DOI: 10.15825/1995-1191-2021-3-186-191

ЛИМФООБРАЩЕНИЕ И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

*Г.П. Иткин^{1, 2}, М.Г. Иткин³*¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация² ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», Москва, Российская Федерация³ Университет штата Пенсильвания, Филадельфия, США

Цель работы: обобщить современные знания о взаимодействиях между лимфатической, сердечно-сосудистой системами и интерстициальной тканью, которые связаны с сердечной недостаточностью (СН). Авторы в настоящей статье пытаются ответить на фундаментальный вопрос, являются ли аномалии лимфатической системы (ЛС) причиной или следствием СН. Понимание процессов лимфообразования в условиях СН позволит найти новые пути лечения СН.

Ключевые слова: лимфатическая система, сердечная недостаточность, уравнение Старлинга, интерстициальная жидкость, лимфа, лимфодренаж.

LYMPHATIC CIRCULATION AND HEART FAILURE

*G.P. Itkin^{1, 2}, M.G. Itkin³*¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation² Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russian Federation³ Pensilvenia State University, Philadelphia PN, USA

Objective: to summarize current knowledge about the interactions between the lymphatic/cardiovascular systems and interstitial tissue, which are associated with heart failure (HF). The authors attempt to answer the fundamental question of whether lymphatic insufficiency is a cause or consequence of HF. Understanding lymph formation processes in HF will allow finding new ways of treating HF.

Keywords: lymphatic system, heart failure, Starling equation, interstitial fluid, lymph, lymphatic drainage.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных физиологических функций организма является метаболизм воды для поддержания жидкостного гомеостаза. В этом процессе участвуют три типа жидкостей: кровь (плазма), интерстициальная жидкость и лимфа. Сложные механизмы движения молекул воды между этими компартментами имеют конечные цели доставки питательных веществ и кислорода во все клетки организма и выведения токсичных продуктов обмена обратно через почки, легкие и печень.

Сердечно-сосудистая система (ССС) снабжает кровью все органы и ткани, где путем конвекции, ультрафильтрации или диффузии вода, питательные вещества и кислород достигают клеток через эндотелиальную стенку капилляров в интерстициальное

пространство (ИП). Из ИП жидкость возвращается обратно через лимфатическую систему (ЛС) в систему кровообращения. Эти системы, регулирующие обмен воды между кровью, интерстицием и лимфой, работают совместно для поддержания гомеостаза организма. При этом каждая система имеет определенную буферную емкость, и сбой одной из них влияет на относительный баланс жидкости между отделами.

Из трех типов жидкости больше всего известно о крови и кровеносной системе, поскольку сердце и крупные сосуды достаточно легко визуализируются и подробно изучены. Напротив, ЛС и процессы образования интерстициальной жидкости (ИЖ) оказались гораздо менее исследованы, и поэтому ее роль в развитии признаков, симптомов и дисфункции органов при сердечной недостаточности (СН)

Для корреспонденции: Иткин Георгий Пинкусович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел (916) 129-78-33. E-mail: georgeitkin@mail.ru.

Corresponding author: Georgiy Itkin. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (916) 129-78-33. E-mail: georgeitkin@mail.ru

можно рассматривать как неспособность ЛС адекватно компенсировать увеличение потока жидкости из кровеносной системы в ИП. В данной статье приводятся современные данные об образовании лимфы и механизмах, с помощью которых лимфа возвращается в систему кровообращения, и рассматриваются последствия неадекватности лимфатического тока (ЛТ). Будут рассмотрены методы дренажа лимфы в качестве эффективного терапевтического средства при рефрактерной СН для уменьшения отечных явлений.

Развитие новой технологии визуализации ЛС позволит расширить наши представления о взаимодействии системы кровообращения и ЛС в условиях СН и приступить к разработке новых методов нормализации лимфатического тока (ЛТ) в венозную систему.

ОБРАЗОВАНИЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ

В 1894–1896 гг. Е. Старлинг [1, 2] на основании проведенных им экспериментов на изолированной задней конечности собаки обнаружил, что физиологический раствор, введенный в интерстициальную ткань, всасывается в кровоток. На основании этого он сделал вывод, что гидростатическое давление отвечает за **фильтрацию** жидкости, а онкотическое давление отвечает за **реабсорбцию** жидкости и что существует баланс между гидростатическими и осмотическими давлениями в капиллярах и окружающей ткани, которые определяют процессы фильтрации и реабсорбции между капиллярами и тканью.

На основании этого он предложил классическую модель, описывающую процесс фильтрации и реабсорбции жидкости в капиллярах как процесс взаимодействия гидростатического и осмотического

давления по обе стороны капилляров, который он выразил через уравнение, получившее впоследствии название «уравнение Старлинга» (1).

$$J_v = L_p S ([P_c - P_i] - \sigma [\pi_r - \pi_i]), \quad (1)$$

где J_v – транспорт транкапиллярной жидкости; L_p – гидравлическая проводимость капиллярной стенки; S – площадь поверхности капилляра, на которой происходит обмен жидкостей; P_c – гидростатическое давление крови в капилляре; P_i – гидростатическое давление в интерстиции; σ – коэффициент отражения, который отражает проницаемость для белков в капиллярах; π_r – капиллярное коллоидное осмотическое давление; π_i – интерстициальное коллоидное осмотическое давление.

Когда величина J_v положительна (т. е. когда разность гидростатического давления превышает разность осмотических давлений), происходит процесс **фильтрации** жидкости из капилляров в ИП. Когда же величина J_v отрицательна, жидкость переходит из ИП обратно в капилляры – процесс **реабсорбции**.

В соответствии с этим Е. Старлинг утверждал, что разность гидравлического давления в артериальной стороне капилляров и осмотического давления в тканях определяет фильтрацию жидкости из капилляров в ИП, а обратная реабсорбция жидкости из ИП происходит в венозной стороне капилляров.

На рис. 1 приведена схема, иллюстрирующая гипотезу Старлинга. На артериальном конце капилляра гидростатическое давление в капилляре превышает онкотическое давление в плазме, в результате чего происходит **фильтрация** жидкости из сосуда в ткани.

На венозном конце капилляра гидростатическое давление падает, онкотическое давление в плазме оказывается выше гидростатического, и в результате

Рис. 1. Движение жидкости по Старлингу

Fig. 1. Fluid movement according to Starling's law

Рис. 2. Фильтрация жидкости в капилляре: а – новая концепция; б – концепция фильтрации/адсорбции жидкости в капилляре по Старлингу

Fig. 2. Liquid filtration in the capillary: а – new concept; б – filtration/adsorption concentration of liquid in the capillary according to Starling's law

происходит обратное поступление жидкости (*реабсорбция*).

В другой работе Старлинг постулировал, что повышенное венозное давление (ВД) у пациентов с СН является результатом увеличения объема крови, скорее всего, из-за задержки почечной жидкости, а не только вследствие механического увеличения ВД при плохой функции сердца [3]. В этой же работе он предложил следующий механизм отека у пациентов с СН: «Кажется вероятным, что препятствие оттоку лимфы из грудного протока (ГП) в кровь, а также растяжение ГП из-за значительного увеличения лимфообразования в печени могут способствовать возникновению отеков в остальной части тела».

Работы Старлинга впоследствии стимулировали большое количество доклинических исследований, направленных на понимание механизмов образования лимфы и взаимодействия между кровью, интерстицием и лимфой.

Позднее, через 60 лет, А. Гайтон, измеряя внутреннее гидростатическое давление в имплантированной в ткань перфорированной капсуле, определил, что давление в ИП близко к атмосферному давлению [4] и в норме равно 2 мм рт. ст. [5, 6].

