

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПОЗДНИХ ПЕРИПРОТЕЗНЫХ СЕРОМ ПОСЛЕ АУГМЕНТАЦИОННОЙ МАММОПЛАСТИКИ

Наумова Е.В.¹, Мельников Д.В.², Петручук В.А.², Прудникова Д.К.²

¹ Кафедра клинической лабораторной диагностики ФГБУЗ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Петручук Вера Алексеевна, +7 (926) 465-83-73, E-mail: petruchukvera@yandex.ru

Резюме

После выполненной операции аугментационной маммопластики в 1-2% случаев через 6 месяцев имеют место быть поздние перипротезные серомы. *Цель исследования.* Изучить иммунофенотипические характеристики клеточного материала различных перипротезных поздних сером молочных желез методом проточной цитометрии. Оценить клинические варианты перипротезных поздних сером молочных желез в зависимости от иммунофенотипических характеристик клеточного субстрата и определить тактику ведения пациенток в зависимости от клеточного состава перипротезных поздних сером молочных желез. *Материалы и методы.* В исследовании приняли участие 25 пациентов в возрасте 28-61 года, возрастная медиана 37,5 лет. Все пациентки обращались с жалобами на дискомфорт в области молочной железы, отек и увеличение молочной железы в размерах после ранее перенесенной операции по увеличению молочных желез силиконовыми имплантатами. Всего было проанализировано 33 образца клеточного пунктата перипротезной области от 25 пациентов, из которых после первичной аугментационной маммопластики - 20 пациенток, после резэндопротезирования молочных желез - 5 пациенток. Всем пациентам выполнялось взятие клеточного материала перипротезной серомы (N=33) и последующий иммунофенотипический анализ методом проточной цитометрии. Проведена сравнительная характеристика клеточного состава данных пунктатов. *Результаты.* В 14 образцах (42,42%) преобладали нейтрофильные гранулоциты (CD45+CD16+CD15+SSChigh) в количестве от 60,9% до 96,4% от всех исследованных клеток, что свидетельствует о наличии бактериального воспаления. В 8 образцах (24,24%) преобладали клеточные элементы макрофагально-моноцитарной системы (CD45+CD16-CD15- CD64+CD4+ SSC med) в количестве от 41,7% до 63,9% от всех исследованных клеток, что следует рассматривать как “износ импланта” или пропотевание силикона в перипротезную область. В 11 образцах (33,33%) преобладали

клеточные элементы гейта CD45high - лимфоциты от 42,5% до 72, 4% от всех исследованных клеток, в одних случаях это следует рассматривать как нормальный клеточный состав перипротезного пунктата или воспалительную реакцию, в других - как лимфопролиферативное состояние. У 2 из 25 пациентов были выявлены клетки с aberrantным фенотипом; при этом в 8 случаях количество клеток с фенотипом (CD30+CD3-CD71+/-CD15+/-CD7-CD45+/-SSChigh) было менее 1,9% (от 0,01% до 1,9%). *Выводы.* Иммунофенотипирование клеточного пунктата поздних перипротезных сером после эндопротезирования молочных желез позволяет выявить клетки с aberrantным иммунофенотипом, соответствующими лимфопролиферативному заболеванию. Исследование позволяет выявить патологический клеточный субстрат с иммунофенотипом CD30+/-CD3-CD71+/-CD15+/-CD7-CD45+/-SSChigh, соответствующим имплант-ассоциированной анапластической крупноклеточной лимфоме (ИАККЛ). Проточная цитометрия позволяет выявить клетки различных видов (макрофагально-моноцитарной системы, гранулоцитарного ряда, лимфоцитов и субпопуляционный состав лимфоцитов), что может позволить прогнозировать дальнейшее состояние пациентов, выявить возможные риски капсулярной контрактуры, предположить наличие инфекционных осложнений, а также оценить необходимость резэндопротезирования молочных желез.

В настоящей статье представлены промежуточные результаты исследования.

Ключевые слова: проточная цитометрия, поздняя перипротезная серома, аугментационная маммопластика, иммунофенотипический анализ

**PROSPECTS FOR THE APPLICATION OF FLOW CYTOMETRY IN THE
DIAGNOSTICS OF LATE PERIPROSTHETIC SEROMAS AFTER AUGMENTATION
MAMMOPLASTY**

Naumova E.V.¹, Mel'nikov D.V.², Petruchuk V.A.², Prudnikova D.K.²

¹Department of clinical laboratory diagnostics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Corresponding author: *Petruchuk Vera Alekseevna*, +7 (926) 465-83-73, E-mail: petruchukvera@yandex.ru

