликлиниках и общехирургических стационарах. Отмечена абсолютная чувствительность микрофлоры к цефазолину. Данные, полученные при бактериологическом исследовании, использовались для формирования базового курса антибиотикотерапии.

В результате проведенного иммунологического исследования у пациенток с персистирующей подмышечной лимфаденопатией отмечено снижение активности захвата и кислородозависимого киллинга корпускулярных антигенов моноцитами крови: фагоцитарное число — $54 \pm 4,3$ %, фагоцитарный индекс — $2,1 \pm 0,8$, стимулированный НСТ-тест — $34,8 \pm 7,3$ %.

Персистирующая подмышечная лимфаденопатия протекала с изменениями показателей клеточного иммунитета. Снижение концентрации CD 4+-лимфоцитов до $38 \pm 7,4$ % сопровождалось увеличением содержания CD 8+-лимфоцитов до $34,1 \pm 6,9$ %. Дисбаланс в концентрациях отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов вызывал падение иммунорегуляторного индекса до $0,98 \pm 0,12$. Выявляли регресс функциональной активности Т-клеток воспаления по синтезу цитокинов, индекс торможения миграции с фитогемагглютинином — $21,3 \pm 4,2$ % (табл. 1).

Таким образом, первичное снижение концентрации и нарушение функциональной активности CD 4+-лимфоцитов уменьшало их хемоаттрактивное и активирующее воздействие на антигенпрезентирующие клетки и нарушало механизмы противовирусной клеточной защиты.

При ультразвуковом исследовании подмышечных лимфатических узлов во всех случаях были выявлены признаки реактивной гиперплазии лим-

фатических узлов: овоидная форма, увеличенные размеры ($1,8 \pm 0,6$ см), признаки гиперваскуляризации ткани лимфатических узлов и активного кровотока в сосудистой ножке. Архитектоника пораженных лимфатических желез была различна, что отражало стадии течения пролиферативного процесса: на начальном этапе лимфоидная ткань имела однородную гипэхогенную структуру (7 случаев). По мере прогрессирования патологии и усиления пролиферативного процесса в ткани лимфоузлов развивалась компрессия интранодулярных лимфатических синусов и ретенция лимфы в маргинальном синусе. Расширение полостной системы краевого синуса отображалось в виде неоднородности структуры лимфоузлов. Отмечалось наличие гипэхогенного ободка и относительно гиперэхогенной центральной части (2 случая), что сопровождалось появлением симптома латерального усиления (рис. 1).

Хирургическое лечение персистирующих подмышечных лимфаденопатий на фоне беременности проводили согласно принятой в Санкт-Петербургском центре по лечению хирургических инфекций доктрине двухэтапного лечения гнойно-воспалительных патологий. Лечебные и диагностические мероприятия согласовывали с акушером-гинекологом, иммунологом, эндокринологом и терапевтом.

Первый этап продолжался от момента поступления пациенток до купирования острого воспаления в тканях подмышечной области. Оперативное вмешательство, вскрытие и хирургическую санацию гнойного очага проводили под общей анестезией в срочном порядке. При операции выполняли экономную некрэктомию, удаляя лишь явно девитализированные ткани. Иссеченные участки исследовали с использованием гистологичес-

