

СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СУПЕРМИКРОХИРУРГИИ. ВЗГЛЯД ФИЗИОЛОГА И ХИРУРГОВ

Н.А. Бубнова¹, Л.Я. Канина², Н.П. Ерофеев³, Р.П. Борисова⁴

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»,
Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России,
Российская Федерация, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»,
Российская Федерация, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Настоящая статья является ретроспективным анализом многолетней работы большой группы отечественных ученых, представляющих различные медицинские учреждения г. Санкт-Петербурга (до 1991 г. – Ленинграда) в период с 70-х гг. XX в. по настоящее время в области теоретической клинической лимфологии. В статье обсуждаются ключевые исследования группы анатомов, положившие начало изучению структуры лимфангионов и лимфатических узлов в норме и при лимфедеме нижних конечностей человека. Приводятся экспериментальные данные физиологов, позволившие впервые в отечественной науке обосновать функциональные механизмы активного транспорта лимфы в норме и при лимфедеме нижних конечностей человека, результаты тестирования биоптатов различными фармакологическими препаратами и вазоактивными веществами. Также приведен пример клинического использования теоретических знаний в тактике выбора и целесообразности оперативного лечения нарушений лимфоотока у больных.

Ключевые слова: лимфатическое русло, лимфангион, биоптаты, вазоактивные вещества, лимфедема нижних конечностей человека, моторика, сократительная активность.

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Бубнова Н.А., Канина Л.Я., Ерофеев Н.П., Борисова Р.П. Современные клиничко-физиологические основы супермикрохирургии. Взгляд физиолога и хирургов. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2021;24(2):48–56.
doi 10.52581/1814-1471/77/05

MODERN CLINICAL AND PHYSIOLOGICAL BASES OF SUPER MICROSURGERY. THE VIEW OF A PHYSIOLOGIST AND SURGEONS

N.A. Bubnova¹, L.Ya. Kanina², N.P. Erofeev³, R.P. Borisova⁴

¹ First St. Petersburg State Medical University named after Acad. I.P. Pavlov,
6-8, Lev Tolstoy st., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

² St. Petersburg State Pediatric Medical University,
2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russian Federation

³ St. Petersburg State University,
7–9, Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

⁴ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov,
41, Kirochnaya st., St. Petersburg, 191015, Russian Federation

This paper is a retrospective analysis of the long-term work of a large group of Russian scientists representing various Medical Institutions of St. Petersburg (in the past years of Leningrad) in the period from the 70s of the XX century to the present in the field of theoretical clinical lymphology. We aimed to discuss critical studies of a group of anatomists, in the sphere of the structure of lymphangions and lymph nodes in health and lymphedema of the lower extremities in humans. Experimental data of physiologists are presented, which made it possible for the first time to substantiate the functional mechanisms of active lymph transport in health and in lymphedema of the lower extremities. In addition, there are some results of testing biopsy specimens with various pharmacological agents and vasoactive substances. At last, there is an example of the clinical use of theoretical knowledge in the tactics of choice and expediency of surgical treatment of lymph drainage disorders in patients is given.

Keywords: *lymphatic bed, lymphangion, byoptats, vasoactive substances, lymphedema of the lower extremities of a person, motility, contractile activity.*

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method metioned.

For citation: Modern clinical and physiological bases of super microsurgery. the view of a physiologist and surgeons. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2021;24(2):48–56. doi 10.52581/1814-1471/77/05

Лимфатическое русло в настоящее время перестало быть «белым пятном» на карте тела человека. Стало совершенно очевидно, что движение лимфы реализуется нагнетательной деятельностью системы собственных насосов, а управление насосной функцией во многом определяется механизмами, заложенными в самой стенке инициальных лимфатических капилляров, лимфангионов и лимфатических узлов. Исследованы структура сократительного аппарата лимфангионов экспериментальных животных, характер их сократительной активности и механизмы нервной и гуморальной регуляции [1–3]. Мысль о наличии в сосуде клапанных сегментов (лимфангионов), как структурно-функциональных единиц, высказал Е. Horstmann [4, 5]. А.В. Борисов и его многочисленные ученики доказали, что лимфатические сосуды грудного протока и других коллекторных сосудов человека и других млекопитающих состоят из лимфангионов.

Всего в теле человека около 100 тыс. лимфангионов [6–9], в каждом из которых расположение мышечных пучков максимально приспособлено для выполнения его насосной и емкостной функции. Стенка лимфангиона состоит из мышечной манжетки, клапанного синуса и области прикрепления клапана. Гладкие миоциты ориентированы по крутой, пологой и промежуточной спиралям. В манжетке лимфангиона грудного протока крысы насчитывается 150 миоцитов, в

лимфангионе нижней конечности человека в норме – более 400 миоцитов [1, 10, 11].

Исследования на изолированных лимфангионах нижней конечности человека, грудного протока и кишечного ствола крысы, мезентериальных сосудов быка, помещенных в проточный оксигенированный раствор Кребса при стабильной температуре 38°C, убедительно показали, что лимфангионы способны к спонтанным ритмическим сокращениям, т.е. обладают автоматией. Лимфангионы человека обладают спонтанной фазной ритмической активностью с частотой 3–5 в минуту, амплитудой в 1000 мН, а также развивают медленные спонтанные тонические волны. Циклы «систола – диастола – пауза» в лимфангионах быка и крысы повторяются с частотой 9–20 в минуту. В стенке лимфангиона определяются две функционально различные мышцы – мышечная манжетка (обеспечивает систолу лимфангиона) и мышца клапанного валика – напрягатель клапана (препятствует ретроградному лимфотоку).

