

УДК: 618.39-021.3618.14-002

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.9

ПЕРЕДУМОВИ САМОВІЛЬНОГО ВИКИДНЯ В РАННІХ ТЕРМІНАХ ВАГІТНОСТІ, ЩО НАСТАЛА НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ

**В.Ліхачов¹, О.Тарановська¹,
І.Жабченко², В.Оксюта³, В.Палапа³,
Е.Крутікова¹**

Полтавський державний медичний університет¹
(м. Полтава, Україна),
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України»²
(м. Київ, Україна),
Комунальний заклад вищої освіти «Рівненська
медична академія» Рівненської обласної ради
МОЗ України³ (м. Рівне, Україна)

Резюме

Частота хронічного ендометриту є особливо високою у жінок з самовільним викиднем, особливо звичним. Не достатньо даних про механізми викидня у жінок, вагітність яких настала на фоні цієї патології.

Мета і завдання дослідження: оцінити рівень синтезу цитокінів та ендометріальних білків у жінок з ХЕ на прекоцепційному етапі та на початкових термінах гестації; виявити патогенетичні аспекти впливу дисбалансу цих речовин на процеси переривання вагітності; оцінити можливості корекції виявлених змін на етапі прекоцепційної підготовки.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження було проведене в 2 етапи. На першому етапі було обстежено 426 жінок з ХЕ (з них 168 пацієнток (I група) на прекоцепційному етапі лікували ХЕ, решта, 258 пацієнток (II група), не отримували лікування). В контрольну групу були включені 30 здорових жінок. Визначали кількість цитокінів TNF- α , INF- γ , та IL-10 в цервікальному слизі та глікоделіна у менструальній крові методом імуноферментного аналізу. На 2 етапі дослідження продовжувалося спостереження за тими з обстежених жінок, у яких настала вагітність: 135 жінок з групи I, хто отримав прекоцепційне лікування ХЕ; 168 жінок з групи II, вагітність у яких настала на фоні нелікованого ХЕ, а також 20 здорових жінок з групи контролю, у яких вагітність настала і в подальшому протікала без ускладнень. В 5-6 тижнів вагітності визначали сироваткову концентрацію глікоделіну та рівень TNF- α , INF- γ та IL-10 в шийковому вмісті і. Дані обробляли з використанням методів математичної статистики, оцінювали критерій Ст'юдента, коефіцієнт парної кореляції (r) Пірсона, вірогідність шансів за допомогою програми «STATISTICA» «StatSoft Inc.» (США). В дослідженні дотримувалися положень Гельсинської Декларації. Протокол дослідження узгоджений Локальним етичним комітетом ПДМУ. для усіх жінок, хто брав участь у даному дослідженні.

Робота є частиною 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», (термін виконання 2022-2027 рр.; № державної реєстрації 0122U201228).

Результати та їх обговорення. На прекоцепційному етапі у пацієнток з ХЕ було виявлене достовірне зменшення рівня глікоделіну в 2,9 рази ($p < 0,05$), зростання рівнів прозапальних цитокінів (INF- γ у 2,8 рази ($p < 0,001$), TNF- α вдвічі ($p < 0,001$)), зменшення кількості IL-10 в 2 рази ($p < 0,001$) порівняно з рівнями у здорових невагітних жінок. Зменшення рівня глікоделіну в менструальній крові жінок з ХЕ обернено корелює зі зростанням вмісту прозапальних цитокінів в цервікальному слизі (як INF- γ ; $r = -0,77$; $p < 0,05$, так і TNF- α ; $r = -0,69$; $p < 0,05$). В 5-6 тижневого терміні вагітності у пацієнток, що мали нелікований догестаційно ХЕ, рівень сироваткового глікоделіну був на 14,5 % меншим ($p < 0,05$), а тих з них, які втратили вагітність на ранніх термінах – 58,6 % меншим ($p < 0,001$). Рівень цього білка в менструальній крові у жінок з ХЕ до вагітності позитивно корелював з його концентрацією у цих жінок в сироватці крові в 5-6 тижнів вагітності ($r = 0,61$; $p < 0,01$). Такий зв'язок був характерний і для рівнів INF- γ ($r = 0,68$; $p < 0,05$), і для TNF- α ($r = 0,78$; $p < 0,05$). Була також виявлена обернена кореляція між падінням рівня глікоделіну у крові вагітних з нелікованим ХЕ в анамнезі в 5-6 тижнів вагітності та зростанням TNF- α ($r = -0,63$; $p < 0,05$) і INF- γ ($r = -0,57$; $p < 0,05$) у цервікальному слизі цих вагітних в даному терміні. Після проведеного лікування ХЕ, як на прекоцепційному етапі, так і на ранніх термінах вагітності відмічалось зростання глікоделіну ($p < 0,001$), зменшення вмісту INF ($p < 0,05$) та TNF- α ($p < 0,01$) та збільшення концентрації IL-10 ($p > 0,05$). Частота самовільного викидня до 22 тижнів вагітності у жінок, що отримували прекоцепційне лікування зменшилася в 1,9 рази (ВШ 2,79; ДІ 95 % [1,45-5,38]; $p < 0,05$).