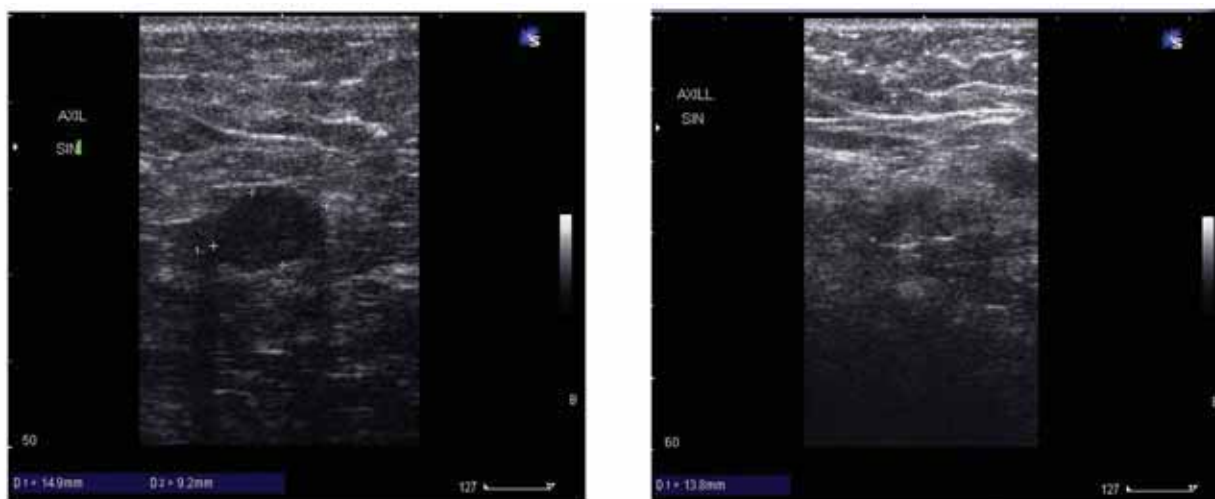


Рис. 1. Внешний вид ультразвукографического симптома «латерального усиления» при персистирующей подмышечной лимфаденопатии

Таблица 1

Иммунологические показатели больных персистирующей подмышечной лимфаденопатией после завершения лактации

Показатель	Значение у больных лимфаденопатией (M ± m)	Референтное значение
Фагоцитарное число	54 ± 4,3 %	60–90 %
Фагоцитарный индекс	2,1 ± 0,8	4–9
Стимулированный НСТ	34,8 ± 7,3 %	40–80 %
Концентрация CD 4+-лимфоцитов	38 ± 7,4 %	43–48 %
Концентрация CD 8+-лимфоцитов	34,1 ± 6,9 %	21–26 %
Иммунорегуляторный индекс	0,98 ± 0,12	1,9 ± 0,2
Индекс торможения миграции с фитогемагглютинином	21,3 ± 4,2 %	30–75 %

кой методики, полимеразной цепной реакции. Эвакуированный гной изучали бактериологическим методом. В послеоперационном периоде производили местное лечение гнойной раны подмышечной области с применением ионного раствора серебра (концентрация 50 мг/л) и методики вальнеосорбции препаратом «Полифепан». Для антибиотикотерапии использовали полусинтетические пенициллины и цефалоспорины первого поколения. Основным и наиболее патогенетически обоснованным являлся лимфотропный путь введения антибиотиков.

После купирования острого воспаления приступали ко второму этапу хирургического лечения персистирующей подмышечной лимфаденопатии, который включал в себя реконструктивно-восстановительную операцию (эпифасциальную аксиллярную лимфодиссекцию), противовирусную химиотерапию, иммунокорректирующее лечение. Перечень мероприятий второго этапа у беременных был значительно сокращен: в период беременности не применяли противовирусные препараты, медикаментозную иммунокоррекцию и реконструктивно-восстановительные оперативные вмешательства (эпифасциальная аксиллярная лимфодиссекция). Отказ от описанных лечебных мероприятий, которые продемонстрировали свою высокую эффективность у других категорий больных лимфаденопатией, было обусловлено их тератогенным воздействием на плод и ухудшением течения беременности.

