

Факторы риска и механизмы формирования дефектов рубца на матке после операции кесарева сечения

Т.А. Сидорова[✉], С.А. Мартынов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова»
Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Целью обзора стал анализ данных литературы и обобщение информации относительно факторов риска формирования дефектов рубца на матке после операции кесарева сечения. Высокая частота кесарева сечения в мире сопровождается ростом распространения указанных дефектов, приводящих к ряду серьезных осложнений как вне, так и во время последующей беременности и родов. Тщательное изучение биологических основ процессов репарации, сопутствующей патологии у беременной, особенностей выполнения операции кесарева сечения служит важным звеном в формировании групп риска по возникновению дефектов рубца на матке после кесарева сечения и профилактике данных нарушений.

Ключевые слова: кесарево сечение, дефект рубца на матке после кесарева сечения

Для цитирования: Сидорова Т.А., Мартынов С.А. Факторы риска и механизмы формирования дефектов рубца на матке после операции кесарева сечения. Гинекология. 2022;24(1):11–17. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201356

REVIEW

Risk factors and mechanisms of uterine scar defects formation after caesarean section: A review

Tatyana A. Sidorova[✉], Sergey A. Martynov

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

The objective of the review was to summarize information and analyze the literature regarding the risk factors for scar defects formation on the uterus after caesarean section, as well as features of tissue repair after surgery. The frequency of caesarean section throughout the world continues to increase and is accompanied by a high level of scar defects formation leading to many gynecological and obstetrical complications. Studying causes and mechanisms of defects formation is important as it facilitates the development of preventive measures and optimal approach for managing patients with caesarean section scar defects in the future.

Keywords: cesarean section, cesarean scar defect

For citation: Sidorova TA, Martynov SA. Risk factors and mechanisms of uterine scar defects formation after caesarean section: A review. Gynecology. 2022;24(1):11–17. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201356

Актуальность

В настоящее время около 20% беременных подвергаются операции кесарева сечения (КС) [1]. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, частота КС не должна превышать 10–15% [2], однако в большинстве регионов мира этот показатель выше и продолжает увеличиваться. Самый высокий уровень КС наблюдают в странах Латинской Америки и Карибского бассейна (40,5%), за ними следуют страны Северной Америки (32,3%), Океании (31,1%), Европы (25%), Азии (19,2%) и Африки (7,3%). Анализ данных по 121 стране показал, что в период с 1990 по 2014 г. среднемировой уровень КС увеличился на 12,4% [3].

По данным Росстата, в РФ в 2005 г. уровень КС составил 17,9%, в 2010 г. – 22,3%, в 2020 г. – 30,3% [4]. По данным В.И. Краснопольского и соавт. [5], частота КС в некоторых крупных перинатальных центрах России достигает 40% и более.

Основными факторами увеличения частоты КС служат:

- расширение показаний к оперативному родоразрешению;
- увеличение числа первородящих женщин позднего репродуктивного возраста, имеющих сопутствующую соматическую патологию;
- повышение частоты использования программ вспомогательных репродуктивных технологий, которые чаще приводят к многоплодной беременности;
- увеличение числа беременных, перенесших оперативные вмешательства на матке.

Все это является дополнительными факторами для принятия решения об оперативном родоразрешении [2, 6, 7].

В России наличие КС в анамнезе – одно из показаний к оперативному родоразрешению, и, несмотря на более активное внедрение родов через естественные родовые пути у женщин с рубцом на матке, доля таких родоразрешений остается незначительной [8].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Сидорова Татьяна Анатольевна – аспирант гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: t_sidorova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-5508-3611

Мартынов Сергей Александрович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0002-6795-1033

[✉]Tatyana A. Sidorova – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: t_sidorova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-5508-3611

Sergey A. Martynov – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-6795-1033

Высокий уровень абдоминального родоразрешения приводит к повышению частоты интра- и послеоперационных осложнений, одним из которых является формирование дефектов рубца на матке после операции КС, что может оказывать существенное влияние на качество жизни, здоровье женщины, ее репродуктивную функцию, течение последующей беременности и родов.

Терминология

В настоящее время не существует единого общепринятого термина, описывающего данное патологическое состояние вне беременности. Наиболее часто встречающиеся в литературе определения этого состояния: «несостоятельность рубца», «неполноценный рубец на матке», «ниша», «истмичеселе», «дивертикул матки», «маточно-перитонеальная фистула», «дефект рубца после КС», «истончение послеоперационного рубца». С нашей точки зрения, наиболее точно описывают суть изменений в зоне рубца вне беременности термины «дефект» или «истончение» рубца на матке, которые могут быть разделены на «значительные» или «малые, незначительные» в зависимости от степени истончения [9].

Клинические проявления

Подавляющее большинство случаев истончения рубца после КС протекает бессимптомно и является случайной находкой при ультразвуковом исследовании [10–12].

В то же время у ряда женщин дефект рубца на матке может стать причиной серьезных нарушений менструальной функции, снижающих качество жизни. К таким проявлениям относят постменструальные кровянистые выделения из половых путей (15,2–82,0%), меноррагии (12–38%) [13]. Постменструальные кровянистые выделения из половых путей могут быть связаны со снижением сократительной функции миометрия из-за образования фиброзной ткани в зоне рубца, а также со скоплением менструальной крови и детрита в сформировавшейся «нише». L. Van der Voet и соавт. [14] установили зависимость степени выраженности клинических проявлений от степени дефекта: у пациенток со «значительными» дефектами рубца постменструальные кровянистые выделения встречались чаще. Еще одной причиной может служить наличие эндометриоза в зоне рубца. Так, O. Donnez и соавт. и S. Tanimura и соавт. [15, 16] установили наличие эндометриоидных гетеротопий в зоне рубца после КС в 21,1 и 27,2% соответственно.

