

**И.В. Майбородин, В.В. Нимаев, А.И. Шевела, А.В. Домников,
Е.Г. Павлюк, В.А. Егоров**

МОРФОЛОГИЯ КОЖИ ПРИ ЛИМФОСТАЗЕ И ЛИМФОРРЕЕ

ГУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН

Методом световой микроскопии изучали различные слои кожи пациентов при лимфоррее на фоне острого и хронического лимфостаза. Морфологически кожа при лимфоррее характеризуется образованием больших полостей с жидкостью под эпителием и в сосочковом слое дермы, расширением и кистозным перерождением лимфатических сосудов в сетчатом слое, увеличением количества лейкоцитов и присутствием лейкоцитарных инфильтратов во всех отделах кожи. Основные различия кожи при остром и хроническом нарушении лимфотока заключаются в степени склеротической трансформации дермы. Хронические нарушения трофики и хроническое воспаление при лимфостазе приводят к полному замещению нормальных слоев кожи грубоволокнистой соединительной тканью.

Ключевые слова: лимфостаз, лимфоррея, лимфедема, папилломатоз, кожа

Введение

Радикальное иссечение лимфодематозных тканей с пересадкой жизнеспособной кожи, операция Чарльза (Charles), является необходимой для пациентов с сильно выраженной фиброзирующей лимфедемой нижних конечностей. Папилломатоз, образование бородавок, образование язв кожи и истечение лимфы считаются главными осложнениями этой процедуры [9, 13].

Бородавчатый папилломатоз при первичной или вторичной лимфедеме - редкое, хроническое, деформирующее заболевание, характеризующееся гиперкератозом эпидермиса и выраженным фиброзом дермы и подкожной ткани. Кроме лимфедемы, в патогенезе папилломатоза центральную роль играют врожденные и вторичные инфекционные заболевания, повреждения тканей в результате хирургических вмешательств, радиационные и неопластические поражения, хроническая сердечная недостаточность, портальная гипертензия и ожирение, повторные рожистые поражения, травмы, локальные лимфоангиодисплазии неизвестного генеза, филяриоз. Пусковым механизмом развития бородавчатого папилломатоза является нарушение местного транспорта лимфы. Лимфостатический папилломатоз разделяется на локализованные и широко распространенные (генерализованные) формы [3, 4, 6, 7, 10–15].

Без соответствующего лечения медленно прогрессирующие изменения кожи приводят к достаточно большим разрастаниям папиллом даже в несвойственных местах поверхности тела (penis,

передняя брюшная стенка и др.) [5, 8, 11, 12, 14].

Гистологическое исследование при папилломатозе диагностирует гиперкератоз, пролиферацию капилляров в верхних слоях дермы и лимфоэктазии в нижних слоях, картина должна быть отдифференцирована от псевдоэпителиоматозных и карциноматозных повреждений [3, 7]. Однако патогенез возникновения лимфорреи при лимфостазе морфологически практически не исследован.

Материал и методы исследования

В связи с блокадой лимфотока, развивающейся местной лимфедемой и истечением тканевой жидкости из мельчайших повреждений кожи предпринято исследование биопсийного материала 5 пациентов с папилломатозом при лимфедеме конечностей (4 - первичная и 1 - вторичная постмастэктомическая лимфедема, 2 пациента после операции Чарльза - папилломатоз дистальнее места операции), 24 больных после трансплантации васкуляризированных сложных комплексов тканей (через 2-3 недели и при коррекции трансплантатов (удаление избытка тканей после уменьшения отека) через 2-4 и 5-8 месяцев) [2], 1 пациент с филазовским стеблем при его перемещении и 1 случай доброкачественной сложной сосудистой опухоли (гемангиома).

Для исследований методом световой микроскопии объекты фиксировали в 4% растворе параформальдегида на фосфатном буфере (pH=7,4) не менее 24 часов, обезживали в серии этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в парафин. Срезы толщиной 5

мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологические срезы изучали на световом микроскопе при увеличении до 1200 раз.

