

УДК: 618.2:618.14-092-071
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.16

ЗМІНИ БАЛАНСУ ЦИТОКІНІВ У ВАГІТНИХ З ХРОНІЧНИМ ЕНДОМЕТРИТОМ В АНАМНЕЗІ ТА ЇХ РОЛЬ У ФОРМУВАННІ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

В. Ліхачов, О. Тарановська

Полтавський державний медичний університет
МОЗ України
(м. Полтава, Україна)

Резюме

Існує дефіцит даних щодо рівнів TNF- α , INF- γ та IL-10 у цервікальному слизі жінок, які завагітніли на фоні хронічного ендометриу. Ці цитокіни впливають на перебіг вагітності та процеси інвазії трофобласта в спіральні артерії матки. Девіації їх рівнів на ранніх термінах вагітності можуть бути пов'язані з виникненням гестаційних ускладнень, зокрема з розвитком преєклампсії в більш віддалених термінах.

Мета і завдання дослідження: Вивчити рівень прозапальних (TNF, INF- γ) і протизапального (IL-10) цитокінів в слизі цервікального каналу у вагітних з хронічним ендометритом в анамнезі; визначити їх роль у формуванні преєклампсії; оцінити ефективність комплексного прекоцепційного лікування у попередженні цитокінового дисбалансу і профілактиці гестаційних ускладнень.

Матеріал та методи дослідження. Спостерігали за перебігом вагітності у 135 жінок, які до мали хронічний ендометрит в анамнезі і прекоцепційно отримували його лікування (I група), та у 168 пацієнток, вагітність яких настала на фоні нелікованого хронічного ендометриу (II група). Групу контролю склали 20 здорових пацієнток. Прекоцепційне лікування включало призначення азитроміцину, гормональну терапію препаратом фемостон 2/10 та L-аргініна аспартат на фоні фолатопрофілактики.

При виконанні досліджень керувались Правилами гуманного ставлення до пацієнта згідно з вимогами Токійської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Міжнародними рекомендаціями Гельсінської декларації з прав людини, Конвенцією Ради Європи щодо прав людини і біомедицини, Законами України, наказами МОЗ України та вимогами Етичного Кодексу лікаря України.

Дослідження цитокінів (TNF- α , INF γ , IL-10) у цервікальному слизі в 5-6 тижнів, в 17-18 та в 32 тижні вагітності проводили методом імуноферментного аналізу. Показники статистично обробляли з розрахунком середніх вибірових значень (M), дисперсії (σ) та помилок середніх значень (m), оцінку критерію Ст'юдента та розрахунку вірогідності шансів за допомогою програми «STATISTICA» («StatSoft Inc.», США).

Стаття є фрагментом ініціативної НДР кафедри акушерства і гінекології № 2 Полтавського державного медичного університету «Оптимізація підходів до ведення вагітності у жінок груп високого ризику по виникненню акушерської та перинатальної патології» (№ держреєстрації 0122U201228, термін виконання 10.2022-09.2027).

Результати дослідження. У вагітних з хронічним ендометритом в анамнезі має місце збільшення кількості INF- γ у цервікальному слизі в 2,1 рази в 5-6 тижнів ($p < 0,001$), в 2,4 рази в 17-18 тижнів ($p < 0,001$) та в 1,7 разів в 32 тижні вагітності ($p < 0,001$) порівняно з відповідними рівнями цього цитокіну у здорових вагітних. Аналогічно TNF- α перевищував значення в ГК у 4,3 рази в терміні 5-6 тижнів вагітності ($p < 0,001$), в 3,3 рази – в терміні 17-18 тижнів ($p < 0,001$) та в 4,4 рази – в 32 тижні ($p < 0,001$). Усі вагітні з хронічним ендометритом в анамнезі, які в 5-6 тижнів вагітності мали в цервікальному слизі рівень INF- γ більше 66,4 нг/мл і/або рівень TNF- α – більше 90,9 нг/мл, в подальшому мали маніфестацію преєклампсії (ВШ 2,01; ДІ 95 % [1,1-7,12]; $p < 0,05$ і ВШ 1,8; ДІ 95 % [1,2-6,29]; $p < 0,05$ відповідно). При цьому, чим більш виразним було зростання рівнів прозапальних цитокінів, тим більш тяжкою виявилася ПЕ в перспективі гестаційного процесу. Рівень IL-10 у їх цервікальному слизі був вище контрольних значень у 4 рази в 5-6 тижнів вагітності ($p < 0,0001$); у 3,1 рази у 17-18 тижнів ($p < 0,0001$), та у 3 рази в 32 тижні ($p < 0,0001$). У пролікованих жінок концентрація INF- γ є меншою, ніж у нелікованих пацієнток в 1,8 рази в 5-6 тижнів вагітності ($p < 0,0001$), в 2,1 рази в 17-18 тижнів ($p < 0,0001$), та в 1,4 рази в 32 тижні ($p < 0,0001$). Аналогічно TNF- α в цервікальному слизі виявився нижчим в 3,6 рази ($p < 0,01$), в 2,6 рази ($p < 0,0001$) та в 4 рази ($p < 0,001$) відповідно у зазначені терміни

Висновки. У жінок, що завагітніли на фоні нелікованого хронічного ендометриу, на ранніх етапах вагітності збільшується вироблення цитокінів INF- γ і TNF- α , які лімітують процеси інвазії трофобласту в спіральні артерії матки і створюють передумови для формування преєклампсії. Комплексне прегравідарне лікування хронічного ендометриу дає можливість нормалізувати рівні протизапальних цитокінів INF- γ та TNF- α на початку гестації, що створює передумови для запобігання розвитку преєклампсії. Це дає можливість зменшити частоту виникнення цього ускладнення в 1,9 рази (ВШ 2,3; ДІ 95 % [1,25-4,31]; $p < 0,05$), знизити частоту тяжких форм преєклампсії в 1,8 разів (ВШ 4,64; ДІ 95 % [1,23-17,48]; $p < 0,05$), відтермінувати середній термін маніфестації її проявів на 4,9 тижнів ($p < 0,0001$).

