

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(2)-03

УДК: 616-005.1-08:611.66:616.5-003.92

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗУ ТА ФОРМУВАННЯ РУБЦЯ НА МАТЦІ У ЖІНОК, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ КОНСЕРВАТИВНУ МІОМЕКТОМІЮ

Железов Д. М.

Одеський державний медичний університет (Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна, 65000)

Відповідальний за листування:
e-mail: zhelezoff@i.ua

Статтю отримано 02 березня 2021 р.; прийнято до друку 12 квітня 2021 р.

Анотація. Метою дослідження була оцінка особливостей гемостазу та формування рубця на матці у жінок, що перенесли консервативну міомектомію. Проаналізована медична документація 426 жінок з рубцем на матці. Проведено аналіз результатів патоморфологічного дослідження матеріалів біопсії, одержані у ділянці "старого" рубця при виконанні міомектомії при рецидивуванні міоми у зі строком гестації від 33 до 40 тижнів. Визначали мікоморфологічну будову післяопераційних рубців і перицикатричальної ділянки міометрію та проводили імуногістохімічне дослідження на серійних парафінових зрізах біопсійного матеріалу з використанням первинних і вторинних моноклональних антитіл наборів Dako (США). Для кількісної оцінки імуногістохімічних результатів у зрізах підраховували число клітин, у яких виявляється імунопероксидазна мітка (позитивне забарвлення) у 10 полях зору, обраних випадковим чином (>200 клітин). Визначали експресію FW за допомогою напівкількісного методу з розрахунком H-score. Статистична обробка одержаних результатів проведена непараметричними методами із використанням програмного забезпечення TIBCO Statistica 13.5 (США). Показано, що 40,1% рубців на матці обумовлені консервативною міомектомією. У післяопераційному періоді у пацієнток, яким виконували консервативну міомектомію, спостерігається тенденція до гіперкоагуляції, при цьому частота тромбоемболічних ускладнень після консервативної міомектомії не перевищує 3%. Висока експресія FW свідчить про наявність ендотеліальної дисфункції та має враховуватися при оцінці ризику тромбоемболічних ускладнень у пацієнток після консервативної міомектомії.

Ключові слова: рубець на матці, консервативна міомектомія, гемостаз, патоморфоз.

Вступ

Консервативна міомектомія залишається найбільш поширеною органзберігаючою операцією у гінекологічній практиці [4, 15]. За оцінками різних авторів, близько 40% жінок з міомою матки вдаються до оперативного методу лікування, отже число пацієнток, що мають рубець на матці до настання вагітності у популяції зростає [4, 10, 13, 14, 15, 16]. На сьогодні більшість опублікованих досліджень з проблеми цикатрогенезу присвячена формуванню рубця на матці після кесарева розтину (КР) [2, 10, 11, 12, 13]. Втім, виконання міомектомії на невагітній матці як за технікою операції, так і за постопераційними наслідками відрізняється від кесаревого розтину, який виконується на вагітній матці і, як правило, у її нижньому сегменті [4]. Феномен істмоцелі, який добре відомий сьогодні всім акушерам-гінекологам, є характерним саме для рубців, що утворилися після кесарева розтину [5, 14].

Ще одна проблема, яка потребує ретельного дослідження - особливості загоювання рани після оперативного втручання [3]. В умовах гормонального дисбалансу, наявності коморбідної патології, патоморфологічні зміни у перицикатричальній тканині можуть відрізнятися від класичного їх опису. Вважається, що після операційної травми процеси репарації в міометрії в нормі перебігають за рахунок регенерації гладком'язових клітин (так звана морфологічна реституція) [3, 15, 16]. При порушенні репарації тканин за механізмом субституції спостерігається перебіг репаративних процесів із дезорганізацією як колагенових фібрил, так і мікцелюлярного мат-

риксу, вираженою запальною реакцією, порушенням ангиогенезу [2, 10, 12]. Зрештою, в низці випадків формується так званий неспроможний рубець, для якого є характерними наступні ознаки: наявність вогнищ дезорганізації сполучної тканини у вигляді мукоїдного набухання, фібриноїдного набухання та фібриноїдного некрозу; некроз лейоміоцитів, занурених у рубцеву тканину та розташованих на межі з рубцем, інтрамуральні гематоми і множинні петехіальні крововиливи, запальна інфільтрація лімфогістіоцитарного характеру із значним вмістом поліморфно-ядерних лейкоцитів, ознаки неангіогенезу [10]. Однак такі грубі зміни, що визначаються *post mortem*, не можуть бути настільки частими, як про це вказують деякі автори.