Результаты исследования и их обсуждение

В течение 2 недель нарастает отек трансплан-тированного комплекса тканей, раневое отделяе-мое постепенно приобретает характер плазморра-гии. Видимо, оно в основном состоит из лимфы и происходит из пересаженных тканей в связи с интраоперационным повреждением лимфатичес-ких сосудов во время взятия трансплантата. Даже из незначительных, не видимых глазом повреж-дений кожи в течение нескольких недель после операции выделяется лимфа [2].

Во время хирургического вмешательства восстанавливается целостность только кровеносных сосудов, лимфатические остаются поврежденными. Образующиеся тканевая жидкость и лимфа остаются в тканях, вызывают перерастяжение компонентов лимфатического русла и отек всех тканей пересаженного лоскута. В более поздние сроки после операции, по мере прорастания лимфатических сосудов в трансплантированных тканях, исчезает лимфорея и постепенно уменьшается отек тканей.

В течение периода, необходимого для восстановления лимфотока (до 8 месяцев, в зависимости от возраста пациента и места трансплантации), наблюдали скопление жидкости под эпидермисом. В данной отечной жидкости, видимо, присутствует большое количество белков, о чем свидетельствует ее слабое эозинфильное окрашивание (*рис. 1а*).

Можно предположить, что это образованная в тканях лимфа, которая скапливается в интерстициальных пространствах, приводит к их расширению, разрыву их стенок и слиянию в значительные по объему полости. Накопление жидкости под эпидермисом (отслойка эпителия), по-видимому, приводит к ухудшению питания покровных тканей, что, в свою очередь, облегчает проникновение микроорганизмов через эпителий, тем более, что богатая белком лимфа служит превосходной питательной средой для бактерий.

Проникновением бактерий в ткани кожи можно объяснить большое количество лейкоцитарных инфильтратов (с преобладанием лимфоцитов) в сетчатом и сосочковом слоях (*рис. 1б, в*). А длительные нарушения питания дермы при блокаде лимфотока хорошо объясняют явления гиперкератоза (*рис. 1в*).

Мы обнаружили явления лимфореи при сложной сосудистой опухоли. При исследовании данного случая не будем подробно останавливаться на строении опухоли, так как это хорошо изложено в соответствующих руководствах.

Можно отметить, что под эпителием и в ткани опухоли обнаружили полости с слабоокрашенным эозином содержимым (рис. 1г). В самой ткани гемангиомы, между расширенными сосудистыми элементами, обнаружили значительную диффузную инфильтрацию сегментоядерными нейтрофилами с образованием небольших инфильтратов. Следует отметить значительное склерозирование и гипертрофию стенок сосудов в сетчатом слое дермы.

На основании этих находок предположили, что ткань опухоли пережимает или сдавливает лимфатические сосуды кожи и, возможно, подкожно-жировой клетчатки. Лимфа, не находя оттока, растягивает межклеточные щели и лимфатические сосуды, в некоторых местах происходит разрыв компонентов лимфатического сосудистого русла и скопление лимфы в тканях.

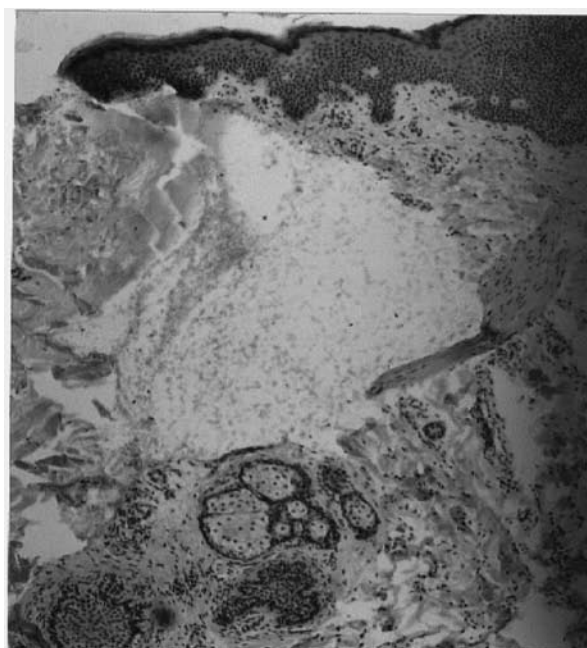
В связи с нарушением кровоснабжения и лимфотока в коже происходит снижение защитных свойств эпителия, бактерии легко проникают в ткани, где находят питательную среду в переполненных лимфатических сосудах и интерстициальных пространствах. Из-за присутствия в тканях кожи антигенных комплексов (из микроорганизмов и из тканей при их сдавлении, нарушении лимфотока и гемоциркуляции) происходит миграция в ткани опухоли и окружающие ткани лейкоцитов и, в первую очередь, сегментоядерных нейтрофилов.

