

Современные взгляды на этио-патогенез лимфедемы верхней  
конечности после мастэктомии  
(обзор литературы)

А.В. Петах, Н.Ф. Дрюк, О.А. Гиндич, В.И. Петах, Д.Б. Домбровский

Наиболее частой причиной лимфатических отеков верхней конечности является последствия радикального лечения рака молочной железы [5]. В медицинской практике они известны как постмастэктомические отеки, которые по сей день с трудом поддаются терапии, приводя к инвалидизации значительное количество трудоспособного женского населения. В 1996 году в мире насчитывалось около 20 миллионов больных с постмастэктомической лимфедемой [2]. Высокая распространенность рака молочной железы, увеличение количества пациентов после успешного радикального лечения подтверждает актуальность проблемы. После проведенного лечения, спасения жизни пациенток, обращает на себя внимание полноценность физической, психологической и социальной активности женщин, качество жизни. Проявления постмастэктомического синдрома в виде косметического дефекта, вызванного отсутствием молочной железы, нарушения лимфатического, венозного оттока, ограничения подвижности верхней конечности, грубых рубцовых изменений тканей передней грудной стенки и подмышечной области, брахиоплексита в той или иной степени наблюдаются у всех пациентов [1,2]. Развивающийся отек верхней конечности является часто (в 24-86% - по данным различных литературных источников) ведущей жалобой постмастэктомического синдрома, а в 37-47% приводит к стойкой утрате трудоспособности [15]. Необходимо отметить, что онкологи и практические врачи часто не проявляют должного внимания к профилактике и лечению лимфедемы у онкологических больных. Важно более глубокое понимание этио-патогенеза постмастэктомического отека для определения патогенетически обоснованных методов профилактики и лечения заболевания.

Анализируя современные литературные источники, среди причин развития постмастэктомического отека верхней конечности следует определить:

1. основные, ятрогенные:

- пересечение лимфатических сосудов и удаление лимфатических узлов при мастэктомии;
- первичная гипоплазия лимфатической системы
- неоадьювантная и адьювантная лучевая и химио-терапия;

2. дополнительные:

- компрессия и структурно-функциональные изменения венозных сосудов и нервных структур в подключично-подмышечной области
- продолжительная лимфоррея и воспаление в послеоперационном периоде
- рубцовые изменения тканей подключично-подмышечной области и передней грудной стенки, нарушение микронасосной функции скелетных мышц, несостоятельность «мышечной помпы» (нарушение движений в плечевом суставе, удаление мышц, участвующих в формировании присасывающего действия вдоха);
- наличие метастазов в лимфатических узлах, участвующих в дренировании верхней конечности.

3. гипотетические:

- угнетение лимфангиогенеза после проведенного лечения;
- нарушение свертываемости лимфы

Нарушение функции лимфатической системы влечет за собой не только расстройство выведения межтканевой жидкости, но и ряд патофизиологических изменений в тканях, что в итоге приводит к необратимым фиброзно-индуративным изменениям и хроническому дермолимфангиоадениту, целлюлиту [5].

Большинство ангиохирургов и лимфологов первым среди основных этиологических факторов лимфедемы определяют непосредственную травму лимфатических коллекторов. Длительная лимфоррея сигнализирует о

повреждении основных лимфатических коллекторов и, как следствие ее наступает лимфатическая недостаточность уже в раннем послеоперационном периоде. Л.П. Рамонова (1986) считает лимфоррею ведущим предрасполагающим фактором к развитию раннего отека верхней конечности.