По ритмической активности гладкие миоциты лимфангионов организованы в два пула. Фазный пул миоцитов, подобно миокарду, обладает высокой возбудимостью и проводимостью, активируется пейсмейкером [12], развивает быстрые синхронные сокращения, подчиняющиеся закону «всё или ничего», зависящие от концентрации внеклеточного кальция и специализирован на выполнении насосной функции. Тонический

пул миоцитов, подобно сосудистым мышцам, активируется медиаторами нервных сплетений, развивает асинхронные медленные сокращения, подчиняется закону силы, менее зависит от концентрации внеклеточного кальция. Пейсмейкер лимфангиона располагается в манжетке [1, 13], генерирует ритмические потенциалы действия (ПД), которые распространяются на мышечные клетки манжетки и синхронизируют их одновременное фазное сокращение с последующим расслаблением. Форма ПД и его ионные механизмы в общих чертах схожи с наблюдаемыми в рабочих кардиомиоцитах: ПД имеет платообразную форму и практически совпадает по времени с сокращением (систолой) лимфангиона, обеспечивая его рефрактерность в этот период, исключая возможность тетануса. Соседние лимфангионы могут работать с разной частотой сокращений за счет своих пейсмейкеров, но чаще работают в режиме противофазы.

В условиях перфузии раствором Кребса лимфангионов брыжейки быка было установлено, что по мере увеличения давления перфузата изменялись параметры электрической и сократительной активности: увеличивались амплитуда и продолжительность ПД, частота и амплитуда фазных сокращений и, соответственно, объем прокачиваемого перфузата [4, 11]. В стандартных условиях параметры спонтанной активности лимфангионов остаются постоянными, однако любой фактор, уменьшающий частоту или амплитуду их фазных сокращений (изменение электролитного состава среды, температуры, гипоксия и др.), снижает активный транспорт лимфы. Регуляция параметров фазного сокращения и тонуса осуществляется в первую очередь на местном уровне, в зависимости от величины эндолимфатического давления. В естественных условиях эти механизмы обеспечивают увеличение активного транспорта лимфы при увеличении лимфообразования. Электролитный состав среды существенно влияет на насосную функцию лимфангионов: повышение содержания Ca^{2+} увеличивает, а снижение – прекращает фазные сокращения, умеренное повышение уровня K^+ повышает в работающих и даже инициирует фазную ритмическую активность в «молчащих» лимфангионах. Повышение или снижение температуры перфузата на $0,1^\circ\text{C}$ от исходного уровня, соответственно, повышает или снижает частоту фазных сокращений. Более существенное снижение температуры прекращает спонтанный ритм.

Роль нервных сплетений в регуляции моторики исследована на лимфангионах крысы с помощью электростимуляции и применения миметиков и блокаторов [12–14]. Установлено, что в лимфангионах магистральных сосудов крысы и

сосудов нижних конечностей человека главную роль играют адренергические сплетения: при малых частотах стимуляции наблюдается торможение спонтанной ритмической активности за счет активации бета-адренорецепторов пейсмейкера, при высоких – учащение ритма за счет активации альфа-адренорецепторов. Норадреналин ($3 \cdot 10^{-9}$ – $3 \cdot 10^{-4}$ М) дозозависимо увеличивает частоту фазных сокращений лимфангионов экспериментальных животных и человека, синхронизирует асинхронные сокращения, инициирует сократительную активность в «молчащих» лимфангионах. Изопреналин ($1 \cdot 10^{-8}$ – $1 \cdot 10^{-5}$ М) и адреналин ($5,5 \cdot 10^{-8}$ – $5,5 \cdot 10^{-5}$ М) вызывают разнонаправленные, преимущественно отрицательные хронотропные эффекты, однако в «молчащем» лимфангионе способны вызвать фазные сокращения и увеличить ослабленную сократительную активность.

Тонический пул миоцитов человека отвечает на воздействие норадреналина ($3 \cdot 10^{-9}$ – $3 \cdot 10^{-4}$ М) медленным (6–9 мин) сокращением с небольшой амплитудой, достоверно меньшей, чем ответ на хлорид калия. Важно подчеркнуть, что все исследуемые лимфангионы обладали исходным тонусом, так как активация бета-адренорецепторов снижала его. Блокада альфа-адренорецепторов дигидроэрготамином ($4 \cdot 10^{-4}$ М) снижала исходный тонус в среднем на 592,5 мкН. Тонические ответы на электростимуляцию обладали выраженной частотной потенциацией и существенно, а в ряде случаев и полностью, блокировались дигидроэрготамином. Следовательно, адренергические нервные сплетения играют главную роль в регуляции фазного и тонического пула миоцитов.

