

Г.В. ЯРОВЕНКО<sup>1</sup>, Л.Т. ВОЛОВА<sup>2</sup>, Б.Н. ЖУКОВ<sup>1</sup>, С.Е. КАТОРКИН<sup>1</sup>

## ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВТОРИЧНОЙ ЛИМФЕДЕМОЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава»<sup>1</sup>,  
Институт экспериментальной медицины и биотехнологий ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава»<sup>2</sup>,  
Российская Федерация

**Цель.** Оценить изменения цитокинов сыворотки крови у пациентов с вторичной лимфедемой до и после консервативного или оперативного лечения.

**Материал и методы.** Обследован 81 пациент с вторичной лимфедемой нижних конечностей, 1 группа (40 человек) с 1–2 степенью и 2 группа (41 пациент) с 3–4 степенью заболевания. Исследовали цитокины сыворотки крови у пациентов обеих групп: интерлейкин - 1 (ИЛ-1), интерлейкин - 6 (ИЛ-6), интерлейкин - 10 (ИЛ-10) и фактор некроза опухоли (ФНО) до и после консервативного или оперативного лечения.

**Результаты.** У всех пациентов выявлены изменения содержания цитокинов сыворотки крови. Более значимые изменения определялись у пациентов при 3–4 степени вторичной лимфедемы нижних конечностей. После консервативного лечения наблюдалось снижение всех исследованных цитокинов в обеих группах, кроме ИЛ-6. После оперативного лечения зафиксированы волнообразные изменения параметров цитокинов с последующим их снижением к 25 суткам.

**Заключение.** Количественные изменения цитокинов сыворотки крови у пациентов вторичной лимфедемой нижних конечностей свидетельствовали о снижении иммунитета, особенно при 3–4 степени заболевания, что необходимо учитывать при проведении предоперационной подготовки для определения оптимальных сроков оперативной коррекции у этой группы пациентов.

*Ключевые слова:* цитокины сыворотки крови, вторичная лимфедема нижних конечностей, консервативное лечение, оперативное лечение

**Objectives.** To estimate the changes of cytokines of the blood serum in patients with secondary lymphedema of the lower limbs before or after conservative or operative treatment.

**Methods.** 81 patients with secondary lymphedema of the lower limbs have been examined: the 1<sup>st</sup> group (40 persons) with the 1–2 degrees of the disease and the 2<sup>nd</sup> group (41 persons) with the 3–4 degrees. Cytokines of the blood serum of patients of both groups have been tested: IL-1, IL-6, IL-10 and necrosis of tumor's factor before and after conservative and surgical treatment.

**Results.** All patients' changes of cytokines of the blood serum content have been revealed. More significant changes are defined in the patients with 3–4 degrees of secondary lymphedema of the lower limbs. After conservative treatment decline of all tested cytokines in both groups is observed, except IL-6. After surgical treatment wavy changes of parameters of cytokines with their further decline by 25<sup>th</sup> day have been fixed.

**Conclusions.** Quantitative changes of cytokines of the blood serum in patients with secondary lymphedema of the lower extremities were evidence of decline of immunity, especially with the 3–4 degree of disease which is necessary to take into account during pre-operation preparation to determine an optimal period of surgical correction at this group of patients.

*Keywords:* cytokines of the blood serum, secondary lymphedema of the lower limbs, conservative and operative treatment

Вторичная лимфедема нижних конечностей – хроническое заболевание, которое ведет к выработке антител экспрессирующихся на поверхностной мембране В-лимфоцитов и способствующих синтезу иммуноглобулинов, идентичных поверхностному рецептору лимфоцита, формируя иммунный ответ на патологическое состояние организма [1]. Лимфатические узлы являются составляющей лимфоретикулярной

ткани, участвующей в иммунном ответе организма [2, 3]. Кортикальная зона лимфатического узла ответственна за иммунологическую реакцию выработки гуморальных антител (В-лимфоцитов). В паракортикальной зоне пролиферируют Т-лимфоциты (тимусзависимые) в процессе реакции клеточного иммунитета. Мозговые тяжи, так же, как и кортикальная зона, являются местом пролиферации В-лимфоцитов [4, 5].