Ключові слова: преєклампсія; хронічний ендометрит; INF- γ ; TNF- α ; інвазія трофобласта в спіральні артерії матки.

Вступ

Настання вагітності на фоні хронічний ендометрит (ХЕ) супроводжується високим ризиком (від 33 % до 87 % випадків) переривання вагітності [1-3]. Розвиток ХЕ супроводжується низкою патологічних процесів,

що суттєво впливають на функціональний стан слизової оболонки матки, а відтак створюють несприятливі передумови для настання вагітності [4, 5]. Насамперед вони пов'язані з деструктивними змінами в клітинах ендометрію, що виникають в процесі довготривалого

запалення [6], порушеною мікроциркуляцією в басейні спіральних артерій матки [4], невідповідною трансформацією слизової оболонки матки в ході менструального циклу [4-7], а також зменшенням синтезу α_2 -мікроглобуліну фертильності (відомого також як глікоделін-А) [7, 8].

В попередніх наших дослідженнях було продемонстровано зниження рівня α_2 -мікроглобуліну фертильності (глікоделін-А) у жінок з ХЕ як на прекоцепційному етапі, так впродовж перших тижнів вагітності [2, 7]. Належний рівень його синтезу створює сприятливі умови для імплантації та ембріонального розвитку [8, 9], а також забезпечує адекватний перебіг процесів інвазії трофобласта в спіральні артерії матки, що є необхідним етапом у формуванні адекватного плодово-материнського кровотоку [10, 11]. Процеси інвазії трофобласту в спіральні артерії матки є визначальними для усього гестаційного процесу і їх порушення спричиняють формування серйозної акушерської патології (як то невиношування вагітності, прееклампсії (ПЕ), синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плоду, передчасного відшарування нормально розміщеної плаценти) [11-14]. Вплив глікоделіну-А на інвазивні властивості трофобласта пов'язаний з його здатністю змінювати інтенсивність синтезу цитокінів: високі його концентрації сприяють підвищеному виробленню ІЛ-6, а зниження його рівня спонукає макрофаги до підсиленого вироблення $INF-\gamma$ та $TNF-\alpha$ [15-17]. Останні, окрім здатності потенціювати агресивну імунологічну реакцію, мають суттєвий лімітуючий вплив на процеси гестаційної трансформації спіральних судин [17, 18]. $TNF-\alpha$ децидуальних макрофагів сприяє перетворенню інвазивного трофобласта в неінвазивний, інгібує міграцію клітин трофобласту, знижує їх життєздатність, зменшуючи резистентність до літичного впливу НК-клітин [18, 19]. $INF-\gamma$ стимулює НК-клітин і цитотоксичні Т-лімфоцити, що призводить до формування лімфокінактивованих клітин-кіллерів, здатних пошкоджувати трофобласт, а також пригнічує продукцію низки факторів росту трофобласта [15, 18, 19]. Високі рівні ІЛ-10 як основного протизапального цитокіну, забезпечує захист плідного яйця від імунологічної агресії материнських антигенів і є запорукою успішного перебігу вагітності [20-22].

Нами не знайдено досліджень щодо рівнів $TNF-\alpha$, $INF-\gamma$ та ІЛ-10 у жінок, які завагітніли, маючи ХЕ. Не з'ясована також роль дивіацій рівнів цих цитокінів на ранніх термінах вагітності у розвитку прееклампсії в більш віддалених термінах.

Мета і завдання дослідження: вивчити рівень прозапальних (TNF , $INF-\gamma$) і протизапального (ІЛ-10) цитокінів в слизі цервікального каналу у вагітних з хронічним ендометритом в анамнезі; визначити їх роль у формуванні прееклампсії; оцінити ефективність комплексного прекоцепційного лікування у попередженні цитокінового дисбалансу і профілактиці гестаційних ускладнень.

Матеріал та методи дослідження. Проводилося спостереження за перебігом вагітності у 135 жінок,

які до настання вагітності мали ХЕ і прекоцепційно отримували його лікування (І група), та у 168 пацієток, вагітність яких настала на фоні нелікованого ХЕ (ІІ група). Групу контролю (ГК) склали 20 здорових пацієток, які до настання вагітності ХЕ не мали.

Комплексне прекоцепційне лікування ХЕ, запропоноване нами, було направлено на покращення умов для настання вагітності. Воно включало призначення азитроміцину з метою елімінації внутрішньоматкової інфекції як причини розвитку запальної реакції ендометрію і джерела стимуляції надмірного вироблення прозапальних цитокінів при ХЕ [23]; гормональну терапію препаратом фемостон 2/10 не менш, ніж 3 місяці до настання вагітності з метою синхронізації фазових змін в слизовій оболонці матки і відновлення пов'язаного з цим синтезу глікоделіну – А залозами ендометрію; L-аргініна аспарат по 6 г на добу протягом 2 місяців для відновлення нормального кровопостачання ендометрію [24]. Разом з цим проводилася фолатопрфілактика в дозі 400 мкг/добу. З настанням вагітності пацієткам призначалася медикаментозна підтримка дидрогестероном в дозуванні 20 мг/добу з моменту встановлення факту зачаття до 17-18 тижнів вагітності та призначався L-аргініна аспарат по 6 г на добу двома 28-денними курсами в період формування першої (з 5-6 по 8-9 тижні вагітності) та другої (з 12-13 по 16-17 тижні) хвилі інвазії трофобласта в спіральні артерії матки [12]. Згідно діючих нормативних настанов призначалася профілактика прееклампсії шляхом призначення ацетилсаліцилової кислота по 100 мг/добу починаючи з 12 до 36 тижнів вагітності та препаратів кальцію в дозі 1,5 г елементарного кальцію на добу з 16 тижнів вагітності до розродження. На час призначення аспіринопрофілактики доза фолієвої кислоти збільшувалася до 800 мкг/добу [25].