Abstract

Late periprosthetic seromas occur in 1-2% of cases about 6 months after augmentation mammoplasty surgery. *Purpose of the study.* To study the immunophenotypic characteristics of the cellular material of various late periprosthetic seromas of the breast by flow cytometry. To evaluate clinical variants of late periprosthetic seromas of the breast depending on the immunophenotypic characteristics of the cellular substrate and to determine the tactics of patient management depending on the cellular composition of late periprosthetic seromas of the breast. *Materials and methods.* The study involved 25 patients aged 28 to 61 years, median age was 37.5 years. All patients complained of breast discomfort, swelling, and breast enlargement after previous breast augmentation surgery with silicone implants. A total of 33 samples of periprosthetic cellular aspirates from 25 patients were analyzed, including 20 patients after primary augmentation mammoplasty, and 5 patients after breast implant replacement. All patients underwent cellular material sampling of periprosthetic seroma (N=33) and subsequent immunophenotypic analysis by flow cytometry. A comparative characterization of the cellular composition of these samples was carried out. This article presents immunophenotypic characteristics of the cellular composition of late periprosthetic seromas of the breast obtained by flow cytometry, as well as a description of two clinical cases. *Results.* In 14 samples (42.42%), neutrophil granulocytes (CD45+CD16+CD15+SSChigh) predominated in the amount from 60.9% to 96.4% of all studied cells, which indicates the presence of bacterial inflammation. In 8 samples (24.24%), cellular elements of the macrophage-monocyte system (CD45+CD16-CD15- CD64+CD4+ SSC med) predominated in the amount from 41.7% to 63.9% of all studied cells, which should be considered as “implant wear” or silicone leakage into the periprosthetic area. In 11 samples (33.33%), cellular elements of the CD45high gate – lymphocytes predominated from 42.5% to 72.4% of all studied cells; in some cases this should be considered as a normal cellular composition of the periprosthetic fluid or an inflammatory reaction, in other cases – as a lymphoproliferative condition. In 2 of 25 patients, cells with an aberrant phenotype were

identified: in one case, 20.1% of cells with the CD45^{low}CD3-CD4⁺/-CD8-CD5⁺CD2⁻/+CD19-CD64-CD71-CD7⁺/- immunophenotype; in the other case, 24.6% of cells with the CD30⁺CD3-CD71⁺/-CD15⁺/-CD7-CD45⁺/-SSC^{high} immunophenotype. *Conclusions.* Immunophenotyping of cellular samples of late periprosthetic seromas after implant-based breast augmentation allows us to identify cells with an aberrant immunophenotype corresponding to a lymphoproliferative disease. The study allows the detection of a pathological cellular substrate with the CD30⁺/-CD3-CD71⁺/-CD15⁺/-CD7-CD45⁺/-SSC^{high} immunophenotype, corresponding to a breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL). In addition, flow cytometry helps identify cells of various types (macrophage-monocytic system, granulocytic series, lymphocytes and their subpopulation composition), which enables to predict the patient's further condition, identify possible risks of capsular contracture, suggest the presence of infectious complications, and also assess the need for breast implant replacement.

This article presents the interim results of the study.

Keywords: flow cytometry, late periprosthetic seroma, augmentation mammoplasty, immunophenotypic analysis

Введение

По данным мировой статистики за 2021 год аугментационная маммопластика с использованием имплантатов является второй по частоте выполнения всех проведенных пластических операций в мире и операцией, наиболее часто выполняемой женщинам: 1 658 673 процедур [1, 2]. В США данная операция занимает второе место по частоте выполнения после липосакции: 19,0% и 19,1% соответственно [1]. Проведение данной операции может сопровождаться общехирургическими или специфическими осложнениями, связанными с имплантом, как инородным телом и его взаимодействием с организмом: смещение имплантата, дабл-бабл, риплинг, капсулярная контрактура, серома, гематома и другое.[3]. Серомы после аугментационной маммопластики принято считать поздними, если они возникают не ранее, чем через 6 месяцев после оперативного вмешательства [4, 5, 6]. По данным литературы частота возникновения таких сером составляет 1-2% [7]. С 1997 году после первого описания имплант ассоциированной крупноклеточной лимфомы, наиболее частым проявлением которой является внезапное скопление жидкости вокруг имплантата груди [8, 9, 10]. По последним данным серомы необходимо рассматривать, как возможное основное клиническое проявление ИАККЛ [11, 12]. Несмотря на незначительную частоту заболеваемости ИАККЛ [13, 14], все поздние перипротезные серомы требуют внимания и изучения [15, 16]. ИАККЛ активно обсуждается в обществе, и обеспокоенные пациенты, столкнувшись с перипротезным выпотом, стремятся к исключению данного заболевания и