Висновки. У жінок ХЕ має місце зменшення синтезу глікоделіну і цитокіновий дисбаланс зі зростанням прозапальних цитокінів: INF- γ (в 2,8 разів; $p > 0,001$) і TNF- α (вдвічі; $p < 0,001$). Прекоцепційне зменшення синтезу глікоделіну корелятивно пов'язане зі зменшенням синтезу цього білка клітинами децидуальної оболонки після настання вагітності, а також із переважанням INF- γ і TNF- α на ранніх термінах вагітності у жінок з ХЕ в анамнезі. Це створює умови для порушення імунологічної толерантності між маткою та плодом і є однією з провідних причин виникнення самовільного викидня у жінок, що завагітніли на фоні нелікованого ХЕ. Проведення прекоцепційного лікування ХЕ запобігає формуванню цитокінового дисбалансу і підвищує синтез глікоделіну на ранніх термінах гестації, що протектує перебіг вагітності і зменшує частоту її переривання в ранніх термінах в 4,6 разів.

Ключові слова: хронічний ендометрит; самовільний викидень; глікоделін, INF- γ ; TNF- α .

Вступ

Останніми роками частота самовільного переривання вагітності невідмінно зростає і все частіше причиною цих станів є матковий фактор [1, 2]. Так, за даними досліджень, виконаних в 2021-23 роках, середньому до 43 % репродуктивних проблем пов'язані з патологічними процесами ендометрію [3,4]. При цьому частота хронічного ендометриту (ХЕ) виявляється в 2 рази вищою, ніж розповсюдженість інших форм маткової патології [5,6]. У пацієнок із втратою двох і більше вагітностей частота цієї патології сягає 33 % – 87 % [7,8].

Причиною завчасного переривання вагітності, що виникла на фоні ХЕ, можуть бути вторинні гістопатичні зміни, які виникають в ендометрії внаслідок тривалого запального процесу [9]. Найчастіше вони виражені локальним набряком строми, підвищеною щільністю стромальних клітин, деструкцією залоз, наявністю інфільтрату плазматичних клітин у стромі ендометрію [9, 10, 11]. При цьому порушується рецептивність слизової оболонки матки та її циклічна трансформація в ході менструального циклу [11]. Наслідком таких змін є зменшення синтезу специфічних ендометріальних білків, роль яких полягає у підготовці ендометрію до імплантації [12].

Одним з таких білків є глікоделін ($\alpha 2$ -мікроглобулін фертильності, АМГФ). Він синтезується епітелієм залоз ендометрію у ІІ фазі менструального циклу під стимулюючим впливом прогестерону [13]. Кількість його зростає під час «вікна імплантації» і зберігається високою до настання наступної менструації та впродовж перших днів наступного циклу [10,12]. У разі настання вагітності синтез глікоделіну триває і кількість його в децидуальній тканині в І триместрі постійно зростає [9,13]. Важливою функцією глікоделіну є транспорт з тканинного оточення гідрофобних молекул, необхідних для ембріонального розвитку [13]. Крім того, цей білок захищає ембріон від імунної відповіді материнського організму [13]. За умов дефіциту цього білка активується синтез моноцитами та макрофагами прозапальних цитокінів TNF- α та INF- γ [14, 15].