Помимо нарушений менструальной функции дефекты рубца могут оказаться причиной хронической тазовой боли, начало которой ассоциировано с операцией КС (4,5–11,0%), диспареунии (3,4–9,6%) [13].

Также рассматривается возможная роль дефектов рубца в возникновении вторичного бесплодия. Согласно данным литературы, риск развития вторичного бесплодия после КС может составлять 4–19% [14, 15, 17], при этом негативным фактором считается скопление слизи или крови в зоне дефекта, что ведет к накоплению жидкости в полости матки и нарушению функции сперматозоидов и процесса имплантации. Также одной из причин считают увеличение концентрации железа вследствие распада гемоглобина, которое обладает цитотоксичным эффектом на сперматозоиды [18].

Во время беременности наиболее серьезными клиническими состояниями, связанными с дефектом рубца, являются эктопическая беременность в рубце, вращение и предлежание плаценты, разрыв матки. Эктопическая беременность в рубце после КС – это явление, когда эмбрион имплантируется в «нишу» в зоне рубца. Распространенность данного состояния составляет от 1:2216 до 1:1800 беремен-

ностей. Среди них, согласно данным M. Rotas и соавт. [19], эктопическая беременность в рубце возникает в 52% случаев уже после первого КС в анамнезе, в 36% – после двух и в 12% – после трех или более КС.

Частота предлежания плаценты после КС достигает 4,3% [20, 21]. Наличие в анамнезе КС увеличивает риск вращающейся плаценты от 1:2000 до 1:720, при этом после 1-го КС этот показатель составляет 0,1%, после 2 КС – 0,28%, после 3 и более КС – 0,9% [22, 23].

Разрыв матки по рубцу является наиболее грозным акушерским состоянием. Установлена взаимосвязь между размерами дефекта и вероятностью возникновения разрыва матки. O. Vikhareva и соавт. [12] выявили неполный или полный разрыв матки у 2,2% женщин с нормальным рубцом или с «малыми» дефектами рубца после КС и у 23,1% женщин со «значительными» дефектами рубца после КС.

В связи с перечисленными клиническими проявлениями, снижающими качество жизни пациенток, а зачастую связанными с угрозой прерывания беременности и даже с угрозой жизни беременной, изучение механизмов формирования дефектов рубца после КС приобретает особенное значение.

Факторы риска формирования дефектов рубца после КС

В настоящее время определены различные факторы риска формирования дефектов рубца после КС. Среди них можно выделить несколько групп.

Техника ушивания разреза на матке во время КС. Давно изучается вопрос о наилучшей методике ушивания разреза на матке, однако до сих пор нет единого мнения на этот счет.

Так, в рандомизированном исследовании S. Roberge и соавт. [24] изучали эффективность трех методик ушивания разреза:

- 1-я группа – однорядный блокирующий непрерывный шов (шов Ревердена) с захватом эндометрия;
- 2-я группа – 1-й ряд – шов Ревердена с захватом эндометрия, 2-й ряд – непрерывный обвивной;
- 3-я группа – 1-й ряд – непрерывный обвивной без захвата эндометрия, 2-й ряд – непрерывный обвивной.

Оценивали толщину миометрия в зоне рубца через 6 мес по данным УЗИ и коэффициент заживления (соотношение толщины миометрия в зоне рубца к толщине миометрия выше рубца, выраженное в процентах). Было установлено, что техника ушивания в 3-й группе оказалась эффективнее по сравнению с 1-й группой по толщине миометрия в зоне рубца ($6,1 \pm 2,2$ против $3,8 \pm 1,6$ мм; $p < 0,001$) и коэффициенту заживления (73 ± 23 против $54 \pm 20\%$; $p = 0,004$). В то же время эффективность техники ушивания во 2-й группе существенно не отличалась от 1-й группы как по толщине миометрия над рубцом ($4,8 \pm 1,3$; $p < 0,032$), так и по коэффициенту заживления ($60 \pm 21\%$; $p = 0,287$).

В исследовании H. Naayakawa и соавт. [25] также проводилось сравнение различных методик ушивания матки во время КС:

- однорядный узловый шов с захватом эндометрия;
- двухрядный узловый шов (1-й ряд с захватом эндометрия);
- двухрядный шов (1-й ряд – непрерывный с захватом эндометрия, 2-й ряд – узловый).

Оценивали рубцы через 1 мес после операции по данным УЗИ. Выявлено, что частота возникновения дефектов была значительно выше в 1-й группе (34%), чем во 2-й (16%) или в 3-й (5,6%). Во 2-й и 3-й группах были более низкие риски формирования дефекта рубца по сравнению с 1-й группой (0,28 и 0,077 соответственно).

Наряду с этим в многолетнем рандомизированном контролируемом исследовании CORONIS [26], включившем около 13 тыс. пациенток, оценивали различные методики ушивания: однорядное ушивание миометрия в сравнении с двухрядным, наличие и отсутствие перитонизации, использование различного шовного материала (хромовая кетгуттовая нить в сравнении с полиглактином-910). Авторы не обнаружили существенных различий ни в одном из изученных методов в исходах для матери или плода в течение первых 6 нед наблюдения.