Перемещение лимфоцитов между тканями, кровяным руслом и лимфатическими узлами позволяет антигенчувствительным клеткам обнаруживать антиген и скапливаться в тех местах, где происходит иммунная реакция, а распространение по организму клеток памяти и их потомков позволяет организовать в лимфоидной системе генерализованный иммунный ответ [1, 6]. Поэтому нами изучены показатели цитокинов сыворотки крови (интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-10, фактор некроза опухоли) и прослежена динамика их изменений у пациентов вторичной лимфедемой нижних конечностей 1–2 и 3–4 степеней до и после курса проводимого консервативного и оперативного лечения. Определение интерлейкина-1 (ИЛ-1) необходимо при проведении иммуномодулирующей терапии, так как с его помощью можно оценить эффективность лечения и прогнозировать исход воспалительного процесса. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) играет ключевую роль в развитии воспаления и иммунного ответа на инфекцию или повреждение тканей. Количественное определение уровня ИЛ-6 имеет большое значение при оценке иммунного статуса организма. Интерлейкин-10 (ИЛ-10) обладает мощным противовоспалительным, иммуномодулирующим, иммуносупрессивным эффектом. Его главная роль – это ингибирование избыточного синтеза провоспалительных цитокинов. Цитокин альфа-ФНО является важным низкомолекулярным медиатором межклеточных взаимодействий. Количественное определение уровня альфа-ФНО имеет большое значение при оценке иммунного статуса организма. За основу изменения данных показателей взят вариант нормы у здоровых лиц. У практически здоровых людей уровень ФНО $\alpha$  в сыворотке и плазме крови не превышает 6 пг/мл, интерлейкина-1 до 11 пг/мл, интерлейкина-6 до 10 пг/мл и интерлейкина-10 не более 20 пг/мл.

**Цель исследования** – оценить изменения цитокинов сыворотки крови у пациентов с вторичной лимфедемой до и после консервативного и оперативного лечения.

### Материал и методы

Проведено изучение цитокинового профиля у 81 пациента с вторичной лимфедемой нижних конечностей. При распределении пациентов по полу и возрасту (от 15 до 83 лет) наибольшее число из них (61) составляли женщины в возра-

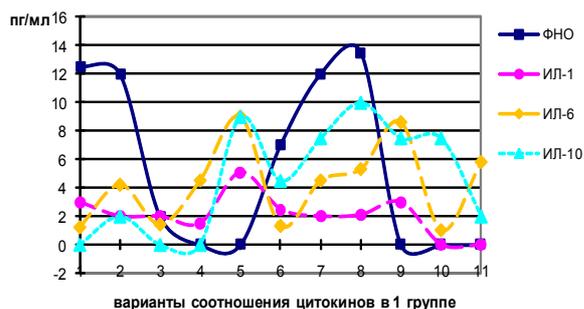
сте от 41 до 60 лет, что составило 75,3% от всех обследованных лиц работоспособного возраста. Поражение левой нижней конечности выявлено в 45 (55,5%), правой в 32 (39,5%) наблюдениях, а двухстороннее поражение отмечалось у 4 (5,0%) пациентов. Все пациенты разделены на 2 группы: 1 группа – пациенты с вторичной лимфедемой нижних конечностей 1–2 степени и 2 группа – пациенты с вторичной лимфедемой нижних конечностей 3–4 степени. Нами проведен анализ цитокинов сыворотки крови у 57 пациентов из обеих групп после стандартного консервативного (бензопираны, дезагреганты, антигистаминные средства, вещества, регулирующие метаболические процессы, улучшающие реологические свойства крови, нестероидные противовоспалительные средства, вещества для системной энзимотерапии, витаминные препараты, симптоматические средства, АУФОК, физиотерапевтические процедуры, лечебная гимнастика, массаж или пневмомассаж пораженной конечности) и у 46 человек после оперативного лечения (наложения лимфоаденовенозного или лимфоангиоанастомоза анастомоза).

