

DOI: 10.15825/1995-1191-2016-3-145-157

ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА – ЗАБЫТАЯ ОБЛАСТЬ?

Г.П. Иткин¹, М.Г. Иткин²

¹ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Университет шт. Пенсильвания, Детский госпиталь Филадельфии, Филадельфия, США

Лимфатическая система (ЛС) – неотъемлемая часть сосудистой системы организма. Одной из главных функций ЛС является транспорт интерстициальной жидкости из тканей обратно в венозную систему. Несмотря на растущее признание роли ЛС во многих патологических процессах, методы диагностики и вмешательства на ЛС отстают от хорошо разработанных методов диагностики и вмешательств в систему кровообращения. Связано это в первую очередь с методическими трудностями визуализации из-за малых размеров и сложности анатомии лимфатических сосудов, в связи с чем в последние десятилетия функционированию ЛС в норме и патологии уделялось мало внимания. Однако развитие методов минимальной инвазивной эмболизации ЛС для лечения угрожающих жизни процессов, связанных с утечкой лимфы, стимулировало развитие методов визуализации ЛС. В статье представлены новые подходы к визуализации ЛС: метода внутриузловой лимфангиографии и метода динамической контрастированной MR лимфоангиографии. Использование новых методов позволило расширить наши представления о физиологии и патофизиологии ЛС. Выявлены причины некоторых заболеваний и разработаны малоинвазивные методы лечения пластикового бронхита и энтеропатии (потеря белка). Представлено развитие методов лечения других заболеваний (в том числе врожденной лимфодисплазии, хилоторакса и лимфатического асцита). Несмотря на значимость ЛС в формировании асцита в сочетании с циррозом печени, одним из самых известных клинических и распространенных заболеваний, ЛС печени до настоящего времени сравнительно мало изучена. Поэтому лимфоангиография печени может явиться эффективной минимально инвазивной методикой, которая позволяет визуализировать ЛС печени. Положительный эффект эмболизации ЛС печени был доказан при лечении лимфорееи печени. Из-за трудностей визуализации наши представления о роли ЛС в общей сердечно-сосудистой системе были крайне ограничены. Разработанные нами новые методы визуализации позволили значительно расширить наше понимание физиологии и патофизиологии этой системы и разработать методы лечения некоторых ранее не излечимых заболеваний – таких как пластический бронхит, энтеропатия, цирроз печени и др.

Ключевые слова: лимфатическая система, визуализация, интервенционные методы лечения, лимфатический грудной проток, малоинвазивная техника, лимфангиография, ЯМР, пластический бронхит, энтеропатия, печеночная лимфореея.

LYMPHATIC SYSTEM: A FORGOTTEN AREA?

G.P. Itkin¹, M.G. Itkin²

¹ V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² University of Pennsylvania, The Children's Hospital of Philadelphia (PA), Philadelphia, USA

Development of new methods of visualization of the lymphatic system and in the treatment of several pathologies associated with impaired lymph flow. The lymphatic system is an integral part of the circulation. One of the main functions of the lymphatic system is to transport residual interstitial fluid from the tissue back to the venous system. Despite growing recognition of the role of the lymphatic system in many disease processes, the techniques for imaging and interventions on the lymphatic system have lagged behind the well-developed methods for imaging and interventions on the cardiovascular systems. This is primarily due to small size and variability in anatomy of the lymphatic vessels, and difficulty of introducing contrast into lymphatic ducts. Due to lack of imaging and intervention options, the flow function of the lymphatic system was relatively ignored over the last few decades. Recently, there has been resurgence in the interest in the flow function of the interventions on the lymphatic system with the development of percutaneous minimally invasive techniques, such as thoracic duct embolization, to treat life threatening lymphatic leaks. Our group recently introduced two new methods of