На сьогодні відомо, що успішний перебіг вагітності потребує домінування Th-2 – опосередкованої імунної реакції між тканинами матері та плоду, яка забезпечує відносну імносупресію шляхом підвищеного синтезу протизапальних цитокінів, в тому числі IL-10 [15]. Цей цитокін забезпечує підготовку ендометрію до імплантації, обмежує активність натуральних кілерів та макрофагів [16]. Якщо ж має місце превалювання Th-1 – опосередкованих імунологічних реакцій між тканинами матері та плоду, це ініціює вироблення макрофагами децидуальної оболонки прозапальних цитокінів, таких як INF- γ , фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α) та інтерлейкіни IL-1, IL-2, IL-12, IL-15, IL-18 [17,18]. На сьогодні відомо, що прозапальні цитокіни TNF- α та INF- γ мають пряму цитотоксичну дію на клітини плода [16], а також сприяють проявам ендотеліальної дисфункції [19], викликають тромбоутворення в судинах хоріального дерева, загибель плідного яйця та його відторгнення [15, 20].

Наявність цитокінового дисбалансу в слизовій оболонці матки при ХЕ має негативний вплив на перебіг

вагітності і обумовлює високу частоту її невиношування. Однак механізми цього впливу вивчені недостатньо, що диктує необхідність нових досліджень як на прекоцепційному етапі, так і на етапі гестації.

Мета і завдання дослідження: оцінити рівень синтезу цитокінів та ендометріальних білків у жінок з ХЕ на прекоцепційному етапі та на початкових термінах гестації; виявити патогенетичні аспекти впливу дисбалансу цих речовин на процеси переривання вагітності; оцінити можливості корекції виявлених змін на етапі прекоцепційної підготовки.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження було проведено в 2 етапи. На першому, прекоцепційному етапі було обстежено 426 жінок з ХЕ, які планували вагітність. Проводили оцінку балансу прозапальних цитокінів (TNF- α та INF- γ), а також протизапального інтерлейкіну IL-10 методом імуноферментного їх визначення в цервікальному слизі на 5-10 день менструального циклу. Досліджували вміст білка глікоделіна ($\alpha 2$ -мікроглобуліну фертильності) у менструальній крові методом імуноферментного аналізу.

Серед обстежених жінок 168 пацієнок (І група) на прекоцепційному етапі лікували ХЕ з використанням антибіотику азитроміцину (в перший день менструації – 1 г, надалі по 500 мг щоденно, всього 5 днів), фемостону-2/10 (3 місяці безперервно) та L-аргініну (у вигляді сиропу перорально по 6 г впродовж 2 місяців). Після проведеного лікування жінки групи І підлягали повторному обстеженню з метою оцінки ефективності проведеної терапії. Решта 258 пацієнок не отримували лікування ХЕ прегравідарно; вони склали ІІ групу. У контрольну групу були включені 30 здорових жінок без ХЕ і інших репродуктивних проблем.

На 2 етапі дослідження продовжувалося спостереження за тими з обстежених жінок, у яких настала вагітність. Таких пацієнок налічувалося 323 особи: 135 жінок з групи І, (тобто тих, хто отримав спеціально розроблене прекоцепційне лікування ХЕ); 168 жінок з групи ІІ (вагітність у яких настала на фоні нелікуваного ХЕ), а також 20 здорових жінок з групи контролю, у яких вагітність настала і в подальшому протікала без ускладнень. На початку вагітності (в 5-6 тижнів) цим жінкам проводилося повторне визначення рівня цитокінів TNF- α , INF- γ та IL-10 в шийковому вмісті, а також визначалася сироваткова концентрація глікоделіну.

Отримані дані обробляли з використанням методів математичної статистики, розраховуючи середні вибіркові значення (M), дисперсію (σ) та помилки середніх значень (m); оцінювали критерій Ст'юдента, визначали коефіцієнт парної кореляції (r) Пірсона, обчислювали вірогідність шансів. В роботі користувалися програмою «STATISTICA» «StatSoft Inc.» (США). Усі дослідження проводилися з дотриманням положень Гельсинської Декларації. Протокол дослідження узгоджений Локальним етичним комітетом ПДМУ для усіх жінок, хто брав участь у даному дослідженні.

Робота є частиною 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», (термін виконання 2022-2027 рр.; № державної реєстрації 0122U201228).

Результати та їх обговорення

На прекоцепційному етапі у пацієнок з ХЕ було виявлене достовірне зменшення рівня глікоделіну по відношенню до показників в ГК. Так, у жінок з ХЕ цей показник становив $13,7 \pm 3,6$ мкг/мл, що в 2,9 рази менше контрольних значень ($39,8 \pm 8,3$ мкг/мл; $p < 0,05$). Також у цих пацієнок відмічалось зростання рівнів прозапальних цитокінів. Так, концентрація $INF-\gamma$ у жінок з ХЕ сягала $8,3 \pm 1,2$ пг/мл. Це перевищує контрольні значення ($2,93 \pm 1,2$ пг/мл) у 2,8 рази ($p < 0,001$). Рівень $TNF-\alpha$ теж є вдвічі більшим в такому порівнянні: $3,4 \pm 0,23$ пг/мл у жінок з ХЕ при значеннях у контрольній групі $1,61 \pm 0,13$ пг/мл ($p < 0,001$).