Мероприятия второго этапа хирургического лечения проводили после родов и окончания лактации. В этиотропной терапии использовали синтетический противовирусный химиопрепарат — фамцикловир (250 мг — 3 раза в день. Курс лечения 7–10 дней), обладающий высокой активностью по отношению к вирусам герпеса 4, 5, 6 типов. Задачей противовирусной терапии являлась частичная эрадикация лимфотропных возбудителей и переход патологии в латентную фазу. Проводили целенаправленную

иммунокоррекцию в зависимости от типа выявленного иммунологического дефекта: при снижении активности макрофагально-моноцитарного звена иммунитета использовали препараты, активизирующие функцию антигенпрезентирующих клеток (имуномакс, изоприназин, глутоксим, полиоксидоний). При изолированном дефекте Т-клеточного звена иммунитета применяли препараты гормонов тимуса (тималин, тактивин). В случае снижения активности гуморального звена иммунитета использовали миелопид. Сопутствующий лимфаденопатии аутоиммунный тиреоидит значительно ограничивал возможности иммунотерапии и требовал использования только препаратов этиотропного ряда и средств экстероиммунотерапии (препараты витаминов А, Е) (табл. 2). В качестве немедикаментозных методов коррекции состояния иммунитета применяли внутрисосудистое лазерное облучение крови и малообъемную гемоперфузию.

Эпифасциальная аксиллярная лимфодиссекция была выполнена 3 больным подмышечной лимфаденопатией после завершения грудного вскармливания. Показаниями к реконструктивно-восстановительному оперативному вмешательству послужили: наличие множественных разрезов в подмышечной области, рубцовая деформация тканей аксиллярной области, наличие инфильтрата подкрыльцовой области, который не рассасывался в течение двух и более месяцев.

Операцию выполняли по методике, разработанной в Санкт-Петербургском центре по лечению хирургических инфекций. Вмешательство проводили под общим обезболиванием. Оперативный доступ осуществляли в косо-продольном направлении, учитывали характер и направление естественных складок кожи подкрыльцовой области. Рубцово-измененные участки волосистой части кожи иссекали в пределах видимо здоровых тканей.

Производили тщательное выделение и удаление поверхностных лимфатических узлов с афферентными и эфферентными лимфатическими сосудами

в слое подкожно-жировой клетчатки. Конгломерат измененных тканей иссекался до собственной фасции. Гемостаз выполняли термокаутерами и, в труднодоступных участках, гемостатическими рассасывающимися материалами. Было установлено, что оставление лигатур в ране способствует образованию инфильтратов, а в ряде случаев вызывает образование длительно незаживающих свищей.

Рану ушивали наглухо швами по Донати с кожной пластикой перемещенными лоскутами. Обязательным условием были ликвидация остаточной полости и активное дренирование раны перфорированным полихлорвиниловым трубчатым дренажем.

Длительность послеоперационного периода составляла в среднем 6–8 суток. Дренаж удаляли на 3–4 сутки, после уменьшения или полного исчезновения отделяемого по дренажу. Хирургические швы снимали на 7–8 сутки. Уже на 3 сутки послеоперационного периода использовали элементы ранней реабилитационной тактики в условиях стационара.

В результате проведенного хирургического лечения во всех девяти случаях мы добились купирования воспалительного процесса в тканях подмышечной области и избежали рецидивов патологии. После выполнения эпифасциальной аксиллярной лимфодиссекции послеоперационные раны зажили по типу первичного натяжения. Сформировавшиеся рубцы не ограничивали подвижности конечностей в плечевых суставах (рис. 2).

При контроле наличия вирусов в слюне больных лимфаденопатией выявили исчезновение всех представителей семейства герпесвирусов после проведенной этиотропной терапии. Отмечалась регрессия ультразвуковых признаков реактивной гиперплазии подкрыльцовых лимфоузлов (уменьшение размера, нормализация структуры и кровотока). Кроме того, селективное использование

компонентов двухэтапной доктрины позволило избежать негативного воздействия на плод и течение беременности.

