

# РЕКОНСТРУКЦИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ПОСЛЕ МАСТЭКТОМИИ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

Карпов И.А.<sup>1</sup>, Симбирцев А.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра пластической хирургии и косметологии УГМАДО (Уральская Государственная Медицинская Академия Дополнительного Образования), НИИ иммунологии ЧелГМА, г. Челябинск

<sup>2</sup> ГНЦ РФ НИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА, Санкт-Петербург

**Резюме.** Изучен иммунный статус у 111 больных со злокачественными новообразованиями молочных желез после выполнения реконструктивных операций. В послеоперационном периоде выявлялись клинические и лабораторные признаки вторичной иммунологической недостаточности. Иммунный статус обследованных больных характеризовался выраженной абсолютной и относительной лимфоцитопенией с достоверным снижением количества CD3<sup>+</sup> клеток. Выраженный нейтрофилез сопровождался увеличением спонтанной НСТ-редуцирующей активности. Для иммунотропной терапии были использованы рекомбинантный ИЛ-1 – беталейкин и новый синтетический дипептид «Бестим». При изучении клинико-иммунологической эффективности препаратов установлено, что у пациентов, получавших иммунотропную терапию, общее количество осложнений (13,33% и 17,64%) было достоверно ниже, чем у больных группы сравнения (48,43%). Статистически значимой являлась разница в количестве гнойно-воспалительных осложнений. Выявлена тенденция к увеличению приживления лоскутов и трансплантатов после курса иммунотропной терапии. Использование беталейкина и бестима в комплексном лечении приводило к достоверному снижению сроков пребывания больных в стационаре и длительности антибактериальной терапии. Препараты обладали иммуностимулирующим эффектом: больные, получавшие иммунотропную терапию имели более высокие значения абсолютного и относительного содержания в крови лимфоцитов и содержания CD3<sup>+</sup> лимфоцитов при сопоставлении с группой сравнения, где выявлено достоверное снижение этих ключевых показателей. После курса лечения иммунотропными препаратами отмечено изменение уровней ряда цитокинов, при лечении бестимом наблюдалось возрастание уровней ИЛ-2 и снижение уровней ИЛ-4 в сопоставлении с аналогичными показателями у больных в группе сравнения. Таким образом, беталейкин и бестим обладают клинической и иммунологической эффективностью при лечении больных злокачественными опухолями молочных желез после проведения реконструктивных операций.

*Ключевые слова:* беталейкин, бестим, реконструктивные операции.

*Karpov I.A., Simbirtsev A.S.*

## MAMMARY RECONSTRUCTIVE SURGERY FOLLOWING MASTECTOMY: EFFICIENCY AND PROSPECTIVES FOR IMMUNOTROPIC THERAPY

**Abstract.** Immune status has been studied in 111 patients with breast malignancies following reconstructive surgery. Clinical and laboratory features of secondary immune insufficiency were determined during post-surgical period. The immune status of the studied patients was characterized by the marked absolute and relative lymphocytopenia associated with significantly decreased number of CD3<sup>+</sup> and HLA-DR<sup>+</sup> cells.

Pronounced neutrophilia was accompanied by increased spontaneous NBT-reducing activity. Recombinant IL-1 (Betaleukin®) and a new synthetic dipeptide «Bestim» were used for immunotropic therapy. While studying clinical and immunological efficiency of the drugs, it was established that the patients receiving immunotherapy had significantly lower complication rates (resp., 13.33%

### *Адрес для переписки:*

*Карпов Игорь Александрович*  
454098, г. Челябинск, ул. Воровского, 15В,  
ООО «Пластэс».  
Тел.: (351) 263-33-38, 232-66-70.  
E-mail: [plaste@chel.surnet.ru](mailto:plaste@chel.surnet.ru)

and 17.64%) than the patients in comparison group (48.43%). A difference for the rates of purulent inflammatory complications was statistically significant. A trend to better survival of grafts and transplants was noted following the course of immunotherapy. Application of Betaleukin and «Bestim» in combined treatment protocols resulted into a significant reduction of hospital staying and decreased duration of antibacterial therapy. These drugs showed a pronounced immunostimulating effect: absolute and relative lymphocyte contents were increased, the number of CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> lymphocytes was maintained within the normal range, whereas a significant decrease of these key values was observed in the comparison group. Following a course of immunotherapeutic drugs, normal levels of certain cytokines were noted, some imbalance of cytokine values being observed in the comparison group. After treatment with «Bestim», increased IL-2 and decreased IL-4 levels were revealed. Hence, Betaleukin and «Bestim» display clinical and immunologic efficiency in management of the patients with malignant breast tumors following reconstructive surgery. (*Med. Immunol.*, vol. 10, N 4-5, pp 449-454)