В то же время в рандомизированном контролируемом исследовании, включившем 435 женщин, С. Bamberg и соавт. [27] отметили отсутствие разницы в состоянии рубца после КС через 6 нед при различных техниках ушивания разреза, однако выявили значимые различия через 6 мес. Спустя 6 нед после родов частота формирования «ниш» между группами значимо не различалась ($p=0,52$): 40% – для однорядного неблокирующего шва, 32% – для однорядного блокирующего шва и 43% – для двухрядного шва. Средняя глубина «ниши» составила $3,0\pm 1,4$, $3,6\pm 1,7$ и $3,3\pm 1,3$ мм для каждой из групп соответственно ($p=1,0$). Значимых различий ($p=0,58$) в глубине «ниши» между группами не было обнаружено и при втором ультразвуковом исследовании через 6–24 мес: глубина «ниши» составила $3,1\pm 1,5$, $2,8\pm 1,5$ и $2,5\pm 1,2$ мм соответственно ($p=0,61$). Однако толщина остаточного миометрия в зоне рубца при наблюдении через 6–24 мес была больше в группе с двухрядным наложением швов: $4,1\pm 2,9$, $3,9\pm 2,3$ и $5,7\pm 1,7$ мм соответственно ($p=0,06$).

Таким образом, большинством исследователей подтверждается высокая эффективность двухрядных швов по сравнению с однорядными и низкая эффективность блокирующих швов (шва Ревердена) из-за уменьшения кровотока и ишемизации тканей в зоне шва.

Состояние нижнего сегмента матки, а также уровень разреза на матке в момент выполнения КС также влияют на вероятность формирования дефектов рубца после КС. В исследовании О. Vkhareva Osseer и соавт. [28] было показано увеличение частоты формирования дефектов рубца в случаях, когда КС было проведено через 5 ч и более от начала родовой деятельности или при раскрытии шейки матки ≥ 5 см.

Y. Chen и соавт. [29] также указывают, что пациентки с раскрытием шейки матки ≥ 3 см в момент выполнения КС более склонны к формированию дефектов рубца ($p=0,004$).

О. Vkhareva и соавт. [30] выявили, что риск формирования дефектов рубца зависит от уровня разреза на матке во время КС. В исследование были включены 122 пациентки, 55 пациенткам была выполнена гистеротомия на 2 см выше пузырно-маточной складки и 59 пациенткам – на 2 см ниже пузырно-маточной складки. Через 6–9 мес проводилась соногистерография с целью оценки рубца. Дефекты наблюдали у 4 (7%) из 55 женщин в 1-й группе и у 24 (41%) из 59 женщин во 2-й группе ($p<0,001$). Возможная причина формирования дефектов рубца при низком разрезе на шейке матки связана с расположенными на этом уровне железами, вырабатывающими слизь, которая затрудняет заживление ран. Образование слизи может вызвать расслоение близлежащих слоев миометрия, его накопление может приводить к образованию больших «ретенционных» кист и увеличению размеров «ниши» с течением времени.

О влиянии положения матки на формирование дефектов рубца после КС впервые сообщили D. Ofili-Yebovi и соавт. в 2008 г. [31]. Они обнаружили, что дефекты чаще встречаются у женщин с ретрофлексированной маткой. Авторы предположили, что в ретрофлексированной матке область рубца находится под натяжением, что может нарушать репарацию

тканей за счет механической тяги или уменьшения перфузии сосудов. Нарушение перфузии приводит к ишемии тканей, что может задерживать заживление раны, замедляя выработку коллагена [32].

В то же время О. Vkhareva Osseer и соавт. [28] выявили, что дефекты рубца наблюдались так же часто у женщин с маткой в retroflexio, как и у женщин с маткой в antelexio: 67% (22/33) против 70% (90/129) ($p=0,731$). Однако авторы отметили, что «значительные» дефекты чаще имели место у женщин с маткой в retroflexio: 30% (10/33) против 16% в antelexio (20/129) ($p=0,051$).

Эти данные подтверждают С. Wang и соавт. [33] в исследовании, проведенном на 207 пациентках после КС. Они обнаружили, что ретрофлексия матки является фактором риска формирования более крупных дефектов рубцов.

Е. Ryo и соавт. [34] выполнили исследование, включившее 147 пациенток после самопроизвольных родов и 101 пациентку после КС, которым была проведена оценка положения матки по данным УЗИ в I триместре и спустя 1 мес после родов. Результаты показали, что у женщин, родоразрешенных путем операции КС, изменения в положении матки выявлялись чаще, чем после самопроизвольных родов, в особенности изменения положения от antelexio к retroflexio (30,7%), что сопровождалось формированием дефектов рубца после КС в 57,6% случаев.

Исследование Y. Chen и соавт. [29] также подтвердило, что retroflexio матки является одним из факторов формирования дефектов рубцов после КС.

О связи риска формирования дефектов рубца и количестве проведенных КС в анамнезе указывают О. Vkhareva Osseer и соавт. [28]. В своей работе они обнаружили частоту встречаемости дефектов в 61% случаев после одного КС, в 81% – после двух КС и в 100% – после трех КС. Это подтверждают и ряд других авторов: Е. Ryo [34], Н. Hayakawa [25], С. Wang [33].

Другой причиной формирования дефектов рубца считают послеродовой эндометрит [5]. Частота послеродового эндометрита значительно варьирует. После самопроизвольных родов этот показатель составляет от 1 до 6%, а после оперативных родов он значительно увеличивается, составляя около 9,2% (0–24%) после планового КС и около 28,6% (3–61%) – после КС, выполненного в экстренном порядке [35, 36]. Y. Chen и соавт. [29] отметили, что воспалительный сдвиг в лейкограмме (более $12,5\times 10^9$ г/л) после КС является фактором риска формирования дефектов рубца.