анализу причин возникновения выпота. В связи с этим возникает актуальная проблема определения и изучения клеточного состава всех поздних перипротезных сером, так как это может не только ИАККЛ, но и может быть неспецифическая реакция организма на разного рода воздействия или, например, разрыв. Рекомендовать всем пациентам при появлении поздней перипротезной серомы замену импланта, удаление части капсулы или удаление en-block не всегда обосновано, пока не оценен характер перипротезного выпота. Важно определить клеточный состав перипротезной серомы амбулаторно или в режиме консультации до операции, а не интраоперационно, чтобы пациент также оценивал ситуацию и принимал решение об объеме оперативного вмешательства. Исследование пунктата методом цитологии позволяет определять выпот, не только соответствующий ИАККЛ, но еще три типа реактивного выпота: 1) острый инфильтрат с выраженным нейтрофильным компонентом; 2) смешанный инфильтрат, характеризующийся переменным количеством нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов; 3) хронический инфильтрат, состоящий преимущественно из Т-лимфоцитов или макрофагов только со спорадическими гранулоцитами [16]. Все это в свою очередь определяет дальнейшую тактику ведения пациентов. Метод проточной цитометрии используется для диагностики лимфопролиферативных заболеваний и болезней крови как стандартный метод. Он характеризуется высокоточными данными и высоко информативными результатами. Применение данного метода для исследования клеточного состава перипротезных капсул обосновано клиническими рекомендациями Международного общества клинической цитометрии от 2014 года. Данный метод рекомендован к применению как быстрый и информативный, дополняющий рутинные методы цитологического и иммуногистохимического исследования клеточных блоков [17]. Однако для рутинного применения проточная цитометрия может ограничиваться отсутствием необходимого медицинского оборудования в поликлинической сети [16].

Цель

Изучить иммунофенотипические характеристики клеточного материала перипротезных поздних сером молочных желез методом проточной цитометрии для исключения ИАККЛ.

Оценить клинические варианты перипротезных поздних сером молочных желез в зависимости от иммунофенотипических характеристик клеточного субстрата.

Определить тактику ведения пациенток в зависимости от клеточного состава перипротезных поздних сером молочных желез.

Информирование пластических хирургов и онкологов об актуальности использования метода проточной цитометрии в диагностике клеточного материала перипротезных поздних сером молочных желез.

Повышение осведомленности онкологов и пластических хирургов о возможностях диагностике клеточного состава перипротезных сером.

Материалы и методы

Данное исследование проходило на базе Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова и Кафедре клинической лабораторной диагностики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования в период с октября 2019 года по июнь 2022 года. В исследовании приняли участие 25 пациентов в возрасте 28-61 года, возрастная медиана 37,5 лет. Все пациентки обращались с жалобами на дискомфорт в области молочной железы, отек и увеличение молочной железы в размерах после ранее перенесенной операции по увеличению молочных желез силиконовыми имплантатами. Всего было проанализировано 33 образца клеточного пунктата перипротезной области от 25 пациентов, из которых после первичной аугментационной маммопластики - 20 пациенток, после резэндопротезирования молочных желез - 5 пациенток. Все пациентки первично были оперированы в иных медицинских учреждениях. Данное осложнение возникало у пациенток в сроки от 6 месяцев до 26 лет после последнего оперативного вмешательства на молочной железе: в 7 случаях ситуации возникали после резэндопротезирования молочных желез, в 26 случаях - после эндопротезирования молочных желез. Образцы клеточного пунктата перипротезной области были получены после первичного эндопротезирования 26 образцов или после нескольких резэндопротезирований - 7 образцов. Всем пациенткам в качестве диагностического критерия поиска серомы выполнялось ультразвуковое исследование мультисекторным линейным датчиком 5-12 МГц. Взятие клеточного субстрата перипротезных сером осуществлялся либо амбулаторно под контролем ультразвука - 28 случаев, либо интраоперационно при резэндопротезировании молочных желез - 5 случаев. В зависимости от груди с признаками серомы: 16 образцов перипротезного пунктата получено из левой груди, 17 образцов перипротезного пунктата получено из правой груди. По объему жидкостного компонента, окружающего имплант молочной железы, поздние перипротезные серомы варьировали от 5 мл до 330 мл при однократном взятии клеточного пунктата из перипротезной области на момент направления материала на лабораторный анализ. Полученный клеточный пунктат сером помещался в пробирки с EDTA (стандартно использовали 20 мл перипротезной жидкости или 5 пробирок по 4 мл) и отправлялся на анализ на Кафедру клинической лабораторной диагностики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования не позднее 24 часов с момента взятия материала.

Иммунофенотипирование клеточного материала перипротезных поздних сером молочных желез выполняли с помощью проточной цитофлюориметрии на проточном цитометре FACS CantoII и Beckman Coulte с использованием реагентов фирмы Becton Dickinson. В каждом образце перипротезного пунктата был проведен иммунофенотипический анализ методом проточной цитофлюориметрии от 200 000 до 950 000 клеток. Исследование выполняли с использованием иммунофенотипических маркеров CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD15, CD16, CD19, CD30, CD45 CD56, CD71, SSC high. При иммунофенотипировании клеточного пунктата перипротезных поздних сером после эндопротезирования молочных желез оценивали процентный состав клеточных элементов гранулоцитарного ряда, клеток макрофагально-моноцитарной системы, лимфоцитов, а также популяции лимфоцитов дифференцировались на Т-лимфоциты, Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты, NK-клетки, В-лимфоциты (с определением клональности). Для исключения ИАККЛ перипротезных поздних сером определяли наличие клеток с иммунофенотипом CD30+CD3-CD71+/-CD15+/-CD7-CD45+/-SSChigh. Также при одном случае иммунофенотипирования исследования методом проточной цитометрии были выявлены крупные клетки лимфоидной линии с иммунофенотипом CD45lowCD3-CD4+/-CD8-CD5+CD2+/-CD19-CD64-CD71-CD7+/-CD30.