For correspondence: Itkin Maxim. Address: Philadelphia PA 19104 USA.
Tel. 1-215-866-81-97. E-mail: Itkinmax@gmail.com

lymphatic imaging: intranodal lymphangiography and dynamic contrast MR lymphangiography. These methods have allowed further understanding of lymphatic anatomy, pathophysiology, lymphodynamics, as well as provided guidance for novel minimally invasive lymphatic interventions. Using new techniques, the group discovered the causes and then developed treatments for several fatal conditions effecting single ventricle patients including plastic bronchitis and protein losing enteropathy. Treatment for other conditions has evolved as well including congenital lymphodysplasia, chylothorax, and chylous ascites. The study of the liver lymphatic system has been little explored despite its significant relevance as exemplified in ascites formation in association with cirrhosis, one of the most recognized clinical manifestations of lymphatic vascular system disorders. Liver lymphangiogram is an additional minimally invasive technique that allows visualization of the liver lymphatics. Embolization of the liver lymphatic system has been proven to be curative for liver lymphorrhea. Due to the lack of the imaging ability of the lymphatic system the understanding of these relationships lacked. Intranodal lymphangiogram, and liver lymphangiograms are one of the first steps in attempt to understand these relationships. Embolization of the lymphatic system provides the opportunity to treat the abnormal lymphatic flows in conditions such as pulmonary lymphatic perfusion syndrome, liver cirrhosis, cardiac failure.

Key words: lymphatic system, imaging, interventions, lymphatic ducts, minimally invasive techniques, lymphangiography, MR, plastic bronchitis, enteropathy, liver lymphorrhea.

НОВЫЕ МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Внутриузловая лимфангиография (ЛГ)

ЛГ с использованием введения контрастного вещества со стороны стопы долгие годы была основной для визуализации лимфатических сосудов. Однако рассечение и катетеризация лимфатических сосудов стопы требовали достаточной квалификации врачей, производящих это исследование, и оборудования, которое может быть доступно лишь в немногих радиологических отделениях [1]. В частности, такое оборудование, как шприцевой насос для введения контрастного вещества, в настоящее время не производится и отсутствует во многих радиологических отделениях. Даже после удачного введения иглы, через которую вводится контрастное вещество, минимальное движение пациента может сместить ее положение. Учитывая технически сложный характер такой методики ЛГ, Nadolski с соавт. описали альтернативный метод внутриузловой ЛГ [2]. Авторы показали, что существует более простой и практичный способ введения контрастного вещества через центральные лимфатические каналы, ведущие к хилозной цистерне. Простая пункция лимфатических сосудов в паховой области под контролем УЗИ может быть использована для контрастирования всей лимфатической системы (ЛС). Эта процедура достаточно проста и доступна большинству сегодняшних интервенционных рентгенохирургов. Кроме того, новый метод представляется более безопасным и быстрым по сравнению с прежним методом (рис. 1). Небольшой угол пункцирования использовался для создания длинного подкожного тракта, что позволяет стабилизировать положение иглы. Конец иглы при этом располагался в центре лимфатического узла. Под флюороскопиче-

ским контролем вводится 2 мл липиодола (Guerbet LLC, Bloomington, IN) в течение 5 мин. Данная инъекция делается для подтверждения правильного позиционирования иглы. Введение контрастного вещества в лимфатический узел контралатеральной паховой области производится с использованием описанной выше методики. Общий объем вводимого липиодола составлял примерно 3–6 мл в каждый лимфатический узел.

Метод ЛГ с помощью динамического контрастирования на МР (ЛГДКМР)

Одной из основных трудностей получения четкой визуализации лимфатических сосудов является сложность введения контрастного вещества. Дори и др. описали метод с использованием ЯМР, который использует внутриузловую ЛГ с введением гадолиниевого контрастного материала для динамической визуализации ЛС [3]. Основной технической проблемой была необходимость введения иглы в паховые лимфатические узлы вне аппарата МР с последующей транспортировкой пациента в поле действия МР-томографа. Для решения этой проблемы был использован МР-томограф со сканером и специально построенная катетеризационная лаборатория (Siemens, Erlangen, Germany) с набором специальных игл. По новой методике пациента из катетеризационной лаборатории на том же столе перемещали в помещение ЯМР, сводя к минимуму вероятность смещения игл. Данный метод позволяет произвести практически полную визуализацию ЛС, включая динамику и распределение лимфатических потоков, что позволило понять патофизиологию таких заболеваний, как пластический бронхит, идиопатический хилоторакс и легочный лимфоангиоматоз [4].