Из-за значительных нарушений кровоснабжения и хронической воспалительной реакции, протекающих длительное время, скорее всего произошло склерозирование дермы и сосудистых стенок.

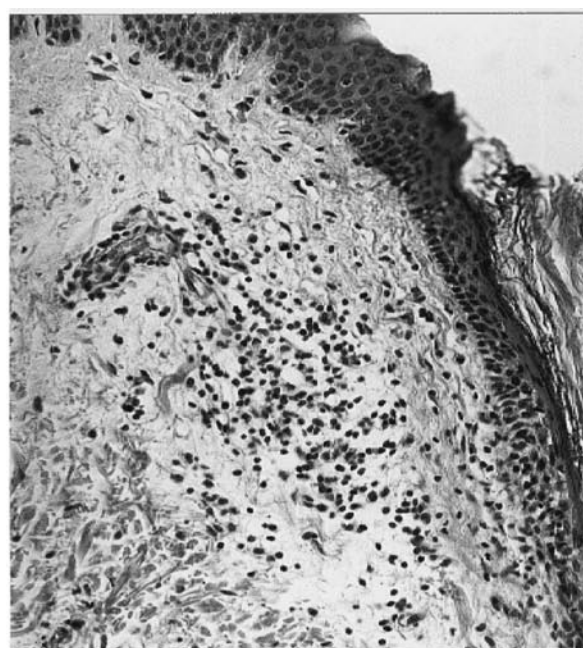
При изучении кожи на фоне бородавчатого папилломатоза с лимфорреей при лимфедеме были обнаружены явления гиперкератоза (рис. 2а, б) и различные по величине скопления жидкости непосредственно под эпителием (рис. 2а, б) и в сосочковом (рис. 2в) слое. Эта жидкость часто имеет слабоэозинофильное окрашивание (рис. 2а, б, в), а ее скопления характеризуются ячеистой структурой (рис. 2а, б, в).

Данное эозинфильное окрашивание содержимого пузырей или кист с жидкостью в тканях кожи, как мы уже отмечали, видимо, связано с большой концентрацией белков. Ячеистое строение некоторых полостей, по нашему мнению, подтверждает предположение об образовании скоплений жидкости в тканях из слившихся переполненных межклеточных щелей.

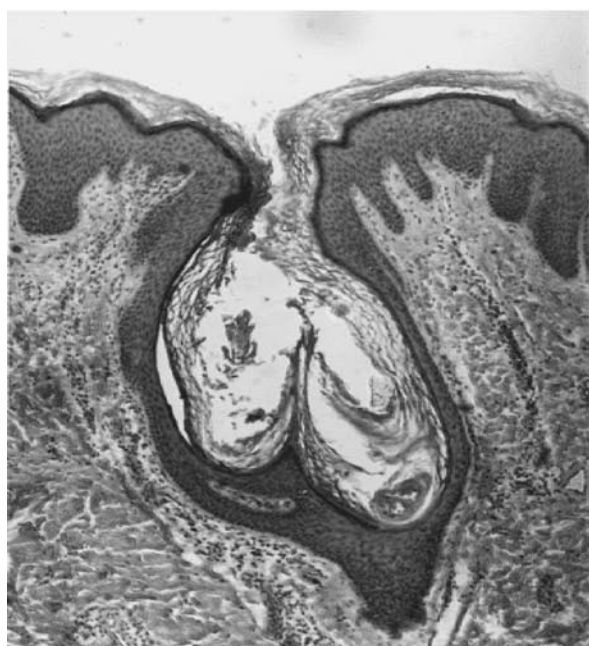
Скорее всего, при лимфедеме конечностей патогенез лимфореи точно такой же, как и при ауто-трансплантации сложных комплексов тканей. Продукты жизнедеятельности клеток и отфильт-