## Введение

Важнейшей медико-социальной проблемой является лечение пациенток, страдающих злокачественными новообразованиями молочных желез. Опухоли данной области — самое распространенное злокачественное новообразование у женщин. Важным компонентом терапии больных с данной патологией является радикальное хирургическое лечение, в результате которого растет и число инвалидизированных. Лимфатический отек конечности, плечевые плексопатии, вертеброгенные нарушения, а также грубые послеоперационные деформации грудной клетки являются неизбежными спутниками комплексного лечения рака молочной железы. Более 10% больных составляют молодые женщины, для которых удаление молочной железы — серьезная психоэмоциональная травма [10]. Учитывая рост заболеваемости и смертности от данной патологии, повреждающее действие комплексного лечения, общество выдвигает перед медициной новое требование — не только сохранить жизнь, но и не нарушить ее качество. Только успешная хирургическая пластика груди устраняет проявления постмастэктомического синдрома — основного инвалидизирующего фактора [3, 4, 10, 12].

Значительные успехи микрохирургии, послужившие фундаментом революционных преобразований во всех областях медицины, нашли применение и в реконструктивно-пластической хирургии молочных желез. Использование прецизионной техники позволяет для восстановления молочной железы успешно использовать свободный ТРАМ-лоскут (васкуляризированный лоскут на основе прямой мышцы живота), который является «золотым стандартом» восстановления груди [3, 6, 13]. Однако переход к сложным методам ТРАМ-пластики увеличивает и риск послеоперационных осложнений, среди которых доминируют воспалительные. Очевидно, что в основе их развития лежат нарушения гомеостатических процессов. Особую роль среди них занимают дисфункции иммунной системы. Нарушение функций клеток иммунной системы слу-

жит одной из причин замедления и извращения воспалительно-репаративной реакции в поврежденной ткани. Влияние цитостатической противоопухолевой терапии только увеличивает риск гнойно-септических осложнений и, как следствие, неудачного лечения в целом. Ингибирующее влияние операционной травмы на защитные реакции проанализировано при многих патологических процессах, однако состояние иммунной системы у больных после восстановления груди остается неизученным и требует дальнейшего проведения научных исследований.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению цитокиновой регуляции иммунной системы в норме и патологии. Среди цитокинов особое место занимает IL-1, являющийся одним из основных эндогенных медиаторов защитных реакций организма. Иммуностимулирующее действие IL-1 осуществляется на местном и системном уровнях, затрагивает различные стороны защитных реакций организма. IL-1 активирует нейроэндокринную систему, стимулирует костномозговое кроветворение, усиливает репаративные процессы [8, 9, 11]. IL-1 $\beta$  (беталеукин) успешно применяется при различных заболеваниях, сопровождающихся развитием иммунодефицитного состояния.

Большинство клинических и экспериментальных исследований последних лет доказывают, что при травмах либо в послеоперационном периоде преимущественно страдает Т-клеточное звено иммунитета. Следовательно, особую роль играет поиск, разработка и внедрение в практику новых, преимущественно синтетических пептидных иммуномодуляторов, а также оценка их клинико-иммунологической эффективности. Новый синтетический дипептид  $\gamma$ -Glu-L-Trp — «Бестим», синтезированный в ГНЦ НИИ особо чистых биопрепаратов Санкт-Петербурга, успешно поддержал клинические испытания и получил разрешение МЗ РФ для применения и промышленного выпуска. Первые результаты лечения больных с иммунодефицитами обнадеживают [1].

Целью настоящего исследования является изучение особенностей послеоперационного пери-

ода и иммунного статуса больных, после хирургической реконструкции молочных желез, оценка роли выявленных нарушений в патогенезе послеоперационных осложнений и сравнительный анализ клинико-иммунологической эффективности различных иммуностропных препаратов.

## Материалы и методы

На базе кафедры пластической хирургии и косметологии УГМАДО, НИИ иммунологии ЧелГМА, в период с 2001 по 2007 гг. проведено краткосрочное, проспективное, рандомизированное исследование, направленное на изучение особенностей послеоперационного периода после восстановительного хирургического лечения.