Таким образом, беременность является одним из триггерных механизмов, которые вызывают развитие вторичных иммунодефицитов и активизацию лимфотропной инфекции. В этиологии персистирующей подмышечной лимфаденопатии, возникшей во время беременности, ведущую роль играют представители семейства герпесвирусов, которые активизируются на фоне снижения активности иммунной системы [1, 4]. Персистируя в клетках, ответственных за трехклеточную кооперацию, герпесвирусы нарушают работу Т-, В-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток, замыкая, таким образом, «патологический круг» [4, 5, 7]. Лечение персистирующей подмышечной лимфаденопатии проводят в два этапа. Беременность и грудное вскармливание значительно ограничивают использование мероприятий второго этапа хирургического лечения патологии, которые откладыва-



Рис. 2. Внешний вид послеоперационного рубца подмышечной области после эпифасциальной аксиллярной лимфодиссекции

Таблица 2

Использование этиотропных и иммунокорректирующих препаратов при беременности и после окончания лактации

Препарат	Беременность	После лактации
Полусинтетические пенициллины	+	+
Цефалоспорины II поколения	+	+
Фамциклоvir	–	+
Тималин, тактивин	–	+
Иммуномакс	–	+
Изоприназин	–	+
Глутоксим	–	+
Полиоксидоний	–	+
Миселопид	–	+
Препараты витаминов А, Е	–	+

ются до окончания периода лактации. Комплексное обследование и поэтапное лечение больных персистирующей подмышечной лимфаденопатией, возникающей на фоне беременности, позволяет надежно ликвидировать клинические, лабораторные и ультразвуковые проявления патологии, добившись перехода инфекции в латентную форму.

Литература

1. *Гуляева Н. И.* Морфо-функциональные особенности лимфоидной ткани регионарных лимфатических узлов и селезенки у беременных крыс в норме и при антигенном воздействии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 1988. — 26 с.
2. Особенности течения и лечения простого герпеса, ассоциированного с хроническим тиреоидитом / Щеголева В. И., Халдин А. А., Малиновская В. В. [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2003. — № 6. — С. 26–28.
3. *Щеголева В. В.* Особенности клиники, патогенеза и подходов к терапии простого герпеса, ассоциированного с патологией щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск., 2005. — 26 с.
4. Concurrent herpes simplex viral lymphadenitis & mantle cell lymphoma: a case report & review of the literature / Monika E. Pilichowska, Jason H. Smouse, David M. [et al.] // *Modern Pathology Laboratory Medicine*. — 2005. — Vol. 130. — P. 556–539.
5. Productive infection of CD4+ and CD8+ mature human T cell populations and clones by human herpesvirus 6. Transcriptional down-regulation of CD3 / Lusso P., Malnati M., De Maria A. [et al.] // *J. Immunol.* — 1991. — Vol. 147. — P. 685–691.
6. Protection against Genital Herpes Infection in Mice Immunized under Different Hormonal Conditions
Correlates with Induction of Vagina-Associated Lymphoid Tissue / Amy E. Gillgrass, Vera A. Tang, Kate M. Towarnicki [et al.] // *Virology*. — 2005. — Vol. 79. — P. 3117–3126.
7. Severe infectious mononucleosis-like syndrome and primary human herpesvirus 6 infection in an adult / Koichi Akashi, Yoshito Eizuru, Yoshiaki Sumiyoshi [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. — 1993. — Vol. 329. — P. 168–171.

Статья представлена А. М. Савичевой
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

PERSISTING AXILLARY LYMPHADENOPATHY AND PREGNANCY

Konychev A. V., Rutenburg D. G., Konycheva E. A.,
Bogdanova T. I., Kokorin K. V., Ivanenko A. B.,
Kokorev O. V., Shapovalov P. U.

■ **Summary:** Great increasing number of patients with persisting axillary lymphadenopathy has been observed lately. The origin of lymphadenopathy during the pregnancy might be connected with a state of physiological immunodeficiency caused by predominance of the progesterone synthesis. The combination of the purulent-informatory pathology axillary lymph nodes and the pregnancy complicates the diagnostics and surgical treatment of the pathology.

The composite diagnostics and two stage treatment makes it possible to achieve steady clinical laboratory ultrasound remission of the lymphadenopathy, avoiding negative influence on the health of the fetus during pregnancy.

■ **Key words:** lymphadenopathy; pregnancy; herpes virus