НОВЫЕ ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЛС

Эмболизация грудного протока (ЭГП)

Один из основателей интервенционной радиологии Dr. Constantine Cope предложил использовать перевязку грудного протока (ГП) для лечения хилоторакса [9, 10]. Процедура лечения состояла в выполнении ЛГ с последующей трансабдоминальной катетеризацией ГП или его ветвей с последующей эмболизацией патологических лимфососудов, приводящих к утечке лимфы. Этот метод стал основным для лечения хилоторакса, включая пациентов с идиопатическим хилотораксом. В начале процедуры контрастное вещество медленно проходит через сеть лимфатических сосудов малого таза и забрюшинного пространства лимфатических сосудов примерно на уровне 1–2 поясничных позвонков. На этом уровне лимфатических путей быстро теряется контрастность, особенно в зоне лимфатического притока из кишечника и лимфососудов печени. Для того чтобы предотвратить утечку из хилуса в хилозную цистерну, мы рекомендуем обеспечить доступ к ГП ниже точки притока через правосторонний поясничный лимфатический проток. Несмотря на то что введение иглы в поясничный лимфатический проток является более сложной задачей, она компенсируется получением более контрастного и стабильного изображения ЛГ. Когда целевой лимфососуд достигнут, проводим его канюляцию под контролем флюороскопа.

После идентификации причины утечки лимфы выполняется эмболизация ГП. Сначала эндоваскулярный стент вводят в ГП, чтобы обеспечить матрицу для полимеризации клея. Далее 5% раствором глюкозы промывают катетер, чтобы предотвратить полимеризацию клея внутри катетера. И далее эндоваскулярный клей впрыскивается через катетер для эмболизации (рис. 1).

СИНДРОМ ПРОТЕКАНИЯ ЛИМФЫ В ЛЕГКИЕ (СПЛЛ)

Патологические изменения в ЛС легких были известны еще с 1895 г. – в работе Вирхова описаны лимфатические кисты в легких ребенка при патоморфологических исследованиях. С тех пор о многочисленных подобных наблюдениях докладывали на патологоанатомических форумах [12, 13]. С развитием метода ЛГ некоторые авторы описали феномен вытекания лимфы из ГП в легочную паренхиму и назвали его «лимфатический рефлюкс» [14]. Исследование патологического перемещения лимфы в легкие было ограничено из-за высокой вязкости контрастного вещества на масляной основе (липидола). Разработка динамической контрастно-усиленной МРЛГ позволила улучшить визуализацию



Рис. 1. Флюорограмма эмболизации ГП, демонстрирующая внесосудистое протекание контраста (черная стрелка) из ГП (черный наконечник)

ЛС благодаря меньшей вязкости контрастного вещества (гадолиния) и более высокого разрешения МР, что позволило лучше понять нарушения движения лимф [3]. Лучшее распределение контраста в мягких тканях позволяет контрастировать не только ретроградные ЛС, но пропитывание лимфой мягких тканей, создавая более четкую визуализацию процесса утечки, которую мы назвали «синдром легочной лимфатической перфузии (СПЛП)» (рис. 2) [4].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

От 80 до 90% лимфы в организме образуется под диафрагмой в брюшной полости, главным образом в печени и кишечнике [15]. Лимфа из печени и кишечника собирается в хилозную цистерну и далее поступает в ГП, который, в свою очередь, выводит лимфу в венозную систему в зоне соединения левой яремной и подключичной вен. Проходя через сре-

