

ЛАДОЖСКАЯ-ГАПЕЕНКО Е. Е.¹,
БУБНОВА Н. А.¹, ЕРОФЕЕВ Н. П.²,
КАЦЕВ В. М.³, КАНИНА Л. Я.⁴

Диагностика лимфедермы нижних конечностей при помощи метода лазерной доплеровской флоуметрии

¹ Кафедра общей хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета

² Кафедра нормальной физиологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета

³ Кафедра рентгенологии и радиологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

⁴ Кафедра хирургических болезней детского возраста Санкт-Петербургской государственной педиатрической академии
e-mail: markin-84@mail.ru

Реферат

Традиционно при помощи метода лазерной доплеровской флоуметрии оценивают параметры гемомикроциркуляторного русла кожи и слизистых. Исследованы 66 пациентов, страдающих лимфедемой нижних конечностей и 20 практически здоровых добровольцев. На основании спектрального анализа доплерограмм, полученных при исследовании больных с лимфедемой нижних конечностей, впервые выявлена гармоника, характеризующая лимфомикроциркуляцию при нарушении лимфооттока. В группе относительно здоровых добровольцев данная гармоника не выявлена. Результаты лазерной доплеровской флоуметрии сопоставлялись с результатами лимфосцинтиграфии у этих же пациентов. В результате исследования выявлены определенные паттерны амплитудно-частотного спектра, соответствующие характеру нарушения лимфотока конечности, уровня блока лимфатических коллекторов и степени тяжести поражения лимфатического аппарата (приоритетная справка на изобретение «Способ неинвазивной дифференциальной диагностики патологии лимфатических и венозных сосудов нижних конечностей», регистрационный номер 2010129234 от 15 июля 2010 г.).

Ключевые слова: лимфедема, лазерная доплеровская флоуметрия, лимфосцинтиграфия.

Ladozhskaya-Gapeenko E. E.¹, Bubnova N. A.¹, Erofeev N. P.²,
Katcev V. M.³, Kanina L. Y.⁴

Diagnostics of lymphedema of low extremities by method of laser doppler flowmetry

¹ Department of general surgery of the Saint-Petersburg State University

² Department of normal physiology of the Saint-Petersburg State University

³ Department of radiology of the Saint Petersburg State Pavlov Medical University

⁴ Department of surgical diseases of childhood of Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy
e-mail: markin-84@mail.ru

Abstract

Traditionally, the method of laser Doppler flowmetry to estimate the parameters of the blood vessels of skin and mucous membranes. Studied 66 patients suffering from lymphedema of the lower extremities and 20 healthy volunteers. On the basis of spectral analysis dopplerograms from studies of patients with lymphedema of the lower extremities first detected harmonic characterizing the function of small lymphatic vessels in violation of lymphatic drainage. In the group of relatively healthy volunteers, this harmonic was not detected. Results of laser Doppler flowmetry were compared with results lymphoscintigraphy these same patients. The study revealed patterns of amplitude-frequency spectrum with the nature of violations of the lymph limbs, block-level lymph collectors and anchoring the severity of lymphatic system (filing receipt for the invention: «Method for noninvasive differential diagnosis of pathology of lymphatic and venous vessels of the lower extremities, registration number 2010129234 from 15.07.10).

Keywords: lymphedema, laser doppler flowmetry, lymphoscintigraphy.

Введение

По оценкам ВОЗ, лимфедемой страдают около 120 млн человек во всем мире. Одним из важнейших патогенетических факторов в развитии лимфедемы является нарушение микроциркуляции. Известно, что микроциркуляторное русло интегрирует деятельность трех жидкостных компартментов тела человека: гемомикроциркуляторного, лимфоциркуляторного и интерстициального [2]. Снижение функциональных и компенсаторных механизмов приводят к тканевому отеку. В настоящее время для диагностики контроля лечения лимфедемы нижних конечностей применяется большой арсенал специальных методов исследования: лимфосцинтиграфия, рентгеноконтрастная лимфография, дуплексное сканирование, компьютерная томография [3, 7]. Однако ни один из указанных методов не дает возможности оценить изменения на уровне гемолимфомикроциркуляции при данной патологии.

Целью данной работы являлось определение значимости критериев лазерной доплеровской флоуметрии для диагностики изменений и лимфедемы нижних конечностей.

Материалы и методы исследования

Всего обследованы 66 больных, страдающих лимфедемой нижних конечностей, из них у 49 человек — первичная, у 17 человек — вторичная лимфедема. В отдельную группу среди страдающих первичной лимфедемой выделены дети в возрасте от 4 до 18 лет (20 чел.). Данная группа включена в исследование с целью возможности оценки изменений микроциркуляторного русла при лимфедеме на фоне отсутствия сопутствующей патологии в виде атеросклероза, нарушения сердечного ритма, варикозной болезни и т. д. При формировании групп использовалась классификация лимфедемы, включающая деление на первичную и вторичную формы (Е. Allen, 1934).