Клинический материал, послуживший основой настоящей работы, включает наблюдения над 111 женщинами со злокачественными новообразованиями молочных желез. Среди обследованных 18,34% составили больные с IIIa и IIIb стадиями, 81,66% с I и II стадиями заболевания. Средний возраст больных составил  $42,97 \pm 0,75$  года, следовательно, большинство из них находилось в периоде физического и социального расцвета. Всем им в процессе радикального хирургического лечения были выполнены одномоментные реконструкции молочных желез. При выборе методики предпочитали восстановление груди собственными тканями. Преимущество отдавалось ТРАМ-лоскуту, являющемуся на сегодняшний день «золотым» стандартом восстановления молочной железы (92 случая). У 19 женщин был использован ТДЛ (торакодорзальный лоскут на основе широчайшей мышцы спины) в сочетании с установкой силиконового имплантата. При планировании исследования пациенты были разделены на несколько групп. Первую составили 17 больных, которым дополнительно к базовой терапии назначали беталейкин. 30 пациенток второй группы получали бестим; больные, получавшие только традиционную терапию, составили группу сравнения (64 человека). В контрольную группу вошли 50 условно здоровых женщин такого же возраста ( $40,16 \pm 1,02$  года).

Иммунологическое обследование выполнялось в лабораториях НИИ иммунологии ЧелГМА дважды: на 2-3 и 15-16 сутки послеоперационного периода. При иммунологическом обследовании в периферической крови определяли общее количество лейкоцитов, лейкоцитарную формулу. Содержание субпопуляций лимфоцитов оценивали по методике иммунофенотипирования в модификации Сибиряк С.В. с соавт., 1997 [5]. Для изучения функциональной активности нейтрофилов и моноцитов определяли кислородзависимый метаболизм с помощью спонтанного и индуцированного НСТ-теста. Уровни цитокинов (IL-1 $\alpha$ ,

IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IFN $\gamma$ , IL-10) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем, произведенных ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) по методикам, описанным Кетлинским С.А., Калининной Н.М., 1998 [7].

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики и выражали в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). О достоверности различий показателей между группами судили по критериям Манна-Уитни, Вальда-Вольфовица и Краскела-Уоллиса. При оценке различий показателей, характеризующих качество лечения, использовался точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Переход к сложным методикам ТРАМ-пластики подразумевает увеличение риска послеоперационных осложнений, а также готовность в любой момент в случае сосудистого блока выполнить ревизию микрососудистых анастомозов. У 44 (39,63%) пациенток нами наблюдались различные послеоперационные осложнения. Наиболее типичными в послеоперационном периоде являются гнойно-воспалительные осложнения, которые в нашей работе встречались в 17 (15,31%) случаях. У 17 пациенток (15,31%) выявлялись очаги липосклероза и липонекроза лоскута, что требовало в дальнейшем проведения коррекции. Несостоятельность передней брюшной стенки была отмечена в 7 случаях (6,30%), что несколько ниже средней частоты (около 10%) несостоятельности апоневроза, приводимой рядом авторов в отдаленные сроки [12, 13]. При реконструкции молочных желез ТДЛ в сочетании с установкой протезов каких-либо осложнений, связанных с использованием изделий из силикона, нами не зафиксировано.

При комплексном иммунологическом обследовании на 2-3 сутки после операции были выявлены изменения показателей иммунного статуса, которые характеризовались абсолютной и относительной лимфоцитопенией, снижением числа CD3<sup>+</sup> клеток (%), увеличением спонтанной НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов (см. табл. 1).

Для проведения сравнительного клинико-иммунологического анализа эффективности различных иммуностропных препаратов нами были выбраны препараты «Беталейкин», являющийся рекомбинантным IL-1 $\beta$  человека, и новый синтетический дипептид «Бестим».