Результаты и обсуждение

Всего было исследовано 33 образца клеточного пунктата перипротезной серомы от 25 пациентов. Среди них в 14 образцах (42,42%) преобладали нейтрофильные гранулоциты, в 8 образцах (24,24%) преобладали клеточные элементы макрофагально-моноцитарной системы, в 11 образцах (33,33%) преобладали лимфоциты.

В 14 образцах (42,42%), таблица 1, преобладали нейтрофильные гранулоциты (CD45+CD16+CD15+SSChigh) в количестве от 60,9% до 96,4% от всех исследованных клеток. Исследованных клеток при этом было от 200 000 до 950 000 в образце пунктата. В этих 14 образцах клеточные элементы макрофагально-моноцитарной системы с фенотипом CD45+CD16-CD15- CD64+CD4+ SSC med были представлены от 1,8% до 14,8% клеток, лимфоциты (CD45high) от 0,9% до 43,1% клеток. Из них Т-лимфоцитов (CD3+) от 25,9% до 96,8% ; Т-NK- клеток (CD3+CD16,CD56+) от 1,2% до 11,8%; NK- клеток (CD3-CD16,CD56+) от 0,6% до 30,6% ; Т-хелперов (CD3+CD4+) от 0,6% до 30,6% ; Цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) от 12,3% до 25,7% ; В-лимфоцитов (CD19+) от 0,8% до 43,5%; В1-лимфоцитов (CD19+CD5+) от 0,1% до 6,5% ; В-лимфоцитов с фенотипом CD19+κ+ от 0,4% до 20,1% , а с фенотипом CD19+λ+ от 0,3% до 19,2% клеток.

Иммунофенотипическая характеристика клеточного состава пунктатов в образцах с преобладанием нейтрофильных гранулоцитов

	фенотип	минимум, %	максимум, %	медиана, %
Нейтрофильные гранулоциты	CD45+CD16+CD15+SSC high	60,9	96,4	79,98
Клеточные элементы макрофагально-моноцитарной системы	CD45+CD16-CD15-CD64+CD4+ SSC med	1,8	14,8	8,61
Лимфоциты	CD45high	0,9	43,1	14,64
Т-лимфоциты	CD3+	25,9	96,8	82,9
Т-NK- клетки	CD3+CD16,CD56+	1,2	11,8	4,22
NK- клетки	CD3-CD16,CD56+	0,6	30,6	8,6
Т-хелперы	CD3+CD4+	9,4	79,5	62,25
Цитотоксические Т-лимфоциты	CD3+CD8+	12,3	25,7	19,47
В-лимфоциты	CD19+	0,8	43,5	5,78
В1-лимфоциты	CD19+CD5+	0,1	6,5	1,26
Определение клональности В-лимфоцитов	CD19+κ+	0,4	20,1	2,59
Определение клональности В-лимфоцитов	CD19+λ+	0,3	19,2	2,1

В 8 образцах (24,24%), таблица 2, преобладали клеточные элементы макрофагально-моноцитарной системы (CD45+CD16-CD15- CD64+CD4+ SSC med) в количестве от 41,7% до 63,9% от всех исследованных клеток (от 200 000 до 500 000 клеток в образце пунктата). В этих 8 образцах нейтрофильные гранулоциты с фенотипом CD45+CD16+CD15+SSChigh были представлены от 3,1% до 40,14% клеток, лимфоциты (CD45high) от 4,1% до 42,8% клеток. Из них Т-лимфоцитов (CD3+) от 57,6% до 92,7% клеток; Т-NK- клеток (CD3+CD16,CD56+) от 1,1% до 14,1% ; NK- клеток (CD3-CD16,CD56+) от 5,5% до 39,9%; Т-хелперов (CD3+CD4+) от 26,1% до 69,9% ; Цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) от 14,9% до 35,3%; В-лимфоцитов (CD19+) от 1,1% до 12,9% клеток; В1-лимфоцитов (CD19+CD5+) от 0,2% до 3,4%; В-лимфоцитов с фенотипом CD19+κ+ от 0,8% до 6,2% и с фенотипом CD19+λ+ от 0,3% до 5,3% клеток.

Таблица 2.