А. Vervoort и соавт. [11] в качестве еще одного фактора риска истончения и формирования дефектов рубца предполагают образование спаек в области шва. Авторы указывают на вероятность образования «ниши» за счет ретракции рубцовой ткани, которая подтягивает зону рубца к передней брюшной стенке. Эта сила противоположна направлению «стягивающих» сил в самом рубце, что необходимо для оптимального сближения слоев миометрия и заживления. По данным литературы, распространенность спаек у женщин после проведения КС составляет от 12 до 75% [37].

Еще одним важным фактором риска является *недифференцированная дисплазия соединительной ткани*. Она определяется как группа генетически гетерогенных и клинически полиморфных патологических состояний, характеризующихся нарушением формирования соединительной ткани, которая включает ряд генных синдромов (Марфана, Элерса–Данлоса) и недифференцированные формы с мультифакториальными механизмами развития [38]. По данным литературы, частота встречаемости дефектов рубца во время беременности у пациенток с недифференцированной

дисплазией соединительной ткани составляет от 28,6 до 42,4%. Причиной формирования дефектов рубца на матке после КС при недифференцированной дисплазии соединительной ткани считается нарушение процесса репарации, молекулярным механизмом которого служат особенности цитокиновой и гормональной регуляции воспалительного ответа и неоангиогенеза. При гистологическом исследовании иссеченных тканей в зоне рубца при недифференцированной дисплазии соединительной ткани наблюдается нарушение паренхиматозно-стромальных отношений: увеличение содержания стромального компонента и снижение васкуляризации, повреждение миоцитов в виде гидропической дистрофии, апоптоз гладкомышечных клеток [39].

Огромное значение имеют и другие факторы риска: наличие воспалительных заболеваний в послеродовом периоде (мастит, раневая инфекция), хронические воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе (эндцервицит, сальпингофорит), обострение во время беременности хронических воспалительных экстрагенитальных заболеваний, присутствие сопутствующей соматической патологии (анемия, сахарный диабет, гипертоническая болезнь), преэклампсия, многоплодная беременность, продолжительная по времени операция КС, наличие патологической кровопотери, предлежание плаценты в разрез, преждевременный разрыв плодных оболочек, использование грубых ручных приемов выведения головки и т.п. [5, 25, 29, 31, 33].

Репарация тканей и их структура

Заживление стенки матки после повреждения – это сложный каскад биохимических реакций, который состоит из последовательных этапов [39–43].

I фаза. Воспалительный ответ длится около 72 ч и включает в себя сосудистую и клеточную реакции.

Сосудистая реакция проявляется в виде вазоконстрикции, а затем в виде вазодилатации, что сопровождается возрастанием капиллярной проницаемости. При этом активируется агрегация тромбоцитов с образованием сгустка и обеспечением гемостаза. Тромбоциты вырабатывают цитокины, факторы роста, такие как тромбоцитарный фактор роста, изоформы трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), сосудистый эндотелиальный фактор роста и др., что обеспечивает привлечение других классов клеток в раневую процесс.

Клеточная реакция характеризуется притоком лейкоцитов в область раны, что сопровождается основными признаками воспаления (отек, гиперемия). Первыми клетками, поступающими в рану, являются нейтрофилы, которые продуцируют большое количество высокоактивных антимикробных веществ для очищения раны от микроорганизмов и инородных веществ. Также нейтрофилы вырабатывают хемокины с целью привлечения других классов клеток. Макрофаги, поступающие вслед за нейтрофилами, фагоцитируют инородные вещества и бактерии, стимулируют ангиогенез и играют центральную регуляторную роль в хемотаксисе фибробластов, пролиферации и последующем коллагеновом синтезе за счет выработки различных факторов роста и вазоактивных субстанций: ИЛ-1, ФНО- α , bFGF, CTGF.

II фаза. Пролиферативная фаза характеризуется накоплением большого количества клеток и соединительной ткани. Она включает ангиогенез и фиброплазию. В ране преобладают фибробласты, кератиноциты и эндотелиальные клетки, привлеченные макрофагами и нейтрофилами. Кератиноциты способствуют экспрессии активаторов плазминогена, которые конвертируют плазминоген в активную форму – плазмин. Кератиноциты также способствуют повышению интен-

сивности продукции матриксных металлопротеиназ (ММР-1, ММР-9, ММР-10), которые играют ключевую роль в морфогенезе, росте, перестройке и регенерации ткани, участвуют в реконструкции тканевого матрикса, стимулируют ангиогенез. В период пролиферации продуцируется коллаген, главным источником которого являются фибробласты.

Фиброплазия начинается с образования грануляционной ткани. Синтез коллагена стартует как внутриклеточный процесс, в результате которого вначале производится мономер, активно секретирующийся в экстрацеллюлярную среду, где происходит полимеризация в коллагеновые фибриллы. Затем в них ковалентно формируются поперечные связи, вследствие чего значительно возрастает прочность. На 1-й неделе активность синтеза коллагена достигает максимума, при этом в продукции преобладает коллаген III типа. Также на начальной стадии начинается процесс сокращения раны, выполняемый фибробластами, которые богаты α -актином гладкой мускулатуры, известными как миофибробласты. Такие клетки, накапливаясь на границах ран, выполняют сократительную функцию и сокращают границы поражения по направлению к центру.