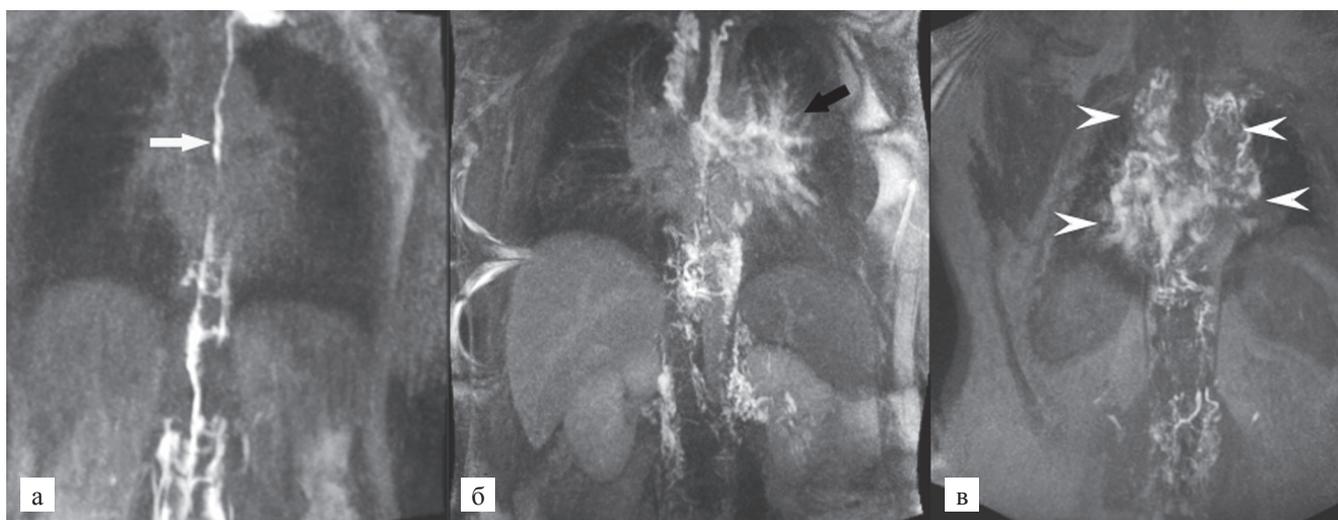


Рис. 2. ЛГДКМР-томография пациентов с ПБ: а – нормальный ГП (белая стрелка) без легочного лимфотока; б – аномальные ГП с аномальным легочным лимфоток в направлении левого рубчика и легких (черная стрелка); в – двусторонняя аномальная ЛП (черный наконечник стрелы)

достение, ГП получает лимфу из органов средостения, таких как сердце, пищевод и легкие. У больных с СЛП часть лимфы вытекает ретроградно из ГП в сторону паренхимы легкого, средостения через aberrantные лимфатические сосуды. Мы полагаем, что эти сосуды образуются в качестве механизма декомпрессии при компрессии нижней части грудной ЛС (рис. 3). Вполне возможно, что большинство из этих анатомических аномалий не представляются клинически важными. Основные клинические проявления происходят тогда, когда эти лимфатические сосуды расположены близко к серозным и слизистым поверхностям, таким как плевра (хилоторакс), перикард (хилоперикардит) и бронхи (пластиковый бронхит) [16]. Начало симптоматики может быть вызвано скрытой травмой (что приводит к разрыву этих лимфатических сосудов), тяжелой инфекцией верхних дыхательных путей, что может привести к

травме бронхов и вызвать лимфатический пластический бронхит у взрослых пациентов. У пациентов с врожденными заболеваниями сердца со значительной правожелудочковой недостаточностью увеличенное лимфообразование может привести к растяжению лимфатических сосудов и к пластическому бронхиту или хилотораксу [4].

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ СПЛЛ

Клинические симптомы СПЛЛ наблюдаются во всем диапазоне возрастной шкалы, начиная от новорожденных (неонатальный хилоторакс) до пожилых людей (хилоторакс, пластический бронхит).

Неонатальный хилоторакс

Проявление хилоторакса у новорожденного наиболее часто диагностируется в утробе при УЗИ как плеврит, и 90% всех плевральных выпотов в утробе являются по сути хилоторексом [17]. Чтобы предотвратить недоразвитую легочную паренхиму, осуществляют плевральный дренаж плевральной полости путем создания торакоамниотических шунтов [18].

Новорожденные с неонатальным хилотораксом могут диагностироваться с помощью метода ЛГДКМР. На ЛГДКМР мы наблюдаем полную окклюзию среднегрудного протока и развитие аномального легочного лимфотечения. Очень важно дифференцировать изолированный хилоторакс и хилоторакс в сочетании с лимфатическим асцитом и отеком тканей. Последнее состояние называется врожденной лимфатической дисплазией, которая обусловлена общей дисплазией ЛС и является одним из самых сложных для лечения неонатальных осложнений. Обычно мы выполняем внутривенно-