Иммунофенотипическая характеристика клеточного состава пунктатов в образцах с преобладанием клеточных элементов макрофагально-моноцитарной системы

	фенотип	минимум, %	максимум, %	медиана, %
Нейтрофильные гранулоциты	CD45+CD16+CD15+SSChigh	3,1	40,14	22,85
Клеточные элементы макрофагально-моноцитарной системы	CD45+CD16-CD15-CD64+CD4+ SSC med	41,74	63,9	47,60
Лимфоциты	CD45high	4,1	42,8	23,48
Т-лимфоциты	CD3+	57,6	92,7	80,72
Т-NK- клетки	CD3+CD16,CD56+	1,1	14,1	7,26
NK- клетки	CD3-CD16,CD56+	5,5	39,9	14,56

Т-хелперы	CD3+CD4+	26,1	69,9	51,96
Цитотоксические Т-лимфоциты	CD3+CD8+	14,9	35,3	25,03
В-лимфоциты	CD19+	1,1	12,9	4,72
В1-лимфоциты	CD19+CD5+	0,2	3,4	1,15
Определение клональности В-лимфоцитов	CD19+κ+	0,8	6,2	2,23
Определение клональности В-лимфоцитов	CD19+λ+	0,3	5,3	1,64

В 11 образцах (33,33%), таблица 3, преобладали клеточные элементы гейта CD45high - лимфоциты от 42,5% до 72, 4% от всех исследованных клеток. В этих образцах нейтрофильные гранулоциты с фенотипом CD45+CD16+CD15+SSChigh представлены от 4,4% до 43,8% клеток; клеточные элементы макрофагально-моноцитарной системы с фенотипом CD45+CD16-CD15- CD64+CD4+ SSC med представлены от 8,5% до 41,1% клеток.

Исследованных клеток при этом от 200 000 до 950 000 в образце пунктата. При этом все В-лимфоциты были поликлональны CD19+κ+ или CD19+λ+. В случаях преобладания лимфоцитов наблюдалось превалирование Т-лимфоцитов CD45highCD3+ от 70,1% до 96,9% от всех исследованных лимфоцитов; где Т-хелперы CD3+CD4+ были представлены от 36,1% до 74,7% от всех исследованных лимфоцитов; Т-NK- клетки (CD3+CD16,CD56+) от 0,6% до 17,3% ; NK- клетки (CD3-CD16,CD56+) от 1,2% до 28,3% ; Т-хелперы (CD3+CD4+) от 36,1% до 74,7%; Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+) от 18,7% до 39,5% ; В-лимфоциты (CD19+) от 0,4% до 9,3% ; В1-лимфоциты (CD19+CD5+) от 0,1% до 2,4% ; В-лимфоциты с фенотипом CD19+κ+ от 0,2% до 4,5% , а с фенотипом CD19+λ+ от 0,2% до 4,2% клеток.

Таблица 3.

Иммунофенотипическая характеристика клеточного состава пунктатов в образцах с преобладанием лимфоцитов

	фенотип	минимум, %	максимум, %	медиана, %
Нейтрофильные гранулоциты	CD45+CD16+CD15+S SChigh	4,4	43,8	18,56
Клеточные элементы макрофагально-моноцитарной системы	CD45+CD16-CD15- CD64+CD4+ SSC med	8,5	41,1	21,54
Лимфоциты	CD45high	42,50	75,40	61,68
Т-лимфоциты	CD3+	70, 1	96,9	87,28
Т-NK- клетки	CD3+CD16,CD56+	0,6	17,3	7,86
NK- клетки	CD3-CD16,CD56+	1,2	28,3	8,86
Т-хелперы	CD3+CD4+	36,1	74,7	52,23
Цитотоксические Т-лимфоциты	CD3+CD8+	18,7	39,5	30,93
В-лимфоциты	CD19+	0,4	9,3	2,92
В1-лимфоциты	CD19+CD5+	0,1	2,4	0,9

Определение клональности В-лимфоцитов	CD19+κ+	0,2	4,5	1,48
Определение клональности В-лимфоцитов	CD19+λ+	0,2	4,2	1,18

У 2 из 25 пациентов были выявлены клетки с aberrantным фенотипом: в одном случае 20,1% клеток с иммунофенотипом CD45^{low}CD3-CD4⁺-CD8-CD5⁺CD2⁻/+CD19-CD64-CD71-CD7⁺-; в другом случае 24,6% клеток с иммунофенотипом CD30+CD3-CD71⁺-CD15⁺-CD7-CD45⁺-SSChigh; а также в 8 случаях количество клеток с фенотипом CD30+CD3-CD71⁺-CD15⁺-CD7-CD45⁺-SSChigh было менее 1,9% (от 0,01% до 1,9%). Количество исследованных клеток в каждом образце было от 200 000 до 950 000 клеток.

В ходе исследования не установлена зависимость объема жидкости в серомах от их клеточного состава. Также нами не была найдена закономерность или связь клеточного состава перипротезных сером с каким-то определенным видом имплантов (Аллерган, Макган, Ментор, РІР, Евросиликон, Ментор, Арион, Политех) или моделью имплантов (круглый или анатомический), объемом имплантов (180-630сс).