Существенное повреждающее действие на лимфатическую систему оказывает лучевая терапия. Причем клинические проявления этого влияния развиваются спустя 8 - 15 месяцев после мастэктомии [10]. При проведении морфологического исследования лимфатических сосудов после действия на них лучевой терапии выявлено утолщение и ломкость интимы, склероз мышечной оболочки, периваскулярный склероз, фиброз окружающей клетчатки [11]. Минимальные изменения такого рода наблюдаются при дозе лучевой терапии 40-45 Гр, наибольшее повреждающее действие выявлялось при дозе 60 Гр и больше. В тоже время, при дозе 12-15 тыс. рад целостность стенки лимфатических сосудов не прерывается, а только появляется их извитость, аневризматические расширения и ригидность стенки [1,10]. Изменения стенки лимфатического сосуда начинают появляться при дозе облучения 6-8 тыс. рад. Гистологические исследования через 6 месяцев и больше выявили: облитерация просвета лимфатических сосудов, отложение солей в мышечном слое их, стеноз сосудов из-за фиброза окружающей клетчатки [9,11]. Некоторые авторы отмечают, чем больше прошло времени после противоопухолевого лечения до начала коррекции или профилактического лечения лимфедемы тем большей степени проявляются указанные изменения [19]. Особенно выражено влияние лучевой терапии при комплексном лечении рака молочной железы и при сопутствующих заболеваниях, таких как атеросклероз, сахарный диабет [2,5].

Лимфатические сосуды относительно резистентны к непосредственному влиянию лучевой терапии, однако, по-видимому радиация замедляет регенераторные процессы. Постлучевые процессы в виде фиброза в лимфатических узлах и сосудах, а также в окружающих тканях

компрометируют функцию лимфатической системы, уменьшая транспортные ее возможности, тем самым, приводя к развитию лимфатического отека [9,16]. Ряд лимфологов также уверены в том, что изменения в мягких тканях, окружающих нервные стволы усугубляют возможность развития постмастектомической лимфедемы. По данным Herskind C. et al., 1998 риск возникновения постмастектомической лимфедемы возрастает в три раза у больных с дополнительной лучевой терапией. Г.А. Зедгенидзе и А.Ф. Цыб (1977) указывают, что лучевая терапия в обычных дозах и при правильной методике не приводит к повреждению лимфатических структур, хотя повторные курсы лучевой терапии вызывают фиброз мягких тканей и запустевание лимфатических сосудов.

Kuhnt T. et al., 1998; Nuutinen J. Et al.,1998 выделяют деструкцию лимфатических сосудов и нервных стволов плечевого сплетения, вследствие хирургического вмешательства, постлучевого фиброза мягких тканей, как основные причины постмастектомической лимфедемы. Сегодня не вызывает сомнений участие в патогенезе постмастэктомического отека венозного компонента, то есть компрессии магистральных вен верхней конечности фиброзно измененными тканями в результате операционно-лучевой травмы. Сочетание нарушения лимфатического оттока с декомпенсацией венозного приводит к развитию «комбинированного отека» т.е. «лимфо-венозной недостаточности». Некомпенсируемое ухудшение венозного кровотока приводит к усилению капиллярной фильтрации при пониженной концентрации плазматических белков и, соответственно, к снижению коллоидно-осмотического давления в тканях, что в условиях увеличения сосудистой проницаемости способствует усиленному переходу жидкости из сосудов во внеклеточное пространство [2,17]. Сегодня недостаточно изученной и ясной является роль сопутствующего (первичного или вторичного) синдрома грудного выхода в развитии лимфовенозной недостаточности верхних конечностей.

Трудно переоценить пагубное влияние возбудителя рожистого воспаления на лимфатическую систему [6]. Поэтому важно учитывать наличие его в анамнезе и проводить профилактические меры. В тканях при рожистом воспалении происходит дезинтеграция и нарушение обмена мукополисахаридов соединительной ткани кожи, подкожно-жировой клетчатки, нарушение функции клеток соединительной ткани, неполноценность иммунного ответа, что способствует перестройке, фиброзу тканей, усугублению отека и создает благоприятные условия для колонизации кожи, лимфатических узлов патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, вызывающими у большинства больных лимфедемой рецидивирующее рожистое воспаление [14]. Упомянутое обстоятельство усугубляет течение лимфедемы, дальнейшее поражение лимфатической системы и более глубокие патологические изменения в тканях.