Интерстициальное онкотическое давление также измерялось в жидкости, накапливающейся в капсуле, и оказалось, что оно составляет 9–15 мм рт. ст., что намного выше, чем считалось ранее [7].

В норме гидростатическое давление на артериальной стороне капилляров составляет ~35 мм рт. ст., тогда как на венозной стороне капилляра ~15 мм рт. ст., что свидетельствует о положительном градиенте фильтрации из капилляра в ИП по всей длине капилляра. Поэтому был сделан важный вывод о том, что в норме венозная реабсорбция по всей длине капилляра отсутствует, хотя в отдельных видах па-

тологии, связанных, например, с падением артериального давления (АД) при гиповолемическом шоке, реабсорбция жидкости с венозной стороны капилляра возможна [8–10].

Таким образом, концепция Старлинга, просуществовавшая более 100 лет, была признана ошибочной, и последние открытия полностью изменили представление о механизме эвакуации интерстициальной жидкости, основанном на том, что в норме даже в состояниях венозного застоя весь интерстициальный ультрафильтрат полностью удаляется через капилляры в ИП и далее попадает исключительно в ЛС, т. е. венозная реабсорбция отсутствует (рис. 2).

При этом важно понимать, что «силы Старлинга», приводящие к образованию ИЖ, различаются в разных частях тела, что связано с различиями гидростатических давлений на уровне капилляров. Например, синусоидальное давление в печени составляет ~5 мм рт. ст., а капиллярное давление в мягких тканях ~35 мм рт. ст. Единственная переменная в уравнении Старлинга для всех органов и тканей – онкотическое давление плазмы в капилляре (π_p), которое составляет ~24 мм рт. ст.

Поэтому для положительного баланса фильтрации из капилляров в ИП онкотическое давление в интерстиции (π_i) также должно быть различным для разных органов. Кроме того, проницаемость эндотелия капилляров для белков (σ) должна различаться, чтобы позволить регулировать поток белков из капилляров в ИП. Следовательно, состав и поток лимфы, которые отражают состав интерстициального ультрафильтрата, могут значительно отличаться в различных органах.

ПРОЦЕСС УДАЛЕНИЯ ЖИДКОСТИ ИЗ ИП В ЛС

Отек тканей, одно из основных клинических проявлений СН, представляет собой скопление жидкости в интерстициальных тканях. При этом количество этой жидкости определяется балансом между капиллярной фильтрацией и оттоком лимфы в венозную систему (рис. 3).

При этом ЛС практически является единственным механизмом удаления и транспортировки ИЖ в системный кровоток. Как указано выше, капиллярная фильтрация определяется балансом гидростатического и онкотического давления (модифицированное уравнение Старлинга) и проницаемостью капилляров.

Гидростатическое интерстициальное давление в большинстве тканей ниже атмосферного давления [11], в то время как центральное венозное давление (ЦВД) приблизительно равно 5 мм рт. ст. и для транспорта лимфы требуются энергетически активные механизмы.

В настоящее время установлено, что движение лимфы в сосудах обеспечивается как внешними факторами (компрессией из окружающих тканей, перистальтикой кишечника, колебаниями давления внешнего дыхания, массажем, пульсацией кровеносных сосудов и др), так и внутренними факторами (сокращения лимфатических сосудов, стенки большинства которых содержат мышечный слой, имеющий общие биохимические и функциональные характеристики с сосудистыми и сердечными мышцами). Сегмент лимфатических сосудов между двумя клапанами, называемый лимфангиомом (рис. 4), сокращается подобно сердечной мышце [12].

Кроме того, важным механизмом для обеспечения однонаправленного потока лимфы являются лимфатические клапаны. При этом разность давлений, необходимая для закрытия лимфатического клапана, в значительной степени зависит от диаметра сосуда: менее 1 см вод. ст. при малом диаметре до нескольких см вод. ст., когда диаметр сосуда приближается к максимальному [13]. Таким образом, клапаны становятся менее эффективными в расширенных сосудах, что потенциально способствует обратному потоку лимфы, когда сосуды хронически расширены, например при СН [14, 15].