Залишаються нез'ясованими також особливості змін системи гемостазу у ранньому та пізньому післяопераційному періоді у пацієнток, яким була виконана консервативна міомектомія. Оперативні втручання у гінекологічних хворих пов'язані з можливістю травмування або стискання тазових судин, тому поряд з ризиком тромботичного ураження вен нижніх кінцівок нерідко джерелом ТЕЛА у цій категорії пацієнтів є тромбоз вен малого таза, особливо при перев'язці великих судин із залишенням довгої куksi, і наступним тромбозом, захоплюючим клубовий сегмент і нижню порожнисту вену [6]. Частота венотромбоемболічних ускладнень у гінекологічних хворих коливається від 4 до 42% [6, 15]. Відомо, що у частини хворих постопераційні тромбогеморагічні уск-

ладнення можуть не маніфестувати одразу, а розвиватися після виписки зі стаціонару, в тому числі на віддаленому етапі. Найбільш часто реєструються випадки тромбофлебіту глибоких вен із розвитком, у подальшому, посттромбофлебітичного синдрому та хронічної венозної недостатності. Рідше виникають тромбоемболічні ускладнення у вигляді тромбоемболії легеневої вени, інфарктів селезінки, нирок, гострого порушення мозкового кровообігу та гострого інфаркту. Міомектомія з видаленням великої кількості вузлів, проникаючих у порожнину матки, належить до оперативних втручань із високим ризиком розвитку післяопераційних тромбоемболічних ускладнень, а консервативна міомектомія із видаленням 1-3 субсерозних вузлів - до оперативних втручань з помірним ризиком післяопераційних тромбоемболічних ускладнень [6].

Метою дослідження була оцінка особливостей гемостазу та формування рубця на матці у жінок, що перенесли консервативну міомектомію.

Матеріали та методи

Дослідження виконане на базі обласного перинатального центру та КУ ПБ №5 впродовж 2017-2019 років. Проаналізована медична документація 426 жінок з рубцем на матці, в тому числі 115 (27,0%) - з двома та більше рубцями. Середній вік обстежених становив $33,4 \pm 1,1$ років. Консервативна міомектомія була проведена 171 (40,1%) жінці, у решти рубець на матці був обумовлений кесаревим розтином. Усім пацієнткам проводили профілактику тромбоемболічних ускладнень відповідно до клінічного маршруту пацієнту, рекомендованого Наказом МОЗУ № 329 від 15.06.2007 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги з профілактики тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології" [9].

Усім пацієнткам перед операцією та у післяопераційному періоді виконували стандартні коагулографічні дослідження, додатково у 68 (16,0%) визначали рівень гомотеїну в плазмі крові [1].

Для патоморфологічного дослідження були надані матеріали біопсії, одержані у ділянці "старого" рубця при виконанні міомектомії при рецидивуванні міоми у жінок середнього віку зі строком гестації від 33 до 40 тижнів, без проявів метаболічного синдрому, цукрового діабету, системних захворювань сполучної тканини чи інших станів, які могли б вплинути на репарацію.

Шматочки міометрію фіксували у 10% нейтральному розчині формаліну на фосфатному буфері (рН 7,2-7,4) впродовж 24 годин. Проводку, заливку у парафін і приготування мікропрепаратів робили за загальноприйнятою методикою [1]. Мікроскопію та фотографування мікропрепаратів здійснювали на фотомікроскопі Carl Zeiss (Німеччина). Під час гістологічного дослідження визначали мікоморфологічну будову післяопераційних рубців та перикариотрикулярної ділянки міометрію. Додатково проводили імуногістохімічне дослідження на серійних

парафінових зрізах біопсійного матеріалу з використанням первинних і вторинних моноклональних антитіл на борів Dako (США) [8].