При виконанні досліджень керувались Правилами гуманного ставлення до пацієнта згідно з вимогами Токійської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Міжнародними рекомендаціями Гельсінської декларації з прав людини, Конвенцією Ради Європи щодо прав людини і біомедицини, Законами України, наказами МОЗ України та вимогами Етичного Кодексу лікаря України.

Дослідження цитокінів ($TNF-\alpha$, $INF-\gamma$, ІЛ-10) у цервікальному слизі проводили методом імуноферментного аналізу в 5-6 тижнів вагітності (напочатку гестаційної перебудови спіральних артерій) та в 17-18 тижнів (коли інвазія трофобласту в стінку цих судини завершується). Окремо досліджували цитокіновий профіль у обстежених жінок в 32 тижні вагітності (в термін, коли зазвичай маніфестують клінічні прояви ПЕ) [14]. Отримані показники обробляли методами математичної статистики з розрахунком середніх вибірових значень (M), дисперсії (σ) та помилок середніх значень (m), оцінкою критерію Ст'юдента та розрахунку вірогідності шансів за допомогою статистичної програми «STATISTICA» («StatSoft Inc.», США).

Стаття є фрагментом ініціативної НДР кафедри акушерства і гінекології № 2 Полтавського державного медичного університету «Оптимізація підходів до ведення вагітності у жінок груп високого ризику по виникненню

акушерської та перинатальної патології» (№ держреєстрації 0122U201228, термін виконання 10.2022-09.2027).

Результати дослідження та їх обговорення.

У жінок, вагітність яких настала на фоні ХЕ (II група), нами виявлене статистично достовірне підвищення кількості прозапальних цитокінів, що має місце вже на 5-6 тижні вагітності та прогресує з плином часу (табл. 1). Так, кількість INF- γ на ранніх термінах вагітності становила $62,8 \pm 9,0$ пг/мл, що в 2,1 рази вище за контрольні значення ($p < 0,001$). В 17-18 тижнів вагітності цей показник становив $80,8 \pm 10,4$ пг/мл, що перевищує контрольні значення в 2,4 рази ($p < 0,001$), а в 32 тижні вагітності – $38,8 \pm 4,1$ пг/мл, що в 1,7 разів вище в тому ж порівнянні ($p < 0,001$). Аналогічно TNF- α (табл.1) перевищував значення в ГК у 4,3 рази в терміні

5-6 тижнів вагітності ($p < 0,001$), в 3,3 рази – в терміні 17-18 тижнів ($p < 0,001$) та в 4,4 рази – в 32 тижні ($p < 0,001$).

Зростання рівнів прозапальних цитокінів у жінок II групи супроводжувалося зростанням концентрації прогизапального IL-10 (табл. 1). Так, рівень IL-10 у їх цервікальному слизі становив $102,1 \pm 2,2$ пг/мл в 5-6 тижнів вагітності (у 4 рази вище контрольних значень; $p < 0,0001$); $104,0 \pm 4,1$ пг/мл у 17-18 тижнів (у 3,1 рази більше, ніж в ГК; $p < 0,0001$), та $83,5 \pm 3,4$ пг/мл в 32 тижні (у 3 рази більше у такому ж порівнянні; $p < 0,0001$). Це зрівноважує приріст прозапальних цитокінів, що дозволяє співвідношенню TNF- α /IL-10 залишатися на рівні, притаманному здоровим жінкам, впродовж вагітності: $0,83 \pm 0,06$ в 5-6 тижнів вагітності (при значеннях в ГК $0,8 \pm 0,02$ ($p > 0,5$)), $0,93 \pm 0,06$ в 17-18 тижнів (при показнику в ГК $0,82 \pm 0,04$ ($p > 0,1$)).

Таблиця 1

Рівень про- та протизапальних цитокінів в цервікальному слизі у вагітних жінок з хронічним ендометритом в анамнезі

термін	INF- γ (пг/мл)			TNF α (пг/мл)			IL-10 (пг/мл)		
	Група контролю n=20	Група I n=119	Група II n=116	Група контролю n=20	Група I n=119	Група II n=116	Група контролю n=20	Група I n=119	Група II n=116
5-6 тижнів	$29,1 \pm 4,1$	$33,4 \pm 4,8$ $p^* > 0,25$	$62,8 \pm 9,0$ $p^* < 0,001$ $p^{**} < 0,001$	$20,4 \pm 3,0$	$24,3 \pm 6,3$ $p^* > 0,5$	$88,1 \pm 8,5$ $p^* < 0,001$ $p^{**} < 0,001$	$25,6 \pm 2,9$	$28,3 \pm 2,7$ $p^* > 0,2$	$102,1 \pm 2,2$ $p^* < 0,0001$ $p^{**} < 0,0001$
17-18 тижнів	$33,1 \pm 5,2$	$37,6 \pm 4,3$ $p^* > 0,5$	$80,8 \pm 10,4$ $p^* < 0,001$ $p^{**} < 0,001$	$29,2 \pm 3,1$	$36,6 \pm 4,6$ $p^* > 0,1$	$96,8 \pm 3,5$ $p^* < 0,001$ $p^{**} < 0,001$	$32,7 \pm 1,5$	$30,4 \pm 4,9$ $p^* > 0,5$	$104,0 \pm 4,1$ $p^* < 0,0001$ $p^{**} < 0,0001$
32 тижні	$22,2 \pm 3,9$	$26,8 \pm 3,6$ $p^* > 0,25$	$38,8 \pm 4,1$ $p^* < 0,001$ $p^{**} < 0,05$	$22,4 \pm 5,5$	$25,1 \pm 5,3$ $p^* > 0,5$	$100,7 \pm 3,9$ $p^* < 0,001$ $p^{**} < 0,001$	$27,3 \pm 3,9$	$27,9 \pm 5,1$ $p^* > 0,5$	$83,5 \pm 3,4$ $p^* < 0,0001$ $p^{**} < 0,0001$