Натомість кількість $IL-10$ у жінок з ХЕ був в 2 рази меншим і становив $4,2 \pm 0,6$ пг/мл проти $8,83 \pm 0,14$ пг/мл у здорових невагітних жінок ($p < 0,001$). При проведенні кореляційного аналізу з'ясовано, що зменшення рівня глікоделіну в менструальній крові у обстежених жінок обернено корелює зі зростанням вмісту прозапальних цитокінів в цервікальному слизі (як $INF-\gamma$; $r = -0,77$; $p < 0,05$, так і $TNF-\alpha$; $r = -0,69$; $p < 0,05$). Це спонукало нас до думки, що за умов ХЕ морфофункціональні зміни в слизовій оболонці матки, які проявляються зменшенням інтенсивності синтезу її залозами білків, необхідних для підготовки до імплантації, пов'язані з формуванням цитокінового дисбалансу і потенціюють превалювання прозапальних цитокінів. Очевидно, що настання вагітності в таких умовах має високий ризик розвитку гестаційних ускладнень, насамперед, невиношування вагітності.

Дійсно, з 168 жінок, що завагітніли на фоні нелікованого ХЕ, самовільне переривання вагітності в терміні до 22 тижнів мала 41 жінка (24,4 %). Найчастіше це траплялося в ранніх (до 8 тижнів) термінах вагітності: саме в цей час сталося 56 % усіх випадків викиднів (у 23 жінок).

Для виявлення механізмів впливу виявлених прекоцепційних змін на зростання частоти невиношування, ми продовжили обстеження жінок після настання вагітності (2 етап дослідження). Було з'ясовано, що в 5-6 тижневому терміні вагітності у пацієнок, що мали нелікований догестаційно ХЕ, рівень сироваткового глікоделіну становив $131,6 \pm 6,6$ нг/мл, що на 14,5 % є меншим, ніж відповідний рівень в ГК ($154,1 \pm 7,12$ нг/мл; $p < 0,05$). Був також обрахований рівень сироваткового глікоделіну у нелікованих жінок, які на ранніх термінах (до 8 тижнів) втратили вагітність. В 5-6 тижнів вагітності вміст глікоделіну у них був на 58,6 % меншим контрольного рівня, що є критично низьким для цього гестаційного терміну ($90,3 \pm 6,91$ нг/мл; $p < 0,001$). При цьому було знайдено достовірну позитивну кореляцію між рівнем цього білка в менструальній крові у жінок з ХЕ до вагітності та його концентрацією у цих жінок в сироватці крові в 5-6 тижнів вагітності ($r = 0,61$; $p < 0,01$). Це спонукало

нас до висновку, що нелікований ХЕ у разі настання вагітності є причиною зменшення синтезу глікоделіну клітинами децидуальної оболонки і саме це обумовлює високу частоту самовільних викиднів у таких пацієнок.

Зміни секреторної функції децидуа супроводжувалися зрушеннями у цитокіновому профілі нелікованих вагітних з ХЕ в анамнезі. Так, кількість $INF-\gamma$ в цервікальному слизі у них на початку вагітності перевищував в 2,12 рази контрольний для цих термінів рівень ($62,79 \pm 9,0$ пг/мл на противагу $29,12 \pm 4,1$ пг/мл у здорових вагітних в цьому терміні ($p < 0,001$). Рівень $TNF-\alpha$ перевищував показники в ГК у 4,3 рази ($88,12 \pm 8,49$ пг/мл проти $20,41 \pm 3,0$ пг/мл; $p < 0,001$). Значення $TNF-\alpha$ в 5-6-тижневому терміні гестації у жінок з ХЕ в анамнезі позитивно корелювали зі значеннями цього показника на етапі підготовки до вагітності ($r = 0,78$; $p < 0,05$). Такий зв'язок був характерний і для рівнів $INF-\gamma$ ($r = 0,68$; $p < 0,05$). Окрім цього, була виявлена обернена кореляція між падінням рівня глікоделіну у крові вагітних з нелікованим ХЕ в анамнезі в 5-6 тижнів вагітності та зростанням $TNF-\alpha$ ($r = -0,63$; $p < 0,05$) і $INF-\gamma$ ($r = -0,57$; $p < 0,05$) у цервікальному слизі цих вагітних в даному терміні.