Ангиогенез – скоординированный процесс, включающий пролиферацию эндотелиальных клеток, перестройку базальной мембраны, а также рекрутирование перicyтов (клетки капиллярных сосудов), которые могут дифференцироваться в остеобласты, хондроциты, фибробласты, лейомиоциты и адипоциты, что играет огромную роль в репарации тканей [44]. Ангиогенез очень важен для формирования рубца, так как рост новых капилляров должен сопровождать продвижение фибробластов в рану. Если ангиогенез неудовлетворителен, миграция фибробластов останавливается и раневое заживление прекращается.

III фаза. Через 3 нед начинается ремоделирование тканей в формирующемся рубце. Этот процесс продолжается около 2 лет. В течение этой фазы в рубцовой ткани продолжают формироваться поперечные связи между молекулами коллагена, которые становятся толще и располагаются параллельно, что приводит к увеличению прочности ткани на растяжение. При этом коллаген III типа подвергается деградации, а синтез зрелого коллагена I типа увеличивается, достигая соотношения 1:4. На протяжении 4 нед формирующийся рубец достигает почти 70% исходной прочности неповрежденной ткани, затем он постепенно доходит до 80%. Однако зажившая рана никогда не достигает прочности нормальной ткани. Любое нарушение в этой фазе может привести либо к чрезмерному отложению соединительной ткани (келоидные рубцы), либо, наоборот, к формированию дефектов рубцов.

Согласно данным литературы, изменение работы любого звена этого процесса оказывает влияние на процессы заживления ран [45]. Так, повышенное соотношение TGF- β_1 и TGF- β_3 уменьшает образование фиброзной ткани в рубце. Измененная экспрессия CTGF может стать фактором формирования дефектов рубца на матке после КС и увеличивать риск разрыва матки. Недостаток bFGF вызывает уменьшение отложения коллагена в раневом участке и формирование более толстых рубцов.

Важным фактором, оказывающим влияние на репарацию тканей, является ее структурная организация. Все ткани человеческого организма характеризуются сложной собственной пространственной структурой, которая поддерживается многочисленными межклеточными контактами разных типов, взаимодействием клеток с внеклеточным матриксом, цитоскелетом. Формирование надлежащей архитектуры органов неразрывно связано с физическим воздействием на ткани (сила тяжести, деформации локомоторной и другой

природы) и противостоянием тканей такому воздействию. Давно известно, что физические взаимодействия не ограничиваются пассивным сопротивлением тканей действующим силам, они оказывают важное влияние на морфогенез. Одной из первых гипотез такого влияния стала гипотеза морфогенетической роли «тенсегрити» (от англ. «tensional integrity», т.е. напряженная интегральность) [46–49].

Согласно этой теории, клетку можно представить как самонапряженную конструкцию, в которой роль жестких стержней выполняют микротрубочки, а роль эластичных нитей – микрофиламенты; такая система через клеточные контакты закреплена на внеклеточный матрикс, подстраиваясь под внешние паттерны механических напряжений. Этот подход позволяет отметить важнейшую роль цитоскелетных структур в клеточных процессах.

Подтверждением морфогенетической роли физических сил являются эмпирически разработанные методы улучшения репарации при хирургических операциях путем контроля напряжений в области рубца [50, 51].

Так, существует ряд исследований, в которых изучали изменение качества репарации ран с помощью вакуумных систем (Negative-pressure wound therapy, NPWT). Этот метод является одним из новейших в лечении как острых, так и хронических ран, при котором используют местное пролонгированное действие отрицательного давления (технического вакуума) с помощью специальных систем (например, Prevena™, KCI Inc., США), одним из факторов такого лечения является снижение межклеточного давления в ране. С 2012 г. этот метод широко исследуют, и ряд авторов отмечают значимые различия в заживлении рубцов: увеличение силы, необходимой для разрыва рубца, уменьшение ширины рубца, снижение частоты образования гипертрофических рубцов [50].

В исследовании D. Kilpadi и соавт. [52] проводили оценку состояния рубцов на модели животных (свиньи). Выполняли по 4 пары разрезов на коже у 6 свиной, на половину разрезов устанавливали систему Prevena (24 разреза), вторую половину (24 разреза) подвергали стандартному уходу послеоперационной раны [53]. На 5-, 20- и 40-й дни была произведена биопсия тканей для анализа интенсивности экспрессии генов. На 40-й день сформировавшиеся рубцы подвергали механическим испытаниям и гистологической/гистоморфометрической оценке. Согласно полученным данным, сила, необходимая для разрыва рубца, была значительно больше для ран, где использовали технический вакуум. Глубина разрезов была одинаковой в обеих группах. Ширина рубца в глубине зажившей раны была меньше в 1-й группе, где применяли воздействие отрицательного давления. Также авторы изучали экспрессию генов в образцах, где наблюдали различия на 5-е сутки послеоперационного периода. Обработанные Prevena образцы демонстрировали сниженную экспрессию генов, связанных с воспалением (ИЛ-6, ИЛ-8, молекула клеточной адгезии-1), гипоксией (фактор, индуцируемый гипоксией-1), замедлением эпителизации (MMP-1), нарушением заживления ран и рубцеванием (тенасцин-С, аргиназа-2, орнитин декарбоксилаза, FGF-7, TGF-β, MMP-11). Таким образом, получены значимые данные, свидетельствующие о позитивном влиянии снижения механического напряжения в ране на заживление и формирование полноценного рубца.

Заключение

Дефекты рубца на матке после операции КС – патологическое состояние, связанное с особенностями течения репаративного процесса. Течение последнего обусловлено как

функциональным состоянием организма матери на момент проведения КС (наличие анемии, воспаления, системных нарушений вследствие гипертонической болезни, преэклампсии, сахарного диабета, недифференцированной дисплазии соединительной ткани и другой экстрагенитальной патологии), так и факторами, связанными непосредственно с хирургическим вмешательством (уровень разреза, техника ушивания, продолжительность операции, величина кровопотери, используемый шовный материал).

