

В.И. БЕЛОКОНЕВ¹, Ю.В. ПОНОМАРЕВА¹, С.Ю. ПУШКИН²,
О.Н. МЕЛЕНТЬЕВА¹, М.Г. ГУЛЯЕВ¹

ВОЗМОЖНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ СЕРОМЫ ПОСЛЕ ПЛАСТИКИ ГРЫЖИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»¹,
ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина»²,
Российская Федерация

Цель. На основании патоморфологической картины сером установить возможные предикторы их формирования.

Материал и методы. Проведен анализ показателей уровня C-C motif ligand 2 (CCL2) методом ИФА в сыворотке крови и экссудате 68 пациентов до операции и на 4-е, 10-12-е сутки после, у которых при хирургическом устранении вентральной грыжи W3, W4, иссекали кожно-жировой лоскут с пластикой ворот полипропиленовым эндопротезом. У пациентов с развившейся серомой проводили морфологическое исследование ее стенок, содержимого и прилежащих тканей.

Результаты. Среди пациентов с нормальным течением послеоперационного периода после герниопластики было повышение значений CCL2 в сыворотке и в экссудате, а к 10-12 суткам происходило их снижение. Аналогичные изменения выявлены в группе пациентов с плановой хирургической патологией. У пациентов, где впоследствии имело место развитие серомы к 4-ым суткам уровень CCL2 был в 3 раза выше относительно показателей контрольных групп с отсутствием тенденции к снижению ($p < 0,05$). Морфологический анализ выявил признаки как острого, так и хронического воспаления в тканях в зависимости от сроков существования серомы.

Заключение. Поврежденные клетки жировой клетчатки и макрофаги, мигрирующие в очаг воспаления, являются источниками хемокина CCL2, поддерживающего экссудативное воспаление. С этих позиций определение уровня CCL2 в сыворотке крови и/или отделяемом из дренажа после герниопластики, сопровождающейся иммобилизацией подкожно-жирового лоскута на большом протяжении, может служить предиктором серомы в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: вентральная грыжа, оперативное лечение, серома, кожно-жировой лоскут, хемокин CCL2, полипропиленовый эндопротез

Objectives. To determine potential predictors of seroma formation on the basis of pathomorphological picture.

Methods. The analysis of indicators of the level of C-C motif ligand 2 (CCL2) has been conducted by ELISA in the serum and exudates of 68 patients prior surgery and after it on the 4th, 10th-12th day in case the surgical removal of ventral hernia W3, W4 the cutaneous and adipose flap was dissected with the plastic gates by polypropylene endoprosthesis. In patients with advanced seroma a morphological study of its walls, contents, and adjacent tissues was carried out.

Results. In patients with normal postoperative period after hernioplasty the elevation of CCL2 values in the serum and exudate was observed and their reduction has occurred up to 10th-12th days. Similar changes were revealed in the group of patients with planned surgical pathology. Patients who subsequently seroma developed to the 4th day the level of CCL2 was 3 folds higher regarding to the control groups without any tendency to reduce ($p < 0,05$). Morphological analysis revealed signs of both acute and chronic inflammation in the tissues depending on the terms of seroma existence.

Conclusion. The injured cells of the adipose tissue and macrophages migrating to the inflammatory focus are considered to be the source of the chemokine CCL2, supporting an exudative inflammation. From this point of view the determination of CCL2 level in the blood serum and/or discharge from the drainage after hernioplasty accompanied by immobilization of subcutaneous and adipose flap over a large area can serve as a factors predicting seroma formation.