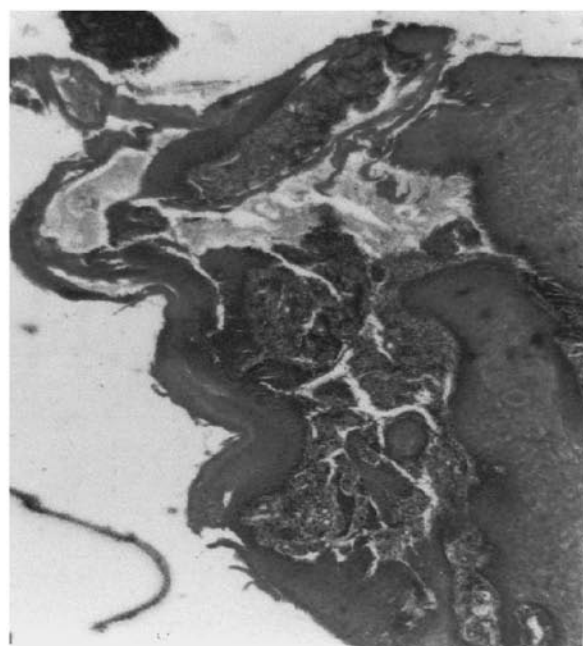
А



Б



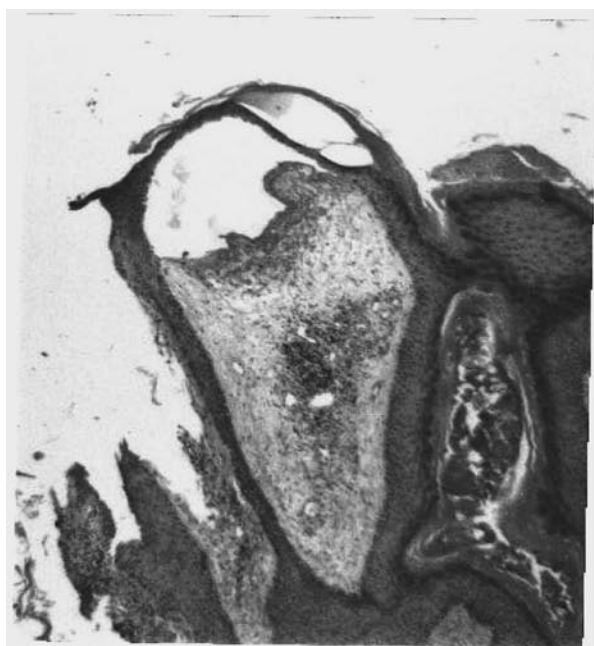
В



Г

Рис. 1. Кожа пациентов при лимфоррее при остром нарушении лимфотока.
Окраска гематоксилином и эозином.

- А — Полость с жидким содержимым в дерме васкуляризированного трансплантированного комплекса тканей через 2 недели после операции. Расширение интерстициальных пространств. Увеличение $\times 70$.
- Б — Сосочковый слой дермы комплекса тканей через 2 месяца после трансплантации с применением микрохирургического сосудистого анастомоза. Расширение лимфатических сосудов и интерстициальных пространств. В цитограмме лейкоцитарного инфильтрата преобладают лимфоциты, моноциты и макрофаги. Увеличение $\times 240$.
- В — Гиперкератоз кожи дистального отдела стебля Филатова через 6 месяцев после его формирования. Лейкоцитарные инфильтраты в сетчатом слое дермы. Увеличение $\times 100$.
- Г — Полость с эозинофильным содержимым под эпителием над сложной сосудистой опухолью и в ткани самой опухоли. Расширение интерстициальных пространств. Увеличение $\times 70$.



А



Б



В



Г

Рис. 2. Различные участки кожи больных при лимфоррее на фоне первичной лимфедемы и бородавчатого папилломатоза. Окраска гематоксилином и эозином.