Для кількісної оцінки імуногістохімічних результатів у зрізах при 400-кратному збільшенні мікроскопа підраховували число клітин, у яких виявляється імунопероксидазна мітка (позитивне забарвлення) у 10 полях зору, обраних випадковим чином (>200 клітин) [8]. Визначали експресію FW за допомогою напівкількісного методу з розрахунком H-score. Інтенсивність фарбування мембрани (0, 1+, 2+ або 3+) визначається для кожної клітини у фіксованому полі. H-score розраховували як суму індивідуальних H-score за кожний бачений рівень інтенсивності. За одним методом обчислюється відсоток клітин на кожному рівні інтенсивності фарбування, і, нарешті, H-score визначається за допомогою наступної формули [8, 16]:

$$[1 \times (\% \text{ cells } 1+) + 2 \times (\% \text{ cells } 2+) + 3 \times (\% \text{ cells } 3+)]$$

Кінцевий розрахунковий бал може складати від 0 до 300.

Статистична обробка одержаних результатів проведена непараметричними методами із використанням програмного забезпечення TIBCO Statistica 13.5 (США) [7].

Результати. Обговорення

За даними ретроспективного аналізу у 253 (59,4%) жінок КР виконували у нижньому сегменті, у 2 (0,5%) мав місце корпоральний КР за ургентними показами. Серед жінок, яким виконували консервативну міомектомію, переважала інтрамуральна локалізація міоматозних вузлів (96 випадків або 56,1%), множинний міоматоз мав місце у кожній третій (32,2%) жінки.

При аналізі особливостей перебігу післяопераційного періоду встановлено, що випадків тяжких ТЕУ у жодної із жінок не було. Водночас у 12 (2,8%) пацієнток були ознаки тромбофлебіту глибоких вен нижніх кінцівок у вигляді набряку, болю в литках при пальпації, локальної гіпертермії. Це свідчить про достатню ефективність застосованих профілактичних заходів.

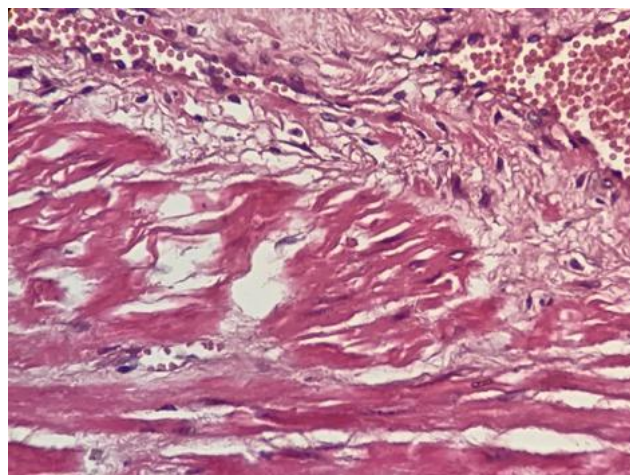
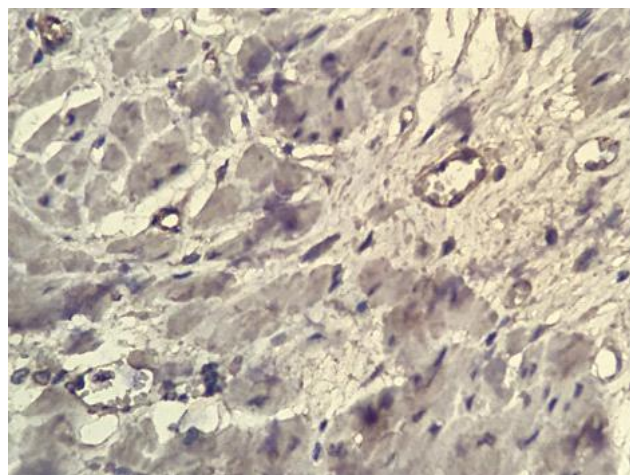
При оцінці коагулографічних показників визначена тенденція до гіперкоагуляції, водночас за більшістю показників відхилень від референсних значень не виявлено (табл. 1).