Соответственно клиническим данным, результатам лимфосцинтиграфии, лазерной доплеровской флоуметрии сформированы следующие группы пациентов:

1. больные с первичной лимфедемой нижних конечностей на фоне врожденной гипоплазии лимфатических сосудов и узлов нижних конечностей (4 чел.) и проявлением диффузного (или ретроградного?) лимфотока (7 чел.);

2. больные с первичной лимфедемой нижних конечностей на фоне разветвленной сети лимфатических сосудов на бедре и голени (20 чел.);

3. больные со вторичной лимфедемой нижних конечностей с блоком лимфатических коллекторов на уровне паховых лимфоузлов (12 чел.) (послеоперационная и посттравматическая лимфедема):

3а—анамнез до 6 месяцев (5 чел.)

3б—анамнез от 1 до 3 лет (7 чел.);

4. больные с первичной и вторичной лимфедемой нижних конечностей с разветвлением лимфатических сосудов в области голени (11 чел.);

5. группа относительно здоровых добровольцев (20 чел.).

Наиболее частой причиной развития вторичной лимфедемы у исследуемой группы пациентов послужило удаление паховых лимфатических узлов (9 чел.) или проведение лучевой терапии на эту область (3 чел.). У четверых пациентов лимфедема развилась в результате повреждения магистральных лимфатических коллекторов при сложных переломах костей нижних конечностей. В одном случае вторичная лимфедема стала результатом множественных операций по удалению экзостозов в области костей нижней конечности. Из 66 больных 10 человек (15 %) — пациенты мужского пола, из которых четверо входят в группу детей, страдающих первичной лимфедемой нижних конечностей, и 6 мужчин, страдающих вторичной посттравматической и послеоперационной лимфедемой. Возраст взрослых пациентов, страдающих лимфедемой, составил от 19 до 85 лет. Всем больным проводилось комплексное обследование в виде клинического осмотра, антропометрии, ультразвукового дуплексного сканирования сосудов нижних конечностей, лимфосцинтиграфии, ультразвукового исследования. Исключением стали дети младшего возраста, которым не выполнялась лимфосцинтиграфия. Всем пациентам выполнялась лазерная доплеровская флоуметрия, результаты которой сопоставлялись с другими методами исследования.

В исследовании использовался аппарат Biorac MP100 фирмы *Transonic Systems Inc.*, США, с оригинальным программным обеспечением. Для измерения использовался наконечник датчик TSD140 8×17 мм. Регистрация измерений выполнялась в положении лежа и стоя, на обеих нижних конечностях. Наконечник датчик фиксировался в медиальной надлодыжечной области при помощи аппликатора. Время измерения составляло 3 минуты. Доплеровские сигналы преобразовывались в спектр Фурье при помощи оригинального программного обеспечения.

Авторами разработана методика анализа амплитудно-частотного спектра доплерограмм для определения патологии лимфатических и венозных сосудов нижних конечностей, где выявлена взаимосвязь между изменениями на микро- и макроуровнях кровеносных и лимфатических сосудов в условиях патологии. Впервые выявлен лимфатический компонент в спектре ЛДФ-сигнала. Большинство отечественных и зарубежных авторов выделяют на амплитудно-частотном спектре 3 составляющих:

1. медленноволновые колебания, или вазомотии (0,05–0,2 Гц, 3–12 колебаний в минуту);

2. респираторные колебания, обусловленные перепадами венозного давления вследствие дыхательных экскурсий (0,2–0,4 Гц, 12–24 колебаний в минуту);

3. кардиоритмы, природа которых обусловлена сердечным ритмом (0,8–1,6 Гц, 48–130 колебаний в минуту) [4].

Внутри вазомотий еще принято выделять эндотелиальные, нейрогенные и миогенные флуктуации, однако они не изучались, т.к. при лимфедеме

происходит наложение сигналов от кровеносных и лимфатических сосудов внутри низких частот. Выделение внутри этой сложной гармоникой более мелких не представляется возможным. Значение показателя микроциркуляции также не учитывалось, так как он достаточно лабилен даже у одного и того же пациента и зависит от многих факторов: температуры тела и окружающей среды, артериального давления, эмоционального фона, фазы менструального цикла у женщин, приема лекарственных препаратов и т. д. [1]. Нами сравнивались амплитуды медленноволновой и пульсовой гармоник, а также их мощностей, которые рассчитывались автоматически при помощи функции программного обеспечения. Качественная оценка амплитудно-частотного спектра доплерограмм осуществлялась в сравнении их между собой в процессе лечения, а также с нормальными результатами, полученными при исследовании здоровых добровольцев.

При спектральном анализе доплерограмм учитывался тот факт, что при нормальном лимфооттоке периферическая лимфа представляет собой прозрачную жидкость, по составу близкую к плазме крови, но с меньшим содержанием белка. Вклад лимфатического компонента в ЛДФ-сигнал в этом случае несущественен. При лимфедеме замедляется лимфоток, изменяется биохимический состав лимфы, в том числе повышается содержание альбуминов и отдельных фракций глобулинов [5]. Лимфа становится неоднородной рассеивающей средой, и при анализе нужно учитывать возможный вклад в формирование сигнала всех компонентов гемолимфоциркуляции [8].