Для оценки клинико-иммунологической эффективности беталейкина и бестима данные препараты были введены в состав комплексной тера-

ТАБЛИЦА 1. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГРУДИ НА 2-3 СУТКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Показатели	Группы обследованных			
	Лечение беталейкином n = 17	Лечение бестимом n = 30	Группа сравнения n = 47	Здоровые доноры n = 50
Лимфоциты, %	19,56±2,32 (p = 0,02)	17,68±1,0 (p = 0,004)	20,67±1,04 (p = 0,04)	25,82±1,52
Лимфоциты, x 10 <sup>9</sup> /л	1,16±0,21 (p = 0,005)	1,12±0,51 (p = 0,004)	1,27±0,7	1,44±0,07
CD3 <sup>+</sup> , %	35,5±2,56	31,78±2,48 (p = 0,03)	31,92±2,60 (p = 0,02)	41,00±2,69
Нейтрофилы, %	68,93±3,26 (p = 0,01)	70,53±1,16 (p = 0,001)	68,11±1,41 (p = 0,04)	64,42±1,14
Сп. НСТ-тест нейт. акт., %	30,57±3,59	36,41±3,37 (p = 0,005)	36,82±4,52 (p = 0,004)	27,36±1,7

**Примечание.** p – достоверность различий с показателями здоровых доноров; средние показатели в группах больных, пролеченных беталейкином, бестимом, и в группе сравнения достоверно не различались между собой.

пии, проводимой в послеоперационном периоде. Больные после выполнения реконструктивных операций по поводу злокачественных опухолей молочных желез были разделены на три группы. 64 пациентки группы сравнения получали стандартное лечение, включающее инфузионную терапию, назначение антибиотиков широкого спектра действия, коррекцию метаболических и гемокоагуляционных нарушений, перевязки. При развитии гнойных осложнений проводилось активное хирургическое лечение, направленное на скорейшее очищение ран от нежизнеспособных тканей, создание условий для оттока раневого отделяемого и подавление жизнедеятельности раневой микрофлоры. Две другие группы составили 17 пациенток, которым дополнительно назначался курс лечения беталейкином, и 30 женщин, получавших бестим. Группы были одинаковы по возрасту, особенностям онкологического статуса и видам проведенных операций. У данных больных на 2-3 сутки после операций перед началом иммуномодулирующей терапии было выявлено отклонение параметров иммунного статуса по сравнению с группой относительно

здоровых доноров, однако отмечено отсутствие достоверной разницы в иммунологических показателях больных в трех указанных выше группах (см. табл. 1).

Беталейкин назначался в виде 5 ежедневных подкожных инъекций один раз в сутки в дозе 5-7 нг/кг массы тела. Бестим вводился внутримышечно также в течение 5 дней в дозе 0,1 мг. Курс лечения препаратами начинали с 2-3 суток послеоперационного периода. Каких-либо побочных реакций и осложнений у пациенток данных групп при назначении препаратов не выявлялось. Оценку эффективности влияния препаратов оценивали на госпитальном этапе (динамика основных показателей приведена в таблице 2).

Оценивая эффективность иммуностропной терапии после реконструкции молочных желез, было установлено, что динамика иммунологических показателей у больных после проведения курса лечения и у больных группы сравнения отличаются. У пациенток группы сравнения на 15-16 сутки послеоперационного периода продолжалось снижение относительного и абсолютного числа лимфоцитов и содержания CD3<sup>+</sup>T-

ТАБЛИЦА 2. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГРУДИ НА 15-16 СУТКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

Показатели	Группы обследованных больных			
	Получали беталейкин n = 17	Получали бестим n = 30	Группа сравнения n = 47	Здоровые доноры n = 50
Лимфоциты, %	21,94±1,64	21,00±1,41	19,29±0,90 (p = 0,01)	25,82±1,52
Лимфоциты, x 10 <sup>9</sup> /л	1,09±0,12	1,14±0,09	0,98±0,06 (p = 0,02)	1,44±0,07
CD3 <sup>+</sup> , %	30,63±4,06	30,37±2,72	26,94±1,78 (p = 0,002)	41,00±2,69
CD4 <sup>+</sup> , %	23,09±2,29	24,77±2,19	22,23±1,64 (p = 0,01)	28,67±1,63
Нейтрофилы, %	68,28±3,12 (p = 0,02)	66,70±1,42	67,48±1,15	64,42±1,14
Сп. НСТ-тест, акт., %	21,18±4,51 (p <sub>2</sub> = 0,01)	38,14±3,19 (p = 0,008)	33,42±3,11	27,36±1,7

**Примечание.** p – достоверность различий с показателями здоровых доноров; p<sub>1</sub> – с показателями группы сравнения; p<sub>2</sub> – с показателями группы, получавших бестим.