Keywords: ventral hernia, surgical treatment, seroma, subcutaneous and adipose flap, chemokine CCL2, polypropylene endoprosthesis

Novosti Khirurgii. 2014 Nov-Dec; Vol 22 (6): 665-670

Potential predictors and morphological aspects of seroma development
after plastic surgery of the anterior abdominal wall hernia

V.I. Belokonev, J.V. Ponomareva, S.Y. Pushkin, O.N. Melentjeva, M.G. Gulyaev

Введение

Серома представляет собой ограниченное скопление серозной жидкости, которое развивается после любой пластической операции, сопровождающейся манипуляциями на подкожно-жировой клетчатке при мобилизации кожного лоскута на большом протяжении. Клинически и по данным УЗИ осложнение выявляется в 35-100% случаев [1]. Наличие верифицированной серомы у пациента всегда повышает риски некроза подкожно-жирового лоскута и вторичного инфицирования, замедляет репарацию раны. Доказано, что ее течение коррелирует с возрастом, индексом массы тела, сочетается с метаболическим синдромом, однако этиология и патогенез данного осложнения до сих пор остаются не ясными [2, 3].

В связи с этим в хирургической практике существуют различные способы профилактики и лечения этого осложнения. В настоящее время распространение получила тактика предотвращения создания «мертвого пространства» после иммобилизации кожно-подкожного лоскута путем активного дренирования [4], применение склерозирующих агентов и фибринового клея [5], постоянное использование профилактических доз антибиотиков в послеоперационном периоде [6].

Тем не менее, эти методы не всегда эффективны и могут способствовать развитию дополнительных осложнений у пациентов. Несмотря на то, что многие исследования показали эффективность хирургического закрытия мертвого пространства, метод не был широко принят, поскольку продлевает операцию от 10 до 20 минут [7].

Диагностика серомы в настоящее время основывается на клинических и ультразвуковых данных, которые позволяют производить динамический контроль и выбрать тактику ее устранения. Определить потенциальный риск развития патологической экссудации в послеоперационной ране не представляется возможным, но поиск возможных предикторов стал предметом активного изучения [8].

Накопленные ранее данные об особенностях морфологии сером позволили подойти к изучению патогенеза этого осложнения с позиций клеточно-молекулярных взаимодействий и, в частности, установить роль экспрессируемого в жировой ткани провоспалительного и ангиогенного хемокина C-C motif ligand 2 (CCL2) или MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1), вызывающего рекрутмент в область послеоперационной раны моноцитов, макрофагов и активированных лимфоцитов. В

перспективе полученные данные откроют возможность применения консервативных или комплексных подходов к ее профилактике или устранению [9].

Цель исследования – на основании патоморфологической картины сером установить возможные предикторы ее формирования.

Материал и методы

Проведен анализ результатов лечения 630 пациентов с вентральными грыжами W3, W4, у которых обязательным этапом хирургического вмешательства было иссечение подкожно-жирового лоскута, а пластическое закрытие грыжевых ворот осуществлено с применением синтетических эндопротезов полипропиленового ряда.

Выделено 3 группы пациентов. Первую контрольную (1К) группу составили пациенты после герниопластики комбинированным способом с имплантацией полипропиленового эндопротеза (n=28), у которых послеоперационный период протекал без осложнений. Во вторую контрольную группу (2К) были включены пациенты (n=28), оперированные по поводу другой хирургической патологии в плановом порядке с применением срединного лапаротомического доступа и неосложненным течением послеоперационного периода. Опытная группа (О) была представлена пациентами (n=12), у которых после закрытия грыжевых ворот комбинированным способом с применением полипропиленового имплантата, имело место развитие осложнения – серомы. Анализируемые группы были сопоставимы по полу и возрасту (таблица).

При оперативном лечении грыжи у всех пациентов после оценки размеров грыжевых ворот и состояния оболочек грыжевого иссечали их избыток, а затем сшивали без натяжения край в край или по типу дубликатуры. Пластику грыжевых ворот выполняли комбинированным способом (патент РФ №2123292 от 20.12.1998 г.), при этом «тяжелый» синтетический полипропиленовый имплантат размещали в позиции “onlay – inlay”. Завершающим этапом операции была установка двух вакуумных дренажей по Редону. Для устранения «мертвого пространства» производили наложение съёмных матрацных швов с захватом эндопротеза.