Зростання рівня прозапальних цитокінів на початкових термінах вагітності, що настала на фоні ХЕ, супроводжувалося збільшенням протизапального цитокіну $IL-10$. Проте, це було характерне лише у тих пацієнок, вагітність яких в подальшому прогресувала. У них значення даного цитокіну становили $102,1 \pm 2,2$ пг/мл, що в 4 рази є вищим, ніж у здорових жінок в цьому терміні ($25,6 \pm 2,9$ пг/мл; $p < 0,0001$). Ті ж 23 пацієнтки, які втратили вагітність в першому триместрі, мали двократне зменшення цього показника на початку гестації ($13,0 \pm 3,4$ пг/мл) ($p < 0,001$ в порівнянні з контрольним рівнем), при тому, що концентрація $TNF-\alpha$ ($89,6 \pm 2,5$ пг/мл) та $INF-\gamma$ ($64,1 \pm 4,8$ пг/мл) у цих жінок суттєво не відрізнялася від такої, що була притаманна пацієнтам II групи в цілому. Саме дисбаланс з превалюванням прозапальних цитокінів, на нашу думку, і був причиною високої частоти переривання вагітності у жінок, що завагітніли на фоні нелікованого прекоцепційно ХЕ. Адже властивістю цих цитокінів є ініціювання $Th1$ -залежних імунологічних реакцій, що провокують загибель плідного яйця і його вигнання з порожнини матки [14,15,16,18].

Очевидно, що за таких умов є необхідність проведення адекватної прегравідарної підготовки, яка б мала нівелювати несприятливий вплив цієї патології на готовність ендометрія до імплантації та на подальшу функціональну здатність децидуальної оболонки. З урахуванням виявлених змін нами був розроблений комплекс, що включав антибактеріальні засоби широкого спектру дії, гормональні засоби для відновлення рецепторності та синтетичної функції ендометрію та L-аргінін з метою покращення ендометріального кровотоку. Після проведеного прекоцепційного лікування ХЕ у жінок, що його отримували (I група) нами було відмічене зростання глікоделіну в менструальній крові до $34,6 \pm 6,9$ мкг/мл. Це в 2,5 рази вище вихідних значень до початку лікування ($13,7 \pm 3,6$ мкг/мл;

$p < 0,001$). Зменшився вміст прозапальних цитокінів у цервікальному слизу: $INF-\gamma$ у жінок після лікування становив $3,2 \pm 1,6$ пг/мл, що в 2,6 разів менше порівняно з вихідним рівнем до початку терапії ($8,4 \pm 1,4$ пг/мл; $p < 0,05$). Кількість $TNF-\alpha$ також зменшилася вдвічі (з $3,6 \pm 0,5$ пг/мл до лікування до $1,8 \pm 0,3$ пг/мл після його завершення; $p < 0,01$). Натомість, концентрація $IL-10$, навпаки, зросла в процесі лікування на 72 % (з $4,4 \pm 0,8$ пг/мл до $7,6 \pm 1,2$ пг/мл відповідно; $p < 0,05$), що достовірно не відрізняється від контрольного рівня ($8,83 \pm 1,42$ пг/мл; $p > 0,05$).

Після настання вагітності у лікованих прекоцепційно жінок сироватковий рівень глікоделіну ($152,5 \pm 7,3$ нг/мл) на 5-6 тижні гестації виявився на 15,9 % вищим за такий в групі нелікованих до вагітності пацієнток ($p < 0,05$). Кількість $INF-\gamma$ у цервікальному слизу у цих пацієнток ($33,4 \pm 4,8$ пг/мл) виявилась меншою, ніж у нелікованих жінок в 1,8 рази ($p < 0,0001$), а кількість $TNF-\alpha$ ($24,3 \pm 6,3$ пг/мл) – в 3,6 рази ($p < 0,01$). Натомість вміст прозапального цитокіну $IL-10$ ($28,3 \pm 2,7$ пг/мл) не зростав, як у вагітних з нелікованим ХЕ в анамнезі, а залишався в межах, притаманних такому у здорових жінок ($25,6 \pm 2,9$ пг/мл $p > 0,2$). При цьому він виявився меншим за рівень у групі нелікованих до настання вагітності жінок у 3,61 разів ($p > 0,0001$).