В кольцевых сегментах брыжейки быка, а также в сосудах крысы аденомиметики норадреналин и мезатон стимулировали фазную ритмическую активность, аналогичную спонтанной. Эти эффекты были обусловлены влиянием на альфа-адренорецепторы. Торможение ритма наблюдалось при активации бета-адренорецепторов. С помощью электростимуляции, помимо адренергических, выявлено влияние других вазоактивных веществ: ацетилхолина (стимуляция), гистамина (преимущественно стимуляция), АТФ (торможение). При непосредственном воздействии ацетилхолин ($5,5 \cdot 10^{-8}$ – $5,5 \cdot 10^{-4}$ М) инициирует фазную сократительную активность в «молчащих» лимфангионах человека (в 71% случаев), учащает ритм фазных сокращений в среднем на 48,2% с одновременным увеличением амплитуды на 48%. Атропин ($3 \cdot 10^{-4}$ М) снижает тонус в 37,6% препаратов в среднем на 250 мкН. АТФ ($1 \cdot 10^{-9}$ – $1 \cdot 10^{-4}$ М) модулирует ритмически фазные сокращения во всех лимфангионах человека, изменяя одновременно частоту и амплитуду.

Существенную роль в регуляции сократительной активности лимфангионов и приспособлении их насосной и емкостной функции к местным условиям играют тканевые гормоны, выделяемые тучными клетками. Гистологически выявлено большое количество лаброцитов в адвентиции лимфангионов в непосредственной близости к миоцитам. Они образуют тесные контакты с миоцитами и адренергическими нервами [12, 16]. Гистамин ($3 \cdot 10^{-9}$ – $3 \cdot 10^{-5}$ М) изменяет фазную ритмическую активность в 100% лимфангионов человека, оказывая разнонаправленные влияния в зависимости от концентрации: малые концентрации гистамина преимущественно учащают ритм, тогда как высокие концентрации тормозят фазную активность. Тонические ответы на воздействие гистамина в указанных концентрациях наблюдались в 70,6% лимфангионов и представляли собой медленные расслабления (в 47,5% случаев) глубиной в 330 мкН или медленные сокращения (в 23,5% случаев) амплитудой в 490 мкН. Димедрол ($3,5 \cdot 10^{-5}$ М) в 55,4% случаев снижает исходный тонус, в 44,6% – уменьшает амплитуду тонических ответов на электростимуляцию на 49,6%. Тонические ответы в основном совпадали по знаку и времени появления с реакциями фазного пула миоцитов. Серотонин ($1 \cdot 10^{-9}$ – $1 \cdot 10^{-7}$ М) учащает ритм фазных сокращений лимфангионов человека и животных максимально – на 190,2%. Амплитуда при этом возрастает до 300% от исходной. Тонические медленные волны достигают в лимфангионах человека 1500 мкН, амплитуда фазных сокращений при этом не уменьшается.

Все стимулирующие эффекты серотонина являются дозозависимыми, блокируются метизергидом ($1 \cdot 10^6$ М). В кольцевых сегментах брыжейки быка серотонин также активирует сократительную активность за счет взаимодействия с Д-серотониновыми рецепторами. Гепарин (0,3–25,0 ЕД/мл) в лимфангионах крысы вызывает дозозависимые двухфазные изменения параметров сократительной активности: малые концентрации стимулируют ее, средние и высокие – тормозят. Тормозные эффекты углубляются при увеличении концентрации гепарина вплоть до полного прекращения сократительной активности. Медленное расслабление достигает 270–800 мкН. На фоне предварительного сокращения миоцитов (20 мМ КСl) гепарин в данных концентрациях вызывал выраженное снижение уровня тонического напряжения гладких мышц.

Сравнительный анализ данных, полученных на деэндотелизированных сосудах и сосудах с интактным эндотелием, показал, что обе группы имеют одинаковую направленность изменений сократительной активности, но разную степень

выраженности. В сосудах с удаленным эндотелием активирующее действие гепарина в низких концентрациях (0,1–10,0 ЕД/мл) было более выражено. Напротив, релаксационные ответы на высокие дозы гепарина (15–50 ЕД/мл) были более выражены в сосудах с сохраненным эндотелием. Следовательно, гепарин, как в низких, так и в высоких концентрациях, инициирует высвобождение эндотелием релаксирующего фактора. Факторы воспаления – интерлейкины (ИЛ) – участвуют в местной регуляции моторики лимфангионов. ИЛ-1 ($1 \cdot 10^{-1}$ – $1 \cdot 10^{-7}$ г/л) при прямом воздействии на лимфангионы грудного протока и кишечного ствола крысы уменьшал их моторику и производительность. ИЛ-2 в тех же концентрациях оказывал умеренное стимулирующее влияние на лимфангионы крысы. К тому же ИЛ-1 ($1 \cdot 10^{-5}$ г/л) вызывал дозозависимую дегрануляцию лаброцитов – до 30% и, следовательно, высвобождение тканевых гормонов. Это возможные механизмы вовлечения сократительного аппарата лимфатических сосудов в ответные реакции организма на воспаление.