Результаты исследования и их обсуждение

Наши исследования показали, что паттерн спектра ЛДФ-сигнала для одного и того же человека является относительно постоянным и изменяется в зависимости от патологии. В результате исследования получены следующие паттерны, характерные для лимфедемы нижних конечностей, при различных вариантах структуры лимфатических сосудов нижних конечностей, согласно данным лимфосцинтиграфии (рис. 1–12).

Отмеченные на рис. 1–12 паттерны характеризуют работу микролимфоциркуляторного русла при лимфедеме. У пациентов с лимфедемой нижних конечностей в стадии декомпенсации (3 чел.), а также с гипоплазией лимфатических сосудов и узлов нижних конечностей на фоне выраженного диффузного (ретроградного?) лимфотока (5 чел.) весь спектр ЛДФ-сигнала находится выше изолинии, что свидетельствует о высокой концентрации белка в интерстиции (рис. 13).

При исследовании пациентов с различными формами и стадиями лимфедемы получена следующая закономерность: паттерн амплитудно-частотного спектра ЛДФ-сигнала зависит от локализации преимущественных нарушений лимфооттока – на уровне подколенных лимфоузлов и дистальнее, на уровне паховых лимфоузлов и до подколенных, на про-

тяжении всей нижней конечности. В зависимости от локализации сегмента с наиболее затрудненным лимфооттоком наблюдались следующие коэффициенты соотношения максимальных амплитуд пульсовой (AP_{max}) и медленноволновой (AL_{max}) гармоник (таблица 1).

Наибольшее значение AP_{max}/AL_{max} наблюдается при вторичной лимфедеме с блоком лимфатических коллекторов на уровне паховых лимфоузлов. Однако ввиду малой выборки для этих групп в данном случае можно говорить лишь о тенденции. Общим для исследуемых групп с лимфедемой является то, что в положении ортостаза не происходит достаточного реактивного снижения артериального притока, в отличие от данных контрольной группы. При оценке амплитудно-частотного спектра ЛДФ-сигнала учитывался не только каждый отдельный из вышеуказанных признаков, но и их сочетание, что позволило оценить согласованную деятельность всех звеньев микроциркуляторного звена. У исследуемых пациентов выявлены следующие изменения гемолимфоциркуляции, которые нами охарактеризованы как проявление компенсации:

1. расширение диапазона медленноволновой гармоник более 0,2 Гц, что свидетельствует о гипертензии в системе подкожных вен. Данный признак наблюдался нами у 20 пациентов (30,3 %) из общего числа исследуемых. При УЗДГ выявлено расширение ствола большой подкожной вены. Длительность заболевания у этих пациентов составляла от 3 до 12 лет;

2. наличие единичного острого пика в дыхательном диапазоне, что, предположительно, может свидетельствовать о существовании патологических лимфовенозных шунтов. Основанием для данного предположения послужило то, что данная гармоника наблюдалась нами у двоих пациентов с вторичной лимфедемой, которым были наложены лимфовенозные анастомозы. Кроме того, известно, что лимфовенозные анастомозы могут наблюдаться при лимфедеме [12];

3. преобладание мощности пульсовой гармоник над медленноволновой более 50 % свидетельствует о значительном артериальном притоке на фоне преобладания ненутритивного кровотока. Данный признак наблюдался у 12 пациентов, он характерен для вторичной лимфедемы на фоне блока в области паховых лимфоузлов. Конечность у этих больных также имела характерный вид: цвет кожи имел оттенок от розового до ярко-розового, в положении ортостаза розовый оттенок усиливается;

4. полное отсутствие или слабая выраженность пульсовой гармоник в положениях стоя и лежа, наблюдалось у 7 пациентов с преимущественным нарушением лимфооттока в области голени и характеризовало значительное уменьшение артериального притока. В положении ортостаза кожа стопы у таких пациентов принимала мраморный рисунок с цианотичным оттенком (рис. 16).

Наши исследования показали, что в зависимости от формы лимфедемы нижних конечностей, стадии



Рис. 1. Данные сцинтиграфии. Расширение медиального лимфоколлектора с формированием коллатералей в области голени и бедра и выраженным замедлением лимфотока