Часть факторов риска может быть скорректирована во время беременности посредством своевременного лечения анемии, гипертонической болезни, сахарного диабета, воспалительных заболеваний, обострений хронических экстрагенитальных заболеваний. На некоторые факторы можно повлиять в ходе оперативных родов и послеродового периода:

- выполнение КС строго по показаниям;
- избегание «цервикализации» – низкого расположения разреза во время КС;
- использование двухрядных швов;
- отказ от блокирующих швов (типа Ревердена);
- профилактика воспалительных осложнений в послеоперационном и послеродовом периодах.

Важным является изучение особенностей структурной организации ткани и молекулярных основ репаративного процесса, которые помогают понять возможные механизмы формирования макроскопических дефектов рубца на матке после КС. Поиск новых методов лечения (как хирургических, так и консервативных) с целью улучшения качества репаративного процесса – важный этап в развитии современного акушерства и гинекологии.

Так, например, вакуумные системы, используемые в хирургии кожных ран, сложно применить по отношению к рубцам на матке после операции КС, однако мы можем искусственно создать условия для снижения натяжения тканей в зоне раны на матке путем укорочения и пликаций круглых связок, что позволяет вывести матку в положение ante flexio и снизить механическое напряжение в зоне формирующегося рубца. Это особенно актуально при операции по коррекции уже сформировавшихся «значительных» дефектов рубца – метропластике.

Также предпринимаются попытки по улучшению заживления тканей на моделях животных, в том числе с использованием стволовых клеток. О.Г. Пекарев и соавт. [54] исследовали влияние стволовых клеток на репаративные свойства рубцов миометрия у мышей. Исследователи обнаружили четкую тенденцию к ускорению репаративных процессов в матке после введения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток за счет формирования сосудов *de novo* как в рубце, так и в окружающих тканях.

Весьма актуальным является стандартизация обследования беременных с целью выявления групп риска по формированию дефектов рубца на матке после КС, что позволит акушерам минимизировать негативные факторы в ходе операции и в послеоперационном периоде.

Не менее важны организационные мероприятия: повышение квалификации акушеров-гинекологов, обеспечение родовспомогательных учреждений современным оборудованием, необходимым шовным материалом, системами кровосбережения.

Таким образом, решение проблемы формирования дефектов рубца на матке после КС должно носить комплексный характер и включать дальнейшее изучение факторов риска, биологических механизмов заживления, а также поиск новых способов создания оптимальных условий для репарации тканей.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