В результаті таких змін у жінок, що отримували прекоцепційне лікування, в 1,9 рази зменшилася частота самовільного викидня до 22 тижнів вагітності (ВШ 2,79; ДІ 95 % [1,45-5,38]; $p < 0,05$), а частота пе-

ривання вагітності в ранніх термінах (до 8 тижнів) зменшилася в 4,6 разів (13,7 % цієї патології у когорті нелікованих до настання вагітності жінок проти 2,96 % серед тих, хто отримав прекоцепційне лікування (ВШ – 5,21; ДІ – 95 % [1,75-15,42] $p > 0,05$).

Висновки

1. У невагітних жінок з нелікованим ХЕ в 2,4 рази зменшується синтез глікоделіну, що супроводжується цитокіновим дисбалансом зі зростанням вироблення прозапальних цитокінів: $INF-\gamma$ (в 2,8 разів; $p > 0,001$) і $TNF-\alpha$ (вдвічі; $p < 0,001$).

2. Прекоцепційне зменшення синтезу залозами ендометрію специфічного білка глікоделіну корелятивно пов'язане зі зменшенням синтезу цього білка клітинами децидуальної оболонки після настання вагітності, а також із зростанням вироблення ними $INF-\gamma$ і $TNF-\alpha$, що має місце на ранніх термінах вагітності у жінок з ХЕ в анамнезі. Це створює умови для порушення імунологічної толерантності між маткою та плодом і є однією з провідних причин виникнення самовільного викидня у жінок, що завагітніли на фоні нелікованого ХЕ.

3. Проведення запропонованого нами лікування ХЕ на етапі прекоцепційної підготовки запобігає формуванню цитокінового дисбалансу і підвищує синтез глікоделіну на ранніх термінах гестації, що протектує перебіг вагітності і зменшує частоту її переривання в ранніх термінах в 4,6 разів.

Література:

1. Cao C, Bai S, Zhang J, Sun X, Meng A, Chen H. Understanding recurrent pregnancy loss: recent advances on its etiology, clinical diagnosis, and management. *Med Rev.* 2022;2(6):570-89. doi: 10.1515/mr-2022-0030
2. 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
3. La X, Wang W, Zhang M, Liang L. Definition and multiple factors of recurrent spontaneous abortion. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1300:231-57. doi: 10.1007/978-981-33-4187-6_11
4. 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 2024 Mar 17];11:1200330. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2023.1200330/full> doi: 10.3389/fcell.2023.1200330
5. Deng T, Liao X, Zhu S. Recent advances in treatment of recurrent spontaneous abortion. *Obstet Gynecol Surv.* 2022;77(6):355-66. doi: 10.1097/OGX.0000000000001033
6. Kuroda K, Horikawa T, Moriyama A, Nakao K, Juen H, Takamizawa S, et al. Impact of chronic endometritis on endometrial receptivity analysis results and pregnancy outcomes. *Immun Inflamm Dis.* 2020;8(4):650-8. doi: 10.1002/iid3.354
7. Gu J, Sun Q, Qi Y, Hu F, Cao Y. The effect of chronic endometritis and treatment on patients with unexplained infertility. *BMC Womens Health.* 2023;23(1):345. doi: 10.1186/s12905-023-02499-6
8. 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 2024 Mar 17];84(3): e13255. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aji.13255> doi: 10.1111/aji.13255
9. Hirata K, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hanada T, et al. Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcomes. *BMC Womens Health.* 2021;21(1):94. doi: 10.1186/s12905-021-01239-y
10. Pérez-Cejuela BA, Vitale SG, Pérez-Medina T, Rios-Vallejo M, Della Corte L, Vicente AR, et al. Hysteroscopic versus histopathological agreement in the diagnosis of chronic endometritis: results from a retrospective observational study. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;308(6):1817-22. doi: 10.1007/s00404-023-07163-w
11. Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *Int J Fertil Steril.* 2020;13(4):250-6. doi: 10.22074/ijfs.2020.5779
12. Löb S, Vattai A, Kuhn C, Schmoedel E, Mahner S, Achim W, et al. Pregnancy Zone Protein (PZP) is significantly upregulated in the deciduas of recurrent and spontaneous miscarriage and negatively correlated to Glycodelin A (GdA). *J Reprod Immunol* [Internet]. 2021[cited 2024 Mar 17];143:103267. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165037820301881?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.jri.2020.103267
13. Taranovska OO, Likhachov VK, Dobrovolska LM, Makarov OG, Shymanska YV. The role of secreting function of deciduas 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.
14. Lee CL, Chiu PC, Lam KK, Siu SO, Chu IK, Koistinen R, et al. Differential actions of glycodenin-A on Th-1 and Th-2 cell: a paraclonal mechanism that could produce the Th-2 dominant environment during pregnancy. *Hum Reprod.* 2011;26(3):517-26. doi: 10.1093/humrep/deq381