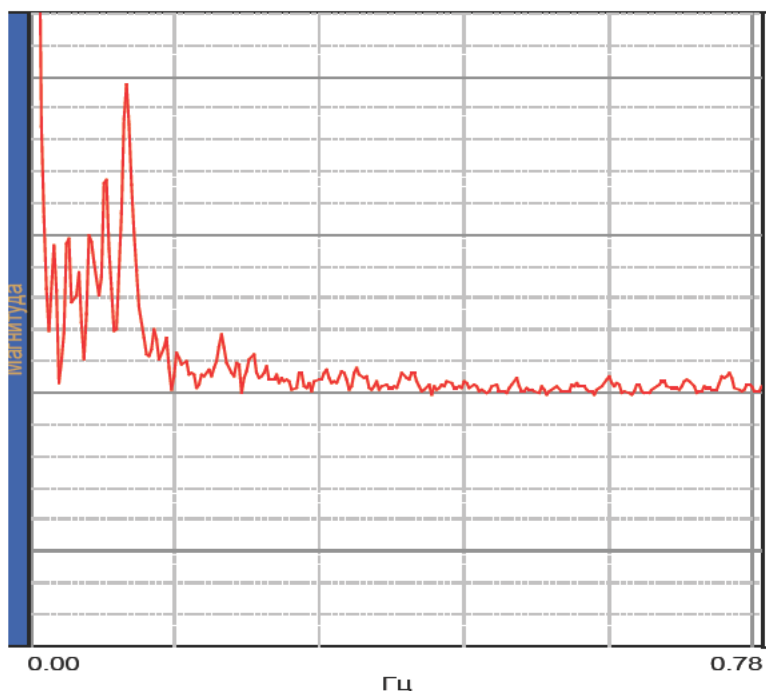


Рис. 2. Данные лазерной доплеровской флоуметрии. В положении клиностаза отмечается нарастание амплитуды от 0,01 Гц до 0,08 Гц в виде наличия 2–4 пиков, отличающихся от амплитуды диапазона (0,08–0,14 Гц) в 2 и более раз



Рис. 3. Данные сцинтиграфии. Гипоплазия лимфатических сосудов и узлов нижней конечности, паховые лимфоузлы не визуализируются

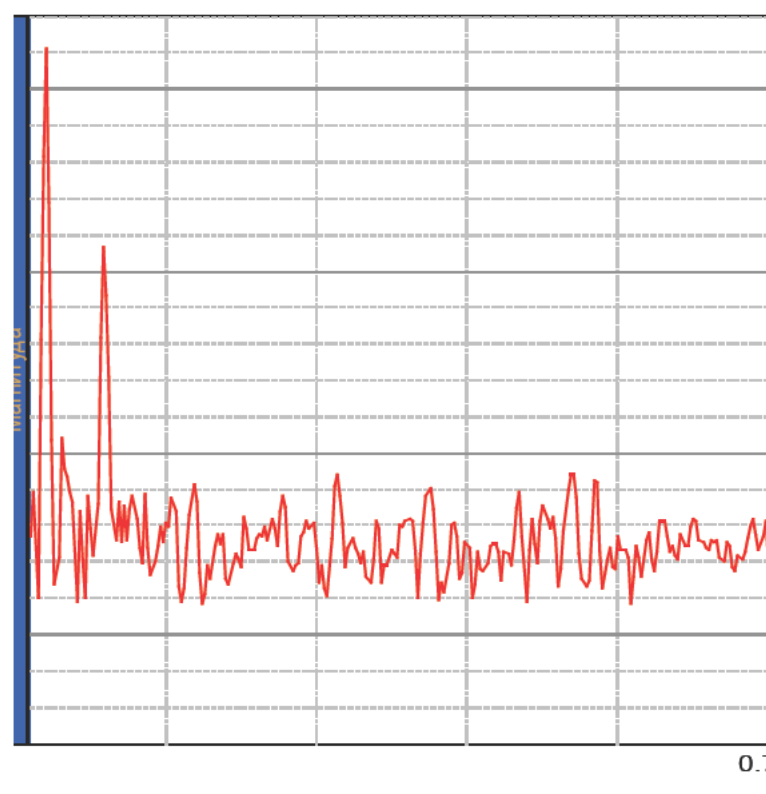


Рис. 4. Данные лазерной доплеровской флоуметрии. Уменьшение амплитуды от 0,01 до 0,08 Гц в виде наличия 2 выделяющихся пиков, отличающихся от амплитуды диапазона (0,08–0,14 Гц) в 2 и более раз



Рис. 5. Данные сцинтиграфии. Лимфоотток по множественным коллатералям в области голени бедра, паховые лимфоузлы контрастируются отчетливо



Рис. 7. Данные сцинтиграфии. Гипоплазия лимфатических сосудов и узлов нижней конечности, паховые лимфоузлы не визуализируются