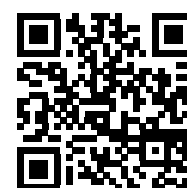
Литература/References

- Donnez O. Cesarean scar defects: management of an iatrogenic pathology whose prevalence has dramatically increased. *Fertil Steril*. 2020;113(4):704-16. DOI:10.1016/j.fertnstert.2020.01.037
- Robson SJ, de Costa CM. Thirty years of the World Health Organization's target caesarean section rate: time to move on. *Med J Aust*. 2017;206:181-5. DOI:10.5694/mja16.00832
- Betrán AP, Ye J, Moller A-B, et al. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990-2014. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148343. DOI:10.1371/journal.pone.0148343
- Здравоохранение в России. 2021. Статистический сборник. М.: Росстат, 2021. Режим доступа: https://gks.ru/bgd/regl/b21_34/Main.htm Ссылка активна на 16.02.2022 [Public health in Russia. 2021. Statistical Digest. Moscow: Rosstat, 2021. Available at: https://gks.ru/bgd/regl/b21_34/Main.htm Accessed: 16.02.2022 (in Russian)].
- Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А., Логутова Л.С. Несостоятельность шва (рубца) на матке после кесарева сечения: проблемы и решения (редакционная статья). *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(3):4-8 [Krasnopol'skii VI, Buianova SN, Shchukina NA, Logutova LS. Uterine suture (scar) incompetence after cesarean section: Problems and solutions (an editorial). *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015;15(3):4-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush20151534-8
- Venturella R, Quaresima P, Miceli M, et al. Non-obstetrical indications for cesarean section: a state-of-the-art review. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(1):9-16. DOI:10.1007/s00404-018-4742-4
- Mylonas I, Friese K. Indications for and Risks of Elective Cesarean Section. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(29-30):489-95. DOI:10.3238/arztebl.2015.0489
- Клинические рекомендации МЗ РФ. Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения. М. 2021. Режим доступа: http://minzdravrm.ru/wp-content/uploads/2021/07/Rodi_odnoplodtii_rodorazrechenie_putem_kesareva.pdf Ссылка активна на 16.02.2022 [Klinicheskie rekomendatsii MZ RF. Rody odnoplodnye, rodorazreshenie putem kesareva secheniya. Moscow. 2021. Available at: http://minzdravrm.ru/wp-content/uploads/2021/07/Rodi_odnoplodtii_rodorazrechenie_putem_kesareva.pdf Accessed: 16.02.2022 (in Russian)].
- Мартынов С.А. Дефект рубца на матке после кесарева сечения: диагностика и лечение вне беременности. *Гинекология*. 2020;22(3):6-10 [Martynov SA. Cesarean scar defects: diagnosis and treatment in non-pregnant women. *Gynecology*. 2020;22(3):6-10 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.3.200189
- Osser OV, Jokubkiene L, Valentin L. High prevalence of defects in Cesarean section scars at transvaginal ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(1):90-7. DOI:10.1002/uog.6395
- Vervoort AJ, Uittenbogaard LB, Hehenkamp WJ, et al. Why do niches develop in Caesarean uterine scars? Hypotheses on the aetiology of niche development. *Hum Reprod*. 2015;30(12):2695-702. DOI:10.1093/humrep/dev240
- Vikhareva Osser O, Valentin L. Clinical importance of appearance of cesarean hysterotomy scar at transvaginal ultrasonography in nonpregnant women. *Obstet Gynecol*. 2011;117(3):525-32. DOI:10.1097/AOG.0b013e318209abf0
- Bij de Vaate AJM, Brölmann HAM, van der Voet LF, et al. Ultrasound evaluation of the Cesarean scar: relation between a niche and postmenstrual spotting. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;37(1):93-9. DOI:10.1002/uog.8864
- Van der Voet LF, Bij de Vaate AM, Veersema S, et al. Long-term complications of caesarean section. The niche in the scar: a prospective cohort study on niche prevalence and its relation to abnormal uterine bleeding. *BJOG*. 2014;121(2):236-44. DOI:10.1111/1471-0528.12542
- Donnez O, Donnez J, Orellana R, Dolmans MM. Gynecological and obstetrical outcomes after laparoscopic repair of a cesarean scar defect in a series of 38 women. *Fertil Steril*. 2017;107(1):289-96.e2. DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.09.033
- Tanimura S, Funamoto H, Hosono T, et al. New diagnostic criteria and operative strategy for cesarean scar syndrome: Endoscopic repair for secondary infertility caused by cesarean scar defect. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(9):1363-9. DOI:10.1111/jog.12738
- Gubbini G, Centini G, Nascetti D, et al. Surgical hysteroscopic treatment of cesarean-induced isthmocoele in restoring fertility: prospective study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011;18(2):234-7. DOI:10.1016/j.jmig.2010.10.011
- Defrère S, Lousse JC, González-Ramos R, et al. Potential involvement of iron in the pathogenesis of peritoneal endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2008;14(7):377-85. DOI:10.1093/molehr/gan033
- Rotas MA, Haberman S, Levigur M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol*. 2006;107(6):1373-81. DOI:10.1097/01.AOG.0000218690.24494.ce
- Naji O, Wynants L, Smith A, et al. Predicting successful vaginal birth after Cesarean section using a model based on Cesarean scar features. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(6):672-8. DOI:10.1002/uog.12423
- Mynbaev O, Babenko TI, Ahmadi F, et al. Uterine Morbidity: Cesarean Section Scar Complications. In: A. Tinelli, L. Alonso Pacheco, S. Haimovich, editors. *Hysteroscopy*. Springer, Cham, 2018; p. 421-68. DOI:10.1007/978-3-319-57559-9_41
- Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(5):1458-61. DOI:10.1016/j.ajog.2004.12.074
- Thurn L, Lindqvist PG, Jakobsson M, et al. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries. *BJOG*. 2016;123(8):1348-55. DOI:10.1111/1471-0528.13547
- Roberge S, Demers S, Girard M, et al. Impact of uterine closure on residual myometrial thickness after cesarean: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(4):507.e1-e6. DOI:10.1016/j.ajog.2015.10.916
- Hayakawa H, Itakura A, Mitsui T, et al. Methods for myometrium closure and other factors impacting effects on cesarean section scars of the uterine segment detected by the ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(4):429-34. DOI:10.1080/00016340500430436
- CORONIS collaborative group; Abalos E, Addo V, Brocklehurst P, et al. Caesarean section surgical techniques: 3 year follow-up of the CORONIS fractional, factorial, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10039):62-72. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00204-X
- Bamberg C, Hinkson L, Dudenhausen JW, et al. Longitudinal transvaginal ultrasound evaluation of cesarean scar niche incidence