Нами изучены изменения показателей цитокинов сыворотки крови: интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ). Для сравнения взяты показатели цитокинов сыворотки крови у здоровых лиц. Метод определения всех используемых нами интерлейкинов основан на твердофазном «сэндвич»-анализе – варианте иммуноферментного анализа. Специфическими реагентами являются моноклональные антитела к ИЛ-1 бета, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ EXCEL 6, STATISTICA (версия 6,0). Полученные цифровые значения цитокинов представлены в формате «среднее значение (M)  $\pm$  ошибка среднего (m)», а так же в формате коэффициента корреляции Пирсона, для определения взаимозависимости исследованных параметров цитокинов по формуле

$$r = \frac{\sum(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{\sqrt{\sum(X - \bar{X})^2 \sum(Y - \bar{Y})^2}},$$

где  $\bar{X}$  и  $\bar{Y}$  – средние значения переменных X и Y. Коэффициент корреляции принимает значения от -1 до +1. Чем теснее связь, тем больше абсолютная величина коэффициента корреляции. При  $r > 0$  говорят о прямой корреляции (с увеличением одной переменной другая также возрастает), при  $r < 0$  – об обратной (с увеличением одной переменной другая уменьшается). Поскольку



**Рис. 1.** Диаграмма соотношения цитокинов крови у пациентов вторичной лимфедемой нижних конечностей 1–2 степени



**Рис. 2.** Диаграмма соотношения цитокинов крови у пациентов вторичной лимфедемой нижних конечностей 3–4 степени

ку гипотеза об отсутствии корреляции равнозначна гипотезе о нулевом наклоне прямой регрессии, то для оценки статистической значимости корреляции использовалась формула:

$$t = r / \sqrt{1 - r^2} / \sqrt{n - 2}.$$

### Результаты и обсуждение

Содержание цитокинов сыворотки крови у пациентов вторичной лимфедемой отличалось от нормы. Анализ уровней провоспалительных (ИЛ-1, ФНО $\alpha$ , ИЛ-6) и противовоспалительного (ИЛ-10) в сыворотке крови пациентов данной патологией показал, что в зависимости от выраженности клинических проявлений, таких, как: величина отека, явления индуративного целлюлита, кратность перенесенных рожистых воспалений – цитокиновый профиль изменялся. Особенно характерны изменения для пациентов 1 группы. У большинства обследованных пациентов показатель ФНО $\alpha$  превышал нормативные значения или находился на верхней границе нормы. Показатели цитокинов крови пациентов вторичной лимфедемой 1–2 степени представлены на диаграммах в сравнении с данными, полученными у пациентов с 3–4 степенью вторич-

ной лимфедемой нижних конечностей (рис. 1, 2). Отмечалось повышение уровня ИЛ-10 более чем в 6 раз у пациентов 2 группы с низкими значениями ФНО $\alpha$ , что характерно для хронического процесса, причем в состоянии ремиссии.

В результате исследований установлено, что количество лейкоцитов и лимфоцитов в крови варьировало в пределах физиологической нормы в обеих группах и составляло  $5,97 \pm 0,52 \times 10^9/\text{л}$ ;  $30,19 \pm 3,49\%$  и  $6,58 \pm 0,52 \times 10^9/\text{л}$ ;  $33,29 \pm 1,91\%$  соответственно (таблица 1).

Из полученных результатов обращало на себя внимание повышенное содержание в крови пациентов вторичной лимфедемой нижних конечностей 1–2 степени фактора некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ). Однако показатели всех прочих исследованных интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-10) у пациентов вторичной лимфедемой нижних конечностей 3–4 степени выше аналогичных в 2 и более раз, чем у пациентов в 1 группе ( $p < 0,05$ ).

Так, у 40% пациентов 1 группы (32 человека) с умеренно выраженными клиническими проявлениями (преходящим отеком) перед проведением консервативного или оперативного лечения было выявлено значительное, более

Таблица 1

### Соотношение показателей периферической крови и цитокинов у пациентов вторичной лимфедемой нижних конечностей 1–2 и 3–4 степени

Исследуемые больные	Больные вторичной лимфедемой нижних конечностей 1–2 степени	Больные вторичной лимфедемой нижних конечностей 3–4 степени
	(n=40) M $\pm$ m	(n=41) M $\pm$ m
Лейкоциты ( $10^9/\text{л}$ )	5,97 $\pm$ 0,52	6,58 $\pm$ 0,52
Лимфоциты (%)	30,19 $\pm$ 3,49	33,29 $\pm$ 1,91
СОЭ (мм/ч)	7 $\pm$ 1,16	13 $\pm$ 2,44
Интерлейкин-1 (пг/мл)	2,11 $\pm$ 1,42	4,31 $\pm$ 1,1
Интерлейкин-6 (пг/мл)	4,25 $\pm$ 0,86	7,53 $\pm$ 1,49
Интерлейкин-10 (пг/мл)	4,54 $\pm$ 1,17	13,25 $\pm$ 3,77
Фактор некроза опухоли (пг/мл)	5,36 $\pm$ 1,81	1,12 $\pm$ 0,81