При стандартному забарвленні гематоксилином та еозином виявлена нерівномірно виражена паренхіматозна дистрофія міоцитів, їх хвилюподібна деформація та їх вогнищеве фрагментування (рис. 1). Поміж м'язових волокон відмічаються розростання сполучної тканини у вигляді еозинофільних лінійних та зіркоподібних мас, розміщених перивазально. Перифокально від вогнищ склерозування розміщені поодинокі екstrasудинні лімфоцити. Ознак запалення у міжклітинному матриксі та стінках судин не виявлено. Визначалися вогнища розшарування м'язових волокон, мікровогнищеві некротичні зміни поодиноких міоцитів, розриви проміжної сполучної тканини (репаративні вогнища) та поля геморагічно-

Таблиця 1. Стан системи гемостазу у пацієнтів у післяопераційному періоді.

Показник	Результат
ПТІ	107±17
МНВ	1,43±0,2
ТЧ, сек	16,1±0,4
Фібрин плазми, г/л	4,9±0,2
Гомоцистеїн, мкмоль/л	12,2±0,6
Тромбоцити, Г/л	324±12

Примітки: ПТІ - протромбіновий індекс, МНВ - міжнародне нормалізоване відношення, ТЧ - тромбіновий час.

**Рис. 1.** Стан перикариальних тканин при сформованому рубці. Гемтоксилін, еозин. 36. х600.**Рис. 2.** Експресія FW у перикариальній тканині.

го просочування.

Перифокально спостерігалася нерівномірно виражена реактивна запальна інфільтрація, яка складалася переважно з лімфоцитів та макрофагів, деінде з поодинокими базофілами.

Фактор Фон-Віллебранда (FW) - складний глікопротеїн, функцією якого є забезпечення адгезії тромбоцитів до ендотелію пошкодженої судини. FW експресується тільки зрілим судинним ендотелієм. Тому він не має місти-

тись або бути присутнім у мінімальній кількості у мікросудинах синусоїдного типу. Саме таку картину представлено у наданих зразках. Також треба відмітити, що щільність судин у наданих зразках є достатньо високою. Переважають зрілі капіляри, але також є достатня кількість незрілих тонкостінних судин. Відстань між судинами є невеликою, що свідчить про те, що репаративні процеси йшли дуже активно (рис. 2).

Водночас, у нашому дослідженні значення H-score для фактора Вільдебранда склало 193±17, що свідчить про сприятливі умови для адгезії тромбоцитів та про достатньо високу вірогідність тромботичних ускладнень у хворих після консервативної міомектомії.

Обговорюючи наведене, зазначаємо що на стан гемостазу у ранньому післяопераційному періоді впливають наступні фактори: виділення у кров тромбопластину з травмованих тканин, іммобілізація перед, під час і після операції та пряме пошкодження судин [6]. Має місце також зменшення фібринолітичної активності впродовж першої доби після операції. Ці зміни супроводжуються прогресуючою активацією каскаду генералізованих неспецифічних реакцій з виділенням безлічі медіаторів у міру збільшення тяжкості операції або травми, а також наростаючою дилатацією вен нижніх кінцівок з пошкодженням ендотеліального шару паралельно збільшенню обсягу, тривалості і травматичності операції.

Певний ризик несе й прийом оральних контрацептивів на передопераційному етапі. Під впливом гестагенів відбувається збільшення вмісту прокоагулянтних факторів - фібриногену, протромбіну, факторів згортання крові FVII, FIX, FX та FXII. Дилатація вен у післяопераційному періоді у цієї когорти хворих може бути більш вираженою.