Анализируя приведенные выше этиологические факторы, приводящие к постмастэктомической лимфедеме, на наш взгляд следует отметить ряд дополнительных моментов. Возникновение лимфатического отека конечности непосредственно после лимфаденэктомии, облучения может быть объяснено непосредственным деструктивным влиянием их на лимфатические коллекторы во время лечения. Однако, возникновение отека в более поздние сроки, а также его прогрессирование в отдаленном послеоперационном периоде свидетельствует о срыве компенсаторных возможностей лимфатической системы. По данным Р. В. Ключан, Ф. Аллио, 1998 пиковая частота возникновения постмастэктомической лимфедемы составляет 18 месяцев после лечения рака молочной железы. Тот факт, что постмастэктомический лимфатический отек не развивается у всех больных при достаточно стандартизированном на сегодняшний день подходе к лимфаденэктомии при лечении злокачественных новообразований молочной железы, разрушению путей лимфооттока в подмышечной зоне, ставит под сомнение прерогативу травмы лимфатических сосудов, как первоочередной

причины лимфедемы. Парадоксы в частоте формирования лимфедемы отмечает и С. I. Witte [18,19].

Приведенные аргументы свидетельствуют о предрасположенности некоторых больных к возникновению постмастэктомического отека верхней конечности. Вместе с тем, среди причин проявления симптомов первичной лимфедемы большинство ангиохирургов определяли травму конечности, инфекционный процесс в мягких тканях, стресс и т.д. [13]. Диагностика гипоплазии лимфатической системы, которая не проявлялась клинически, может быть направлена сегодня на изучение процесса регенерации лимфатических сосудов. Изучение механизмов ангиогенеза стало очень актуальным в последние десятилетия развития ангиологии, биологии. Существование фактора роста эндотелия лимфатических сосудов на сегодняшний день установлено [18], а наличие мальформаций лимфатической системы у целого ряда пациентов при отсутствии аномалий развития артерий и вен лишь служит тому подтверждением. Учитывая огромную роль лимфатической системы в поддержании гомеостаза, иммунного статуса тканей в последние годы исследования направлены в сторону лимфангиогенеза.

При помощи одномоментной флюоресцентной видеоангиографии Mellor RH, Stanton AW, Menadue L. и др. (St. Georges Hospital Medical School, London, UK) показали, что величина отека, растяжение кожных покровов при нем не влияют на компенсаторное увеличение микрососудов кожи, т.е. ангиогенез не прекращается. Однако имеющийся лимфатический отек свидетельствует о нарушении в механизмах лимфангиогенеза [20]. В подтверждение сложной последовательности и многогранности лимфангиогенеза говорит то, что в экспериментальных исследованиях при введении нескольких известных лимфо-VEGF не наблюдалось синергизма в их эффекте. На основании разработок молекулярной лимфологии и генетики сегодня уже выявлены состояния дисфункции VEGF и их рецепторов в патогенезе лимфедемы и врожденной лимфатической сосудистой

мальформации, определен так называемый «лимфатический фенотип» в эксперименте [18,20]. Таким образом, есть основание считать, что современное обследование пациентов с лимфедемой конечностей, а также больных, которым показана лимфаденэктомия, разрушение путей лимфооттока, должно включать исследование лимфангиогенеза.

По данным Б.В.Втюриц, В.Г.Истратов, Т.В.Савченко при лимфэдеме в мягких тканях происходят последовательные патологические изменения, а именно: дезорганизация соединительной ткани (основного вещества и коллагеновых волокон), что приводит к накоплению гликозаминогликанов, повышению гидрофильности тканей, появляются признаки разрушения коллагеновых волокон. При прогрессировании лимфедемы накопление высокомолекулярных соединений снижается, но начинается перестройка пораженной ткани: разрушение коллагеновых волокон и сложных белков основного вещества и появление менее сложно организованных, менее упорядоченных структур, вплоть до высвобождения протофибрил [4]. Учитывая вышеуказанное, в II-III стадиях лимфедемы перестроенная ткань обладает повышенными антигенными и агрессивными свойствами; выведение из тканей продуктов обмена нарушается, изменяется окислительно-восстановительный потенциал и создаются благоприятные условия для возникновения инфекционных процессов [17]. На фоне лимфостаза и вышеуказанных изменений в тканях изменяется также их иммунный статус [5].