Клинический пример №1

Пациентка 30 лет, состояние после эндопротезирования имплантами Политех от 2017 года, обратилась за консультацией в 2021 году с жалобами на возникновение перипротезных сером попеременно обеих молочных желез, возникающие на протяжении последнего. Амбулаторно под контролем ультразвука эвакуирована серома 80 мл из перипротезной области правой молочной железы, перипротезная область левой молочной железы по ультразвуковому исследованию - без особенностей. По УЗИ отмечались признаки капсулярной контрактуры: толщина перипротезной капсулы достигает 0,8-1,1мм, наблюдалась “волнистость” импланта. Выполнен посев на флору с определением чувствительности к антибиотикам, роста микрофлоры не получено. Клеточный субстрат отправлен на ИФТ. Иммунофенотипирование клеток серозного отделяемого из перипротезной области молочной железы методом проточной цитометрии не выявило клеток с иммунофенотипом CD30⁺-CD3-CD71⁺-CD15⁺-CD7-CD45⁺-SSChigh, соответствующих ИАККЛ. При иммунофенотипировании лейкоцитов в серозном отделяемом перипротезной

области правой молочной железы установлено преобладание клеточных элементов гранулоцитарного ряда 96,8%, рисунок 1. Клетки макрофагально-моноцитарной системы составили 1,8%, лимфоциты- 1,4% от всех исследованных клеток, из них 81,9% Т-лимфоциты, среди которых Т-НК-клеток 5,3%, популяция НК-клеток 16,8%,Т-хелперы 63,2%, цитотоксические Т-лимфоциты 18,5%, поликлональные В-лимфоциты –1,3% соответственно. Присутствие в исследуемой жидкости большого клона гранулоцитарно-нейтрофильных клеток позволяет говорить о наличии в перипротезной области инфекционного компонента, в связи с чем тактика ведения данной пациентки заключалась в назначении антибактериального препарата широкого спектра (Супракс 400мг 1 р/д - 7 дней) и нестероидного противовоспалительного препарата (Целебрекс 200мг х 2 р.д. - 7 дней).

Дальнейшее динамическое наблюдение в течение 12 месяцев не выявило рецидива серомы.

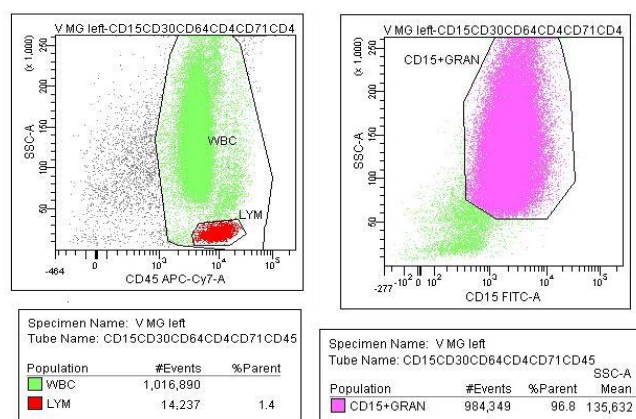


Рисунок 1. Результаты проточной цитометрии. Картина клеточного пунктата с преобладанием клеточных элементов гранулоцитарного ряда

Клинический пример №2

Пациентка 45 лет, состояние после резэндопротезирования молочных желез имплантами Аллерган от 2013 года, обратилась за консультацией в 2020 году, на протяжении года были жалобы на отек и увеличение в размерах попеременно обеих молочных желез. Амбулаторно под контролем ультразвука эвакуирована серома 200 мл из перипротезной области правой молочной железы, перипротезная область левой молочной железы по ультразвуковому исследованию - без особенностей. По УЗИ отмечались признаки капсулярной контрактуры: толщина перипротезной капсулы достигала 0,8-1,1 мм, наблюдалась “волнистость” импланта. Выполнен посев на флору с определением чувствительности к антибиотикам, роста микрофлоры не получено. Клеточный субстрат отправлен на ИФТ. Иммунофенотипирование клеток серозного отделяемого из парапротезной области молочной железы выявило наличие 20,1% клеток с иммунофенотипом CD45lowCD3-

CD4+/-CD8-CD5+CD2-/CD19-CD64-CD71-CD7+/- что, вероятнее всего, соответствовало лимфопролиферативному заболеванию Т-клеточной линейной направленности, рисунок 2. В клеточном составе серозного отделяемого парапротезной области молочной железы преобладали клеточные элементы макрофагально-моноцитарной системы 64,9%; клетки гранулоцитарного ряда составили 12,8%, лимфоциты-4,1% от всех исследованных лейкоцитов. Среди лимфоцитов Т-лимфоциты 89,3%, среди которых Т-хелперы 75,8%, цитотоксические Т-лимфоциты 14,9%, популяция НК-клеток 0,8%, В-лимфоциты –0,2% соответственно. В связи с наличием 20,1% клеток с иммунофенотипом CD45lowCD3-CD4+/-CD8-CD5+CD2-/CD19-CD64-CD71-CD7+/- для определения дальнейшей тактики лечения по лимфопролиферативному заболеванию Т-клеточной линейной направленности пациентке рекомендована консультация онкогематолога.

Дальнейшее лечение пациентка получала у онкогематолога.