Примітка: p^* – з ГК в тому ж терміні; p^{**} – в порівнянні з I групою

Лише в 32 тижні вагітності у жінок з нелікованим ХЕ в анамнезі співвідношення TNF- α /IL-10 зросло до $1,2 \pm 0,05$ ($p < 0,001$ в порівнянні з ГК). Це було пов'язане з тим, що частина жінок з цієї групи мали клінічні прояви ПЕ; у них цей індекс зростав до $1,93 \pm 0,04$ ($p < 0,0001$ в порівнянні з ГК). У тих же пацієнок, чия вагітність перебігала без цього ускладнення, індекс TNF- α /IL-10 становив $0,94 \pm 0,04$, що не достовірно відрізнялося від значень у жінок ГК ($p > 0,5$).

Нами було з'ясовано, що концентрація цитокінів, які лімітують інвазивні процеси в спіральних артеріях матки (а саме INF- γ та TNF- α) [15] ще на початку вагітності була достовірно вищою у тих жінок II групи, вагітність яких в подальшому ускладнилася виникненням прееклампсії. Усі жінки, які в 5-6 тижнів вагітності мали збільшення кількості INF- γ в цервікальному слизі більше $66,4$ пг/мл, в послідуєчому мали розвиток ПЕ (ВШ 2,01; ДІ 95 % [1,1-7,12]; $p < 0,05$). Зростання рівня TNF- α в цервікальному слизі в цьому терміні більше $90,9$ пг/мл в подальшому також супроводжувалося маніфестацією ПЕ (ВШ 1,8; ДІ 95 % [1,2-6,29]; $p < 0,05$).

Так, рівень INF- γ у жінок II групи, у яких в послідуєчому виникла ПЕ, в 5-6 тижнів вагітності становив $70,5 \pm 3,7$ пг/мл, що в 2,4 рази перевищувало показники у здорових вагітних ГК ($p < 0,001$). TNF- α у жінок II групи, вагітність яких в послідуєчому ускладнилася

ПЕ, в 5-6 тижнів вагітності становив $90,9 \pm 3,1$ пг/мл, що в 4,5 разів перевищує показники в ГК ($p < 0,001$).

При цьому, чим більш виразним було зростання рівнів прозапальних цитокінів, тим більш тяжкою виявилася ПЕ в перспективі гестаційного процесу. Так, у тих пацієнок II групи, які в послідуєчому мали тяжку ПЕ, на початку гестаційного процесу INF- γ становив $79,5 \pm 3,0$ пг/мл. Це на 20 % вище, ніж у тих пацієнок, у кого ПЕ була помірною ($66,4 \pm 3,2$ пг/мл; $p < 0,002$), на 34 % вище, ніж у тих пацієнок II групи, вагітність яких протікала без ПЕ ($59,2 \pm 4,3$ пг/мл; $p < 0,001$) та у 2,7 разів вище, ніж показники у здорових вагітних ($p < 0,001$). Зміна кількості TNF- α в цервікальному слизі в 5-6 тижнів вагітності була менш виразною: у жінок з помірною ПЕ рівень цього цитокіну становив $90,1 \pm 2,8$ пг/мл, що у 4,4 разів було вище, ніж показники у здорових вагітних ($p < 0,001$), але лише на 7 % більше, ніж у тих пацієнок II групи, вагітність яких протікала без ПЕ ($83,8 \pm 2,1$ пг/мл; $p > 0,5$). Достовірної різниці при порівнянні цього показника з таким у жінок з тяжкою ПЕ нами виявлено не було ($93,4 \pm 2,4$ пг/мл; $p > 0,2$). Значення TNF- α у цервікальному слизі жінок з послідуєчим розвитком тяжкої ПЕ перевищували контрольні значення в 4,5 разів ($93,4 \pm 2,4$ пг/мл проти $20,4 \pm 3,0$ пг/мл; $p < 0,01$), а значення у жінок без ПЕ – на 11,4 % ($93,4 \pm 2,4$ пг/мл проти $83,8 \pm 2,1$ пг/мл; $p < 0,01$).

В 17-18 тижнів вагітності у жінок II групи, які в послідуєчому мали прояви ПЕ, рівень INF- γ становив $87,3 \pm 2,8$ пг/мл, що в 2,6 разів перевищувало контрольні показники в цьому терміні ($33,1 \pm 5,2$ пг/мл; $p < 0,001$) і на 12 % – показник у тих жінок II групи, які преекламсії в ході подальшого перебігу вагітності не мали ($77,8 \pm 3,3$ пг/мл; $p < 0,05$). У тих пацієток, у яких ПЕ була тяжкою, концентрація цього цитокіну в цьому терміні на 8,4 % перевищувала значення у пацієток з помірними проявами ПЕ ($p < 0,02$) та була на 20 % вищою, ніж у тих пацієток, у кого ПЕ не було ($p < 0,0002$).

Величина TNF- α у жінок II групи, вагітність яких в послідуєчому ускладнилася ПЕ, в 17-18 тижнів вагітності становила $103,2 \pm 3,8$ пг/мл, що в 3,5 рази перевищує показники в ГК ($29,2 \pm 3,1$ пг/мл; $p < 0,0001$) і на 13 % – значення у жінок II групи, вагітність яких перебігала без преекламсії ($91,5 \pm 2,3$ пг/мл; $p < 0,01$).