чем в 4 раза, повышение спонтанного уровня ФНО $\alpha$  в сыворотке крови по сравнению с пациентами 2 группы (41 человек) и здоровыми людьми ( $p \leq 0,05$ ). Увеличение содержания цитокина не зависело от соответствующих изменений формулы крови, свидетельствующих о выраженности воспалительной реакции (коэффициенты корреляции с количеством лейкоцитов, лимфоцитов, СОЭ были минимальными), и наблюдалось как у пациентов с выраженным лимфоцитозом, так и у больных с повышенным содержанием нейтрофильных гранулоцитов в крови. В среднем, уровень ФНО $\alpha$  в сыворотке крови в 1 группе составил  $5,36 \pm 1,81$  пг/мл. В противоположность этому, у большинства пациентов 2 группы уровень ФНО $\alpha$  выявлялся на уровне минимальных значений и был снижен даже по сравнению с группой здоровых доноров ( $2,5 \pm 0,7$  пг/мл), составляя в среднем  $1,12 \pm 0,82$  пг/мл. Содержание ФНО $\alpha$  было высоким только у одной пациентки 2 группы, у которой отмечалось повышенное содержание лимфоцитов в крови (перенесшей острое рожистое воспаление эритематозной формы) и достигало 12 пг/мл. В целом, содержание цитокинов в сыворотке крови 2 группы слабо коррелировало с изменениями лейкоформулы и СОЭ ( $r = 0,35$ ).

Изменение уровня другого провоспалительного цитокина – ИЛ-1 в сравниваемых группах имело противоположный характер. В 1 группе содержание ИЛ-1 в сыворотке крови составило  $2,11 \pm 0,43$  пг/мл, что не отличалось от показателей здоровых людей ( $2,71 \pm 0,5$  пг/мл), и было повышено лишь у одной пациентки, у которой наблюдались явления гипостатической экземы на фоне вторичной лимфедемы левой нижней конечности. Корреляция между изменениями уровня цитокина и лейкоформулы была низкой ( $r = 0,11$ ). Во 2 группе отмечалось статистически значимое повышение уровня ИЛ-1, концентрация которого составляла  $4,31 \pm 1,1$  пг/мл ( $p \leq 0,05$ ). Максимальные значения показателя в группе превышали таковые у здоровых людей и в группе 1 в 6–8 раз ( $p \leq 0,05$ ). При этом содержание ИЛ-1, как и в группе 1, не зависело от изменений формулы крови ( $r = 0,01$ ).

Концентрация ИЛ-6, также являющегося провоспалительным цитокином, изменялась подобно ИЛ-1 и зависела от степени клинических проявлений. В группе 1 уровень ИЛ-6 не отличался от показателей здоровых людей ( $4,25 \pm 0,86$  пг/мл и  $4,3 \pm 1,0$  пг/мл соответственно), а в группе 2 был статистически значимым, повышен и

составляя  $7,53 \pm 1,5$  пг/мл ( $p \leq 0,05$ ). При этом одновременный подъем уровней ИЛ-1 и ИЛ-6 отмечался у одних и тех же пациентов и сопровождался частыми рецидивами рожистого воспаления нижних конечностей и наличием трофических расстройств. Необходимо отметить, что была обнаружена умеренная отрицательная (обратная) корреляция между содержанием ИЛ-6 и показателями лейкоформулы в 1 группе ( $r = -0,38$ ).