При лимфэдеме установлена стадийность и вариабельность склеротических изменений и структурной перестройки в лимфатических узлах [8,16]. В поздних стадиях заболевания установить по какому варианту протекал процесс перестройки невозможно. Стадии склеротических изменений, по-видимому, коррелируют со степенью нарушения лимфатического оттока в лимфатических узлах, а варианты - с причиной лимфедемы [2,7]. Изменения в лимфатических узлах при лимфэдеме, очевидно, важно учитывать при определении хирургической тактики, так как

сопротивление лимфатическому оттоку в лимфатических узлах в 100 раз выше чем в лимфатических сосудах [2,7]. В то же время используя флюоресцентную микролимфографию Allegra C., Sarcinella R., Bartolo M. Jr. (S. Giovanni Hospital, Rome, Italy) выявили корреляцию между стадийностью лимфедемы и изменениями в микролимфорусле: лимфангиоэктазия, фрагментация микрососудов, изменение их диаметра, что подтверждалось также соответствующей задержкой эвакуации флюоресцентного контраста [11]. Определение стадии и типа течения лимфедемы путем дополнительных исследований, по-видимому, будут учтены в выработке лечебно-рационального диагностического алгоритма.

Большую роль в развитии лимфатического отека играют нарушения механизмов сократительной деятельности лимфатических сосудов [2,5]. На фоне повышения эндолимфатического давления при лимфедеме значительное количество лимфангионов утрачивает способность к фазным сокращениям, а в сохранившихся преобладают, в основном, асинхронные формы сокращения [5]. Грубые деструктивные изменения сократительного аппарата лимфангиона заключаются в атрофии миоцитов, истончении мышечного слоя, снижении относительного и абсолютного числа миоцитов, а также нарушении ориентации мышечных клеток, развитии субинтимального и интрамурального фиброза, коллагенизации сосудистой стенки [11]. Изменения эндотелиоцитов заключаются в образовании цитоплазматических выростов, вакуолизации цитоплазмы, расширении канальцев эндоплазматической сети [20]. К вторичным изменениям лимфатических сосудов, развивающихся при прогрессировании заболевания, относят явления обструктивной и дистрофической лимфангиопатии, пролиферативные явления вплоть до полной или почти полной окклюзии просвета, лимфангиоэктазии, атрофию стенки, стаз лимфы вплоть до образования белковых коагулятов [3,11].

Таким образом, лимфедема конечностей проходит сложные звенья патогенеза, результатом которых является стойкий хронический отек



конечности с необратимыми фиброзными изменениями кожи, подкожной клетчатки и фасций [9,16]. Учитывая вышесказанное, развитие лимфедемы не только приводит к структурным изменениям в тканях, расстройствам иммунологического статуса, нарушению лимфангиогенеза, но и декомпенсирующей нагрузке на еще функционирующие лимфатические сосуды и узлы. Степень таких изменений, компенсации лимфатического оттока коррелируют со стадиями заболевания. Поэтому перевод лимфедемы из более поздней стадии в раннюю или приостановка прогрессирования процесса можно рассматривать как успех проведенного лечения.

Особенности подходов к диагностике, лечению и профилактике осложнений лимфатических отеков обусловлены уникальностью строения лимфатической системы, что резко суживает круг исследований и методов лечения. Несмотря на большое количество классификаций, методов обследования больных с лимфедемой конечностей в доступной литературе мы не нашли корреляцию в диагностических процедурах с выработкой показаний к тем или иным методам хирургической коррекции. Кроме того, мы считаем, что на определение хирургической тактики определяющее значение должны иметь идентификация стадии заболевания и типа поражения лимфатической системы.