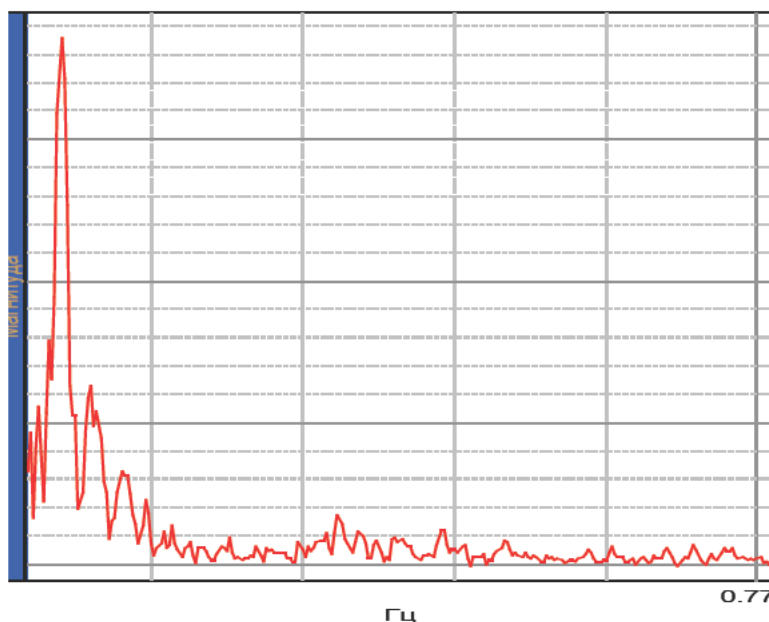


Рис. 6. Данные лазерной доплеровской флоуметрии. В положении лежа определяется единый высокий пик в диапазоне 0,02–0,05 Гц или 2 пика в диапазоне 0,03–0,14 Гц, превышающем амплитуду диапазона 0,01–0,14 Гц в 1,5 раза

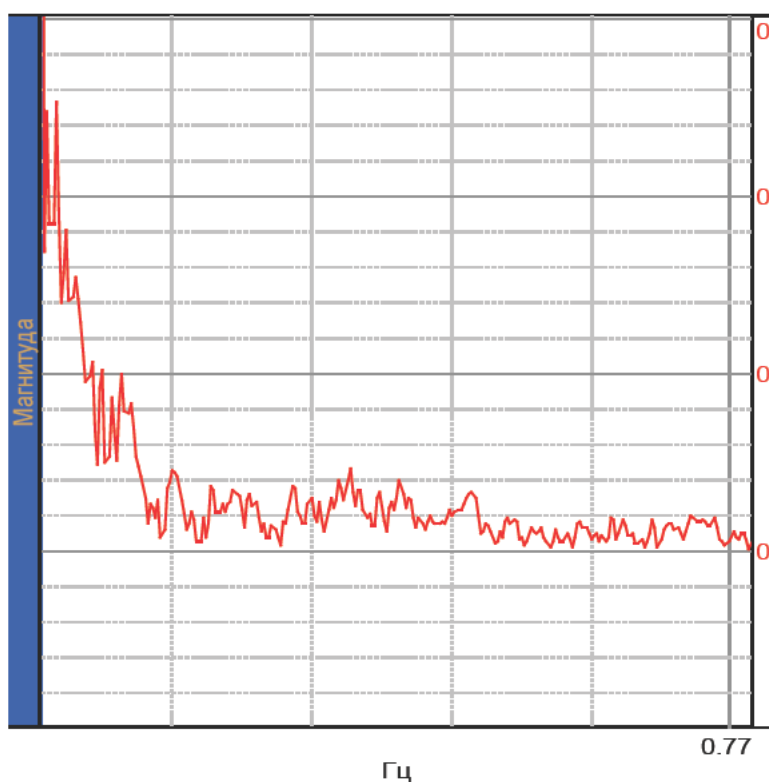


Рис. 8. Данные лазерной доплеровской флоуметрии. Уменьшение амплитуды от 0,01 до 0,08 Гц в виде наличия 2 выделяющихся пиков, отличающихся от амплитуды диапазона (0,08–0,14 Гц) в 2 и более раз



Рис. 9. Данные сцинтиграфии. Крайне вялая визуализация медиального лимфоколлектора в области голени. На уровне бедра магистральный лимфоток не регистрируется. Паховые лимфоузлы не визуализируются

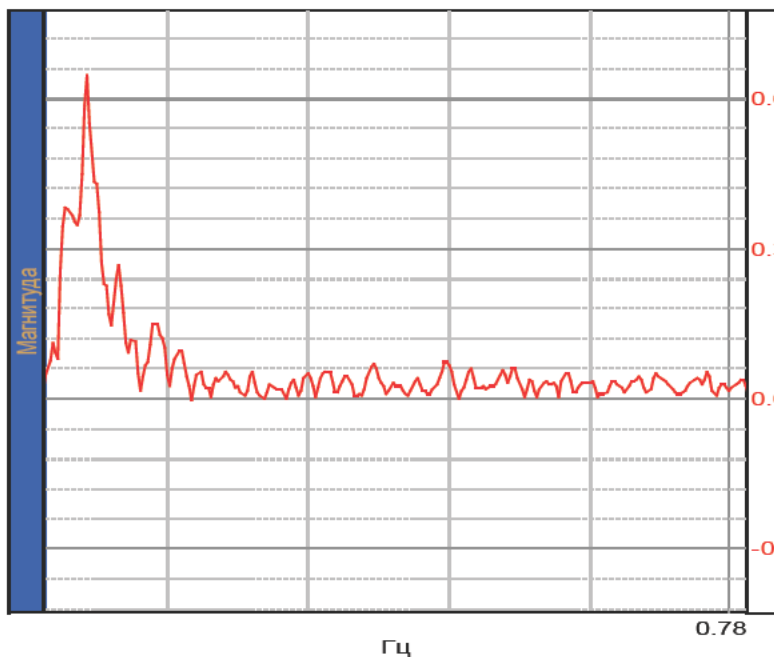


Рис. 10. Данные лазерной доплеровской флоуметрии. Внутри диапазона (0,01–0,14 Гц) в положении лежа отмечается наличие гармоник в виде остроугольного треугольника с основанием на оси абсцисс, шириной более 0,08 Гц