Что касается противовоспалительного цитокина ИЛ-10, то при вторичной лимфедеме нижних конечностей, не зависимо от тяжести заболевания, наблюдали статистически значимое, по сравнению со здоровыми людьми, повышение уровня ИЛ-10 в крови ( $p \leq 0,05$ ). При этом по мере нарастания клинических проявлений содержание ИЛ-10 возрастало. Так, в группе 2 уровень ИЛ-10 составлял  $13,25 \pm 3,77$  пг/мл, превышая средние значения показателя в группе 1 ( $4,55 \pm 1,17$  пг/мл) в 3 раза, а относительно группы здоровых доноров ( $2,2 \pm 0,6$  пг/мл) – в 6 раз ( $p \leq 0,001$ ). Максимальные значения уровня ИЛ-10 прослеживались перед проведением лечения у пациентов вторичной лимфедемой 3–4 степени и достигали значений 40–55 пг/мл. Во 2 группе корреляции между содержанием ИЛ-10 и изменениями формулы крови не было выявлено ( $r = 0,05$ ), в 1 группе отмечалась отрицательная корреляция с показателями лимфоцитов периферической крови ( $r = -0,35$ ).

Учитывая взаимозависимость выработки провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, мы провели корреляционный анализ Пирсона между уровнями исследуемых цитокинов в сравниваемых группах (таблица 2).

В 1 группе пациентов исследуемые цитокины прямо коррелировали между собой в виде возрастания от ИЛ-1 ( $r = 0,13$ ) до ИЛ-6 ( $r = 0,44$ ) и ИЛ-10 ( $r = 0,48$ ), причем первый влечет за собой возрастание последующих, что подтверждает их взаимосвязь, более тесную между ИЛ-6 и ИЛ-10. И только между ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  получен отрицательный результат ( $r = -0,28$ ), т.е. обратная связь (с увеличением одной переменной другая уменьшается). Для 2 группы больных корреляционный анализ показал очень слабую обратную связь для ФНО $\alpha$  ( $r = -0,09$ ), ИЛ-6 ( $r = -0,16$ ) и ИЛ-10 ( $r = -0,17$ ). Наиболее взаимосвязаны изменения между ИЛ-1 и ИЛ-6, коэффициент корреляции между ними ( $r = 0,41$ ), что подтверждает их более тесное взаимодействие у пациентов 2 группы. При проведении корреляционного ана-

Таблица 2

**Корреляционный анализ Пирсона показателей цитокинов сыворотки крови в исследуемых группах (n=40, для каждого интерлейкина)**

Показатели	ФНО $\alpha$		ИЛ-1		ИЛ-6		ИЛ-10	
	1 группа	2 группа						
ФНО $\alpha$ (1гр.)	-		0,13		-0,28		0,05	
ФНО $\alpha$ (2гр.)	<b>0,28</b>	-		-0,09		0,04		-0,17
ИЛ-1 (1 гр.)	0,13		-		0,44		0,26	
ИЛ-1 (2 гр.)		-0,09	<b>-0,49</b>	-		0,41		0,32
ИЛ-6 (1 гр.)	-0,28		0,44		-		0,48	
ИЛ-6 (2 гр.)		0,04		0,41	<b>-0,24</b>	-		-0,16
ИЛ-10 (1гр.)	0,05		0,26		0,48		-	
ИЛ-10 (2гр.)		-0,17		0,32		-0,16	<b>-0,31</b>	-

лиза Пирсона между цитокинами обеих групп получены данные о положительном коэффициенте только для ФНО $\alpha$  ( $r=0,28$ ), а для остальных цитокинов результат отрицательный, больше ИЛ-1 ( $r=-0,49$ ), менее выражен ИЛ-10 ( $r=-0,31$ ) и минимальное значение имеет ИЛ-6 ( $r=-0,24$ ), что говорит о степени выраженности взаимосвязи последних. То есть, только ИЛ-1 для обеих групп является критерием эффективности проводимого лечения. Патологический процесс в лимфатической системе имеет тенденцию к переходу в хроническое состояние, а изменения уровней цитокинов опережают изменения других клинико-лабораторных показателей и являются предикторами прогрессирования заболевания – вторичной лимфедемы нижних конечностей.

Исследование цитокинов сыворотки крови нами было осуществлено после курса стандартного консервативного лечения у 57 пациентов, 26 из 1 группы и 31 из 2 группы (таблица 3).