Показано, что в покое $\frac{1}{3}$ лимфотока (ЛТ) в нижних конечностях человека определяется сжатием скелетных мышечных сокращений (внешний насос) и $\frac{2}{3}$ активной перекачкой сети собирательных сосудов (внутренний насос). Активное сокращение лимфатических сосудов может создавать давление от 20 до 120 мм рт. ст. [16, 17].

При этом основным путем ЛТ является грудной поток (ГП), через который $\frac{3}{4}$ всей лимфы (от нижних конечностей, стенок и органов таза, брюшной полости, левой половины грудной полости, левой верхней конечности, левой половины головы и шеи) перемещается в венозную систему (рис. 5). $\frac{1}{4}$ ЛТ формируется в результате слияния правых бронхосредостенного, подключичного и яремного стволов и впадает в правую венозную систему [18].

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СН И ЛТ

Основным методом противоотечной терапии у пациентов с сердечной недостаточностью для поддержания эуволемического состояния, несмотря на отсутствие высококачественных данных, демонстрирующих клиническую пользу в отношении сердечно-сосудистых исходов, являются петлевые диуретики. Однако при острой СН пациенты могут проявлять пониженную чувствительность к диуретикам, что часто называют резистентностью к диуретикам и связывают с более высоким риском повторной госпитализации и смерти [19, 20]. Особенности ЛТ при СН, с которым связывали патофизиологию отеков легких, стал предметом многих исследований, ко-

Рис. 3. Взаимодействие системы кровообращения и ЛС

Fig. 3. Interaction between the circulatory system and the lymphatic system

Рис. 4. Строение лимфатического сосуда

Fig. 4. Structure of the lymphatic vessel

Рис. 5. Лимфоток из грудного потока в вену

Fig. 5. Lymph flow from the thoracic duct to the vein

Рис. 6. Дренаж лимфы из ГП

Fig. 6. Lymph drainage from the thoracic duct

которые показали значительное увеличение ЛТ и давления в ГП, несмотря на повышение центрального венозного давления (ЦВД) в зоне выхода лимфы в венозное русло [21]. Данные исследования натолкнули нескольких исследователей на гипотезу о том, что декомпрессия ГП может быть одним из методов лечения СН. Allen et al. [22] показали, что наружный дренаж ГП у овец с повышенным давлением в левом предсердии снижает отек легких и плевральный выпот.

Dumont et al., дренировали ГП у 5 пациентов с СН [23].

Первоначальный дренаж лимфы из ГП составлял 4–17 литров в сутки. При этом наблюдалось сразу значительное улучшение симптомов СН у всех пациентов, значительное снижение ЦВД и потеря веса.

В последующем исследовании Witte et al. [24] сообщили о внешнем дренаже ГП у 12 пациентов с ХСН (у четырех пациентов с компенсированной СН и у 42 здоровых пациентов; мочегонные средства отменялись в течение всего периода лимфодренажа).

При этом они показали, что ЛТ из ГП значительно повышался от ~1 мл/мин до ~8 мл/мин. Давление в ГП было повышено и коррелировало с повышенным ЦВД. Они отметили также, что симптомы СН улучшились в течение нескольких часов после начала дренажа ГП. В противоположность диуретическому лечению, которое часто вызывает ухудшение почечной функции, они продемонстрировали значительное улучшение почечной функции у четырех пациентов с олигурией. Данный эффект может быть потенциально объяснен декомпрессией почечной ЛС, что приводит к уменьшению почечной недостаточности и улучшению диуреза.

После этих наблюдений Clauss и Breed [25] сделали вывод о том, что контролируемый дренаж ГП может быть использован как терапия при ХСН и значительные терапевтические эффекты внешнего

дренажа, наблюдаемые в этих работах, могут быть объяснены просто удалением жидкости, аналогично эффектам диуреза.