Рис. 11. Данные сцинтиграфии. Магистральный лимфоток, все группы лимфоузлов отчетливо контрастируются

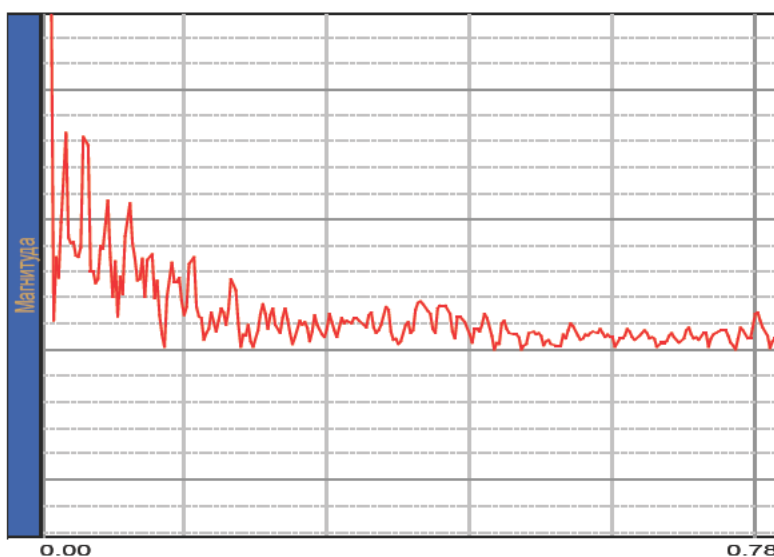


Рис. 12. Данные лазерной доплеровской флоуметрии. Гармоника имеет зубчатый вид, отсутствуют высокоамплитудные пики, амплитуда зубцов убывает с нарастанием частоты

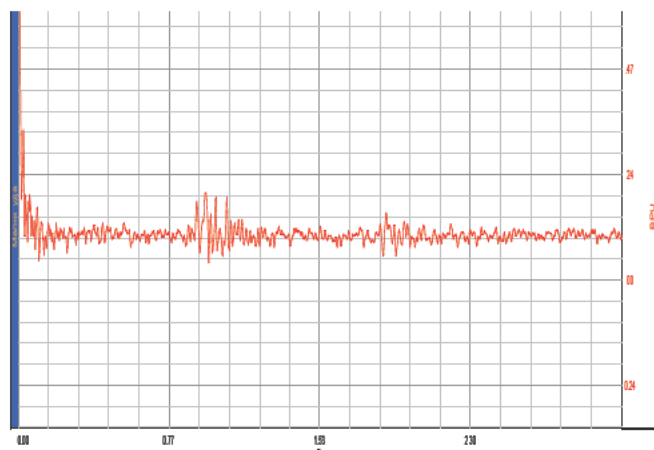


Рис. 13. Амплитудно-частотный спектр ЛДФ-сигнала больного с первичной лимфедемой нижних конечностей в стадии декомпенсации

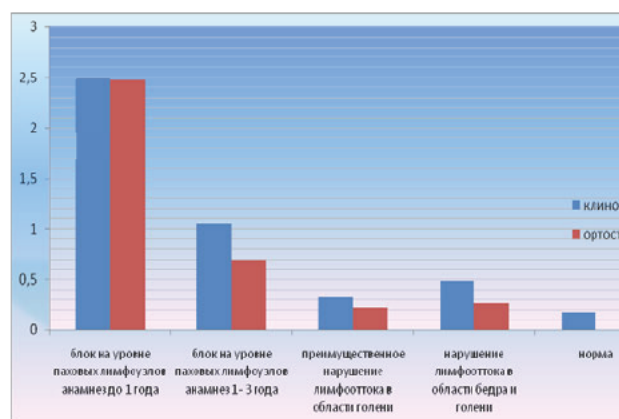


Рис. 14. Значение показателя AP_{max}/AL_{max} при лимфедеме нижних конечностей в зависимости от изменения структуры лимфатических сосудов