- and depth in the first two years after single- or double-layer uterotomy closure: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(12):1484-9. DOI:10.1111/aogs.13213
28. Vikhareva O, Osser O, Valentin L. Risk factors for incomplete healing of the uterine incision after caesarean section. *BJOG.* 2010;117(9):1119-26. DOI:10.1111/j.1471-0528.2010.02631.x
 29. Chen Y, Han P, Wang YJ, Li YX. Risk factors for incomplete healing of the uterine incision after cesarean section. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(2):355-61. DOI:10.1007/s00404-017-4417-6
 30. Vikhareva O, Rickle GS, Lavesson T, et al. Hysterotomy level at Cesarean section and occurrence of large scar defects: a randomized single-blind trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(4):438-42. DOI:10.1002/uog.20184
 31. Ofili-Yebovi D, Ben-Nagi J, Sawyer E, et al. Deficient lower-segment Cesarean section scars: prevalence and risk factors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(1):72-7. DOI:10.1002/uog.5200
 32. Han G, Ceilley R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Adv Ther.* 2017;34(3):599-610. DOI:10.1007/s12325-017-0478-y
 33. Wang CB, Chiu WW, Lee CY, et al. Cesarean scar defect: correlation between Cesarean section number, defect size, clinical symptoms and uterine position. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(1):85-9. DOI:10.1002/uog.6405
 34. Ryo E, Sakurai R, Kamata H, et al. Changes in uterine flexion caused by cesarean section: correlation between post-flexion and deficient cesarean section scars. *J Med Ultrason.* 2016;43(2):237-42. DOI:10.1007/s10396-015-0678-5
 35. Woodd SL, Montoya A, Barreix M, et al. Incidence of maternal peripartum infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2019;16(12):e1002984. DOI:10.1371/journal.pmed.1002984
 36. Taylor M, Pillarisetty LS. Endometritis. [Updated 2021 Apr 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553124/> Accessed: 16.02.2022
 37. Walfisch A, Beloosesky R, Shrim A, Hallak M. Adhesion prevention after cesarean delivery: evidence, and lack of it. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(5):446-52. DOI:10.1016/j.ajog.2014.05.027
 38. Клеменов А.В., Ткачева О.Н., Верткин А.Л. Дисплазия соединительной ткани и беременность (обзор). *Терапевтический архив.* 2004;79(11):80-3 [Klemenov AV, Tkacheva ON, Vertkin AL. Connective tissue dysplasia and pregnancy (review). *Terapevticheskii Arkhiv.* 2004;79(11):80-3 (in Russian)].
 39. Кесова М.И. Беременность и недифференцированная дисплазия соединительной ткани: патогенез, клиника, диагностика.: дис. ... докт. мед. наук. М. 2012. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/beremennost-i-nedifferentsirovannaya-displaziya-soedinitelnoi-tkani-patogenez-klinika-diagno> Ссылка активна на 16.02.2022 [Kesova MI. Beremennost' i nedifferentsirovannaya displaziya soedinitel'noi tkani: patogenez, klinika, diagnostika.: dis. ... dokt. med. nauk. Moscow. 2012. Available at: <https://www.dissercat.com/content/beremennost-i-nedifferentsirovannaya-displaziya-soedinitelnoi-tkani-patogenez-klinika-diagno> Accessed: 16.02.2022 (in Russian)].
 40. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция: Рук-во для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1990; с. 38-82 [Kuzin MI, Kostiuhenok BM. Rany i ranevaya infektsiia: Ruk-vo dlia vrachei. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: Meditsina, 1990; p. 38-82 (in Russian)].
 41. Gonzalez AC, Costa TF, Andrade ZA, Medrado AR. Wound healing – A literature review. *An Bras Dermatol.* 2016;91(5):614-20. DOI:10.1590/abd1806-4841.20164741
 42. Lindley LE, Stojadinovic O, Pastar I, Tomic-Canic M. Biology and Biomarkers for Wound Healing. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138(3 Suppl.):18S-28S. DOI:10.1097/PRS.0000000000002682
 43. Qing C. The molecular biology in wound healing & non-healing wound. *Chinese J Traumatol.* 2017;20(4):189-93. DOI:10.1016/j.cjtee.2017.06.001
 44. Farrington-Rock C, Crofts NJ, Doherty MJ, et al. Chondrogenic and adipogenic potential of microvascular pericytes. *Circulation.* 2004;110:2226-32. DOI:10.1161/01.CIR.0000144457.55518.E5
 45. Lofrumento DD, Di Nardo MA, De Falco M, Di Lieto A. Uterine Wound Healing: A Complex Process Mediated by Proteins and Peptides. *Curr Protein Pept Sci.* 2017;18:125-8. DOI:10.2174/1389203717666160322145939
 46. Ingber DE. Control of capillary growth and differentiation by extracellular matrix. Use of a tensegrity (tensional integrity) mechanism for signal processing. *Chest.* 1991;99(3 Suppl.):34S-40S.
 47. Pienta KJ, Coffey DS. Cellular harmonic information transfer through a tissue tensegrity-matrix system. *Med Hypotheses.* 1991;34(1):88-95. DOI:10.1016/0306-9877(91)90072-7
 48. Ingber DE. Cellular tensegrity: defining new rules of biological design that govern the cytoskeleton. *J Cell Sci.* 1993;104(Pt. 3):613-27. DOI:10.1242/jcs.104.3.613
 49. Ермаков А.С. Теория тенсегрити и пространственная организация живого. *Онтогенез.* 2018;49(2):101-15 [Ermakov AS. The theory of tensegrity and spatial organization of living matter. *Russian Journal of Developmental Biology.* «Ontogenez». 2018;49(2):101-15 (in Russian)].
 50. Zwanenburg PR, Timmermans FW, Timmer AS, et al. A systematic review evaluating the influence of incisional Negative Pressure Wound Therapy on scarring. *Wound Repair Regen.* 2021;29(1):8-19. DOI:10.1111/wrr.12858
 51. Wang Z, Huang X, Zan T, et al. A modified scar model with controlled tension on secondary wound healing in mice. *Burns Trauma.* 2020;8:tkaa013. DOI:10.1093/burnst/tkaa013
 52. Kilpadi DV, Lessing C, Derrick K. Healed porcine incisions previously treated with a surgical incision management system: mechanical, histomorphometric and gene expression properties. *Aesthetic Plast Surg.* 2014;38(4):767-78. DOI:10.1007/s00266-014-0339-x
 53. Prevena Incision Management System Instructions for Use for Clinicians. KCI, San Antonio. 2013. Available at: <https://www.mykci.com/-/media/Project/Acelity/Acelity-Base-Sites/shared/PDF/USA-PDF/prevena-restor-incision-management-system-instructions-for-use.pdf?la=en&sh=07B959117CDC376A20B784ACEDFE715D> Accessed: 16.02.2022
 54. Пекарев О.Г., Майбородин И.В., Пекарева Е.О., и др. Применение стволовых клеток для улучшения репаративных свойств рубца миометрия. *Доктор.Ру.* 2017;3(132):20-5 [Pekarev OG, Maiborodin IV, Pekareva YeO. Using stem cells to improve myometrial scar repair. *Doctor.Ru.* 2017;3(132):20-5 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2022



OMNIDOCTOR.RU