ТАБЛИЦА 3. УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГРУДИ НА 15-16 СУТКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

Показатели	Группы обследованных больных			
	Получали беталейкин n = 17	Получали бестим n = 17	Группа сравнения n = 17	Здоровые доноры n = 15
IL-1 $\alpha$	595,96 $\pm$ 251,01	215,1 $\pm$ 87,05	371,79 $\pm$ 97,9	528,52 $\pm$ 150,13
IL-1 $\beta$	83,5 $\pm$ 51,82 (p <sub>1</sub> = 0,04)	101,3 $\pm$ 23,09	41,6 $\pm$ 13,61 (p = 0,02)	97,93 $\pm$ 15,05
IL-2	16,54 $\pm$ 9,16	11,03 $\pm$ 3,30 (p = 0,01)	6,92 $\pm$ 1,36 (p = 0,02)	4,93 $\pm$ 1,42
IL-4	1,29 $\pm$ 0,33 (p = 0,02)	0,92 $\pm$ 0,11 (p <sub>1</sub> = 0,03)	1,66 $\pm$ 0,32 (p = 0,004)	0,68 $\pm$ 0,04
IL-10	25,63 $\pm$ 19,58 (p <sub>1</sub> = 0,03)	11,73 $\pm$ 6,46	7,88 $\pm$ 4,39 (p = 0,03)	17,74 $\pm$ 6,33
IFN $\gamma$	56,28 $\pm$ 27,53	38,58 $\pm$ 11,49 (p = 0,01)	41,37 $\pm$ 21,1	163,68 $\pm$ 107,51

**Примечание.** p – достоверность различий с показателями здоровых доноров; p<sub>1</sub> – с показателями группы сравнения.

лимфоцитов. При этом в группах, получавших иммунотерапию обоими препаратами, отмечена тенденция к увеличению их количества, и показатели достоверно не отличались от таковых у здоровых доноров. Также и по показателям CD4<sup>+</sup> в обеих группах после иммунотерапии показатели достоверно не отличались от группы доноров. К сожалению этот показатель не был проанализирован на 2-3 сутки послеоперационного периода. Тем не менее это подтверждает общее направление нормализации иммунологических показателей у больных после терапии беталейкином и бестимом. Функциональная активность нейтрофилов на 15-16 сутки наблюдения отличалась от показателей здоровых доноров, причем, у пролеченных беталейкином больных этот показатель снижался, а у больных, пролеченных бестимом, напротив, значительно возрастал. Среди исследованных иммунологических показателей только этим и отличались больные, получавшие два разных по механизмам действия иммуномодулятора. Интерпретация этих разнонаправленных изменений, по-видимому, требует допол-

нительных экспериментов. Возможно, в случае бестима увеличение значения спонтанного НСТ-теста связано с изменениями продукции цитокинов, а именно роста уровней IL-2 с параллельным снижением уровня IL-4.

В целом при анализе показателей цитокинового статуса установлено, что назначение иммунотропной терапии вызывает изменения уровней целого ряда как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов (табл. 3).

Помимо динамики иммунологических показателей нас интересовала и клиническая эффективность данных препаратов. В качестве критериев кроме учета стандартных послеоперационных осложнений анализировались признаки, специфичные для больных данной группы и характеризующие конечный результат и качество проводимого лечения. В группе больных, получавших беталейкин, послеоперационные осложнения развились у 3 человек (17,64%). В группе пролеченных бестимом этот показатель составляет 13,34% (4 случая), что достоверно ниже (p = 0,03), чем в группе сравнения (48,43%).

ТАБЛИЦА 4. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И СТРУКТУРА ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГРУДИ

Показатели	Группы обследованных больных		
	Получали беталейкин n = 17	Получали бестим n = 30	Группа сравнения n = 64
Нагноение раны	2	1 (p = 0,01)	14
Кровотечения, тромбозы лоскутов	–	–	12
Вентральная грыжа	–	2	5
Полное приживление лоскута, %	14 (94,11%)	29 (96,66%)	55 (85,93%)
Общий койко-день	18,87 $\pm$ 1,33 (p <sub>1</sub> = 0,04)	15,93 $\pm$ 0,71 (p = 0,001)	20,84 $\pm$ 0,89
Длительность антибиотикотерапии	6,75 $\pm$ 0,27 (p = 0,009)	6,95 $\pm$ 0,32 (p = 0,003)	8,75 $\pm$ 0,38

**Примечание.** p – достоверность различий с показателями группой сравнения; p<sub>1</sub> – с показателями больных, получавших бестим.

