

УДК 618.14-002-055.2-085

В.К. Ліхачов, О.О. Тарановська

Зміни рівнів про- і протизапальних цитокінів у жінок із хронічним ендометритом та можливість медикаментозної корекції цих рівнів на прекоцепційному етапі

Полтавський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 71-76; doi: 10.15574/PP.2023.96.71

For citation: Likhachov VK, Taranovska OO. (2023). Changes in levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in women with chronic endometritis and the possibility of medically correcting these levels at the preconception stage. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 71-76; doi: 10.15574/PP.2023.96.71.

Частота хронічного ендометриу більше ніж удвічі перевищує поширеність інших клінічних форм внутрішньоматкової патології, яка призводить до непліддя, невдалих спроб екстракорпорального запліднення та самовільного переривання вагітності. Існує дефіцит даних щодо зміни вироблення про- і протизапальних цитокінів при хронічному ендометриті та їхньої ролі в розвитку невиношування вагітності, що наступила на тлі цієї патології.

Мета — вивчити рівні прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α) та інтерферону гамма (INF- γ), а також протизапального цитокіна інтерлейкіна 10 (IL-10) у цервікальному слизі жінок із хронічним ендометритом; оцінити вплив розробленого комплексного прекоцепційного лікування в усуненні цитокінових розладів у цих жінок.

Матеріали та методи. Кількість прозапальних цитокінів TNF- α і INF- γ та протизапального цитокіна IL-10 визначали методом імуноферментного аналізу в цервікальному слизі 426 жінок із хронічним ендометритом, які планували вагітність. З них 168 пацієнток (I група) прекоцепційно отримували комплексне лікування, яке включало антибактеріальні засоби широкого спектра дії (азитроміцин), гормональну естроген-гестагенну терапію (фемостон 2/10) та L-аргінін. Інші 258 жінок (II група) не отримували лікування хронічного ендометриу на етапі підготовки до вагітності. Контрольну групу становили 30 здорових пацієнток. Обрахунок отриманих даних проводили за допомогою методів математичної статистики.

Результати. У цервікальному слизі жінок із хронічним ендометритом відмічалось збільшення рівня прозапальних цитокінів INF- γ у 2,8 рази ($p < 0,001$) і TNF- α у 2 рази ($p < 0,001$), а також зменшення концентрації протизапального цитокіна IL-10 у 2 рази ($p < 0,001$). Зміщення цитокінового балансу в бік прозапальних цитокінів поєднувалось з високою частотою невиношування вагітності в таких жінок. Після проведеного лікування хронічного ендометриу в жінок рівень INF- γ був у 2,6 рази нижчим ($p < 0,05$), рівень TNF- α в 2 рази нижчим ($p < 0,01$), а IL-10 в 1,7 рази вищим ($p < 0,05$) порівняно з нелікованими пацієнтками.

Висновок. У жінок із хронічним ендометритом спостерігається цитокіновий дисбаланс, що проявляється надмірним зростанням кількості прозапальних цитокінів і зменшенням протизапальних цитокінів. Жінки з хронічним ендометритом, які планують вагітність, потребують комплексного прекоцепційного лікування, що передбачає призначення азитроміцину, фемостону 2/10, L-аргініну на тлі традиційної для прегравідарної підготовки фолатопрофілактики. Таке лікування, сприяючи поліпшенню умов для імплантації, дає змогу на 15% збільшити частоту настання вагітності та в 1,9 рази зменшити частоту спонтанного її переривання.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: жінки, хронічний ендометрит, INF- γ , TNF- α , IL-10, прекоцепційне лікування.

Changes in levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in women with chronic endometritis and the possibility of medically correcting these levels at the preconception stage

V.K. Likhachov, O.O. Taranovska

Poltava State Medical University, Ukraine

The incidence of chronic endometritis is more than twice higher the prevalence of other clinical forms of intrauterine pathology, leading to infertility, unsuccessful attempts of in vitro fertilization and spontaneous abortion. There is a lack of data on the alteration of pro- and anti-inflammatory cytokine production in chronic endometritis and their role in the subsequent development of miscarriage.

Purpose — to investigate the levels of pro-inflammatory cytokines tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interferon gamma (INF- γ), as well as the anti-inflammatory cytokine interleukin 10 (IL-10) in cervical mucus of women with chronic endometritis and to assess the impact of the developed comprehensive preconception treatment on normalizing cytokine disorders in these women.