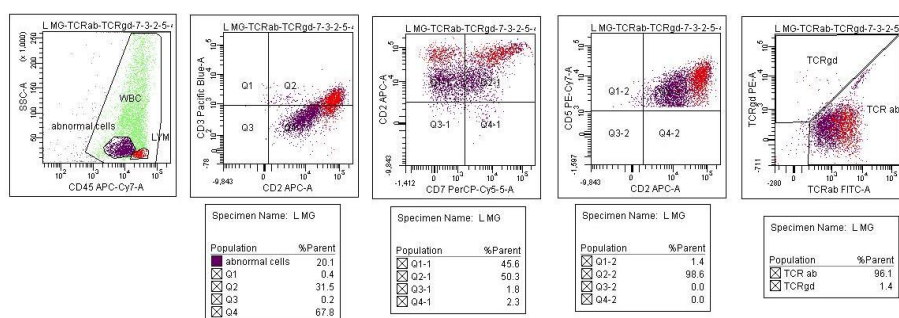


Рисунок 2. Результаты проточной цитометрии. Картина клеточного пунктата с наличием aberrantного иммунофенотипа

Обсуждение результатов

1. Преобладание клеточных элементов гранулоцитарного ряда в пунктате перипротезных поздних сером после эндопротезирования молочных желез свидетельствует о наличии бактериального воспаления. Данные клинические ситуации становятся поводом к проведению антибактериальной и противовоспалительной терапии.
2. Клинические случаи, когда при иммунофенотипировании клеточного пунктата перипротезных поздних сером после эндопротезирования молочных желез отмечается преобладание клеток макрофагально-моноцитарной системы, следует рассматривать прежде всего как “износ импланта” или пропотевание силикона в перипротезную область, что требует выполнения магнитно-резонансной томографии для исключения повреждения имплантата.
3. Если при иммунофенотипировании клеточного пунктата перипротезных поздних сером после эндопротезирования молочных желез перипротезной области отмечается преобладание

лимфоцитов, то необходимо тщательно оценивать все популяции лимфоцитов (Т-лимфоциты, Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты, НК-клетки, В-лимфоциты и др) и также их соотношение между субпопуляциями, так как в одних случаях это следует рассматривать как нормальный клеточный состав перипротезного пунктата или воспалительную реакцию, в других - как лимфопролиферативное состояние.

4. Иммунофенотипирование клеточного пунктата поздних перипротезных сером после эндопротезирования молочных желез позволяет выявить клетки с aberrantным иммунофенотипом, соответствующими лимфопролиферативному заболеванию. Такие случаи требуют направления к онкогематологу, хирургическая тактика будет заключаться в удалении одним блоком импланта в капсуле.

Таким образом, иммунофенотипирование клеточного пунктата методом проточной цитометрии позволяет оценивать большее количество клеточных элементов, чем при любом другом методе исследования, выявлять преобладание определенной субпопуляции лейкоцитов, определять популяционный состав лимфоцитов, изменение морфологических особенностей клеток макрофагально-моноцитарной системы (увеличение показателей бокового светорассеяния при “пропотевании” силикона через оболочку имплантата), за короткое время увидеть наличие нейтрофильного субстрата, что может свидетельствовать о наличии бактериальной инфекции, а также исключить вероятность возникновения поздней серомы, обусловленной лимфопролиферативным заболеванием.

Заключение

Исследование клеточного субстрата перипротезных сером методом проточной цитометрии позволяет выявлять пациентов с иммунофенотипом CD30+/-CD3-CD71+/-CD15+/-CD7-CD45+/-SSChigh, соответствующим ИАККЛ и рекомендовать таким пациентам особую лечебную тактику. Проточная цитометрия помогает определять в перипротезном пунктате клетки различных видов (макрофагально-моноцитарной системы, гранулоцитарного ряда, лимфоцитов), что, в свою очередь, облегчает прогнозирование динамики состояния пациентов, выявление возможных рисков, а также оценка необходимости оперативного вмешательства.

Таким образом, метод проточной цитометрии наиболее оптимален по скорости получения результатов в отношении пунктата поздних перипротезных сером после эндопротезирования молочных желез, а также по информативности получаемых данных. Однако, полученные данные хирургу необходимо интерпретировать совместно с врачами других специальностей (онкогематолог, врач клинической -лабораторной диагностики).