У всех пациентов до начала, на 4-е, 10-12-е сутки после операции получены образцы сыворотки крови, а также отделяемого по дренажу (на 4-е сутки), которые были разделены на аликвоты (100 мкл), промаркированы и за-

Распределение пациентов анализируемых групп по полу и возрасту

Возраст (годы)	Мужчины			Женщины			Всего
	1К	2К	О	1К	2К	О	
20-29	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
30-39	0 (0%)	1 (1,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,5%)	0 (0%)	3 (4%)
40-49	2 (3%)	4 (6%)	1 (1,5%)	4 (6%)	0 (0%)	2 (3%)	13 (19%)
50-59	5 (7%)	3 (4%)	1(1,5%)	5 (7%)	3 (4%)	2 (3%)	19 (28%)
60-69	1 (1,5%)	0 (0%)	1 (1,5%)	6 (9%)	8 (12%)	3 (4%)	17 (25%)
70-79	2 (3%)	1 (1,5%)	1(1,5%)	2 (3%)	6 (9%)	2 (3%)	14 (21%)
80 и старше	1 (1,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,5%)	0 (0%)	2 (3%)
Итого	11 (16%)	9 (13%)	4 (6%)	17 (25%)	19 (28%)	8 (12%)	68 (100%)

морожены (-85°C). Во всех полученных образцах в дальнейшем определен уровень хемокина CCL2 (C-C motif ligand 2) иммунофлуоресцентным методом (ИФА) (Elisa kit human, 96. Вектор-Бест, Россия), согласно инструкции производителя.

Также у пациентов изучаемых групп в послеоперационном периоде на 10-12 сутки проводили ультразвуковое исследование передней брюшной стенки на предмет наличия экссудата в области вмешательства с определением его объема. В опытной группе при достижении объема содержимого серомы до 100 см³ (9 наблюдений) проводили его удаление пункционным методом под контролем УЗИ. В случае безуспешности пункционной терапии проводили устранение осложнения хирургическим путем с обязательным иссечением формирующих серомутканей и редренированием зоны вмешательства.

Таким образом, у 9 пациентов, кроме образцов сыворотки крови и дренажного экссудата, объектом исследования были стенки полостного образования в виде фрагментов 5×5 мм, получаемые в ходе оперативного устранения осложнения, которые фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, после чего производили проводку стандартным способом, заливали в парафин и изготавливали серийные срезы толщиной 5-7 мкм на микротоме SakuraAccu-CutSRM200 (Sakura, Finetek, Япония), окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизон. Просмотр и фотосъемку препаратов производили с помощью аппаратного комплекса «Видеотест» с программным обеспечением «Морфология 5.2» (Россия).

Статистическую обработку полученных результатов эксперимента проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Для описания признаков указывали медиану и межквартильный размах-25-й и 75-й процентиля (Ме (25-75%)). Для проверки ги-

потезы о равенстве законов распределений использовали критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Среди пациентов с нормальным течением послеоперационного периода после герниопластики (К1) отмечено, что исходные (до операции) показатели CCL2 у них составили 53,3 (49,1-64,4) пг/мл. К четвертым суткам послеоперационного периода имело место достоверное повышение значений ($p < 0,05$) как в сыворотке 2845,0 (2637,2-2911,2) пг/мл, так и в экссудате 3668,2 (3660,2-3787,3) пг/мл, а к 10-12 суткам происходило снижение показателей до 109,3 (89,8-126,6) пг/мл, которые никогда не достигали исходных.

Среди пациентов с плановой хирургической патологией (К2) значение хемокина CCL2: до операции составило 79,6 (69,5-87,4) пг/мл, к четвертым суткам наблюдали также достоверное повышение до 2099,9 (1999,0-2231,3) пг/мл в сыворотке и до 2401,5 (2376,5-2502,8) пг/мл в экссудате ($p < 0,05$), с последующим снижением показателей в сыворотке, относительно исходных значений 64,8 (59,5-76,7) пг/мл к 10-12 суткам.