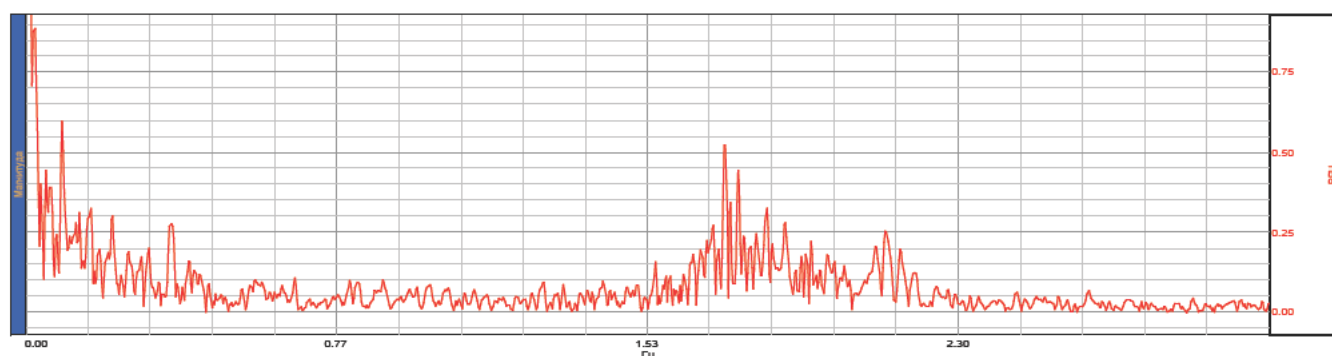


Рис. 15. Вид спектра ЛДФ-сигнала пациентки 8 лет с первичной лимфедемой на фоне разветвленной сети лимфатических сосудов в области бедра и голени

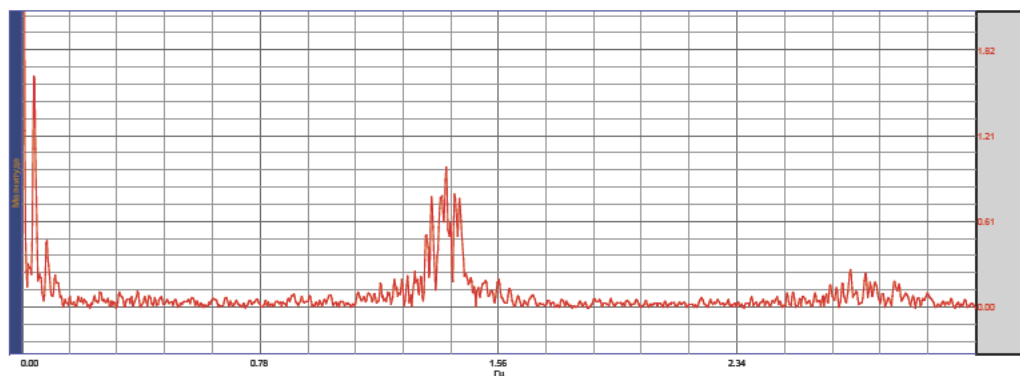


Рис. 16. Вид спектра ЛДФ-сигнала пациентки со вторичной послеоперационной лимфедемой нижней конечности, анамнез 3 года

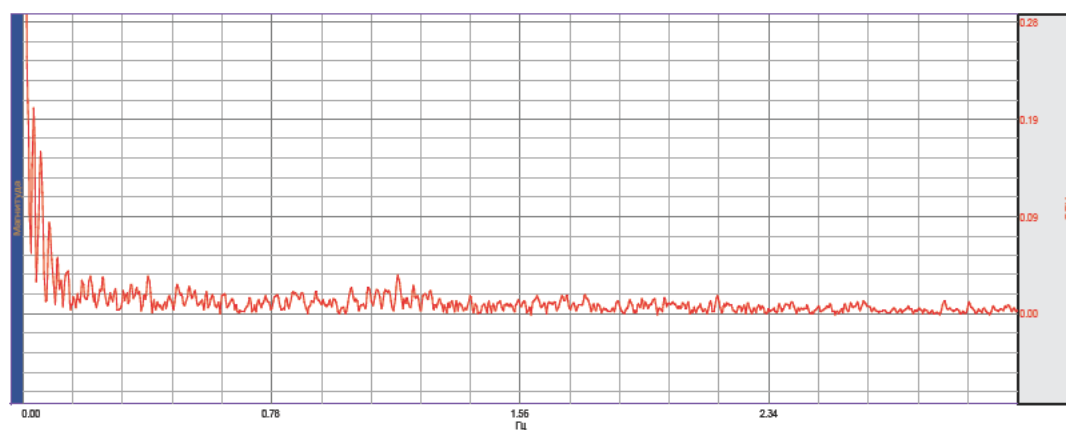


Рис. 17. Вид спектра ЛДФ-сигнала пациентки 6 лет с первичной лимфедемой (выраженное замедление лимфодинамики в области голени)

Индекс соотношения максимальных пульсовой и медленноволновой гармоник при лимфедеме нижних конечностей в зависимости от ее формы и структурных изменений лимфатических сосудов