V. Hraska [26] хирургическим путем анастомозировал ГП с левым предсердием – точкой самого низкого давления при операции Фонтэна у детей, которая сопровождается потерей белка и пластическим бронхитом вследствие лимфатического отека. Он сообщил о значительном улучшении симптомов у большинства этих пациентов, доказав тем самым, что такая «внутренняя декомпрессия» перегруженной ЛС может потенциально устранить симптомы отека ЛС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя за последние несколько десятилетий прогресс изучения механизмов СН был огромным, тем не менее все еще остается много вопросов в понимании патофизиологических механизмов симптомов пациентов, которые не могут быть объяснены только дисфункцией сердечной мышцы и реакцией сосудистой системы. На протяжении многих лет и до настоящего времени даже с учетом новых фундаментальных научных знаний о формировании ультрафильтрата и важного вклада ЛС в удаление жидкости из ткани эта область остается относительно малоисследованной в современной клинической медицине и роль ЛС при хронической СН все еще недостаточно определена.

Общее мнение основано на том, что отечные явления при СН надо рассматривать как неспособность ЛС удалить избыточное количество ИЖ. Остается недостаточно исследованным процесс значительного увеличения ЛТ при СН. Полагая доказанным, что единственным механизмом перемещения жидкости из системы кровообращения в ИП является фильтрация в капиллярах, возникает вопрос о значительном росте лимфотока при СН, который, с нашей точки зрения, может быть связан с увеличением количества функционирующих капилляров. Мы выдвигаем идею о том, что при СН скорость кровотока по капилляру уменьшается, что приводит к дефициту кислорода в дистальных концах капилляров и, соответственно, прилегающей к этим концам капилляров ткани. Естественной реакцией на это является открытие сфинктеров в данной зоне и включение в кровоток дополнительно функционирующих капилляров, и соответственно, это должно привести к увеличению фильтрационного потока в ИП.

Как показали многие исследования, в условиях СН увеличение производства лимфы не компенсируется оттоком лимфы в венозную систему, что приводит к отечным явлениям в органах и тканях. Поэтому одним из перспективных методов механической поддержки и оттока лимфы в венозную систему в условиях СН является локальное снижение повы-

шенного венозного давления в зоне выхода лимфы в венозную систему.