Гормоны системного действия существенно изменяют моторику лимфангионов экспериментальных животных и человека. Адреналин в широком диапазоне концентраций, действуя через альфа-адренорецепторы, активирует моторику в «молчащем» лимфангионе, увеличивает ее параметры, но, действуя одновременно через бета-адренорецепторы, препятствует чрезмерному возрастанию ритма и недостаточному наполнению лимфангиона в диастолу. Окситоцин увеличивает силу и частоту фазных сокращений, повышает тонус лимфангиона. Возможно, эти эффекты связаны с увеличением входа Ca^{2+} в миоциты. Глюкокортикоиды оказывают в зависимости от концентрации как стимулирующие, так и тормозные влияния.

Таким образом, лимфангион можно рассматривать как самостоятельный функциональный элемент лимфатического сосуда. Он обладает специализированным гладкомышечным аппаратом, осуществляющим спонтанные ритмические сокращения и прокачивающим лимфу в центральном направлении, а также поддерживающим собственный тонус. Лимфангион располагает также необходимыми регуляторными механизмами, определяющими параметры его работы в покое, при естественных физиологических нагрузках, в процессе адаптации к патологическим состояниям. Сократительная деятельность лимфангиона (и гладкомышечного аппарата лимфатического русла в целом) имеет три уровня регуляции. Первый – саморегуляция ритма и силы сокращений в зависимости от уровня эндолимфатического давления. Этим обеспечивается соответствие между объемами диастолического

наполнения и систолического выброса и, следовательно, между уровнями образования и активного транспорта лимфы. Второй уровень регуляции осуществляется местными нервными и гуморальными механизмами, изменяющими насосную и емкостную функции лимфангионов в соответствии с функциональным состоянием региона и уровнем лимфообразования в нем. Регуляторные гуморальные агенты и лекарственные препараты могут воздействовать на миоциты снаружи, проникая из интерстиция, и изнутри, из лимфы, вовлекая при этом эндотелий и провоцируя выделение эндотелинов. Третий уровень регуляции представлен системными нервными и гормональными влияниями, подчиняющими интенсивность активного транспорта лимфы интересам всего организма. За счет этих механизмов реализуются лимфомоторные рефлексы при стрессе, снижении ОЦК и АД, при кровопотерях, увеличивающие сброс лимфы в кровеносную систему.

При увеличении лимфообразования в процессе мышечной работы, беременности, а также в патологии при венозной недостаточности, воспалении, соответственно, возрастает активный транспорт лимфы и предотвращаются отеки. Это одна из форм участия лимфатической системы в общем адаптационном процессе организма. Однако транспорт лимфы существенно нарушается при лимфедеме, распространенность ее возрастает в связи с поражением лимфатических структур при лечении онкологических заболеваний. Поэтому пересмотр вопросов патогенеза, диагностики и лечения лимфедемы с новых позиций – ведущей роли активного транспорта лимфы – представляется актуальным.

Анатомы, физиологами и хирургами (А.В. Борисов, Р.П. Борисова, Н.А. Бубнова) в ходе многочисленных исследований проведена комплексная морфофункциональная оценка состояния сократительного аппарата лимфангионов сосудов нижней конечности человека в норме и при лимфедеме в сочетании с клинической картиной заболевания [12, 14, 15]. Также были исследованы структура, моторика и реактивность изолированных лимфангионов лимфатических сосудов нижней конечности человека в норме ($n = 28$) и при лимфедеме ($n = 79$), взятых при реконструктивных операциях. Было установлено, что патогенетические факторы (дисплазия и обструкция лимфатических путей, воспаление, травма, венозная недостаточность и др.) приводят к стойкому повышению эндолимфатического давления и нарушают тончайший баланс регуляторных влияний, контролирующих электрические и сократительные процессы в лимфангионе. При этом формируется гиперреактивность, снижение порогов чувствительности к естес-

венным эндогенным регуляторам, увеличение частоты и снижение амплитуды фазных сокращений. Также отмечаются повышение тонуса и переход в контрактурное сокращение длительностью более 10 мин, что приводит к снижению насосной функции лимфангионов и дополнительному повышению эндолимфатического давления.

В других лимфангионах выявляется реакция гипореактивности: пороги чувствительности повышаются, реакции на естественные эндогенные регуляторы извращаются. При этом норадреналин и серотонин в физиологических концентрациях не увеличивают (как обычно), а снижают параметры фазной активности и даже полностью тормозят насосную функцию. Формируется порочный круг, существенно нарушающий функциональное состояние сократительного аппарата лимфангионов и приводящий в дальнейшем к появлению структурных нарушений. Механизм активного транспорта лимфы постепенно разрушается, что способствует появлению преходящего отека. Этот первый этап начальных структурно-функциональных нарушений остается почти незамеченным самим больным и, к сожалению, редко попадает в поле зрения врача, но именно на этом этапе коррекция возникших изменений является наиболее эффективной. Фармакологическая поддержка моторики лимфангионов и снижение эндолимфатического давления могут восстановить их насосную функцию.

Второй этап характеризуется значительными функциональными и структурными изменениями. Значительно снижается насосная функция лимфангионов, формируется постоянный отек. Это связано с существенным повреждением мышечного слоя манжетки, разрушением миоцитов и нексусов, изменением формы лимфангионов и уменьшением их количества.

Третий этап выражается полным разрушением структуры и функции мышечного аппарата лимфангионов, отсутствием сократительной активности и прекращением активного транспорта лимфы. Сосуды утрачивают сегментацию на лимфангионы, теряют тонус, склерозируются. Отек становится плотным, конечность существенно увеличивается в объеме.