Materials and methods. The levels of pro-inflammatory cytokines TNF- α and INF- γ , as well as the anti-inflammatory cytokine IL-10, were determined using the enzyme-linked immunosorbent assay method in the cervical mucus of 426 women with chronic endometritis who were planning pregnancy. Among them, 168 patients (the Group I) received preconception comprehensive treatment, which included broad-spectrum antibacterial agents (azithromycin), hormonal estrogen-progestin therapy (Femoston 2/10) and L-arginine. The remaining 258 women (the Group II) did not receive treatment for chronic endometritis at the preconception stage. The control group consisted of 30 healthy individuals. Data analysis was performed using mathematical statistical methods, calculating the mean sample values (M), variance (σ) and standard errors of the mean (m). The Student's t-test was applied, and probabilities were determined using the statistical program «STATISTICA» (StatSoft Inc., USA).

Results. In the cervical mucus of women with chronic endometritis, an increase in the levels of pro-inflammatory cytokines INF- γ by 2.8 times ($p < 0.001$) and TNF- α by 2 times ($p < 0.001$) was detected, along with a 2-fold decrease in the concentration of the anti-inflammatory cytokine IL-10 ($p < 0.001$). The shift in the cytokine balance towards pro-inflammatory cytokines is associated with a high frequency of miscarriage in these women. After the treatment of chronic endometritis, women had a 2.6 times lower level of INF- γ ($p < 0.05$), a 2 times lower level of TNF- α ($p < 0.01$), and a 1.7 times higher level of IL-10 ($p < 0.05$) compared to untreated patients.

Conclusions. Women with chronic endometritis experience a cytokine imbalance, characterized by an excessive increase in pro-inflammatory cytokines and a decrease in anti-inflammatory cytokines. Women with chronic endometritis who are planning pregnancy require comprehensive preconception treatment, which includes the administration of azithromycin, femoston 2/10 and L-arginine in addition to traditional preconception folate prophylaxis. This treatment, by promoting improved conditions for implantation, leads to a 15% increase in the pregnancy rate and a 1.9-fold reduction in the frequency of spontaneous abortion.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: women, chronic endometritis, INF- γ , TNF- α , IL-10, preconception treatment.

Вступ

Протягом останніх років все більше уваги практичних лікарів і науковців присвячено вивченню внутрішньоматкової патології в молодих жінок із нереалізованим репродуктивним потенціалом [3,17,18]. За даними різних досліджень, від 24% до 62% порушень репродуктивного здоров'я пов'язані з патологічними станами матки [17,18]. У структурі патологічних станів матки переважає хронічний ендометрит (ХЕ), частота якого більше ніж удвічі перевищує поширеність інших клінічних форм внутрішньоматкової патології [9,15,19].

Хронічний ендометрит відмічається в понад 40% пацієнток із непліддям [6,7]. У пацієнток із невдалими спробами екстракорпорального запліднення в анамнезі ця патологія є ключовим фактором невдалих повторних імплантацій ембріонів і самовільних переривань вагітності та відмічається у 30–60% випадків [4,5]. Вона також верифікується в близько 72% гістологічних зразків біоптатів слизової оболонки матки в жінок із перенесеними в анамнезі інфекціями, що передаються статевим шляхом, та у 12–68% жінок із трубно-перитонеальними формами непліддя [6,17]. Також висока частота цього захворювання (від 33% до 87%) спостерігається в пацієнток зі звичним невиношуванням вагітності [8–10].

Поряд із тим, ХЕ є частою причиною розвитку інших гінекологічних проблем. Ця патологія призводить до порушення менструального циклу, аномальних маткових кровотеч, болювого синдрому, хронічних запальних процесів органів малого таза [9,17].

Хронічний ендометрит є наслідком тривало персистуючого, часто безсимптомного пошкодження ендометрія інфекційним фактором, виникають численні морфологічні і функціональні зміни, що призводять до зниження рецептивності ендометрія, порушення його циклічних змін [4,20]. Одним із проявів ХЕ є порушення секреторної функції залоз слизової оболонки матки [20]. Деструктовані внаслідок тривалої персистенції мікробів залози слизової оболонки матки зменшують синтез специфічних ендометріальних білків (особливо α_2 -мікроглобуліну фертильності), основа роль яких полягає в підготовці ендометрія до настання вагітності [16,20]. Саме це є причиною репродуктивних втрат і невдалих наслідків вагітності в жінок, у яких гестаційний процес настає на тлі ХЕ [16].

У ході досліджень нами виявлено суттєве пригнічення синтезу α_2 -мікроглобуліну фертильності в жінок із ХЕ [21]. За настання вагітності цей білок відіграє одну з провідних ролей у процесах інвазії трофобласту, і механізм його дії пов'язаний з активацією ряду прозапальних і протизапальних цитокінів, серед яких важливими є фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α), інтерферон гамма (INF- γ), а також інтерлейкін 10 (IL-10) [1,16,23].