15. Li D, Zheng L, Zhao D, Xu Y, Wang Y. The role of immune cells in recurrent spontaneous abortion. *Reprod Sci*. 2021;28(12):3303-15. doi: 10.1007/s43032-021-00599-y
16. 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 2024 Apr 16];23(15):8764. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/15/8764> doi: 10.3390/ijms23158764
17. Likhachov V, Taranovska O. Changes in cytokine balance in pregnant women with chronic endometritis in the past medical history and their role in the development of preeclampsia. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*. 2023;13(4):111-6. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.16
18. 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 2024 Apr 16];11:32025. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.02025/full> doi: 10.3389/fimmu.2020.02025
19. Chekalina NI, Kazakov YM, Mamontova TV, Vesnina LE, Kaidashev IP. Resveratrol more effectively than quercetin reduces endothelium degeneration and level of necrosis factors α in patients with coronary artery disease. *Wiad Lek*. 2016;69(3pt2):475-9.
20. 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 2024 Apr 1];148:103430. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165037821001601?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.jri.2021.103430

PREREQUISITES FOR EARLY PREGNANCY LOSS IN WOMEN WITH CHRONIC ENDOMETRITIS

V.Likhachov¹, O.Taranovska¹, I.Zhabchenko², V.Oksiuta³, V.Palapa³, E.Krutikova¹

Poltava State Medical University¹

(Poltava, Ukraine),

SE «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O. M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine»²

(Kyiv, Ukraine)

³Communal Institution of Higher Education «Rivne Medical Academy « of the Rivne Regional Council Ministry of Health of Ukraine (Rivne, Ukraine)

Summary.

The incidence of chronic endometritis is particularly high in women with spontaneous abortions, especially habitual ones. There are insufficient data on the mechanisms of miscarriage in women whose pregnancy occurred along with this pathology.

Aim: to assess the level of synthesis of cytokines and endometrial proteins in women with CE in the preconceptional stage and in the early stages of pregnancy; to identify pathogenetic aspects of the impact of imbalance of these substances on the processes of pregnancy loss; to assess the possibility of correcting the identified changes in the preconceptional stage.

Materials and methods. The study was conducted in 2 phases. In the first phase, 426 women with CE were studied (168 patients (group I) were treated for CE in the preconception period, and the rest, 258 patients (group II), did not receive treatment). The control group consisted of 30 healthy women. The levels of cytokines TNF- α , INF- γ , and IL-10 in cervical mucus and glycodeilin in menstrual blood were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. In the second phase of the study, women who became pregnant were followed: 135 women from group I who received preconceptional treatment for CE; 168 women from group II who became pregnant along with untreated CE; and 20 healthy women from the control group who became pregnant and subsequently had no complications. At 5-6 weeks of gestation, serum glycodeilin concentration and cervical content levels of TNF- α , INF- γ and IL-10 were determined. The data were processed using mathematical statistical methods, Student's t-test, Pearson's correlation coefficient (r) and odds ratio were evaluated using the STATISTICA program of StatSoft Inc. (USA). The study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the local ethics committee of PSMU for all women enrolled in this study.

The article is extracted from the initiative scientific research project of the Obstetrics and Gynecology Department No 2 of the Poltava State Medical University «Optimization of approaches to pregnancy management in women at high risk of obstetric and perinatal pathology» (term: 2022-2027; state registration number 0122U201228).