Важным аспектом клинической лимфологии является выбор оптимального метода исследования состояния лимфатического русла. В связи с изменением в последние десятилетия взглядов на основные механизмы лимфотока нами предложен новый подход к анализу лимфограмм, при котором особое внимание уделяется состоянию и функции лимфангионов сосудистого русла [10]. Если сосуд, по данным лимфографии, сегментирован на лимфангионы, которые имеют

форму «веретен», «бус» или «четок», то можно считать, что сократительный аппарат лимфатического сосуда сохранил свои функциональные свойства. Если же сосуд не сегментирован на лимфангионы, имеет форму трубы, то сократительный аппарат лимфангионов свои структурные и функциональные свойства утратил. При этом активный транспорт лимфы невозможен. Выявленные периодические изменения диаметра лимфатических сосудов не являются случайными признаками.

Анализ повторных лимфограмм, выполненных с разными временными интервалами (от 1 нед до 2–3 лет), показал постоянство наблюдаемой картины. Поэтому можно утверждать, что сегментация сосуда на лимфангионы, а также их форма и длина являются постоянными характеристиками, отражающими состояние сократительной активности лимфангионов. Диаметры сосуда и отдельных лимфангионов – величины переменные, зависящие от уровня эндолимфатического давления и тонуса сосудов. Поэтому, наряду с формой и длиной лимфангионов, эти показатели могут отражать динамику эндолимфатического давления и изменения сократительной функции лимфатических сосудов. При нарастании эндолимфатического давления по мере истощения компенсаторного резерва и разрушения сократительного аппарата «веретена» постепенно переходят «бусы», а затем (при патологии) и в «трубы». Лимфатические сосуды в форме трубы свидетельствуют о необратимых нарушениях моторики их лимфангионов. При повторных исследованиях в таких сосудах нам ни разу не удалось обнаружить в них ни одного сокращения. На основании детального анализа лимфограмм 526 больных первичной и вторичной лимфедемой, а также 30 лиц без признаков нарушения лимфообращения в конечностях (контрольная группа) по вышеописанной методике были выделены три основных типа сохранности сократительной функции лимфатических сосудов.

1-й тип – полная сохранность моторики лимфатических сосудов (сегментация всех сосудов на лимфангионы с преобладанием формы «веретена»; наличие значительного количества сокращенных лимфангионов).

2-й тип – частичное нарушение моторики лимфатических сосудов (наличие сегментации на лимфангионы с преобладающими формами «бус» и «четок», часто сопровождающееся увеличением калибра сосудов; появление фрагментов «труб», малое количество сокращенных лимфангионов).

3-й тип – полная утрата моторики лимфатических сосудов (отсутствие сегментации на лимфангионы; сосуды в форме «трубы»; отсутствие сокращенных лимфангионов).

Проведенный анализ указанных показателей лимфограмм здоровых людей (контрольная группа) показал, что в норме среднее количество сосудов возрастает в направлении: голень – область коленного сустава – бедро ($4,26 \pm 0,33$; $5,55 \pm 0,68$ и $5,80 \pm 0,71$ соответственно). Из них количество сегментированных сосудов составило в тех же сегментах конечностей соответственно 83,8; 86,2 и 84,7%. При первичной лимфедеме общее число сосудов в этих же отделах было в 2 раза ниже, чем в норме, из них количество сегментированных составило 18,3; 52,6 и 30,0% соответственно. У больных вторичной лимфедемой также наблюдалось снижение общего количества сосудов и число сегментированных. Однако снижение оказалось менее выраженным, чем у пациентов с первичной формой заболевания. Относительное количество сегментированных сосудов составило в соответствующих сегментах конечности 33,9; 64,1 и 72,5%. Наименьшее относительное число сегментированных на лимфангионы сосудов на голени объясняется тем, что здесь для самого раннего нарушения сократительной функции лимфангионов имеются следующие условия: небольшое количество сосудов в норме; небольшой их калибр и мощность мышечного слоя; широкий диапазон уровней лимфообразования в покое и при нагрузке; действие силы тяжести; повышенное интерстициальное и венозное давление при вертикальном положении тела.

При изучении калибра сосудов обнаружены следующие закономерности: при первичной лимфедеме выявляется снижение калибра с развитием склероза стенки сосуда; при вторичной – увеличение калибра и снижение тонуса сосуда, особенно на уровне голени. На уровне бедра при вторичной форме заболевания отмечено уменьшение калибра лимфатических сосудов, что может быть связано с выраженными склерозирующими процессами в ближайших сосудах на фоне блока лимфооттока в паховых лимфатических узлах.

Сопоставление лимфографической картины лимфатического русла при лимфедеме с результатами электронной и световой микроскопии биоптатов, взятых при операции у этих же больных, показало, что в сосудах, утративших сегментацию на лимфангионы, резко снижено количество миоцитов в манжетке и наблюдается разрушение клеточных структур. Выявлена также четкая корреляционная связь структурных и функциональных нарушений: у больных с преобладанием на лимфограмме сегментированных сосудов, биоптаты обнаруживают хорошую сократительную активность и адекватные реакции на биологически активные вещества (адреналин, гистамин и т.д.). В случае преобладания на лим-

фограмме сосудов в виде «трубы», биоптаты у этих больных не обладают спонтанной сократительной активностью. Клиническая картина заболевания и результаты лечения были тесно связаны с состоянием сократительного аппарата лимфангионов: чем более выражены морфофункциональные признаки его поражения, тем ярче картина недостаточности лимфотока и неблагоприятнее прогноз.