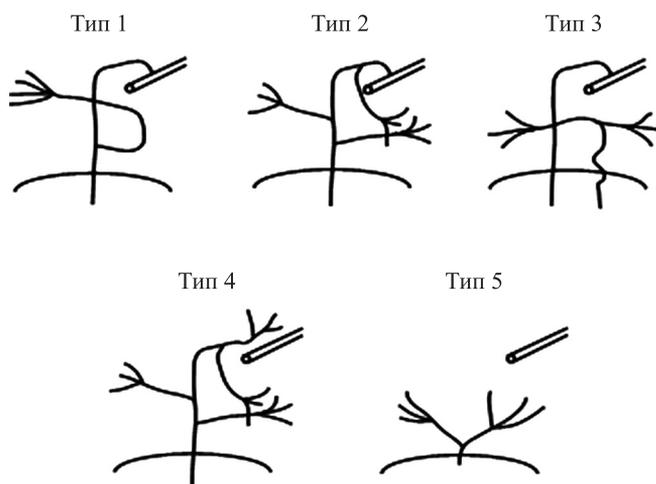


Рис. 3. Пять типов синдрома легочной лимфатической перфузии [2]

вую ЛГ после получения с ЛГ ЯМР, описанную выше [2]. Тем не менее очень важно ограничить объем вводимого контрастного препарата, так как при этом можно блокировать лимфатические сосуды и получить генерализованный отек. Типичные результаты ЛГ состоят в выявлении окклюзии, что совпадает с анализами, полученными с помощью ЛГДК ЯМР, при этом наблюдается полная окклюзия ГП в среднем средостении и ретроградным потоком в отличие от легочной паренхимы (рис. 4). Скорость утечки у этих пациентов в среднем 10 мл/мин, и по этой причине ЛГ является одновременно диагностической и лечебной процедурой и в большинстве случаев нет необходимости выполнять эмболизацию ГП [19].

Идиопатический хилоторакс / хилоперикардит

Мы определили идиопатический хилоторакс или хилоперикардит как состояние, при котором пациент еще не страдает от других заболеваний, таких как ранняя травма, системные заболевания и злокачественные опухоли. Данная патология не зависит от возраста и в равной степени наблюдается у лиц обоего пола. Прежние методы лимфангиографии не позволяли объяснять причину данной патологии. Развитие метода внутриузловой ЛГ позволяет понять причины идиопатического хилоторакса. Как правило, в анамнезе пациенты имели легочные заболевания, такие как хронический кашель. В некоторых случаях ранние клинические симптомы напоминали признаки пластикового бронхита. Диагностика данного заболевания начинается

с ЛГДКМР, где типичны проявления СЛП, такие как стеноз верхней части ГП с ретроградным потоком в легочную паренхиму. Интервенционное лечение данного заболевания аналогично методике эмболизации ГП, как у пациентов с травматическим хилотораксом. Основная цель состоит в подобной технике эмболизации ГП ниже лимфатических сосудов, которые подводят лимфатический поток к легочной паренхиме.

Пластиковый бронхит

У детей и взрослых симптомом пластикового бронхита является отхаркивание легочных экстрактов. Чаще всего это связано с врожденными заболеваниями сердца, такими как единственный желудочек и перенесенная паллиативная процедура Фонтена. У этих детей кровотоки из верхней и нижней полых вен пассивно перетекает в легочные вены, вызывая значительное повышение ЦВД [4]. Тем не менее у всех пациентов с пластиковым бронхитом независимо от сердечной или несердечной патологии анатомическая картина идентична и состоит в СЛП, т. е. в аномальном легочном лимфоток по направлению к легочной паренхиме (рис. 4) [4]. Единственным отличием от пациентов с идиопатическим хилотораксом является то, что аномальная лимфатическая перфузия происходит в слизистой оболочке бронхов, где лимфа «просачивается» в просвет бронхов, а затем засыхает с образованием экстрактов. При внутривенном введении индикатора (метиленовый синий или Lumprazurin 1%) через катетер, расположенный в ГП во время бронхоскопии, можно видеть эти подслизистые