Относительно недавнее клиническое внедрение технологии визуализации ЛС на основе магнитно-резонансной лимфоангиографии служит основой для более углубленного анализа взаимодействия ЛС с системой в условиях СН [27–29].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Starling EH. The Influence of Mechanical Factors on Lymph Production. *J Physiol*. 1894; 224–267.
2. Starling EH. On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces. *J Physiol*. 1896; 19 (4): 312–326.
3. Starling E. The Arris and Bale Lectures on Some points in the pathology of the heart disease. Lecture 2, the effect of the heart failure on the circulation. *Lancet*. 1897; 149 (3836): 652–655.
4. Guyton AC, Lindsey AW, Johnnie OH, John WW, Malcolm AF. Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. *Circ Res*. 1959; 7 (4): 649–657.
5. Michel CC. Starling: The formulation of his hypothesis of microvascular fluid exchange and its significance after 100 years. *Exp Physiol*. 1997 Jan; 82 (1): 1–30.
6. Scholander APF, Hargens AR, Miller SL. Negative Pressure in the Interstitial Fluid of Animals. Fluid tensions are spectacular in plants; in animals they are elusively small, but just as vital. *Science*. 1968; 161 (3839): 321–322.
7. Levick JR. Capillary filtration-absorption balance reconsidered in light of dynamic extravascular factors. *Exp Physiol*. 1991; 76 (6): 825–857.
8. Levick JR. Introduction to cardiovascular physiology. 1989.
9. Michel CC, Phillips ME. Steady-state fluid filtration at different capillary pressures in perfused frog mesenteric capillaries. *J Physiol*. 1987; 388 (1): 421–435.
10. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res*. 2010; 87 (2): 198–210.
11. Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE. Interstitial fluid pressure. *Physiol Rev*. 1971; 51 (3): 527–563.
12. Scallan JP, Zawieja SD, Castorena-Gonzalez JA, Davis MJ. Lymphatic pumping: mechanics, mechanisms and malfunction. *J Physiol*. 2016; 5749–68.
13. Davis MJ, Rahbar E, Gashev AA, Zawieja DC, Moore JE. Determinants of valve gating in collecting lymphatic vessels from rat mesentery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 301 (1): H48–60.
14. Unthank JL, Bohlen HG. Lymphatic pathways and role of valves in lymph propulsion from small intestine. *Am J Physiol Liver Physiol*. 2017; 254 (3): G389–398.
15. Von Der Weid PY, Zawieja DC. Lymphatic smooth muscle: The motor unit of lymph drainage. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004; 36 (7): 1147–53.
16. Olszewski WL, Engeset A. Intrinsic contractility of prenodal lymph vessels and lymph flow in human leg. *Am J Physiol*. 1980; 239 (6): H775–H777.
17. Aspelund A, Robcluc MR, Karaman S, Makinen K. Lymphatic System in Cardiovascular Medicine. *Circulation Research*. 2016; 118: 515–530.
18. Jones D, Min W. An overview of lymphatic vessels and their emerging role in cardiovascular disease. *Journal of Cardiovascular Disease Research*. 2011; 2 (3): 141–152.
19. Voors AA, Davison BA, Teerlink JR, Felker GM, Cotter G, Filippatos G et al. RELAX-AHF Investigators. Diuretic response in patients with acute decompensated heart failure: characteristics and clinical outcome – an analysis from RELAX-AHF. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16: 1230–1240.
20. Valente MA, Voors AA, Damman K, Van Veldhuisen DJ, Massie BM, O'Connor CM et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *Eur Heart J*. 2014; 35: 1284–1293.
21. Engeset A, Olszewski W, Jæger PM, Sokolowski J, Theodorsen L. Twenty-Four Hour Variation in Flow and Composition of Leg Lymph in Normal Men. *Acta Physiol Scand*. 1977; 99 (2): 140–148.
22. Allen SJ, Drake RE, Laine GA, Gabel JC. Effect of thoracic duct drainage on hydrostatic pulmonary edema and pleural effusion in sheep. *J Appl Physiol*. 1991; 71 (1): 314–316.
23. Dumont AE, Clauss RH, Reed GE, Tice DA. Lymph Drainage in Patients with Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 1963; 269 (18): 949–952.
24. Witte MH, Dumont AE, Clauss RH, Rader B, Levine N, Breed ES. Lymph Circulation in Congestive Heart Failure: Effect of External Thoracic Duct Drainage. *Circulation*. 1969; 39 (6): 723–733.
25. Clauss RH, Breed ES. Controlled rate of drainage of thoracic duct lymph. *Am J Surg*. 1970; 119 (5): 610–612.
26. Hraška V. Decompression of thoracic duct: New approach for the treatment of failing.
27. Chavhan GB, Amaral JG, Temple M, Itkin M. MR Lymphangiography in Children: Technique and Potential Applications. *Radiographics*. 2017; 37 (6): 1775–1790.
28. Dori Y, Zviman MMM, Itkin M. Dynamic Contrast-enhanced MR Lymphangiography: Feasibility Study in Swine. *Radiology*. 2014; 273 (2): 410–416.
29. Butler J, Hamo CE, Udelson JE, Pitt B, Yancy C, Shah S et al. Exploring New Endpoints for Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2016; 9 (11): 1–8.

*Статья поступила в редакцию 30.06.2021 г.
The article was submitted to the journal on 30.06.2021*