Таким образом, новая теория активного транспорта лимфы, изучение структуры и функциональной роли лимфангионов в норме и при лимфедеме, описание лимфографических критериев степени сохранности сократительного аппарата лимфангионов создают новые подходы для ранней диагностики, патогенетического лечения и профилактики патологии лимфообращения.

В ряде работ было исследовано прямое воздействие на сократительную активность лимфангионов человека и животных основных групп препаратов, используемых в клинике для коррекции крово- и лимфообращения [12, 16]. Папаверин и дибазол ($1 \cdot 10^{-6}$ – $1 \cdot 10^{-4}$ М) вызывали дозозависимое угнетение спонтанного ритма и расслабление лимфатических сосудов. Эффекты дротаверина в концентрации $5 \cdot 10^{-7}$ М на лимфатические сосуды проявлялись в виде повышения частоты спонтанных сокращений и снижения тонуса. Эуфиллин ($2 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-4}$ М) снижал амплитуду и частоту сокращений, а также тонус сосудов. В более высоких концентрациях он оказывал двухфазный эффект: сначала полностью угнетал спонтанный ритм на фоне расслабления, а затем вызывал повышение тонуса относительно исходного уровня. Влияние строфантина К на гладкие мышцы лимфатических сосудов в концентрациях от $1 \cdot 10^{-7}$ – $1 \cdot 10^{-5}$ г/л проявлялось в виде повышения частоты сокращений и снижения их амплитуды на фоне нарастающего тонуса. При действии строфантина К в дозе $1 \cdot 10^{-6}$ г/л и выше спонтанные сокращения полностью угнетались на фоне нарастающего тонического сокращения. На основании вышесказанного можно предположить, что строфантин К в низких концентрациях будет усиливать лимфоток, а в высоких – снижать его. Сочетанное применение строфантина К и эуфиллина будет вызывать залповый выброс лимфы в кровеносное русло с последующим существенным угнетением.

Исследование препаратов, оптимизирующих кровоток и микроциркуляцию, показало, что, увеличивая лимфообразование, они по-разному влияют на активный транспорт лимфы. Компламин в малых концентрациях ($1 \cdot 10^{-9}$ г/л) увеличивает частоту фазных сокращений лимфангионов крысы и человека. Трентал в малых концентрациях ($1 \cdot 10^{-11}$ – $1 \cdot 10^{-7}$ г/л) также действует двухфазно на лимфангионы крысы,

повышая частоту сокращений, но урежая ритм или полностью угнетая моторику в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ г/л. В лимфангионах человека торможение моторики происходит уже при концентрации $1 \cdot 10^{-9}$ г/л, а полные прекращения моторики наблюдается при $1 \cdot 10^{-6}$ г/л. При этом расчетная терапевтическая концентрация трентала в тканях составляет примерно $1 \cdot 10^{-4}$ г/л, следовательно, она может оказаться губительной для активного транспорта лимфы. Никотиновая кислота также угнетает сократительную активность лимфангионов человека.

Сходные эффекты трех перечисленных веществ связаны, вероятно, с общностью строения их молекул. Солкосерил ($1 \cdot 10^{-12}$ – $1 \cdot 10^{-2}$ г/л) в пороговых и максимальных дозах увеличивает частоту и амплитуду фазных сокращений лимфангионов крысы (максимально до 195%), а средние концентрации оказывают тормозное влияние (до 58% от исходного уровня). В лимфангионах человека обнаружены лишь стимулирующие влияния всех концентраций (максимально до 170%) и инициация сократительной активности в «молчащих» лимфангионах. Троксевазин в широком диапазоне концентраций ($1 \cdot 10^{-11}$ – $1 \cdot 10^{-3}$ г/л) вызывает дозозависимое увеличение частоты и амплитуды фазных сокращений лимфангионов крысы и человека, а также иницирует сократительную активность в неактивных лимфангионах. Важно подчеркнуть, что при средних концентрациях троксезазина происходит снижение тонуса, на фоне которого существенно возрастают амплитуда и, соответственно, насосная функция лимфангиона.

Экспериментальные исследования антибиотиков из группы пенициллина (бензилпенициллина натриевая соль), цефалоспоринов (клафоран) и аминогликозидов (гентамицина сульфат) в концентрациях, наиболее часто применяемых в клинической практике, проводились на изолированных участках лимфатических сосудов брыжейки быка, содержавших лимфангион со своим клапаном и проксимальный клапан от следующего лимфангиона. Производилась регистрация продольного и поперечного смещения препарата, а также величины систолического выброса. Бензилпенициллина натриевая соль исследовалась в двух дозах – 1 млн и 2 млн Ед. С дозой 1 млн было проведено 8 перфузий. При этом систолический объем уменьшался до 46,6% от исходного, а частота сокращений возрастала до 126,2%, что поддерживало минутный объем на уровне 50,7%. При повышении дозы до 2 млн Ед наблюдалось уменьшение систолического объема до 39,3%, при этом частота сокращений увеличивалась до 144,7%, а минутный объем уменьшался до 47,4 % от исходного.