А — Сосочковый слой дермы дистальнее места операции Чарльза по поводу первичной лимфедемы нижней конечности. Накопление отечной жидкости под эпителием и в роговом слое. Гиперкератоз эпителия, лейкоцитарный инфильтрат в дерме. Увеличение $\times 50$.

Б — Скопление эозинофильной жидкости под эпителием на фоне папилломатоза тканей при первичной лимфедеме нижней конечности. Гиперкератоз. Увеличение $\times 50$.

В — Полость с ячеистой структурой на границе сосочкового и сетчатого слоев дермы при папилломатозе дистальнее места операции Чарльза при первичной лимфедеме нижней конечности. Увеличение $\times 50$.

Г — Расширение и слияние межклеточных щелей в сетчатом слое дермы при папилломатозе дистальнее места операции Чарльза при первичной лимфедеме нижней конечности. Небольшие лейкоцитарные инфильтраты. Увеличение $\times 50$.

трованная в капиллярах жидкая часть крови при нарушении (блокаде) оттока остается в интерстициальных пространствах, которые постепенно расширяются и сливаются (рис. 2в).

При исследовании более плотного, относительно сосочкового слоя, сетчатого слоя дермы было обнаружено, что переполненные межклеточные щели сливаются с образованием множества мелких и средних полостей между коллагеновыми волокнами (рис. 2г), но крупные кисты найдены не были.

Лимфатические сосуды в сетчатом слое дермы всегда были расширены (рис. 2г), многие имели гипертрофированные стенки, однако у некоторых сосудов наблюдали атрофию всех слоев и уплощение эндотелия, что может свидетельствовать об их кистозном перерождении.

Довольно часто обнаруживали значительное расширение и просветление периваскулярных пространств в лимфатических сосудах сетчатого слоя дермы. В связи с ячеистой структурой этих образований можно предположить накопление в них жидкости, просветление их, по-видимому, свидетельствует о низком содержании белка в содержимом периваскулярных щелей и о том, что жидкость в них «пропотевает» из сосудов, а не накапливается из тканей.

При лимфедеме всегда в сосочковом и сетчатом слоях дермы присутствовали различные по величине лейкоцитарные инфильтраты (рис. 2а, г), часто расположенные периваскулярно. Величина этих образований не зависела от наличия или отсутствия полостей с жидкостью. Патогенез инфильтратов и увеличение численности тканевых лейкоцитов в дерме при лимфедеме, видимо, такой же, как и при других случаях блокады лимфотока: нарушение барьерных функций эпителия, проникновение микроорганизмов и размножение их в кистах с лимфой, миграция к местам скопления бактерий иммунокомпетентных клеток.

Следует отметить, что дерма при лимфедеме была значительно склеротизирована (рис. 2г), что, согласно литературным данным [1], связано с нарушениями лимфотока и гемоциркуляции.

Выводы

1. Выраженная локальная блокада лимфотока часто сопровождается лимфорреей из дистально расположенных тканей. Морфологически лимфоррея характеризуется образование больших полостей с жидкостью под эпителием и в сосочковом слое дермы, расширением и кистозным перерождением лимфатических сосудов в сетчатом слое, увеличением количества лейкоцитов и присутствием лейкоцитарных инфильтратов во всех отделах кожи.

2. Нарушения лимфотока и лимфоррея в течение

длительного времени приводят к гиперкератозу и, далее, к бородавчатому папилломатозу.

3. Острые нарушения лимфотока сопровождаются накоплением антигенных веществ в пораженных тканях, о чем свидетельствуют диффузная лейкоцитарная инфильтрация и образование лейкоцитарных инфильтратов.

4. Основные различия пораженных тканей при остром и хроническом нарушении лимфотока заключаются в степени склеротической трансформации. При длительной блокаде лимфатических сосудов конечностей нарушаются условия жизнедеятельности тканей, нарушаются защитные свойства кожи и происходит присоединение инфекции. Хронические нарушения трофики и хроническое воспаление в результате приводят к полному замещению нормальных тканей органов грубоволокнистой соединительной тканью.