При изучении структуры осложнений установлено, что доминировали гнойно-септические. В группе сравнения они наблюдались у 14 человек, это выше, чем в группе, получавших бестим ( $p = 0,01$ ), но статистически значимо не отличается от группы женщин, которым назначался беталейкин. Одним из ключевых моментов является итоговый результат восстановительного хирургического лечения. Полное приживление используемого пластического материала устраняет многие негативные последствия радикального лечения. Полное приживление лоскутов у больных группы сравнения составляет 85,93%, что значительно меньше аналогичных показателей основных групп (табл. 4).

У пациенток, получавших иммуотропное лечение, не было необходимости назначать длительные курсы антибактериальной терапии. В группах больных, пролеченных беталейкином и бестимом, продолжительность антибиотикотерапии достоверно короче, чем в группе сравнения. Самая короткая продолжительность лечения в стационаре была в группе больных, получавших бестим. Этот показатель был достоверно ниже аналогичного не только в группе сравнения, но и в группе пролеченных беталейкином.

Таким образом, результатом впервые проведенного исследования стали данные об особенностях развития вторичной иммунологической недостаточности у больных с опухолями молочных желез после восстановительного хирургического лечения. При выполнении реконструктивно-пластических операций у больных злокачественными новообразованиями коррекция изменений ряда ключевых показателей Т-звена иммунитета является особенно актуальной, т.к. все составляющие компоненты современного комплексного лечения онкологических заболеваний оказываются факторами, индуцирующими иммуносупрессию по клеточному типу [13, 14].

Результаты проведенных нами исследований показали, что беталейкин и бестим обладают клинической и иммунологической эффективностью и могут быть рекомендованы в составе комплексной терапии больных злокачественными новообразованиями молочных желез в раннем послеоперационном периоде после проведения реконструктивно-восстановительных операций.

## Список литературы

1. Абрамова Н.Н., Симбирцев А.С., Долгушин И.И. Влияние бестима и беталейкина на иммунный статус больных с вторичными иммунодефицитными состояниями при вакцинации

против вирусного гепатита В // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 4. — С. 29-35.

2. Базарный В.В., Селянина О.Н., Валамина И.Е. Иммуномодуляция репаративных процессов в коже // Конференция, посвященная 25-летию ЦНИЛ ЧелГМА: Материалы конф. — Челябинск, 2006. — С. 180-181.

3. Боровиков А.М. Восстановление груди после мастэктомии. — М.: «Губернская медицина», 2000. — 96 с.

4. Васильев С.А. Пластическая хирургия в онкологии. — Челябинск: Издательство «Челябинская государственная медицинская академия», 2002. — 261 с.

5. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врача. — СПб.: Гиппократ, 1998. — 156 с.

6. Миланов Н.О., Шилов Б.Л. Пластическая хирургия лучевых повреждений. — М.: «АИР-АРТ», 1996. — 78 с.

7. Сибиряк С.В., Юсупова Р.Ш., Курчатова Н.Н. Иммунофенотипирование лимфоцитов в клинической практике: Краткое метод. руководство. — Уфа, 1997. — 24 с.

8. Симбирцев А.С. Биология семейства ИЛ-1 человека // Иммунология. — 1998. — № 2. — С. 9-17.

9. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. — СПб.: Наука, 2000. — 231 с.

10. Шарова О.Н. Особенности психических расстройств у женщин после радикального лечения рака молочной железы и формирование при них механизмов психологической защиты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 2000. — 24 с.

11. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — 606 с.

12. Kroll S., Schusterman M., Reese G., Miller M.J., Robb G., Evans G. Abdominal wall strength, bulging, and hernia after TRAM flap breast reconstruction // *Plast. Reconstr. Surgery.* — 1995. — Vol. 96, N 3. — P. 616-619.

13. Noone R.B., Frazier T.G., Noone G.C., Blanchet N.P., Murphy J.B., Rose D. Recurrence of breast carcinoma following immediate reconstruction: a 13-year review // *Plast. Reconstr. Surgery.* — 1994. — Vol. 93, N 1. — P. 96-106.

14. Wichmann M.W., Ayala A., Chaudry I.H. Severe depression of host immune function following closed bone fracture, soft-tissue trauma and hemorrhagic shock // *Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 26, N 8. — P. 1372-1378.

поступила в редакцию 03.04.2008  
принята к печати 11.06.08