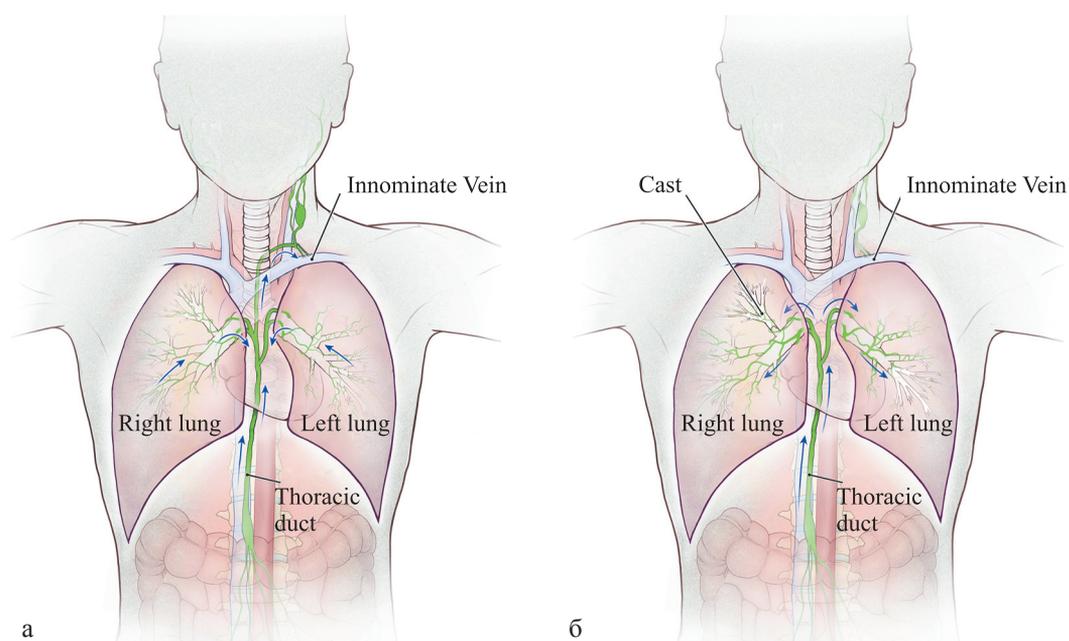


Рис. 4. Схематическое представление нормального лимфатического потока в грудной клетке (а) и обратного перетока лимфы в легкие (б)

сосуды. Пластиковый бронхит чаще встречается у больных с тяжелой правожелудочковой СН, так как повышенное ЦВД приводит к увеличению лимфообразования в первую очередь в печени. Эмболизация аномальных легочных лимфатических сосудов с использованием описанных выше методик в 100% снимает симптомы пластического бронхита с минимальными осложнениями [4].

ЛГ печени и эмболизация лимфатических сосудов

ЛГ печени является относительно новым методом, который впервые был описан в 1963 году Морено с соавт. [20] для диагностики больных циррозом печени. Технически это было выполнено путем осаждения контраста в паренхиме печени. С помощью этой методики авторы пытались определить роль лимфотока в метастазах печени, а также для диагностики лимфорееи печени [7, 21]. ЛГ печени является достаточно технически сложным методом у больных с нормальной печенью из-за малых размеров лимфатических сосудов и трудного доступа. У пациентов с циррозом печени и СН лимфатические сосуды расширены, что делает их более доступными [20, 22].

Описание методики

Первоначально доступ к паренхиме печени проводили с использованием иглы Chiba. При этом иглу располагали в непосредственной близости от



Рис. 5. Лимфография печени пациента с правожелудочковой недостаточностью и значительным асцитом (черная стрелка) в лимфатических протоках печени, аномальный поток лимфы в брыжейку показан черными звездочками

воротной вены. Эмболизация лимфатических сосудов печени была выполнена либо инъекцией через иглу липиодола, либо н-ВСА-клеем, разбавленным липиодолом 1:6. Чтобы предотвратить раннюю полимеризацию клея в паренхиме печени, иглу промывали 5% раствором декстрозы.