В патогенезе лимфатических отеков верхней конечности после мастэктомии участвуют самые различные, множественные, сочетанные механизмы, отдельные звенья которых требуют дальнейшего изучения и уточнения.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Антоненкова Н.Н., Залуцкий И.В. Некоторые особенности клиники, диагностики и лечения вторичной лимфедемы конечностей у онкологических больных.- Здравоохранение.- Минск.-1999.- № 10.- с.31-33
2. Бенда К., Цыб А. Ф. и др. Лимфедема конечности.- Прага: Авиценум. - 1997.-С.101-104
3. Билинский Б.Т., Савран В.В., Савран В.Р. Серомы (лимфорей) после хирургического лечения рака молочной железы// Вопросы онкологии.-1999.- т.45 .- № 3.- с.219-222
4. Втюриц Б.В., Истратов В.Г., Савченко Т.В. Электронно-микроскопическое и масс-спектральное изучение некоторых сторон патогенеза лимфедемы//Вестн.Рос.АМН.- 1999.- №7.-С56
5. Залуцкий И.В., Антоненкова Н.Н., Жуловец А.Г., Овчинников Д.В. Вторичная лимфедема верхней конечности у онкологических больных.- Минск .-Беларусь.-2004-. с 70
6. Морфологические особенности рожистого воспаления// Архив патологии.-1998.- т.60.-№ 2.-С.43
7. Рамонтова А.П., Хутиев Ц.С., Джелиев И.Ш. Компенсаторная адаптация лимфатических сосудов верхней конечности после радикальной мастэктомии”//Российский онкологический журнал.-1998.- № 6.-с.42-44
8. Хапаев Р.С. Программа комплексной диагностики при постмастэктомической лимфедеме в хирургической практике.- Новосибирск.- 1999 С.17
9. Хапаев Р.С. Ультрасонографические критерии оценки состояния мягких тканей конечностей при постмастэктомической лимфедеме// Бюл.Сиб.отд. АМН Рос.- 1999.- №2.- с140-143
10. Шевела А. И., Любарский М.С., Габитов В. Х. и др. Комплексное лечение больных с лимфедемой нижних конечностей. – Новосибирск-Бишкек.-1997.- 105 С.32

11. Allegra C, Sarcinella R, Bartolo M.Jr. Morphologic and functional changes of the microlymphatic network in patients with advancing stages of primary lymphedema//Lymphology.- 2002.- Vol.35.- P.114-120.
12. Brorson H, Svensson H. Skin blood flow of the lymphedematous arm before and after liposuction// Lymphology.- 1997.- Vol.30(4).-P.72
13. Campisi C., Boccardo F. Frontiers in Lymphatic Microsurgery// Microsurgery.- 1998.- Vol 18- 462-471
14. Godoy J.M.P., Godoy M.F. Lymphoscintigraphic evaluation in patients after erysipelas //Lymphology.- 2000.- Vol.33.- P.177-180.
15. Johansson K., Ohlsson K. et al. Faktors associated with the development of arm lymphedema following breast cancer treatment: a match pair case-control study//Lymphology.- 2002.- Vol.35.- P.59-71.
16. Liu N-F., Wang C-G. The role of magnetic imaging in diagnosis of peripheral lymphatic disorders//Lymphology.- 1998.- Vol.31.- P.119-127.
17. Liu N-F., Zhang L-R. Changes of tissue fluid hyaluronian (hyaluronic acid) in peripheral lymphedema//Lymphology.- 1998.- Vol.31.- P.173-179.
18. Witte M.N., Erickson R. et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in familial Milroy lymphedema//Lymphology.- 1998.- Vol.31.- P.145-155.
19. Witte C.I., Witte M.H. The University of Arizona College of Medicine B Consensus and Dogma// Lymphology .-1998.- Vol.31.-P.100
20. Witte C.L., Witte M.N. An imaging evaluation of angiodysplasia syndromes//Lymphology.- 2000.- Vol.33.- P.158-166.
21. Zoltzer H. Initial lymphatics morphology and function of the endothelial cells//Lymphology.- 2003.- Vol.36.- P.7-25.