У усіх жінок II групи, вагітність яких прогресувала до III триместру, навіть у тих, які в послідуєчому мали розвиток ПЕ, як в 5-6 тижнів вагітності, так і у 17-18 тижнів кількість IL-10 у цервікальному слизу була високою і достовірно перевищувала контрольні показники. При цьому індекс співвідношення TNF- α /IL-10 в цьому терміні гестації залишався в межах нормальних значень як у жінок, вагітність яких в послідуєчому була ускладнена ПЕ, так і у тих, хто не мав такого ускладнення. Лише в 32 тижні вагітності нами констатовано збільшення індексу TNF- α /IL-10 у жінок II групи, які мали прояви ПЕ на момент обстеження або ж вона маніфестувала в найближчі тижні, в 2,3 рази по відношенню до контрольного рівня ($1,93 \pm 0,04$ проти $0,83 \pm 0,05$; $p < 0,0001$), і в 2 рази по відношенню до значень у жінок, які завагітніли на фоні ХЕ, але ПЕ не мали ($0,94 \pm 0,04$; $p < 0,001$).

Такі зміни були пов'язані з недостатньою кількістю IL-10 у пацієток з ПЕ. Так, якщо у тих жінок II групи, які не мали гестозу, в 32 тижні значення цього показника ($101,2 \pm 4,1$ пг/мл) зростали по відношенню до контрольних величин у 3,7 рази ($p < 0,0001$), забезпечуючи адекватне співвідношення про- та проти-запальних цитокінів, то у жінок з помірною ПЕ таке зростання становило лише 1,7 рази ($48,2 \pm 2,3$ пг/мл, $p < 0,01$), а у жінок з тяжкою ПЕ лише у 1,5 разів ($43,1 \pm 1,9$; $p < 0,05$). Як наслідок, у жінок з ПЕ в цілому рівень IL-10 виявився в 2,1 рази меншим, ніж у пацієток без такого ускладнення ($46,3 \pm 2,1$ пг/мл проти $101,2 \pm 4,1$ пг/мл; $p < 0,001$), що ймовірно пов'язане з виснаженням компенсаторних механізмів, направлених на врівноваження балансу Th1- та Th2-залежних цитокінів і свідчить про імуносупресію, яка, вірогідно, спричиняє розвиток ендотеліальної дисфункції і в подальшому призводить до маніфестації клінічних проявів ПЕ [21].

Нами була проведена оцінка рівнів TNF- α , INF- γ , IL-10 у цервікальному слизі жінок, які до настання вагітності отримували лікування ХЕ (група I). Було з'ясовано, що рівень INF- γ у пролікованих жінок (табл. 1) був меншим, ніж у нелікованих пацієток в 1,8 рази ($p < 0,0001$), в 2,1 рази ($p < 0,0001$), та в 1,4 рази ($p < 0,0001$) відповідно. Ці значення суттєво не відрізняються від значень у здорових вагітних ($p > 0,2$ при усіх порівняннях у відповідних термінах вагітності). Ана-

логічно TNF- α теж виявився нижчим за ті, які зафіксовані у жінок групи II: в 3,6 рази в 5-6 тижнів вагітності ($p < 0,01$), в 2,6 рази в 17-18 тижнів ($p < 0,0001$); та майже в 4 рази в 32 тижні вагітності ($p < 0,001$).

Очевидно, що преекламційне лікування ХЕ запобігає підвищеному синтезу прозапальних цитокінів, здатних інгібувати процеси інвазії трофобласту в спіральні артерії матки як на перших тижнях гестації, так і в більш пізні терміни. Це дозволяє уникнути надмірному виробленню протизапального цитокіну IL-10. В 5-6 тижнів вагітності його рівень (табл. 1) відповідає такому в групі здорових жінок ($p > 0,2$) і є нижчим, ніж у нелікованих пацієток II групи, у 3,6 рази ($p < 0,0001$). В терміні 17-18 тижнів значення цього цитокіну також наближаються до контрольних ($p > 0,5$), а при порівнянні з нелікованими жінками є нижчими у 3,4 рази ($p < 0,0001$). Індекс TNF- α /IL-10 при цьому відповідає контрольному рівню і становить $0,85 \pm 0,04$ на початку вагітності (в ГК $0,8 \pm 0,02$; $p > 0,2$) та $0,84 \pm 0,08$ в II триместрі (в ГК $0,82 \pm 0,04$; $p > 0,5$). Стабільні рівні протизапального цитокіну в першій половині вагітності дають змогу уникнути виснаження його синтезу в 32 тижні, як це спостерігалось у жінок в групі II. Кількість IL-10 в цервікальному слизі у жінок групи I в цьому терміні продовжує перебувати на рівні значень, притаманних здоровим пацієткам ($p > 0,5$) і цей рівень є нижчим, ніж в групі II в 2,9 рази ($p < 0,0001$). Відтак, співвідношення TNF- α /IL-10 у лікованих жінок в середньому по групі тримається контрольного рівня ($0,89 \pm 0,1$), в той час, як у нелікованих пацієток зростає в 32 тижні до $1,2 \pm 0,05$ ($p < 0,01$), сприяючи клінічним проявам ускладненого перебігу вагітності.