Враховуючи, що плодово-плацентарна тканина є напівалотрансплантатом, імунологічне її розпізнавання в ході вагітності разом із подальшою відповіддю імунної системи матері є необхідною умовою для успішного перебігу гестаційного процесу [2,11]. Це розпізнавання супроводжується зміною профілю секреції цитокінів активованими лімфоцитами, що призводить до збільшення продукування незапальних, нецитотоксичних інтерлейкінів (наприклад, IL-10) і зниження утворення запальних, цитотоксичних цитокінів (наприклад, INF- γ і TNF- α) [1,2]. У разі неадекватності цих змін превалювання прозапальних цитокінів може призводити до абортного ефекту, опосередкованого цитотоксичною дією цих цитокінів на тканини ембріона [11,14].

Існують дані, що підвищений синтез прозапальних цитокінів (TNF- α , INF- γ) порушує ріст трофобласта і обмежує його інвазивні властивості, а зменшення протизапального цитокіна IL-10 асоціюється з високим ризиком розвитку ускладнень, пов'язаних із невиношуванням вагітності [12,13]. Зважаючи на біологічне значення зазначених цитокінів у невиношуванні вагітності та беручи до уваги високу частоту цієї патології в жінок із ХЕ, нами вирішено дослідити зміни концентрації цих речовин у цервікальному слизі жінок із ХЕ, а також з'ясувати, чи є ефективним лікування ХЕ, проведене на прекоцепційному етапі, в усуненні виявлених девіацій цитокінового статусу в жінок із ХЕ, які планують вагітність.

Мета дослідження — вивчити рівні прозапальних цитокінів TNF- α і INF- γ , а також протизапального цитокіна IL-10 у цервікальному слизі жінок із ХЕ; оцінити вплив розробленого нами комплексного прекоцепційного лікування в усуненні цитокінових розладів у цих жінок.

Матеріали та методи дослідження

Вивчено рівні прозапальних цитокінів TNF- α і INF- γ , а також протизапального ци-

Таблиця

Зміна балансу про- і протизапальних цитокінів у цервікальному слизі жінок із хронічним ендометритом

Показник (пг/мл)	Контрольна група (n=30)	I група (n=168)	II група (n=258)
INF- γ	2,9 \pm 0,7	3,2 \pm 1,6 p>0,05*	8,3 \pm 1,2 p<0,001* p<0,05**
TNF- α	1,6 \pm 0,12	1,8 \pm 0,3 p>0,05*	3,4 \pm 0,23 p<0,01* p<0,01**
IL-10	8,83 \pm 1,4	7,6 \pm 1,2 p>0,05*	4,2 \pm 0,64 p<0,001* p<0,05**

Примітки: * — показник вірогідності розбіжностей порівняно з жінками КГ; ** — показник вірогідності розбіжностей порівняно з жінками I групи.

токіна IL-10 у цервікальному слизі 426 жінок із ХЕ, які планували вагітність. Серед них 168 пацієнток прекоцепційно отримували лікування ХЕ (I група), що передбачало застосування антибактеріальних засобів широкого спектра дії (азитроміцин по 1 г у першу добу менструального циклу з подальшим застосуванням по 500 мг упродовж чотирьох наступних діб), гормональної естроген-гестагенної терапії фемостоном 2/10 у безперервному режимі впродовж трьох місяців та L-аргініну перорально по 6 г у вигляді сиропу впродовж двох місяців. Інші 258 жінок на етапі підготовки до вагітності не отримували лікування ХЕ (II група). 30 здорових пацієнток, які до настання вагітності не мали ХЕ, становили контрольну групу (КГ).

Дослідження цитокінів (TNF- α , INF γ , IL-10) проведено методом імуноферментного аналізу в цервікальному слизі, забір якого здійснено на 5-10-ту добу менструального циклу.

Отримані дані опрацьовано за допомогою методів математичної статистики з розрахунком середніх вибірових значень (M), дисперсії (σ) і помилок середніх значень (m), оцінкою критерію Стьюдента та визначенням вірогідності шансів (ВШ) та довірчого інтервалу (ДІ) із використанням статистичної програми «STATISTICA» (StatSoft Inc., США).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Результати дослідження та їх обговорення

Виявлено, що в цервікальному слизі здорових жінок концентрація прозапальних цитокінів INF- γ становила 2,9 \pm 0,7 пг/мл, TNF- α —

1,6 \pm 0,12 пг/мл, а протизапального цитокіна IL-10 — 8,83 \pm 0,14 пг/мл (табл.).