После консервативного лечения у пациентов обеих групп наступали однонаправленные изменения, характеризующиеся уменьшением

показателей ФНО $\alpha$  с  $8,0 \pm 2,82$  пг/мл до  $5,87 \pm 2,06$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) у пациентов 1 группы и с  $2,0 \pm 1,41$  пг/мл до  $0,03 \pm 0,02$  пг/мл – во 2 группе соответственно, увеличением показателей ИЛ-1, ИЛ-6 и уменьшением ИЛ-10. Особенно значительное изменение выявлено для интерлейкина-10, так как его значение снизилось у пациентов 1 группы с  $3,16 \pm 1,58$  пг/мл до  $1,0 \pm 1,43$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), а у пациентов 2 группы с  $17,66 \pm 6,48$  пг/мл до  $6,66 \pm 4,36$  пг/мл. Менее контрастно повышались данные показателей ИЛ-1 и ИЛ-6, причем для ИЛ-6 характерны разнонаправленные изменения в группах, с  $3,36 \pm 0,69$  пг/мл до  $3,2 \pm 1,41$  пг/мл в первой (изменения не достоверны) и с  $6,13 \pm 2,52$  пг/мл до  $7,5 \pm 3,14$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) во второй соответственно. У пациентов с вторичной лимфедемой 1–2 степени возникали достоверные различия ИЛ-1 с  $1,33 \pm 0,47$  пг/мл до  $2,87 \pm 1,01$  пг/мл ( $p < 0,005$ ). У пациентов вторичной лимфедемой нижних конечностей 3–4 степени подобные изменения были так же достоверны и соответствовали от  $2,83 \pm 1,27$  до  $3,33 \pm 1,15$  пг/мл ( $p < 0,005$ ).

В связи с тем, что вторичная лимфедема

Таблица 3

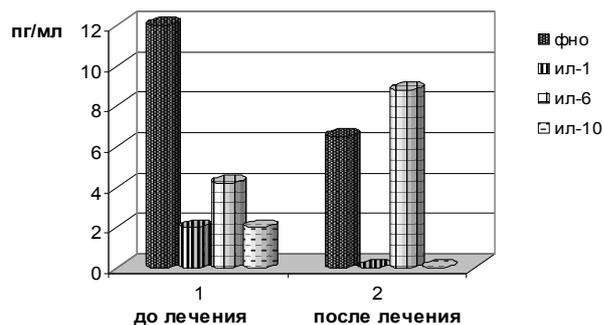
**Изменение цитокинов крови у пациентов вторичной лимфедемой нижних конечностей до и после консервативного лечения**

Показатели	Группы больных Вторичной лимфедемой 1–2 степени (n = 26)				Вторичной лимфедемой 3–4 степени (n = 31)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	М	m	М	m	М	m	М	m
Интерлейкин-1	1,33	1,47	2,87**	1,27	2,83	1,0	3,33**	1,15
Интерлейкин-6	3,36	0,69	3,2	1,41	6,13	2,52	7,5*	3,14
Интерлейкин-10	3,16	2,68	1,01***	2,43	17,6	6,48	6,66	4,36
Фактор некроза опухоли	8,0	2,82	5,87***	2,06	2,0	1,41	0,03	0,02

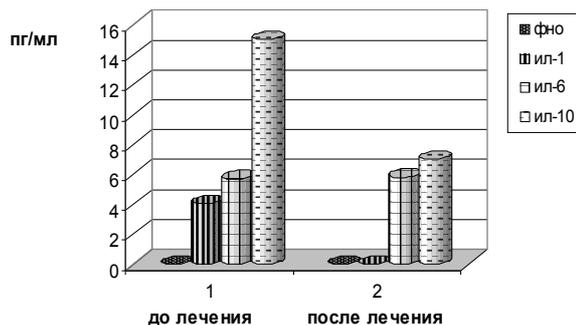
\* - Достоверность результатов по сравнению с исходными показателями у пациентов, при  $p < 0,05$ ;

\*\* - Достоверные различия показателей цитокинов по сравнению с их значениями у пациентов до лечения, при  $p < 0,005$ ;

\*\*\* - Достоверные данные интерлейкина-10 и ФНО $\alpha$  по сравнению с их величиной у пациентов до консервативного лечения, при  $p < 0,001$ .