У пациентов опытной группы, где впоследствии имело место развитие серомы, исходные показатели CCL2 сыворотки практически не отличались от значений обеих контрольных групп и составили 62,9 (53,3-71,1) пг/мл. К четвертым суткам происходило достоверное увеличение значений как в сыворотке 6053,4 (5889,0-6121,3) пг/мл, так и в экссудате 7067,1 (6878,2-7234,4) пг/мл с отсутствием тенденции к снижению изучаемого показателя ($p < 0,05$) на момент отдаленного анализа проб 5533,3 (5471,0-5589,4) пг/мл.

К 10-12 суткам послеоперационного периода у всех пациентов опытной группы (О),

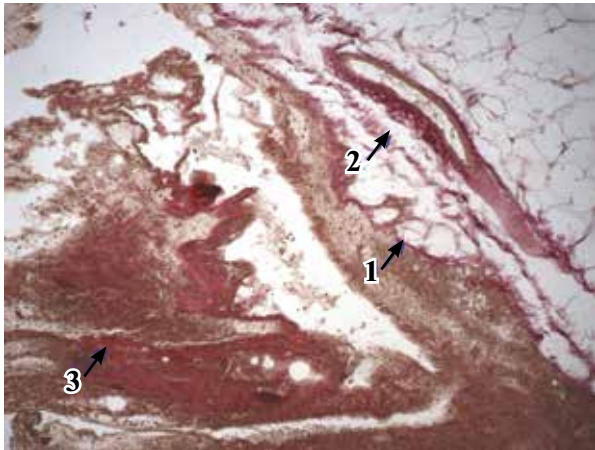


Рис. 1. Фрагмент удаленной стенки капсулы серомы (1) с периваскулярным фиброзом (2), кровоизлияниями и фибрином в ее полости (3). Окраска пикрофуксином по Ван Гизон. Ув. ×400



Рис. 2. Фрагмент подкожно-жировой клетчатки из выделенного на большом протяжении кожно-жирового лоскута с явлениями некроза адипоцитов (1), периваскулярным фиброзом (2) и стазом эритроцитов в сосудах (3). Окраска пикрофуксином по Ван Гизон. Ув. ×400

а также у 5-ти наблюдаемых группы К1 и у 2-х группы К2 при УЗИ визуализировали небольшое щелевидное скопление экссудата между эндопротезом и подкожно-жировой клетчаткой без формирования полостей и затеков. Определить его объем точно не представлялось возможным. К 17-18 суткам у 10 пациентов опытной группы объем экссудата имел тенденцию к увеличению. На фоне анэхогенного содержимого серомы у них были выявлены линейные эпи- и смешанной эхогенности структуры, верифицированные как нити фибрина. При каждом последующем ультразвуковом контроле после пункции/ий установлено, что объем жидкостного образования увеличивался, и вокруг него четко визуализировали повышенной или смешанной эхогенности структуру, что свидетельствовало о формировании соединительно-тканной капсулы.

Изучение фрагментов удаленных тканей, формирующих основу серомы у 9 пациентов, показало, что стенка ее представлена оформленной соединительной тканью с явлениями выраженного фиброза, на внутренней поверхности последней присутствовали значительные наложения фибрина. Стенка капсулы в основном очагово, а местами диффузно-очагово была инфильтрирована лимфоцитами и/или лейкоцитами. В зоне локализации экссудата имело место разрастание грануляционной ткани, в структуре которой было расположено большое количество гигантских клеток инородных тел с 26-38 ядрами в одной плоскости визуализируемого среза, капилляры многочисленные, резко расширенные. На фоне недостаточной васкуляризации капсулы серомы явления полнокровия, стазов (рис. 1). В прилежащей жировой ткани междольковые соеди-

нительнотканые перегородки были разной толщины, на значительной площади истончены, разрушены и лишены клеточных элементов. Вокруг них сосуды с явлениями полнокровия и стаза (рис. 2). Выявлены участки с явлениями геморрагического пропитывания тканей в виде скопления эритроцитов, расположенных между элементами соединительной ткани.

Обсуждение

Проведенный морфологический анализ выявил экссудативный компонент серомы, включая клеточные компоненты как остро, так и хронического воспаления в зависимости от сроков ее существования. Выявленные морфологические изменения обусловлены процессами нарушения кровоснабжения подкожной клетчатки ниже поверхностной фасции, вследствие ее отслойки во время оперативного вмешательства на значительной площади от поверхности апоневроза и отсутствия ее плотного прилегания к нему после операции, что способствовало образованию мертвого пространства, которое первоначально заполнялось кровью и лимфой. Большой объем поврежденных клеток жировой ткани и мигрирующие в очаг макрофаги стали источником хемокина C-C motif ligand 2.

Известно, что поверхность имплантированного материала, контактирующая с кровью, лимфой при наличии, в том числе и мертвого пространства, взаимодействует с различными каскадными системами плазмы, лейкоцитами и тромбоцитами, что запускает формирование сгустков и воспаление, что также подтверждается данными УЗИ и гистологическими иссле-

дованиями. Образовавшиеся в ходе активации комплемента на покрытой фибриногеном чужеродной поверхности компоненты способствуют адгезии моноцитов/макрофагов с выбросом CCL2 [10]. Все это инициирует воспалительный процесс с инфильтрацией тканей полиморфноядерными лейкоцитами и миграцией макрофагов, реализуемого действиями гистамина, простагландинов и аденозина, оказывая вазодилаторный эффект после рефлекторной констрикции поврежденных сосудов в результате хирургической травмы.

Возвращение показателей CCL2 у пациентов контрольной группы фактически к исходному значению свидетельствует о завершении воспаления и преобладании репаративных процессов. У пациентов с грыжами после ее устранения и имплантации синтетического эндопротеза повышение уровня CCL2 может быть объяснено как объемом оперативного вмешательства, так и площадью имплантируемого материала и скорее свидетельствует о степени биосовместимости эндопротеза.

Двукратное повышение уровня анализируемого хемокина с отсутствием тенденции к снижению в сыворотке крови и в отделяемом из дренажа у больных опытной группы к 4-м суткам по сравнению с таковыми показателями в контрольных группах ($p < 0,05$), позволяет верифицировать процессы формирования серомы уже к 4-12 суткам послеоперационного периода, что на более поздних сроках подтверждается как клинически, так и по данным УЗИ, а к 17 суткам позволяет идентифицировать ее капсулу.

По данным гистологического исследования в области капсулы серомы всегда присутствует большое число воспалительных клеток. По данным некоторых авторов такая инфильтрация сопровождается большим числом вновь образованных сосудов с нарушением целостности эндотелия и базальной мембраны. Эти явления сопровождаются присутствием большого числа CD3 и CD20+ve лимфоцитов, а также CD68+ve макрофагов, которые производя ангиогенные факторы, способствуют формированию дефектных сосудов, поддерживая длительную экссудацию [11].

Наличие сформированной капсулы вокруг серомы можно расценивать не только с позиций отграничения очага воспаления, но и с позиций замещения его с периферии фиброзом постимплантационной зоны, индуцируемого, в том числе и полипропиленовым синтетическим материалом. С этих позиций рядом авторов перспективно оцениваются возможности консервативных способов профилактики се-

ром (сульфат блеомицина, фенитоин, 5-фторурацил) за счет инициации процессов фиброза у пациентов группы высокого риска [12, 13].

Заключение

Таким образом, результаты морфологических исследований показали, что причиной образования сером после герниопластики является отслойка подкожно-жировой клетчатки на значительной площади от поверхности апоневроза с нарушением кровоснабжения ниже поверхностной фасции с формированием остаточных полостей и появлением в них экссудата.

Поврежденные клетки жировой клетчатки и макрофаги, мигрирующие в очаг воспаления, являются источниками хемокина CCL2, поддерживающего экссудативное воспаление. С этих позиций определение уровня CCL2 в сыворотке крови и/или отделяемом из дренажа после герниопластики, сопровождающейся иммобилизацией подкожно-жирового лоскута на большом протяжении, может служить предиктором серомы в послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эффективность ультразвукового исследования в диагностике ретенционных осложнений у пациентов с послеоперационными грыжами / В. А. Ступин [и др.] // Герниология. – 2009. – № 1. – С. 40.
2. Белянский Л. С. Особенности хирургического лечения дефектов брюшной стенки у больных с массивным повреждением функциональных мышечных комплексов / Л. С. Белянский, И. М. Тодуров, Н. В. Манойло // Герниология. – 2007. – № 3. – С. 29–31.
3. Федоров И. В. Серома как осложнение хирургии грыж живота / И. В. Федоров // Герниология. – 2007. – № 2. – С. 27–29.
4. Use of vacuum-assisted closure in open incisional hernia repair: a novel approach to prevent seroma formation / M. López-Cano, M. Armengol-Carrasco // Hernia. – 2013. – Vol. 17, N 1. – P. 129–31.
5. Prevention of Hematomas and Seromas / J. Bullocks [et al.] // Semin Plast Surg. – 2006 Nov. – Vol. 20, N 4. – P. 233–40.
6. Laparoscopic ventral hernia repair: postoperative antibiotics decrease incidence of seroma-related cellulitis / C. Edwards [et al.] // Am Surg. – 2005 Nov. – Vol. 71, N 11. – P. 931–35.
7. Early removal of postmastectomy drains is not beneficial: results from a halted randomized controlled trial / A. Barton [et al.] // Am J Surg. – 2006 May. – Vol. 191, N 5. – P. 652–56.
8. Serum analyses for protein, albumin and IL-1-RA serve as reliable predictors for seroma formation after incisional hernia repair / C. D. Klink [et al.] // Hernia. – 2011 Feb. – Vol. 15, N 1. – P. 69–73.

9. Meshimplants in herniarepair. Inflammatory cell response in a rat model / R. Rosch [et al.] // Eur Surg Res. – 2003 May-Jun. – Vol. 35, N 3. – P. 161–66.
10. Anderson J. M. Foreign body reaction to biomaterials / J. M. Anderson, A. Rodriguez, D. T. Chang // Semin Immunol. – 2008 Apr. – Vol. 20, N 2. – P. 86–100.
11. Al-Gaithy Z. K. Vascular and cellular events in post-mastectomy seroma: an immunohistochemical study / Z. K. Al-Gaithy, N. N. Ayuob // Cell Immunol. – 2012. – Vol. 272, N 2. – P. 130–36.
12. Effect of local bleomycin sulfate application on seroma formation in a rat mastectomy and axillary lymph node dissection model / M. Eser [et al.] // Eur J Pharmacol. – 2014, Jan 15. – Vol. 723. – P. 375–80.

13. Effects of locally applied 5-fluorouracil on the prevention of postmastectomy seromas in a rat model / M. A. Kocdor [et al.] // Eur Surg Res. – 2008. – Vol. 40. – P. 256–62.

Адрес для корреспонденции

443079, Российская Федерация,
г. Самара, ул. Гагарина, д. 20,
Институт экспериментальной медицины
и биотехнологий ГБОУ
ВПО «Самарский государственный
медицинский университет»,
тел. раб.: +7 846 260-09-42,
e-mail: jvponomareva@mail.ru,
Пономарева Юлия Вячеславовна

Сведения об авторах

Белоконев В.И., д.м.н., профессор, Заслуженный врач России, заведующий кафедрой хирургических болезней №2 ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет».

Пономарева Ю.В., к.м.н., старший научный сотрудник Института экспериментальной медицины и биотехнологий ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет».

Пушкин С.Ю., д.м.н., заместитель главного врача по

хирургии ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина».

Мелентьева О.Н., к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней №2 ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет».

Гуляев М.Г., аспирант кафедры хирургических болезней №2 ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет».

Поступила 5.09.2014 г.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

23-24 апреля 2015, в г. Киев (Украина) состоится
**VII ВСЕУКРАИНСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ АНГИОЛОГОВ
И СОСУДИСТЫХ ХИРУРГОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ.**

Дополнительная информация на сайте: <http://sukharev.org/ru>

Контакты: vascdep@mail.ru