The skin morphology during lymphostasis and lymphorrhoea

I.V. Maiborodin, V.V. Nimaev, A.I. Shevela, A.V. Domnikov, E.G. Pavl'uk, V.A. Egorov

The different parts of patient skin during lymphorrhoea at acute and chronic lymphostasis were studied by method of light microscopy. Morphologically the skin during lymphorrhoea is characterized by formation of the large cavities with a liquid under epithelium and in papillary layer of derma, expansion and cystic degeneration of lymph vessels in a mesh layer of derma, increase of leukocyte quantity and presence of leukocyte infiltrate in all skin departments. The basic distinctions of a skin during sharp or chronic disturbance of a lymph flow consist in a degree of sclerotic dermal transformation. The chronic trophic disturbance and chronic inflammation in the time of lymphostasis result in complete replacement of normal skin parts by rough connective tissue.

Литература

1. Горшков С.З. Слоновость / С.З. Горшков, Г.Г. Караванов. — М., 1972. — 239 с.
2. Морфология васкуляризированных комплексов тканей в разные сроки после их трансплантации на сосудистой ножке / И.В. Майбородин, М.С. Любарский, А.В. Домников, К.П. Ковалевский // Архив патологии, 2002. — Т. 64. — № 1. — С. 14-18.
3. Allen R.K. Elephantiasis nostras verrucosa / R.K. Allen, T.W. Leveck // J. Dermatol. Surg. Oncol., 1980. — Vol. 6. — № 1. — P. 65-68.
4. Beninson J. Mossy leg - an unusual therapeutic success / J. Beninson, M.J. Redmond // Angiology, 1986. — Vol. 37. — № 9. — P. 642-646.
5. Chernosky M.E. Elephantiasis nostras of the abdominal wall / M.E. Chernosky, V.J. Derbes // Arch. Dermatol., 1966. — Vol. 94. — № 6. — P. 757-762.
6. Clark P.B. Radical cystectomy for carcinoma of

the bladder / P.B. Clark // Br. J. Urol., 1978. — Vol. 50. — № 7. — P. 492-495.

7. *Diaz-Cascajo C.* Verrucous angiosarcoma of the skin: a distinct variant of cutaneous angiosarcoma. /C. Diaz-Cascajo, W. Weyers, S. Borghi, M. Reichel // Histopathology, 1998. — Vol. 32. — № 6. — P. 556-561.

8. *Janca K.* Lymphography in diseases of the penis. / K. Janca, L. Popovic, D. Dimkovic // Int. Urol. Nephrol., 1972. — Vol. 4. — № 1. — P. 59-63.

9. *Mavili M.E.* Modified Charles operation for primary fibrosclerotic lymphedema / M.E. Mavili, S. Naldoken, T. Safak // Lymphology, 1994. — Vol. 27. — № 1. — P. 14-20.

10. *Rietschel R.L.* Elephantiasis nostras verrucosa. / R.L. Rietschel // J. La State Med. Soc., 1996. — Vol. 148. — № 2. — P. 43-43.

11. *Rudolph R.I.* Elephantiasis nostras verrucosa

of the panniculus / R.I. Rudolph, P.R. Gross // Arch. Dermatol., 1973. — Vol. 108. — № 6. — P. 832-834.

12. *Schissel D.J.* Elephantiasis nostras verrucosa / D.J. Schissel, C. Hivnor, D.M. Elston // Cutis., 1998. — Vol. 62. — № 2. — P. 77-80.

13. *Schultz-Ehrenburg U.* Stasis papillomatosis. Clinical features, etiopathogenesis and radiological findings / U. Schultz-Ehrenburg, H.H. Niederauer, K.U. Tiedjen // J. Dermatol. Surg. Oncol., 1993. — Vol. 19. — № 5. — P. 440-446.

14. Tumorous lymphedema of the penis. Report of verrucous elephantiasis. A brief case. Preliminary note /J. Luelmo, C. Tolosa, J. Prats et al. // Actas Urol. Esp., 1995. — Vol. 19. — № 7. — P. 585-587.

15. Vascular abnormalities in experimental and human lymphatic filariasis / T. Case, B. Leis, M. Witte et al. // Lymphology, 1991. — Vol. 24. — № 4. — P. 174-183.