Таким чином, у жінок з нелікованим ХЕ в анамнезі на ранніх етапах вагітності збільшується вироблення цитокінів, які лімітують процеси інвазії трофобласту в спіральні артерії матки і створюють передумови для формування преекламсії. У жінок, вагітність яких настала після комплексного лікування ХЕ, рівень зазначених цитокінів залишається в межах нормальних значень, що сприяє фізіологічному перебігу гестаційного процесу у цієї категорії жінок. Свідченням цього є істотна різниця в клінічному перебізі вагітності у жінок I та II груп. У жінок I групи, які були ліковані на преекламційному етапі, а впродовж вагітності отримували медикаментозну підтримку та профілактику ПЕ, частота цього ускладнення становила 17 % проти 32,1 % у нелікованих жінок (ВШ 2,3; ДІ 95 % [1,25-4,31]; $p < 0,05$). При цьому помірні прояви цього ускладнення у I групі мали 17 жінок (85 % випадків серед осіб цієї групи з ПЕ), а у II групі – 27 жінок (73 % з 37 пацієток, що мали ПЕ; ВШ 2,51; ДІ 95 % [1,25-5,04]; $p < 0,05$). Тяжка ПЕ ускладнила перебіг вагітності у 3 жінок в I групі (15 % від кількості жінок з ПЕ) та у 10 жінок (27 % від кількості жінок з ПЕ) у II групі (ВШ 4,64; ДІ 95 % [1,23-17,48]; $p < 0,05$). Середній термін маніфестації ПЕ становив $34,3 \pm 0,4$ тижні в I групі та $29,4 \pm 0,6$ тижнів в II групі.

Висновки. Початок вагітності (5-6 тижнів) у жінок з нелікованим хронічним ендометритом в анамнезі супроводжується збільшенням у цервікальному

слизі кількості цитокінів, які обмежують інвазію трофобласта в спіральні артерії матки (INF- γ у 2 рази ($p < 0,001$) і TNF- α – в 4,3 рази ($p < 0,001$)). Приоритет інгібуючих цитотрофобластичну інвазію цитокінів на етапі першої хвили гестаційної трансформації спіральних артерій матки особливо виразним є у вагітних, подальший розвиток гестаційного процесу у яких ускладнився формуванням ПЕ. Збільшення кількості INF- γ в цервікальному слизі більше 66,4 пг/мл (ВШ 2,01; ДІ 95 % [1,1-7,12]; $p < 0,05$) та зростання рівня TNF- α в цервікальному слизі більше 90,9 пг/мл (ВШ 1,8; ДІ 95 % [1,2-6,29]; $p < 0,05$) в 5-6 тижнів гестації можна розглядати як предиктор розвитку прееклампсії у жінок, вагітність яких наступила на фоні хронічного ендометриу.

Кількість IL-10 у цервікальному слизі у вагітних з ХЕ в анамнезі на початку гестації є вищою контрольного рівня у 4 рази ($p < 0,0001$). Це пов'язане з необхідністю підтримання цитокінового балансу за умов високої продукції прозапальних цитокінів.

Література:

1. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, de Ziegler D, Ayoubi JM. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2021;115(3):546-60. doi 10.1016/j.fertnstert.2020.12.010
2. Taranovska OO, Likhachov VK, Dobrovolska LM, Makarov OG, Shymanska YV. Possibility for non-invasive diagnosis of chronic endometritis in women at risk during pregravid preparation. *Wiad Lek*. 2019;72(1):64-7.
3. Xu Y, Mei J, Diao L, Li Y, Ding L. Chronic endometritis and reproductive failure: role of syndecan-1. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2020[cited 2023 Sep 10];84(3): e13255. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/aji.13255> doi:10.1111/aji.13255
4. Groth JV. Chronic endometritis and the plasma cell, fact versus fiction. *Fertil Steril* [Internet]. 2018[cited 2023 Nov 10];109(5):788. Available from: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(18\)30192-4/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(18)30192-4/fulltext) doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.02.116
5. Hirata K, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hanada T, et al. Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome. *BMC Womens Health* [Internet]. 2021[cited 2023 Nov 10];21(1):94. Available from: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12905-021-01239-y.pdf> doi: 10.1186/s12905-021-01239-y
6. Dorostghoal M, Ghaffari HO, Marmazi F, Keikah N. Overexpression of endometrial estrogen receptor-alpha in the window of implantation in women with unexplained infertility. *J Fertil Steril*. 2018;12(1):37-42. doi: 10.22074/ijfs.2018.5118
7. Taranovska OO, Likhachov VK, Dobrovolska LM, Makarov OG, Shymanska YV. The role of secreting function of decidua in the development of complications of gestation process in pregnant women with a past history of chronic endometritis. *Wiad Lek*. 2020;73(11):2416-20.
8. Guo J, Feng Q, Chaemsaitong P, Appiah K, Sahota DS, Leung BW, et al. Biomarkers at 6 weeks' gestation in the prediction of early miscarriage in pregnancy following assisted reproductive technology. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023;102(8):1073-83. doi: 10.1111/aogs.14618
9. Löb S, Vattai A, Kuhn C, Schmoedel E, Mahner S, Wöckel A, et al. Pregnancy Zone Protein (PZP) is significantly upregulated in the decidua of recurrent and spontaneous miscarriage and negatively correlated to Glycodelin A (GdA). *J Reprod Immunol* [Internet]. 2021[cited 2023 Nov 10];143:103267. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165037820301881?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.jri.2020.103267
10. Huang CC, Hsueh YW, Chang CW, Hsu HC, Yang TC, Lin WC, et al. Establishment of the fetal-maternal interface: developmental events in human implantation and placentation. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2023[cited 2023 Nov 10];11:1200330. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2023.1200330/full> doi: 10.3389/fcell.2023.1200330
11. Windsperger K, Dekan S, Pils S, Golletz C, Kunihs V, Fiala C, et al. Extravillous trophoblast invasion of venous as well as lymphatic vessels is altered in idiopathic, recurrent, spontaneous abortions. *Hum Reprod*. 2017;32(6):1208-17. doi: 10.1093/humrep/dex058
12. Barrientos G, Pussetto M, Rose M, Staff AC, Blois SM, Toblli JE. Defective trophoblast invasion underlies fetal growth restriction and preeclampsia-like symptoms in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Mol Hum Reprod*. 2017;23(7):509-19. doi: 10.1093/molehr/gax024
13. Boutin A, Demers S, Gasse C, Giguère Y, Tétu A, Laforest G, et al. First-trimester placental growth factor for the prediction of preeclampsia in nulliparous women: the great obstetrical syndromes cohort study. *Fetal Diagn Ther*. 2019;45(2):69-75. doi: 10.1159/000487301
14. Boutin A, Gasse C, Demers S, Giguère Y, Tétu A, Bujold E. Maternal characteristics for the prediction of preeclampsia in nulliparous women: the great obstetrical syndromes (GOS) study. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(5):572-8. doi: 10.1016/j.jogc.2017.07.025
15. Pollheimer J, Vondra S, Baltayeva J, Beristain AG, Knöfler M. Regulation of placental extravillous trophoblasts by the maternal uterine environment. *Front Immunol* [Internet]. 2018[cited 2023 Nov 10];9:2597. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02597/full> doi: 10.3389/fimmu.2018.02597
16. Lee CL, Chiu PC, Lam KK, Siu SO, Chu IK, Koistinen R, et al. Differential actions of glycodelin-A on Th-1 and Th-2 cells: a paracrine mechanism that could produce the Th-2 dominant environment during pregnancy. *Hum Reprod*. 2011;26(3):517-26. doi: 10.1093/humrep/deq381