Натомість у жінок із ХЕ вміст INF- γ в цервікальному слизі виявився вищим за показник у здорових жінок (КГ) у 2,8 раза — 8,3 \pm 1,2 пг/мл проти 2,9 \pm 0,7 пг/мл, відповідно (p<0,001). Так само високою була кількість прозапального цитокіна TNF- α у цервікальному слизі жінок із ХЕ, яка вдвічі перевищувала показник у жінок КГ, — 3,4 \pm 0,23 пг/мл проти 1,6 \pm 0,12 пг/мл, відповідно (p<0,001). При цьому рівень протизапального цитокіна IL-10 у цервікальному слизі жінок із ХЕ відмічався у межах 4,2 \pm 0,64 пг/мл, який був у 2 рази меншим за такий у здорових невагітних жінок (8,83 \pm 0,14 пг/мл; p<0,001).

Отже, у жінок із ХЕ виявлені зміни цитокінового балансу, що проявляється превалюванням вироблення прозапальних цитокінів і пригніченням синтезу протизапальних цитокінів. Зростання рівня прозапальних цитокінів INF- γ і TNF- α , на нашу думку, пов'язане з необхідністю протимікробного захисту в умовах хронічного запального процесу і свідчить про персистенцію внутрішньоматкової інфекції при ХЕ [17,18]. При цьому в разі настання вагітності надмірний синтез прозапальних цитокінів може стати причиною порушення міжклітинної взаємодії і призвести до неповноцінної гестаційної трансформації спіральних артерій [1,8,23].

Виявлені нами девіації цитокінового профілю в жінок із ХЕ відображають закономірні зміни, притаманні тривалому хронічному запальному процесу, який часто перебігає в умовах персистуючого інфікування [9]. Ці зміни відбуваються в умовах гістопатичних деструктивних змін, порушеної мікроциркуляції, неадекватної рецепторності і невідповідної трансформації слизової оболонки матки в ході менструального циклу [7,10]. Це перешкоджає

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

заплідненню, а в разі настання вагітності створює передумови для ускладненого перебігу гестаційного процесу і підвищує ризик самовільного викидня [9,10].

Ця думка підтверджена в ході нашого подальшого спостереження за жінками, які входили до дослідження. Із 258 жінок, які мали нелікований ХЕ, завагітніли лише 168 (65,2%) пацієнок. В інших 90 (34,8%) жінок вагітність упродовж року не настала. При цьому в групі здорових жінок із 30 обстежених осіб завагітніли 24, що становить 80%.

У тих жінок, які завагітніли на тлі нелікованого ХЕ, високою була частота самовільного переривання вагітності. Вона становила 15,9%: 41 жінка з 168 пацієнок втратила вагітність до 22 тижнів, тоді як у КГ самовільний викидень стався у 2 (6,6%) жінок. Найчастіше вагітність переривалася до 8 тижнів. Саме в цей час стався викидень у 23 (13,7%) пацієнок із числа тих, які мали нелікований ХЕ до початку гестації.

На нашу думку, висока частота непліддя та невиношування вагітності в жінок із нелікованим ХЕ може бути пов'язаною з тим, що морфологічні, функціональні та мікроциркуляторні зміни в слизовій оболонці матки позначаються на імплантаційних якостях ендометрія і заважають адекватній імплантації та розвитку плідного яйця [11,14,22]. З іншого боку, настання вагітності на тлі високих концентрацій прозапальних цитокінів є потенційно загрозливим для вагітності станом, оскільки ці речовини як безпосередньо, так і опосередковано впливають на тканини зародка [11]. Безпосередній вплив пов'язаний з цитолітичною дією TNF- α та INF- γ на клітини плода і трофобласта, обумовленою активацією НК- та LAK- клітин [11,12]. Опосередкований вплив полягає в тому, що високі концентрації вказаних цитокінів запускають коагуляційну систему шляхом активації прямої протромбінази, що спочатку зменшує, а потім остаточно припиняє постачання крові до ембріона; це, зрештою, спричиняє самовільний викидень [1].

Противагою такого впливу могла б стати компенсаторно зростаюча кількість проти-запального цитокіна IL-10, фізіологічно висока концентрація якого забезпечує нормальний перебіг імплантації та розвитку плідного яйця [22]. Однак, як вже зазначалося, рівень IL-10 у жінок із ХЕ у 2 рази менший за такий у здорових невагітних жінок, тому не може врівноважити наростаючий цитокіновий

дисбаланс і поліпшити умови для настання вагітності.