Литература

1. ISAPS International Survey on Aesthetic/Cosmetic Procedures Performed in 2021 [Electronic resource]. ISAPS Official Data, 2021 Available from: https://www.isaps.org/media/vdpdanke/isaps-global-survey_2021.pdf
2. Aesthetic Plastic Surgery National Databank Statistics 2020–2021, Aesthetic Surgery Journal, Volume 42, Issue Supplement_1, July 2022, Pages 1–18, <https://doi.org/10.1093/asj/sjac116>
3. Nahabedian MY, Patel K. Management of common and uncommon problems after primary breast augmentation. Clin Plast Surg. 2009;36(1):127-38. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cps.2008.07.002>
4. Sforza M, Husein R, Atkinson C, Zaccheddu R. Unraveling Factors Influencing Early Seroma Formation in Breast Augmentation Surgery. Aesthet Surg J. 2017 Mar 1;37(3):301-307. doi: 10.1093/asj/sjw196. PMID: 28207027.
5. Meggiorini ML, Maruccia M, Carella S, Sanese G, De Felice C, Onesti MG. Late massive breast implant seroma in postpartum. Aesthetic Plast Surg. 2013 Oct;37(5):931-5. doi: 10.1007/s00266-013-0164-7. Epub 2013 Jul 12. PMID: 23846021.
6. Di Napoli A, Pepe G, Giarnieri E, Cippitelli C, Bonifacino A, Mattei M, Martelli M, Falasca C, Cox MC, Santino I, Giovagnoli MR. Cytological diagnostic features of late breast implant seromas: From reactive to anaplastic large cell lymphoma. PLoS One. 2017 Jul 17;12(7):e0181097. doi: 10.1371/journal.pone.0181097. PMID: 28715445; PMCID: PMC5513491.
7. Mazzocchi M, Dessy LA, Corrias F, Scuderi N. A clinical study of late seroma in breast implantation surgery. Aesthetic Plast Surg. 2012 Feb;36(1):97-104. doi: 10.1007/s00266-011-9755-3. Epub 2011 Jun 3. PMID: 21638164.
8. Keech JA Jr, Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. Plast Reconstr Surg. 1997 Aug;100(2):554-5. doi: 10.1097/00006534-199708000-00065. PMID: 9252643.
9. Brody GS, Deapen D, Taylor CR, Pinter-Brown L, House-Lightner SR, Andersen JS, Carlson G, Lechner MG, Epstein AL. Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: analysis of 173 cases. Plast Reconstr Surg. 2015 Mar;135(3):695-705. doi: 10.1097/PRS.0000000000001033. Erratum in: Plast Reconstr Surg. 2015 Aug;136(2):426. PMID: 25490535.
10. Doren EL, Miranda RN, Selber JC, Garvey PB, Liu J, Medeiros LJ, Butler CE, Clemens MW. U.S. Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. Plast Reconstr Surg. 2017 May;139(5):1042-1050. doi: 10.1097/PRS.0000000000003282. PMID: 28157769.
11. Loch-Wilkinson A, Beath KJ, Knight RJW, Wessels WLF, Magnusson M, Papadopoulos T, Connell T, Lofts J, Locke M, Hopper I, Cooter R, Vickery K, Joshi PA, Prince HM, Deva AK. Breast

Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia and New Zealand: High-Surface-Area Textured Implants Are Associated with Increased Risk. *Plast Reconstr Surg.* 2017 Oct;140(4):645-654. doi: 10.1097/PRS.0000000000003654. PMID: 28481803.

12. Clemens MW, Horwitz SM. NCCN Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Aesthet Surg J.* 2017 Mar 1;37(3):285-289. doi: 10.1093/asj/sjw259. PMID: 28184418.

13. Miranda RN, Aladily TN, Prince HM, Kanagal-Shamanna R, de Jong D, Fayad LE, Amin MB, Haideri N, Bhagat G, Brooks GS, Shifrin DA, O'Malley DP, Cheah CY, Bacchi CE, Gualco G, Li S, Keech JA Jr, Hochberg EP, Carty MJ, Hanson SE, Mustafa E, Sanchez S, Manning JT Jr, Xu-Monette ZY, Miranda AR, Fox P, Bassett RL, Castillo JJ, Beltran BE, de Boer JP, Chakhachiro Z, Ye D, Clark D, Young KH, Medeiros LJ. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients. *J Clin Oncol.* 2014 Jan 10;32(2):114-20. doi: 10.1200/JCO.2013.52.7911. Epub 2013 Dec 9. PMID: 24323027; PMCID: PMC4062709.

14. Doren EL, Miranda RN, Selber JC, Garvey PB, Liu J, Medeiros LJ, Butler CE, Clemens MW. U.S. Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg.* 2017 May;139(5):1042-1050. doi: 10.1097/PRS.0000000000003282. PMID: 28157769.

15. Kaartinen I, Sunela K, Alanko J, Hukkinen K, Karjalainen-Lindsberg ML, Svarvar C. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma - From diagnosis to treatment. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Aug;43(8):1385-1392. doi: 10.1016/j.ejso.2017.05.021. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28625797.

16. Ravi-Kumar S, Sanaei O, Vasef M, Rabinowitz I, Fekrazad MH. Anaplastic large cell lymphoma associated with breast implants. *World J Plast Surg.* 2012 Jan;1(1):30-5. PMID: 25734041; PMCID: PMC4344963.

17. Wu D, Allen CT, Fromm JR. Flow cytometry of ALK-negative anaplastic large cell lymphoma of breast implant-associated effusion and capsular tissue. *Cytometry B Clin Cytom.* 2015 Jan;88(1):58-63. doi: 10.1002/cyto.b.21178. Epub 2014 Jul 11. PMID: 25044944.