Жінки, які до настання вагітності отримали комплексне прегравідарне лікування хронічного ендометриу, в 5-6 тижнів гестації мають менші рівні проти-запальних цитокінів (INF- γ в 1,8 рази ($p < 0,001$); TNF- α в 3,6 рази ($p < 0,001$)) у цервікальному слизі, що створює передумови для запобігання розвитку прееклампсії.

Комплексне прегравідарне лікування та медикаментозна підтримка вагітності, в сукупності з протокільними засобами профілактики прееклампсії у жінок з хронічним ендометритом дає можливість (порівняно з нелікованими жінками) зменшити частоту виникнення цього ускладнення в 1,9 рази (ВШ 2,3; ДІ 95 % [1,25-4,31]; $p < 0,05$), знизити частоту тяжких форм прееклампсії в 1,8 разів (ВШ 4,64; ДІ 95 % [1,23-17,48]; $p < 0,05$), і відтермінувати середній термін маніфестації її проявів на 4,9 тижнів ($p < 0,0001$).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерело фінансування: самофінансування.

17. Lee CL, Lam EY, Lam KK, Koistinen H, Seppälä M, Ng EH, et al. Glycodelin-A stimulates interleukin-6 secretion by human monocytes and macrophages through L-selectin and the extracellular signal-regulated kinase pathway. *J Biol Chem.* 2012;287(44):36999-7009. doi: 10.1074/jbc.M112.385336
18. Komsa-Penkova R, Danailova A, Krumova S, Georgieva G, Giosheva I, Gartcheva L, et al. Altered thermal behavior of blood plasma proteome related to inflammatory cytokines in early pregnancy loss. *Int J Mol Sci [Internet].* 2022[cited 2023 Nov 10];23(15):8764. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/15/8764> doi: 10.3390/ijms23158764
19. Begum A, Mishra A, Das CR, Das S, Dutta R, Kashyap N, et al. Impact of TNF- α profile in recurrent pregnancy loss pathogenesis: a patient based study from Assam. *J Reprod Immunol [Internet].* 2021[cited 2023 Nov 10];148:103430. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165037821001601?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.jri.2021.103430
20. Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. T Helper (Th) cell profiles in pregnancy and recurrent pregnancy losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. *Front Immunol [Internet].* 2020[cited 2023 Nov 10];11:2025. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.02025/full> doi: 10.3389/fimmu.2020.02025
21. Dos Santos Fagundes I, Brendler EP, Nunes Erthal I, Eder Ribeiro RJ, Caron-Lienert RS, Machado DC, et al. Total Th1/Th2 cytokines profile from peripheral blood lymphocytes in normal pregnancy and preeclampsia syndrome. *Hypertens Pregnancy.* 2022;41(1):15-22. doi: 10.1080/10641955.2021.2008424
22. Gu H, Li L, Du M, Xu H, Gao M, Liu X, et al. Key gene and functional pathways identified in unexplained recurrent spontaneous abortion using targeted RNA sequencing and clinical analysis. *Front Immunol [Internet].* 2021[cited 2023 Nov 10];12:717832. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.717832/full> doi: 10.3389/fimmu.2021.717832
23. Kitaya K, Tanaka SE, Sakuraba Y, Ishikawa T. Multi-drug-resistant chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure: trend over the decade and pilot study for third-line oral antibiotic treatment. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(8):1839-48. doi: 10.1007/s10815-022-02528-7
24. Skrypnyk I, Maslova G, Lymanets T, Gusachenko I. L-arginine is an effective medication for prevention of endothelial dysfunction, a predictor of anthracycline cardiotoxicity in patients with acute leukemia. *Exp Oncol.* 2017;39(4):308-11. doi: 10.31768/2312-8852.2017.39(4):308-311
25. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management NICE guideline [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 2019 [updated 2023 Apr 17; cited 2023 Sep 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>

CHANGES IN CYTOKINE BALANCE IN PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC ENDOMETRITIS IN THE PAST MEDICAL HISTORY AND THEIR ROLE IN THE DEVELOPMENT OF PREECLAMPSIA

V. Likhachov, O. Taranovska

**Poltava State Medical University of Ministry of Health of Ukraine
(Poltava, Ukraine)**

Summary.

Few data regarding the levels of TNF- α , INF- γ and IL-10 in the cervical mucus of pregnant women with the past medical history of chronic endometritis have been found. The abovementioned cytokines have the impact on the course of pregnancy as well as the processes of trophoblast invasion into the spiral arteries of the uterus. Deviations in their levels at the early stages of pregnancy may be associated with the development of preeclampsia at later stages.