Results and Discussion. At the preconceptional stage, patients with CE showed a significant decrease in glycodeilin levels by 2.9 times ($p < 0.05$), an increase in proinflammatory cytokines (INF- γ by 2.8 times ($p < 0.001$), TNF- α by half ($p < 0.001$)), and a decrease in IL-10 by 2 times ($p < 0.001$) compared to the levels in healthy non-pregnant women. A decrease in the level of glycodeilin in menstrual blood of women with CE is inversely correlated with an increase in the level of proinflammatory cytokines in cervical mucus (both INF- γ ; $r = -0.77$; $p < 0.05$, and TNF- α ; $r = -0.69$; $p < 0.05$). At 5-6 weeks of gestation, the level of serum glycodeilin was 14.5 % lower ($p < 0.05$) in patients with pregestational untreated CE and 58.6 % lower ($p < 0.001$) in women with early pregnancy loss. The level of this protein in menstrual blood of women with CE before pregnancy was positively correlated with its concentration in serum at 5-6 weeks of pregnancy ($r = 0.61$; $p < 0.01$). Such a relationship was also characteristic for INF- γ ($r = 0.68$; $p < 0.05$) and TNF- α ($r = 0.78$; $p < 0.05$). An inverse correlation was also found between a decrease in glycodeilin levels in the blood of pregnant women with a history of untreated CE at 5-6 weeks of pregnancy and an increase in TNF- α ($r = -0.63$; $p < 0.05$) and INF- γ ($r = -0.57$; $p < 0.05$) in the cervical mucus of these pregnant women at this stage of pregnancy. After treatment for CE, both in the preconceptional stage and in early pregnancy, an increase in glycodeilin ($p < 0.001$), a decrease in INF- γ ($p < 0.05$) and TNF- α ($p < 0.01$), and an increase in IL-10 concentration ($p > 0.05$) were observed. The incidence of spontaneous abortion before 22 weeks' gestation decreased 1.9-fold in women who received preconception treatment (OR 2.79; CI 95 % [1.45-5.38]; $p < 0.05$).

Conclusions. In women with CE, there is a decrease in glycodeilin synthesis and cytokine imbalance with an increase in proinflammatory cytokines: INF- γ (2.8-fold; $p > 0.001$) and TNF- α (twofold; $p < 0.001$). The preconceptional decrease in glycodeilin synthesis correlates with a decrease in synthesis of this protein by decidual cells after pregnancy, as well as with the prevalence of INF- γ and TNF- α in early pregnancy in women with a history of CE. This sets the stage for impaired immune tolerance between the uterus and the fetus and is one of the leading causes of spontaneous abortion in women who become pregnant with untreated CE. Preconceptional treatment of CE prevents the formation of cytokine imbalance and increases glycodeilin synthesis in the early stages of pregnancy, which protects the course of pregnancy and reduces the incidence of early preterm labor by 4.6 times.

Key words: Chronic Endometritis; Spontaneous Abortion; Glycodeilin; INF- γ ; TNF- α .

Контактна інформація:

Ліхачов Володимир Костянтинович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1 Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна)

e-mail: v.likhachov@pdmu.edu.ua

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 – к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри акушерства та гінекології № 1 Полтавського державного медичного університету (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>

Жабченко Ірина Анатоліївна – д.мед.н., професор, завідувачка науковим відділенням ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5622-5813>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57208341683>

Оксюта Валерій Миколайович – к.мед.н., доцент кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики Комунального закладу вищої освіти «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради (м. Рівне, Україна)

e-mail: voxuta@rma.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7831-6860>

Палапа Василь Васильович – к.мед.н., завідувач кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики Комунального закладу вищої освіти «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради (м. Рівне, Україна)

e-mail: palapa.v.v@rma.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3076-9817>

Крутікова Елла Іванівна – к.мед.н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 1 Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна)

e-mail: e.krutikova@pdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9403-3000>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=6505957783>

Researcher ID: <http://surl.li/syhfd KIB-9721-2024>

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>

Iryna Zhabchenko – doctor of medicine, professor, head of the scientific department of the State University «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5622-5813>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57208341683>

Valeriy Oksyuta – Doctor of Medicine, Associate Professor of the Department of Medical and Preventive Disciplines and Laboratory Diagnostics of the Communal Institution of Higher Education «Rivne Medical Academy» of the Rivne Regional Council (Rivne, Ukraine)

e-mail: voxuta@rma.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7831-6860>

Vasyl Palapa – Doctor of Medicine, Head of the Department of Medical and Preventive Disciplines and Laboratory Diagnostics of the Communal Institution of Higher Education «Rivne Medical Academy» of the Rivne Regional Council (Rivne, Ukraine)

e-mail: palapa.v.v@rma.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3076-9817>

Ella Krutikova – Doctor of Medicine, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

e-mail: e.krutikova@pdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9403-3000>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=6505957783>

Researcher ID: <http://surl.li/syhfd KIB-9721-2024>



Надійшло до редакції 11.02.2024 р.
Підписано до друку 10.04.2024 р.