Жінки більш старшого віку мають вищий ризик тромбоемболічних ускладнень. Це стосується таких вік-залежних чинників ризику, як обмеження рухливості пацієнта, висока частота венозного стаза, послаблення фібринолітичної активності, зменшення виділення ендотеліальними клітинами активатора фібринолізу. В осіб з гіпертрофним аліментарним статусом нерідко має місце ендотеліальна дисфункція, порушення фібринолітичної активності. Зрештою, внутрішньосудинний тромбоз виникає при порушенні балансу між тромбогенними факторами і захисними механізмами. З цього випливає, що превентивні заходи повинні бути спрямовані на гальмування перших і нормалізацію других [6].

Висока активність експресії FW може призводити до зростання адгезії тромбоцитів та до збільшення ризику тромбоемболічних ускладнень у пацієнок. Пошкодження ендотелію завжди супроводжується підвищенням вмісту FW. Підвищення вмісту FW може відображати негативні прогностичні тенденції при серцево-судинній патології, цукровому діабеті, патології нирок. У нашому дослідженні коморбідна патологія на момент оперативного втручання була виявлена у кожній другій жінки - 245 (57,5%) випадків.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Консервативною міомектомією обумовлені 40,1% рубців на матці.
2. У післяопераційному періоді у пацієнток, яким виконували консервативну міомектомію, спостерігається тенденція до гіперкоагуляції.
3. Частота тромбоемболічних ускладнень після кон-

сервативної міомектомії не перевищує 3%.

4. Значення H-score для фактора Вільдебрандта склало 193±17.

Висока експресія FW свідчить про наявність ендотеліальної дисфункції та має враховуватися при оцінці ризику тромбоемболічних ускладнень у пацієнток після консервативної міомектомії.