Purpose: to assess the levels of TNF, INF- γ and cytokine IL-10 in the cervical mucus of pregnant women with a past medical history of chronic endometritis. Additionally, the study aims to determine their role in the development of preeclampsia and evaluate the effectiveness of comprehensive preconception treatment in preventing cytokine imbalance and the occurrence of gestational complications.

Method and Materials. 135 pregnant women with the past medical history of chronic endometritis have been supervised during their pregnancy and received preconception treatment (Group I), as well as 168 women, whose pregnancy occurred in the presence of untreated chronic endometritis (Group II). The control group (CG) involved 20 healthy women. Preconception treatment included the administration of azithromycin, hormonal therapy with Femoston-Comb 2/10, and L-arginine aspartate in combination with folate prophylaxis.

During the study, the principles of patient-centered care were followed in accordance with the requirements of the Tokyo Declaration of the World Medical Association, the International Recommendations of the Helsinki Declaration on Human Rights, the Convention on Human Rights and Biomedicine of the Council of Europe, the Laws of Ukraine, the Orders of the Ministry of Health of Ukraine and the requirements of the Ethical Code of the Ukrainian physician.

The cytokine (TNF- α , INF γ , IL-10) analysis in the cervical mucus was performed at 5-, 17-18 and 32 weeks of pregnancy, using the enzyme-linked immunosorbent assay method with corresponding standard commercial reagent kits from the «Vector BEST» company. The obtained data were processed using mathematical statistical methods, calculating the mean sample values (M), variance (σ) and standard errors of the means (m). Student's t-test was used for assessment and the likelihood ratio was calculated using the «STATISTICA» software (StatSoft Inc., USA).

The paper is an excerpt from the initiative scientific research project of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 at Poltava State Medical University, entitled «Optimization of approaches to the management of pregnancy in women at high risk of obstetric and perinatal pathology» (State registration number 0122U201228, duration:10.2022-09.2027).

Results. In pregnant women with a past medical history of chronic endometritis an increase in the levels of INF- γ in cervical mucus by 2.1 times at 5-6 weeks ($p < 0.001$), by 2.4 times at 17-18 weeks ($p < 0.001$) and by 1.7 times at 32 weeks of pregnancy ($p < 0.001$) compared to corresponding levels of this cytokine in healthy pregnant women, has been detected. Similarly, TNF- α was by 4.3 times greater at 5-6 weeks of pregnancy compared to the values in the control group ($p < 0.001$), by 3.3 times greater at 17-18 weeks of pregnancy ($p < 0.001$) and by 4.4 times at 32 weeks of pregnancy ($p < 0.001$). All pregnant women with a past medical history of chronic endometritis who had levels of INF- γ in the cervical mucus greater than 66.4 pg/ml and/or levels of TNF- α greater than 90.9 pg/ml at 5-6 weeks of pregnancy subsequently manifested preeclampsia (OR 2.01; 95 % CI [1.1-7.12]; $p < 0.05$ and OR 1.8; 95 % CI [1.2-6.29]; $p < 0.05$ respectively). The level of IL-10 in their cervical mucus was by 4 times higher than the control values at 5-6 weeks of pregnancy ($p < 0.0001$); by 3.1 times higher at 17-18 weeks of pregnancy ($p < 0.0001$) and by 3 times higher at 32 weeks of pregnancy ($p < 0.0001$). This compensates for the

increase in pro-inflammatory cytokines, allowing the TNF- α /IL-10 ratio to remain at a level characteristic of healthy women throughout pregnancy. In treated women, the concentration of INF- γ is by 1.8 times lower than in untreated patients at 5-6 weeks of pregnancy ($p < 0.0001$), by 2.1 times at 17-18 weeks of pregnancy ($p < 0.0001$), and by 1.4 times at 32 weeks of pregnancy ($p < 0.0001$). Similarly, TNF- α in cervical mucus was found to be lower by 3.6 times ($p < 0.01$), 2.6 times ($p < 0.0001$), and 4 times ($p < 0.001$) respectively, in the specified terms. This helps to avoid excessive production of the anti-inflammatory cytokine IL-10.

Conclusions. In women who got pregnant with untreated chronic endometritis, an increased production of cytokines INF- γ and TNF- α at the early stages of pregnancy has been established. Comprehensive pregravidar treatment of chronic endometritis allows for the normalization of levels of anti-inflammatory cytokines INF- γ and TNF- α at the beginning of gestation, which creates conditions for preventing the development of preeclampsia. This leads to a 1.9 times reduction in the frequency of this complication (OR 2.3; 95 % CI [1.25-4.31]; $p < 0.05$), a 1.8 times decrease in the frequency of severe forms of preeclampsia (OR 4.64; 95 % CI [1.23-17.48]; $p < 0.05$) and a delay in the average onset of its manifestations by 4.9 weeks ($p < 0.0001$).

Keywords: Preeclampsia; Chronic Endometritis; INF- γ ; TNF- α ; Trophoblast Invasion into the Spiral Arteries of the Uterus.

Контактна інформація:

Ліхачов Володимир Костянтинович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1, Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4823-2X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57205560361>

Researcher ID: <https://www.researchid.com/rid/ABD-4253-2020>

Тарановська Олена Олексіївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри акушерства та гінекології № 1, Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

e-mail: elenagudyma31@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3409-7130>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57206904238>

Researcher ID: <https://www.researchid.com/rid/ABD-4306-2020>

Contact information:

Volodimir Likhachov – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4823-2X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57205560361>

Researcher ID: <https://www.researchid.com/rid/ABD-4253-2020>

Olena Taranovska – Candidate of Medical Sciences, Docent, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

e-mail: elenagudyma31@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3409-7130>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57206904238>

Researcher ID: <https://www.researchid.com/rid/ABD-4306-2020>



Надійшло до редакції 23.07.2023 р.
Підписано до друку 10.10.2023 р.