Патологические механизмы

Повышение ЦВД у пациентов, перенесших операцию Фонтена, приводит к увеличению лимфообразования в печени более чем в 10 раз, что впервые описал Старлинг в 1895 г. [23–25]. Соответственно, это приводит к чрезмерному набуханию лимфатических сосудов, их последующему разрыву и утечке лимфы в просвет кишечника, что потенциально может привести к потере белка (энтеропатии), которая является достаточно частым осложнением у пациентов со значительной правожелудочковой СН. Потенциально это может привести к асциту при циррозе печени. Эмболизация этих лимфатических сосудов может значительно улучшить состояние пациента (рис. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лимфатическая система является неотъемлемой частью сосудистой системы. Происходит непрерывное взаимодействие между системой кровообращения и лимфатической системой. К сожалению, из-за трудности визуализации лимфатической системы долгие годы эти взаимоотношения оставались невыясненными. Метод внутривенной лимфангиографии является одним из первых шагов в попытке понимания этих процессов. Метод эмболизации обеспечивает возможность лечения некоторых аномальных состояний лимфатической системы, таких как синдром легочной лимфатической перфузии. Лучшее понимание патологии лимфатической системы печени при хронической сердечной недостаточности и циррозе позволит в будущем понять ее вклад в патогенез данных заболеваний, а эмболизация аномальных лимфососудов может способствовать разработке новых терапевтических подходов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nadolski GJ, Itkin M. Feasibility of ultrasound-guided intranodallymphangiogram for thoracic duct embolization. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2012; 23 (5): 613–616. doi: 10.1016/j.jvir.2012.01.078.
2. Dori Y, Keller MS, Rome JJ et al. Percutaneous Lymphatic Embolization of Abnormal Pulmonary Lymphatic Flow as Treatment of Plastic Bronchitis in Patients With Congenital Heart Disease. *Circulation.* 2016; 133 (12): 1160–1170.
3. Dori Y, Zviman MM, Itkin M. Dynamic Contrast-enhanced MR Lymphangiography: Feasibility Study in Swine. *Radiology.* 2014; 273 (2): 410–416.

4. Cope C. Percutaneous transabdominal embolization of thoracic duct lacerations in animals. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 1996; 7 (5): 725–731.
5. Cope C. Percutaneous thoracic duct cannulation: feasibility study in swine. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 1995; 6 (4): 559–564.
6. Laurence KM. Congenital pulmonary cystic lymphangiectasis. *J. Pathol. Bacteriol.* 1955; 70 (2): 325–333.
7. Frank J, Piper PG. Congenital pulmonary cystic lymphangiectasis. *J. Am. Med. Assoc.* 1959; 171: 1094–1098.
8. Toltzis RJ, Rosenthal A, Fellows K, Castaneda AR, Nadas AS. Chylous reflux syndrome involving the pericardium and lung. *Chest.* 1978; 74 (4): 457–458.
9. Kerlan RK, Laberge JM. Intranodal lymphangiography: coming soon to a hospital near you. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2012; 23 (5): 617.
10. Rocha G, Fernandes P, Rocha P, Quintas C, Martins T, Proença E. Pleural effusions in the neonate. *Acta. Paediatr.* 2006; 95 (7): 791–798.
11. Wilson RD, Baxter JK, Johnson MP et al. Thoracoamniotic shunts: fetal treatment of pleural effusions and congenital cystic adenomatoid malformations. *Fetal Diagn. Ther.* 2004; 19 (5): 413–420.
12. Moreno AH, Ruzicka FF, Rousselot LM et al. Functional Hepatography. *Radiology.* 1963; 81 (1): 65–79.
13. Gray M, Kovatis KZ, Stuart T et al. Treatment of congenital pulmonary lymphangiectasia using ethiodized oil lymphangiography. *Journal of Perinatology.* 2014; 34 (9): 720–722.
14. Teramoto K, Kawamura T, Okamoto H et al. Percutaneous transhepatic lymphography method to image and treat intra-abdominal lymph node metastasis in patients with unresectable hepatobiliary pancreatic cancer. *Surgery.* 2002; 131 (5): 529–533.
15. Clain D, McNulty J. A radiological study of the lymphatics of the liver. *British Journal of Radiology.* 1968; 41 (489): 662–668.
16. Starling EH. The Influence of Mechanical Factors on Lymph Production. *J. Physiol. (Lond).* 1894; 16 (3–4): 224–267.
17. Dumont AE, Mulholland JH. Flow rate and composition of thoracic-duct lymph in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 1960; 263: 471–474.
18. Ludwig J, Linhart P, Baggenstoss AH. Hepatic lymph drainage in cirrhosis and congestive heart failure. A post-mortem lymphangiographic study. *Arch. Pathol.* 1968; 86 (5): 551–562.

Статья поступила в редакцию 15.08.2016 г.
The article was submitted to the journal on 15.08.2016