**Рис. 3.** Диаграмма изменения цитокинов сыворотки крови у пациентки С. 21 год, история болезни №614/99. Диагноз: вторичная лимфедема левой нижней конечности II степени

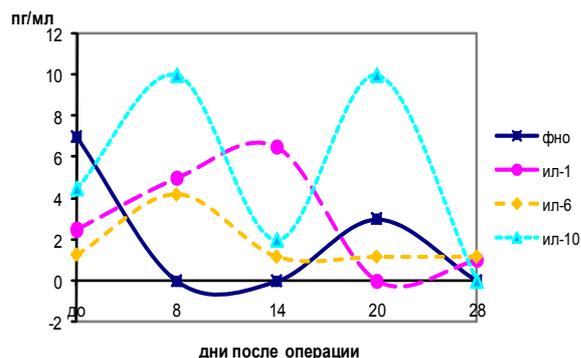


**Рис. 4.** Диаграмма изменения цитокинов сыворотки крови у пациентки К. 49 лет, история болезни №12470/1128. Диагноз: вторичная лимфедема левой нижней конечности III степени

развивалась у большинства обследованных нами пациентов после рожистого воспаления, то высокие показатели ФНО $\alpha$  для 1 группы обоснованы. Происходит хронизация процесса с длительной ремиссией или рецидивами рожистого воспаления. В момент обострения рожистого воспаления ФНО $\alpha$  вновь повышается на непродолжительный период времени (5–7 дней), а в период ремиссии его значения минимальны или равны 0. При понижении ФНО $\alpha$  всегда увеличивается показатель ИЛ-10 (противовоспалительного цитокина), больше в первой группе, чем во второй. Высокие величины этого цитокина присутствуют в сыворотке крови длительный период, ингибируя избыточный синтез провоспалительных цитокинов, так как он обладает мощным противовоспалительным, иммуномодулирующим, иммуносупрессивным эффектом, а так же угнетают продукцию макрофагальных ангиогенных факторов. Повышение значений ИЛ-6 для обеих групп так же обосновано, так как он играет ключевую роль в развитии воспаления и иммунного ответа на инфекцию или повреждение тканей. Этот цитокин регулирует процесс созревания антителопродуцирующих клеток из В-лимфоцитов и саму продукцию иммуноглобулинов. Анализируя изменения ИЛ-1, который контролирует уровни провоспалительных цитокинов и активирует ФНО $\alpha$  и сам себя, можно оценить роль проводимого лечения, что в нашем случае, при увеличении его значений характеризует положительную роль консервативного лечения, а его исследование может прогнозировать благоприятный исход воспалительного процесса. О взаимодействии исследованных цитокинов сыворотки крови можно судить об активности иммунного процесса в ответ на любой фактор, воздействующий на пораженную конечность и проанализировать ранние резуль-

таты лечения, но не отдаленные (рис. 3, 4). Проводя корреляционный анализ Пирсона между исследуемыми цитокинами у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей 1–2 степени до лечения выявлена тесная взаимосвязь ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 ( $r=0,97$ ), ИЛ-6 ( $r=0,99$ ) и ИЛ-10 ( $r=0,7$ ), однако после лечения аналогичные соотношения равны ( $r=0,04$ ,  $r=0,106$  и  $r=0,132$ ) соответственно. Для пациентов вторичной лимфедемой нижних конечностей 3–4 степени корреляционный анализ Пирсона выявил тесную прямую взаимосвязь между ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 ( $r=0,58$ ), ИЛ-6 ( $r=0,96$ ) и обратную взаимосвязь между ИЛ-10 ( $r=-0,47$ ) до лечения. После консервативного лечения получены следующие обратные соотношения между ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 ( $r=-0,94$ ), ИЛ-6 ( $r=-0,36$ ) и ИЛ-10 ( $r=-0,5$ ).

Нами проведена оценка показателей периферической крови пациентов вторичной лимфедемой нижних конечностей так же после оперативного лечения. Было установлено, что количество лейкоцитов составляло  $5,97 \pm 0,52 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоцитов  $30,19 \pm 3,49\%$  для пациентов 1 группы. У пациентов 2 группы данные показатели регистрировались тоже в пределах нормы и составляли  $6,71 \pm 0,54 \times 10^9/\text{л}$  и  $33,29 \pm 1,91\%$  соответственно. Показатели цитокинов сыворотки крови у пациентов обеих групп в раннем послеоперационном периоде изменялись волнообразно (рис. 5, 6). Исходные значения у пациентов 1 группы ФНО $\alpha$  соответствовали 7 пг/мл. В дальнейшем прослеживалась тенденция к уменьшению данного показателя к 10 суткам после операции, с умеренным ростом до 3 пг/мл к 20 суткам и последующим аналогичным спадом. Для всех исследованных значений цитокинов сыворотки крови характерны волнообразные изменения, причем разнонаправленные. При уменьшении значений ФНО $\alpha$  к 14 суткам происходит