Раствор клафорана исследовался в концентрациях 2,5 и 5,0 г/л, было проведено по 12 перфузий. При перфузии раствором клафорана в концентрации 2,5 г/л отмечалось уменьшение систолического объема до 81,1% от исходного, минутного объема – до 71,4%, а также наблюдалось уменьшение частоты сокращений до 87,3%. При увеличении концентрации до 5,0 г/л было выявлено более выраженное уменьшение систолического и минутного объемов. Так, систолический объем статистически значимо уменьшался до 51,6%, а минутный объем – до 48,1% от исходного уровня, частота сокращений не изменялась (96,5%).

Действие гентамицина сульфата изучалось также в двух концентрациях – 8 и 16 г/л. С концентрацией 8 г/л было проведено 5 перфузий: во всех случаях на 2-й мин действия антибиотика происходило полное обратимое угнетение сократительной и насосной функции лимфангиона. При увеличении концентрации до 16 г/л во всех случаях наблюдалось полное угнетение сократительной деятельности лимфатических сосудов.

На основании полученных экспериментальных данных можно предположить, что все исследуемые растворы антибиотиков угнетают сократительную активность гладкомышечных клеток лимфатических сосудов и снижают систолический выброс лимфангионов, что приводит к уменьшению лимфотока. Однако действие этих растворов антибиотиков на насосную функцию лимфангионов неодинаково. Так, раствор клафорана в меньшей степени блокирует сократительную активность лимфатических сосудов, чем

бензилпенициллина натриевая соль. При перфузии же раствором гентамицина сульфата наблюдается полное угнетение функциональной деятельности лимфангионов. Это, в свою очередь, дает основание предполагать, что применение раствора гентамицина сульфата ведет к созданию быстрого и продолжительного искусственного блока в сосудистом русле, при этом появляется возможность более длительного контакта антибиотика с микроорганизмами в очаге воспаления. С другой стороны, представляется вполне допустимым, что раствор клафорана может действовать на отдаленные от места введения очаги воспаления, так как незначительно угнетает транспортную функцию лимфатических сосудов и не приводит к полному блоку сократительной активности лимфангионов.

На основании изложенных данных можно заключить, что при выборе фармакологических препаратов для коррекции микроциркуляции, функции вен и лимфатических сосудов, лимфотропной и эндолимфатической терапии следует учитывать характер их прямого воздействия на сократительный аппарат сосуда, его регуляторные механизмы и возможность нежелательных изменений активного транспорта лимфы и венозного оттока. Таким образом, новая теория активного транспорта лимфы, изучение структуры и функциональной роли лимфангионов в норме и при лимфедеме, описание лимфографических критериев степени сохранности сократительного аппарата лимфангионов создают новые подходы для ранней диагностики, лечения и профилактики патологии лимфообращения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Breslin J.W., Yang Y., Scallan J.P., Sweat R.S., Adderley S.P., Murfee W.L. Lymphatic Vessel Network Structure and Physiology. *Compr. Physiol.* 2018;9(1):207–299. doi: 10.1002/cphy.c180015
2. von der Weid P.Y., Rahman M., Imtiaz M.S., van Helden D.F. Spontaneous transient depolarizations in lymphatic vessels of the guinea pig mesentery: pharmacology and implication for spontaneous contractility. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008;295(5):H1989–2000. doi: 10.1152/ajpheart.00007.2008
3. Поташов Л.В., Бубнова Н.А., Борисов А.В. и др. *Хирургическая лимфология*. СПб.: СПбГЭТУ «ЛЭТИ», 2000:271 с. [Potashov L.V., Bubnova N.A., Borisov A.V. et al. *Khirurgicheskaya limfologiya* [Surgical lymphology]. St. Petersburg, ETU “LETI” Publ., 2000:271 p. (In Russ.)]
4. Лобов Г.И. Механизмы регуляции активной транспортной функции лимфатических сосудов. В кн.: *Иммуногенез и лимфоток*. СПб.: СПбГМА, 2001;2:17–25 [Lobov G.I. *Mehanizmy regulatsii aktivnoy transportnoy funktsii limfaticheskikh sosudov* [Mechanisms of regulation of the active transport function of the lymphatic vessels]. *Immunogenез i limfotok*. In: *Immunogenesis and lymph flow*. St. Petersburg, SPbSMA Publ., 2001;2:17–25. (In Russ.)]
5. Semo J., Nicenboim J., Yaniv K. Development of the lymphatic system: new questions and paradigms. *Development*. 2016;143(6):924–935. doi: 10.1242/dev.132431
6. Yuan K.C., Fang J.F., Hsieh S.Y., Shih H.N. Comparative proteomic analysis of rodent plasma and mesenteric lymph. *Chin J Physiol.* 2013;56(3):163–173. doi: 10.4077/CJP.2013.BAB116
7. Wang Y., Baeyens N., Corti F., Tanaka K., Fang J.S., Zhang J., Jin Y., Coon B., Hirschi K.K., Schwartz M.A., Simons M. Syndecan 4 controls lymphatic vasculature remodeling during mouse embryonic development. *Development*. 2016;143(23):4441–4451. doi: 10.1242/dev.140129
8. Орлов Р.С., Борисова Р.П. Сокращения лимфатических сосудов, их регуляция и функциональная роль. *Вестник АМН СССР*. 1982;(7):75–83 [Orlov R.S., Borisova R.P. *Sokrashcheniya limfaticheskikh sosudov, ih regulatsiya i funktsionalnaya rol'*.