Таблица 1

Форма лимфедемы, локализация измененных лимфатических сосудов	$AP_{\max}/AL_{\max}$ в положении лежа	Статистические данные	$AP_{\max}/AL_{\max}$ в положении стоя	Статистические данные
Вторичная лимфедема, блок на уровне паховых лимфоузлов, длительность заболевания — менее 1 года, (n=5)	1,36–3,33	$\eta=2,50$ $\sigma=0,76$ SEM =0,37	1,25–3,33	$\eta=2,47$ $\sigma=0,94$ SEM =0,47
Вторичная лимфедема, блок на уровне паховых лимфоузлов, разветвление лимфатических сосудов в области бедра. Длительность заболевания — от 1 до 3 лет (n=7)	0,62–1,48	$\eta=1,05$ $\sigma=0,30$ SEM =0,13	0,5–0,9	$\eta=0,69$ $\sigma=0,16$ SEM =0,07
Первичная и вторичная лимфедема с разветвлением лимфатических сосудов или контрастированием лимфатического коллектора только в области голени (n=14)	0,2–0,4 (у 7 пац. — 50 % пульсовая гармоника отсутствует)	$\eta=0,32$ $\sigma=0,07$ SEM =0,03	0,13–0,42 (у 7 пац. — 50 % пульсовая гармоника отсутствует)	$\eta=0,22$ $\sigma=0,011$ SEM =0,05
Первичная лимфедема с разветвлением лимфатических сосудов в области голени и бедра (n=27)	0,21–0,92	$\eta=0,48$ $\sigma=0,22$ SEM =0,06	0,12–0,7 (у 11 человек 40,1 % пульсовая гармоника отсутствует)	$\eta=0,27$ $\sigma=0,19$ SEM =0,05
Магистральный лимфоток на всем протяжении конечности (n=20)	0,45–0,65	$\eta=0,18$ $\sigma=0,16$ SEM =0,04	В 100 % случаев пульсовая гармоника отсутствует	SEM =0,00

Примечание: σ — стандартное отклонение выборки; SEM — стандартная ошибка среднего значения SEM= $\sigma/\sqrt{n}$; η — среднее геометрическое значение выборки.

и длительности заболевания, характера изменения строения лимфатических сосудов формируются механизмы компенсации со стороны микроциркуляторного русла, позволяющие функционировать системе микроциркуляции в условиях патологии (рис. 1–17). По изменению функции микроциркуляторного звена согласно критериям ЛДФ можно судить об изменениях на уровне крупных сосудов.

Выводы

1. У больных лимфедемой нижних конечностей в составе амплитудно-частотного спектра доплерограмм внутри медленноволнового диапазона присутствует гармоника, характеризующая лимфо-микроциркуляцию.
2. Паттерн амплитудно-частотного спектра ЛДФ-сигнала у больных лимфедемой нижних ко-

нечностей зависит от структурных изменений крупных лимфатических сосудов, формы и стадии заболевания.

3. При лимфедеме нижних конечностей происходят компенсаторные изменения функционирования гемомикроциркуляторного русла, включающие уменьшение артериального притока, нутритивный кровоток, повышение функции веноулярного звена микроциркуляторного русла и, возможно, формирование патологических лимфовенозных шунтов.

4. Компенсаторные изменения гемомикроциркуляторного русла соответствуют характеру нарушения лимфотока конечности, уровню блока лимфатических коллекторов и степени тяжести поражения лимфатического аппарата.

Литература

1. Аносов, И. П. Особенности микроциркуляции крови у молодых женщин // И. П. Аносов, Т. И. Станишевская // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2005. — № 1. — С. 19–20.
2. Ерофеев, Н. П. Современные представления о физиологии лимфотока и лечение лимфедемы нижних конечностей / Н. П. Ерофеев [и др.]. — СПб., 2007. — 154 с.
3. Кочеткова, М. В. Возможности эфферентных методов в коррекции микроциркуляторных нарушений при лимфедеме нижних конечностей / М. В. Кочеткова, Д. В. Хабаров, О. А. Шумков // Материалы III съезда хирургов Сибири и Дальнего Востока. — 2009.
4. Крупаткин, А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. — М.: Медицина, 2005.
5. Любарский, М. С. Отеки конечностей / М. С. Любарский [и др.]. — Новосибирск, 2004. — С. 41–62.
6. Павлов, В. Н. Роль лазерной доплеровской флоуметрии как диагностического критерия расстройств микроциркуляции пузырьно-уретрального сегмента и предстательной железы / В. Н. Павлов, В. З. Галимзянов // Вопросы онкол. — 2009. — № 3. — С. 361–364.
7. Потаиов, Л. В. Хирургическая лимфология / Л. В. Потаиов, Н. А. Бубнова, Р. С. Орлов. — СПб., 2002.
8. Тучин, В. В. Оптическая биомедицинская диагностика / В. В. Тучин. — М.: Физматлит, 2007.
9. Ярема, И. В. Хроническая лимфовенозная недостаточность нижних конечностей и лимфосцинтиграфия / И. В. Ярема, М. М. Алиев, В. И. Сипратов // Лечащий врач. — 1999. — № 4. — С. 61–64.
10. Bonner, R. F. Model for Lazer Doppler measurements of blood flow in tissue microcirculation / R. F. Bonner; R. Nossal // Appl. Optics. — 1981. — Vol. 20. — P. 2097–2107.
11. Fomin, N. Tissue Blood Flux Monitoring by Laser Speckle Photography / N. Fomin [et al] // Laser Physics. — 2001. — Vol. 11. — № 4. — P. 525–529.
12. Terhi Karpanen. Molecular Biology and Pathology of Lymphangiogenesis / Terhi Karpanen and Kari Alitalo / Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. — 2008. — № 3. — P. 367–397.