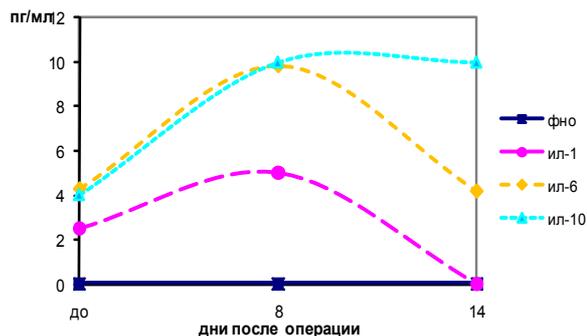


**Рис. 5.** Динамика изменений показателей цитокинов сыворотки крови в раннем послеоперационном периоде у пациентов 1 группы

увеличение интерлейкинов 1, 6 и 10. Однако в последующем изменения ФНО $\alpha$  и ИЛ-10 становятся однонаправленными, причем величина последнего на 20 сутки достигает его значений на 8 сутки после операции. Для пациентов 2 группы так же характерны волнообразные изменения всех интерлейкинов кроме ФНО $\alpha$ , который определяется на значениях практически равных 0, что подтверждает сниженную реактивность организма. Увеличение ИЛ-1 для этой группы пациентов только до 5,0 пг/мл говорит об умеренной эффективности лечения (у пациентов 1 группы ИЛ-1 вырос до 6,5 пг/мл).

### Заключение

Взаимодействуя с воспалительным или аутоиммунным агентом, у пациентов в 1 группе ФНО $\alpha$  способствует активации ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-10. Выявлена очень тесная взаимосвязь (практически равная 1), причем после лечения она резко ослабевает. Для пациентов 2 группы эта взаимосвязь менее выражена до лечения, кроме корреляции между ФНО $\alpha$  и ИЛ-6. В то же время выявлена тесная обратная взаимосвязь после лечения между ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 (практически равная -1). Анализируя полученные данные можно сделать заключение о напряженности иммунитета у пациентов в 1 группе изначально и его активации у пациентов 2 группы после лечения. Для получения максимального положительного результата у пациентов с данной патологией оперативное лечение целесооб-



**Рис. 6.** Динамика изменений показателей цитокинов крови в послеоперационном периоде у пациентов 2 группы

разно проводить в период стабилизации показателей цитокинового профиля.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Roitt, I. M. Основы иммунологии / I. M. Roitt. – М.: Мир, 1991. – 327 с.
2. Pecking, A. P. Tests and imaging of the lymphatic system / A. P. Pecking, J. P. Desprez-Curely, R. V. Cluzan // Rev. Med. Interne. – 2002. – Vol. 23. – Suppl. 3. – P. 391-397.
3. Barrett, T. Imaging of the lymphatic system: new horizons / T. Barrett, P. L. Choyke, H. Kobayashi // Contrast Media Mol. Imaging. – 2006. – N 1 (6). – P. 230-245.
4. Бобова, Л. П. Гистофизиология крови и органов кроветворения и иммуногенеза / Л. П. Бобова, С. Л. Кузнецов, В. П. Сапрыкин. – М.: Изд-во «Новая волна», 2003. – 156 с.
5. Takahashi, K. SDF-1-induced adhesion of monocytes to vascular endothelium is modulated by azelnidipine via protein kinase C inhibition / K. Takahashi, K. Shimokado, M. Yoshida // Eur. J. Pharmacol. – 2006. – Vol. 552, N 1-3. – P. 162-169.
6. Tammela, T. Molecular lymphangiogenesis: New players / T. Tammela; T. V. Petrova, K. Alitalo // Trends Cell Biol. – 2005. – Vol. 15. – P. 434-441.

### Адрес для корреспонденции

443079, Российская Федерация,  
г. Самара, пр. Карла Маркса, 165 Б,  
клиника госпитальной хирургии,  
тел. раб: +846 276-77-89,  
e-mail: yarovenko\_galina@mail.ru,  
Яровенко Г.В.

Поступила 27.12.2010 г.