- regulyatsiya i funktsional'naya rol' [Contraction of the lymphatic vessels, their regulation and functional role]. *Vestnik AMN SSSR – Annals of USSR Academy of Medical Sciences*. 1982;(7):75-83. (In Russ.).
9. Орлов Р.С., Борисов А.В., Борисова Р.П. *Лимфатические сосуды. Структура и механизмы сократительной активности*. Л.: Наука, 1983:254 с. [Orlov R.S., Borisov A.V., Borisova R.P. *Limfaticheskiye sosudy. Struktura i mekhanizmy sokratitel'noy aktivnosti* [Lymphatic vessels. The structure and mechanisms of contractile activity]. Leningrad, Nauka Publ., 1983:254 p. (In Russ.).]
 10. Борисов А.В. *Функциональная морфология лимфангиона. Лимфатический сосуд*. Л.: ЛСГМИ, 1984:5–13 [Borisov A.V. *Funktsional'naya morfologiya limfangiona. Limfaticheskiy sosud* [Functional morphology of the lymphangion. Lymphatic vessel]. Leningrad, LSGMI, 1984:5-13 (In Russ.).]
 11. Лобов Г.И., Кубышкина Н.А. Сократительная функция лимфатических сосудов при ацидозе. В кн.: *Структурно-функциональные основы организации лимфатической системы*. СПб.: СПбГМА, 1998:84–86 [Lobov G.I., Kubyshkina N.A. Sokratitel'naya funktsiya limfaticheskih sosudov pri atsidoze [Contractile function of the lymphatic vessels with acidosis]. *Strukturno-funktsional'nyye osnovy organizatsii limfaticheskoy sistemy* [Structural and functional foundations of the organization of the lymphatic system]. St. Petersburg, SPbSMA Publ., 1998:84–86 (In Russ.).]
 12. Орлов Р.С., Борисова Р.П., Бубнова Н.А. и др. Лимфатические сосуды: тонус, моторика, регуляция. *Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова*. 1991;77(9):63 [Orlov R.S., Borisova R.P., Bubnova N.A. et al. Limfaticheskiye sosudy: tonus, motorika, regulyatsiya [Lymphatic vessels: tone, motility, regulation]. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR im. I.M. Sechenova – Physiological Journal of the USSR named after I.M. Sechenov*. 1991;77(9):63 (In Russ.).]
 13. Ерофеев Н.П., Вчерашний Д.Б. Современные представления о физиологии лимфотока. *Медицина XXI век*. 2006;3(4):40–43 [Erofeev N.P., Vcherashnii D.B. Sovremennyye predstavleniya o fiziologii limfotoka [Modern ideas about the physiology of lymph flow]. *Medicina XXI vek – Medicine XXI century*. 2006;3(4):40-43. (In Russ.).]
 14. Борисов А.В. Конструкция лимфангиона в норме и патологии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2005;2(14):66–68 [Borisov A.V. Konstruktsiya limfangiona v norme i patologii [The design of the lymphangion in norm and pathology]. *Regionarnoye krovoobrashcheniya i mikrotsirkulyatsiya – Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2005;2(14): 66-68. (In Russ.).]
 15. Борисов А.В. *Анатомия лимфангиона*. Нальчик: Полиграфсервис, 2007:296 с. [Borisov A.V. *Anatomiya limfangiona* [Anatomy of the lymphangion]. Nalchik, Polygraphservice Publ., 2007:296 p. (In Russ.).]
 16. Horstman E. Uber die funktionelle struktur die mesentelien lymfgefasse. *Morph. Jb*. 1952;91(4):583–610.

Поступила в редакцию 27.12.2020, утверждена к печати 30.03.2021
Received 27.12.2020, accepted for publication 30.03.2021

Сведения об авторах:

Бубнова Наталья Алексеевна – д-р мед. наук, профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (г. Санкт-Петербург).

Канина Лариса Ярославовна – канд. мед. наук, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (г. Санкт-Петербург).

Ерофеев Николай Павлович* – д-р мед. наук, профессор кафедры физиологии ФГБОУ ВО СПбГУ (г. Санкт-Петербург).
E-mail: proffnp@list.ru

Борисова Римма Павловна – д-р мед. наук, профессор кафедры физиологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (г. Санкт-Петербург).

Information about authors:

Nataliya .A. Bubnova, Dr. Med. sci., Professor, the Department of General Surgery, the First St. Petersburg State Medical University named after Acad. I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia.

Larisa Ya. Kanina, Cand. Med. sci., Associate Professor, the Department of Cardiovascular Surgery, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia.

Nikolay P. Erofeev*, Dr. Med. sci., Professor, the Department of Physiology, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia.
E-mail: proffnp@list.ru

Rimma P. Borisova, Dr. Med. sci., Professor, the Department of Physiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia.