
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РУБЦА НА МАТКЕ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Р.М. Казарян, С.В. Апресян,
А.А. Оразмурадов, С.А. Князев

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии
ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»
Медицинский факультет,
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

В данной статье представлены морфологические и иммуногистохимические признаки рубца на матке после кесарева сечения в нижнематочном сегменте. Выявлены особенности регенерации тканей в зоне произведенного разреза на матке после кесарева сечения в зависимости от аллельной принадлежности гена GPIIIa.

Ключевые слова: кесарево сечение.

Современное состояние репродуктивного здоровья характеризуется снижающимся уровнем общего здоровья женщин, низкой рожаемостью, высокой распространенностью медицинских аборт, бесплодием, акушерской и перинатальной патологией, в связи с чем наблюдаются относительно низкий (около 30%) уровень нормальных родов, возрастающее число больных детей и увеличение частоты выкидышей [1, 6].

По мнению многих отечественных и зарубежных авторов 75% женщин с рубцом на матке после кесарева сечения в нижнематочном сегменте, при отсутствии осложнений, приводящих к первому КС и удовлетворительном состоянии послеоперационного рубца могут родить естественным путем [2, 3].

В то же время отбор женщин для самопроизвольных родов после КС представляет собой наиболее трудную и ответственную задачу, которая требует стратегического решения. При выборе метода родоразрешения у женщин с рубцом на матке необходимо оценить состояние рубца, которое зависит от процессов регенерации тканей, методики ранее выполненной операции, состояния макроорганизма и фетоплацентарного комплекса [4, 7].

Нам представляется актуальным изучение генетических факторов как основополагающих, но наименее изученных. Ген GPIIIa контролирует синтез клеточных рецепторов — интегринов. Интегрины — большая группа рецепторов клеточной поверхности, которые определяют адгезию клеток или к клеточному матриксу путем связывания его компонентов, или к поверхности других клеток путем связывания с поверхностью молекул Ig-суперсемейств [5].

Цель исследования: улучшить исходы беременности и родов у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения.

Нами использовались следующие методы: клиничко-статистическая характеристика обследованных женщин, лабораторные исследования, иммуногистохимическое исследование, морфологическое исследование, ультрасонографический метод, генетическое, математическая обработка полученных результатов.

В соответствии с поставленной целью проспективно было обследовано 86 беременных с рубцом на матке после кесарева сечения.

В зависимости от состояния рубца к моменту родов пациентки были распределены на 2 группы: I группа — 56 пациенток, у которых рубец на матке по данным УЗИ и клиническим признакам был состоятельным; II группа — 30 пациенток, у которых рубец на матке по данным УЗИ и клиническим признакам был несостоятельным.

Все пациентки находились в возрасте от 20 до 35 лет, на момент операции средний их возраст составил $26 \pm 5,3$ года.

По структуре соматической заболеваемости между группами достоверных отличий нами не выявлено. Наиболее часто (31,4%) обследованные пациентки страдали заболеваниями органов дыхания (ОРВИ, бронхит, хронический тонзиллит) и сердечно-сосудистой системы (ПМК, гипертоническая болезнь) — у 13,9%. По репродуктивному анамнезу у пациенток обеих групп количество беременностей, родов и аборт на одну пациентку достоверно не отличалось.

Из гинекологических заболеваний пациентки в обеих группах наиболее часто страдали ВЗПО — 41,9% (аднексит, эндометрит), и спаечным процессом в малом тазу — 39,5%. Проведенный нами анализ частоты и характера гинекологической заболеваемости показал, что достоверно высокая частота воспалительных заболеваний органов малого таза (53,3%) была характерна для пациенток с несостоятельным швом на матке. У пациенток этой группы значительно чаще (50,0%) отмечался спаечный процесс в малом тазу. 33,9% пациенток I группы и 23,3% пациенток II группы были оперированы по поводу различных гинекологических заболеваний: резекция яичников, аднексэктомия, тубэктомия, а также им проводились малые гинекологические операции на шейке матки.

Все обследованные беременные в сроки от 2 до 7 лет назад были оперированы в объеме: лапаротомия по Пфанненштилю или Джоэл-Кохену, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте поперечным разрезом.

На первом месте в структуре показаний к предыдущему кесаревому сечению находятся аномалии родовой деятельности, по поводу чего кесарево сечение было произведено у 33,7% беременных. По абсолютным показаниям было оперировано около четверти пациенток (22,1%): преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, острая гипоксия плода. Остальные беременные были родоразрешены оперативным путем по совокупности относительных показаний (тазовое предлежание плода, миопия высокой степени, гестоз).

В послеоперационном периоде у 6,9% пациенток после предыдущего кесарева сечения имели место осложнения инфекционного характера (эндомиометрит), у 13,9% пациенток отмечалась субинволюция матки. Причем, у пациенток

II группы эндомиометрит развился в 3,8 раз чаще, субинволюция матки в 2 раза чаще, чем у пациенток I группы.

Следует отметить, что наличие рубца на матке оказывает существенное влияние на течение последующей беременности. Нами проводился анализ по триместрам.

Ранний токсикоз беременных наблюдался более чем у половины пациенток (53,5%), анемия — у 58 (67,4%) женщин. Угроза прерывания беременности у 48,8% беременных обеих групп часто осложнялась, однако у пациенток с состоятельным рубцом на матке угроза самопроизвольного выкидыша возникала несколько реже, чем у пациенток II группы. Аномалии расположения плаценты были выявлены у 9,3% пациенток, причем также достоверно в 3,1 раза чаще у пациенток II группы.

Во втором триместре у пациенток обеих групп отмечалась высокая частота таких акушерских осложнений, как анемия беременных, угроза прерывания беременности, гестоз, хроническая плацентарная недостаточность. Причем среди беременных с несостоятельным швом на матке достоверно чаще (в 2,3 раза) отмечалась хроническая гипоксия плода и синдром задержки роста плода (в 1,9 раза).

В третьем триместре гестоз различной степени тяжести отмечался у большинства (93,3%) беременных II группы и у 80,4% беременных с состоятельным рубцом на матке. Угроза преждевременных родов у пациенток II группы отмечалась в 2,3 раза чаще, чем в I группе.

Всем беременным проводилось ультразвуковое обследование нижнего сегмента матки. При ультразвуковом обследовании нижнего сегмента матки у 45% беременных с состоятельным рубцом толщина рубца превышала 3,5 мм, у 55% с состоятельным рубцом на матке толщина рубца не превышала 3,5 мм, составляя у 12 пациенток — 3,5 мм, у 14 женщин — 3,3 мм и у 5 — 3,0 мм. Однако у большинства пациенток II группы (83,3%) толщина рубца была менее 3,5 мм. У 40% беременных II группы на всем протяжении рубца имелись участки истончения, у 17% беременных II группы определялся симптом «ниши».

Структура рубцовой ткани у 91% беременных II группы была однородной, отмечались лишь мелкие локальные участки пониженной звукопроводимости на фоне нормальной акустической плотности. Почти у 55% пациенток II группы структура рубца была неоднородной, отмечались крупные очаги уплотнения в сочетании с эконегативностью окружающей ткани.

Нами проводились комплексные доплерометрические исследования, которые свидетельствовали о повышении сосудистой резистентности в различных звеньях системы мать—плацента—плод при наличии рубца на матке по сравнению с неосложненной беременностью.

Уже в 19—20 недель беременности у подавляющего большинства (97,6%) пациенток с рубцом на матке имелись гемодинамические нарушения во внутриплацентарной системе, не достигающие критических значений, причем в большей степени нарушения кровотока выявлялись в плодовой части внутриплацентарного русла.

В зависимости от состоятельности рубца к моменту родоразрешения нами выявлены достоверные отличия гемодинамических нарушений. В наблюдениях, где рубец на матке был признан несостоятельным, частота нарушений кровотока в спиральных артериях более чем в 2 раза превышала показатели у пациенток с состоятельным рубцом на матке. Изменения гемодинамики в терминальных ветвях артерии пуповины также в 1,5 раза чаще регистрировались у беременных с несостоятельным рубцом на матке. Сочетанные изменения кровотока в 1,9 раза реже выявлялись у пациенток с состоятельным рубцом на матке.

Всем пациенткам проводилось генетическое исследование: определялась аллельная принадлежность гена $GR\beta\alpha$, представленного двумя аллельными формами: PLA1 и PLA2. Среди 86 обследованных беременных в I группе 48,2% составили гомозиготы по аллелю AI, 51,8% — гетерозиготами, во II группе — 76,7% гомозиготы по аллелю AI, 23,3% — гетерозиготами.

Предыдущими исследованиями, проведенными на нашей кафедре, установлено, что аллельная принадлежность по гену $GR\beta\alpha$ определяет прочность межклеточных связей: гомозиготность по аллелю AIAI ассоциирована с прочной связью. Применительно к нашему исследованию можно предположить, что аллельная принадлежность по гену $GR\beta\alpha$ влияет также на репаративные процессы, и так называемая сильная связь приводит к интенсивным репаративным процессам с преобладанием в тканях соединительнотканых элементов и, соответственно, понижению эластичности тканей (при наличии аллеля AI в меньшей степени затрагивается эластичность тканей). Таким образом, анализируя наши результаты, очевидно, что если в популяции носители аллеля AIAI составляют 85%, то у женщин с состоятельным рубцом на матке эта цифра в 1,8 раза меньше, однако достоверно в 3,5 раза более, чем в популяции, возрастает число носителей аллеля AI.

Все пациентки с несостоятельным рубцом на матке родоразрешались методом операции кесарево сечение. Родоразрешены через естественные родовые пути 28,6% беременных с состоятельным рубцом. Прооперированы 67,5% беременных с состоятельным рубцом на матке. Из них более $\frac{2}{3}$ беременных были прооперированы в плановом порядке по сумме относительных показаний — сочетание рубца на матке с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, тазовым предлежанием плода либо с другой акушерской патологией, $\frac{1}{3}$ пациенток с состоятельным рубцом были родоразрешены оперативным путем в экстренном порядке из-за развития аномалий родовой деятельности в родах.

В 63 наблюдениях проводилось гистологическое исследование биоптата из зоны ранее произведенного разреза: у 33 пациенток с клинически и эхографически состоятельным рубцом на матке и у 30 женщин с несостоятельным рубцом. У пациенток с интраоперационно, эхографически и клинически состоятельным рубцом на матке при гистологическом исследовании в большинстве наблюдений наблюдается правильное расположение мышечных волокон, нередко — гипертрофия миоцитов. «Рубец» представлен в основном мышечными

пучками, разделенными тонкими прослойками соединительной ткани, отдельные участки гиалиноза и склероза встречаются редко. Ткань «рубца» хорошо васкуляризирована: васкуляризация в 81,1% наблюдений была полностью восстановлена. Что касается гистологического исследования несостоятельного рубца на матке, то у 20% пациенток с истончением и перерастяжением нижнего маточного сегмента была обнаружена нормальная гистологическая картина миометрия, однако в значительном числе наблюдений (60%) гистологическая картина среза рубца была представлена непосредственно рубцовой тканью: имелись обширные участки гиалиноза и склероза с микротромбозами и кровоизлияниями в окружающие ткани. Ткань «рубца» умеренно васкуляризирована.

Нами проводились также иммуногистохимические исследования рубцовой ткани пациенток с использованием моноклональных антител к ядерному белку P53 — проапоптотическому фактору, к ядерному белку Ki-67 — маркеру пролиферативной активности. Результаты I группы подтверждают наличие в ядрах гладкомышечных клеток слабой реакции на белок Ki-67 (4%), что соответствует незначительной пролиферативной активности гладкомышечных клеток. При исследовании рубца пациенток второй группы в ядрах гладкомышечных клеток реакция на белок Ki-67 практически отсутствует (2%), что соответствует полному отсутствию пролиферативной активности гладкомышечных клеток. В рубцовой ткани пациенток I группы о продолжающейся регенерации миометрия свидетельствует также высокая экспрессия белка P53 (20%), что отражает процессы апоптоза и репарации в гладкомышечной ткани. Экспрессия белка P53 в несостоятельном рубце также практически отсутствует (1%), что свидетельствует об отсутствии процессов апоптоза и репарации в гладкомышечной ткани.

Нами проводились также иммуногистохимические исследования рубцовой ткани по одной из основных характеристик — содержанию эстрогеновых рецепторов. Как в ткани состоятельного, так и несостоятельного рубца имеется очевидное отличие гладкомышечных клеток от нормального миометрия — в них практически отсутствуют рецепторы к эстрогенам. Таким образом можно предположить, что пониженная эстрогенная насыщенность способствует нарушению формирования нижнего сегмента даже при наличии состоятельного рубца, и соответственно, увеличивается риск развития аномалий родовой деятельности.

Таким образом можно сделать вывод, что имеется генетически детерминированная предрасположенность к формированию состоятельного рубца при наличии аллеля АП.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Адамян Л.В.* Высокие технологии в диагностике и лечении патологии репродуктивной системы / *Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний.* — 2007. — С. 20—32.
- [2] *Кесарево сечение* / Под ред. Краснополяского В.И. — М., 1997.
- [3] *Краснопольский В.И., Радзинский В.Е.* *Кесарево сечение.* — Киев, 1993. — 271 с.

- [4] Курцер М.А., Пороховой В.О., Капранов С.А., Гнетецкая В.А. Высокие технологии в акушерской практике / Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. — 2007. — С. 520—521.
- [5] Рампадарат Ш., Галина Т.В., Радзинский В.Е. и др. Влияние генотипа матери и ребенка на течение беременности и исход родов // Вестник РУДН, сер. «Медицина». — 2002. — № 1. — С. 26—31.
- [6] Радзинский В.Е., Костин И.Н., Златовратская Т.В., Котайш Г.А., Фаткуллин И.Ф., Григорьева Е.Е. Доношенные дети, подвергшиеся реанимации. Анализ акушерской тактики // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 3. — С. 42—47.
- [7] Фролова О.Г., Николаева Е.И., Рябинкина И.Н. Организация первичной акушерско-гинекологической помощи в условиях реформирования здравоохранения // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 3. — С. 59—60.

GENETIC AND MORPHOLOGIC FEATURES OF UTERUS SCAR AFTER CESAREAN SECTION

**R.M. Kazaryan, S.V. Apresyan,
A.A. Orazmuradov, S.A. Knyazev**

Department of obstetric and gynecology with course of perinatology
People's Friendship University of Russia
Medical faculty,
8, Miklukho-Maklaya st., Moscow, Russia, 117198

In this research we present morphologic and immunologic features of uterus scar after cesarean section in inferior segment. We revealed that features of tissue regeneration in seam zone of uteri has depended at allelic implements of gene GPIII α .