Список посилань - References

- [1] Bancroft, J. D., & Gamble, M. (2008). *Theory and practice of histological techniques*. (6-ed.). Churchill Livingstone, Elsevier, China. ISBN:9780443102790
- [2] Barashyan, L. G., Lalayan, R. S., Kazmenkova, E. M., Bondarenko, N. Yu., Cherednichenko, A.A., & Kibishev, Z. B. (2019). Морфологические исследования рубца на матке при кесаревом сечении [Morphological examination of the uterine scar during cesarean section]. *Уральский научный вестник - Ural Scientific Bulletin*, 5(3), 12-15.
- [3] Chen, Y., Han, P., Wang, Y. J., & Li, Y. X. (2017). Risk factors for incomplete healing of the uterine incision after cesarean section. *Arch Gynecol Obstet.*, 296(2), 355-361. doi: 10.1007/s00404-017-4417-6
- [4] Closos, F., & Tulandi, T. (2016). Uterine myomata: Organ-preserving surgery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*, 35, 30-6. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.09.005
- [5] Huang, C., & Ding, D. C. (2019). Outcomes of adhesion barriers in gynecologic surgeries: A retrospective study at a medical center. *Medicine* (Baltimore), 98(50), e18391. doi: 10.1097/MD.00000000000018391
- [6] James, A. H. (2018). Foreword: The Prevention and Management of Thrombosis in Obstetrics and Gynecology. *Clin Obstet Gynecol.*, 61(2), 203-205. doi: 10.1097/GRF.0000000000000373
- [7] Khalafyan, A. L., Borovikov, V. P., & Kalaydina, G. V. (2016). Теория вероятностей, математическая статистика и анализ данных: Основы теории и практика на компьютере. STATISTICA. EXCEL. Более 150 примеров решения задач. Учебное пособие [Probability theory, mathematical statistics and data analysis: Fundamentals of theory and practice on a computer. STATISTICA. EXCEL. More than 150 examples of problem solving. Tutorial]. Ленанд - Lenand. ISBN: 978-5-9710-3040-9
- [8] Kumar, G. L., & Rudbeck, L. (2009). *Immunohistochemical Staining Methods Education Guide*. (5th ed.). Dako.
- [9] Ministry of Health of Ukraine (2007). Наказ МОЗ України №329 від 15.06.2007 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги з профілактики тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології" [Order of the Ministry of Health of Ukraine №329 from 15.06.2007 "On approval of clinical protocols for medical care for the prevention of thrombotic complications in surgery, orthopedics and traumatology, obstetrics and gynecology"].
- [10] Pomorski, M., Fuchs, T., Rosner-Tenerowicz, A., & Zimmer, M. (2017). Morphology of the cesarean section scar in the non-pregnant uterus after one elective cesarean section. *Ginekol Pol.*, 88(4), 174-179. doi: 10.5603/GP.a2017.0034
- [11] Shlapak, I. M. (2013). Клинико-функциональные и иммуногистохимические критерии несостоятельности рубца на матке после операции кесарева сечения [Clinical, functional and immunohistochemical criteria for uterine scar failure after cesarean section]. *Здоровье женщины - Woman's health*, 5(81), 74-76.
- [12] Vakalyuk, L. M. (2014). Рубец на матці після кесарева розтину за клінічним та морфофункціональним аналізом [Scar on the uterus after cesarean section by clinical and morphofunctional analysis]. *Здоровье женщины - Woman's health*, 3, 91-93.
- [13] van der Voet, L. F., Jordans, I. P. M., Brolmann, H. A. M., Veersema, S., & Huirne, J. A. F. (2018). Changes in the Uterine Scar during the First Year after a Caesarean Section: A Prospective Longitudinal Study. *Gynecol Obstet Invest.*, 83(2), 164-170. doi: 10.1159/000478046
- [14] Vervoort, A. J., Uittenbogaard, L. B., Hehenkamp, W. J., Brolmann, H. A., Mol, B. W., & Huirne, J. A. (2015). Why do niches develop in Caesarean uterine scars? Hypotheses on the aetiology of niche development. *Hum Reprod.*, 30(12), 2695-2702. doi: 10.1093/humrep/dev240
- [15] Zhelezov, D. (2019). Periconceptional remodeling of myometrium after surgical interventions on the uterus: ultrasonographic aspects. *Georgian Med News*, 297, 31-34.
- [16] Zhelezov, D., Savenko, T., & Zhovtenko, O. (2019). Pathomorphosis of pericatricial myometrium: a new view concerning the problem of uterine scar. *Deutscher Wissenschaftsherd*, 4, 27-30. DOI:10.19221/201946

HEMOSTASIS SYSTEM AND UTERINE SCAR FORMATION IN WOMEN UNDERGOING CONSERVATIVE MYOMECTOMY

Zhelezov D. M.

Annotation. The aim of the study was to assess the characteristics of hemostasis and the formation of a scar on the uterus in women who underwent conservative myomectomy. Medical records of 426 women with a scar on the uterus were analyzed. The results of pathomorphological examination of biopsy materials obtained in the area of the "old" scar during myomectomy with recurrence of fibroids with a gestational age of 33 to 40 weeks. The micromorphological structure of postoperative scars and pericycatric region of the myometrium was determined and immunohistochemical examination was performed on serial paraffin sections of biopsy material using primary and secondary monoclonal antibodies of Dako kits (USA). To quantify the immunohistochemical results in the sections, the number of cells in which the immunoperoxidase label (positive staining) was detected in 10 fields of view randomly selected (>200 cells) was counted. FW expression was determined using a semi-quantitative method with H-score calculation. Statistical processing of the obtained results was performed by non-parametric methods using the software TIBCO Statistica 13.5 (USA). It was shown that 40.1% of uterine scars are due to conservative myomectomy. In the postoperative period, patients who underwent conservative myomectomy have a tendency to hypercoagulation, while the frequency of thromboembolic complications after conservative myomectomy does not exceed 3%. High FW expression indicates the presence of endothelial dysfunction and should be taken into account when assessing the risk of thromboembolic complications in patients after conservative myomectomy.

Keywords: uterine scar, conservative myomectomy, hemostasis, pathomorphosis.