Бажання зменшити ризики гестаційних ускладнень диктує необхідність призначення жінкам із ХЕ комплексного прегравідарного лікування, здатного усунути патогенетичні аспекти і профілакувати негативний вплив цієї патології на розвиток вагітності. Нами запропоновано комплекс прегравідарного лікування: антибактеріальну терапію препаратом широкого спектра дії для забезпечення елімінації внутрішньоматкової інфекції як причини розвитку ХЕ (азитроміцин перорально за схемою, що передбачала застосування 1 г препарату у 1-шу добу лікування та 500 мг на добу в подальші чотири доби); замісну гормональну терапію фемостоном 2/10 для поліпшення рецепторності, синхронізації фазових змін та інтенсифікації синтезу альфа-2-мікроглобуліна фертильності у слизовій оболонці матки (у 1–28-му добу менструального циклу в безперервному режимі (протягом не менше ніж трьох місяців до настання вагітності); а також L-аргініну аспартат для відновлення порушеного ендометріального кровотоку. L-аргініну аспартат застосовували у вигляді перорального сиропу по 15 мл 2 рази на добу (в 1 мл – 200 мг діючої речовини; 6 г L-аргініну аспартату на добу) протягом двох місяців прекоцепційного періоду в якості засобу, що має вазодилатуючий, цитопротекторний, антигіпоксичний та мембраностабілізуючий вплив, спрямований на відновлення кровопостачання та біохімічно-енергетичних процесів в ендометрії [15,19]. Застосування розробленого нами комплексу прекоцепційної підготовки жінок із ХЕ не виключало протокольних заходів для прекоцепційної підготовки (фолієва кислота – по 400 мкг/добу) [3].

У пацієнок, яким проведено вищезазначене лікування, спостерігалися значно кращі показники цитокінового профілю порівняно з нелікованими жінками (табл.). Так, рівень INF- γ в них був у 2,6 рази нижчим, ніж у тих жінок, які не отримували лікування, і становив $3,2 \pm 1,6$ пг/мл проти $8,3 \pm 1,2$ пг/мл, відповідно ($p < 0,05$). Це наближалось до значень у жінок КГ ($2,9 \pm 0,7$ пг/мл; $p > 0,05$). Концентрація іншого прозапального цитокіна TNF- α виявилася в пролікованих жінок удвічі меншою, ніж у нелікованих пацієнок, – $1,8 \pm 0,3$ пг/мл проти $3,4 \pm 0,23$ пг/мл, відповідно ($p < 0,01$); у КГ – $1,6 \pm 0,12$ пг/мл ($p > 0,05$). Натомість

у цервікальному слизі жінок, які отримували лікування, була значно вищою кількість протизапального цитокіна IL-10, яка становила $7,6 \pm 1,2$ пг/мл, що на 80,9% вище за показник у нелікованих пацієнок ($4,2 \pm 0,64$ пг/мл; $p < 0,05$) і майже не відрізнялася від рівня в здорових жінок ($8,83 \pm 1,4$ пг/мл; $p > 0,05$).

Отримані дані засвідчили ефективність запропонованих препаратів в усуненні запальних змін і поєднувалися з більш сприятливими наслідками для репродуктивного здоров'я пацієнок. Частота настання вагітності впродовж року після прекоцепційного лікування становила 80,3% (зі 168 пацієнок завагітніли 135 жінок), тоді як у нелікованих жінок цей показник становив 65%. Окрім цього, проведене на прекоцепційному етапі лікування ХЕ дало змогу профілакувати невиношування вагітності. Так, у жінок, вагітність у яких настала впродовж року після терапії, частота самовільного переривання вагітності до 8 тижнів вагітності була суттєво меншою — 2,96% (4 жінки зі 135 тих, які завагітніли після комплексного лікування ХЕ, втратили вагітність на цих термінах), тоді як у пацієнок, що завагітніли на тлі нелікованого ХЕ (II група), цей показник становив 13,7% (ВШ: 5,20; 95% ДІ: 1,75–15,42; $p < 0,05$). У терміні 8–12 тижнів вагітності самовільний викидень відбувся у 8 (5,9%) жінок I групи та в 16 (9,5%) пацієнок II групи (ВШ: 1,67; 95% ДІ: 0,69–4,03; $p > 0,05$). У терміні 12–22 тижнів втратили вагітність ще 2 (1,48%) жінки I групи та 2 (1,2%) пацієнки II групи (ВШ: 1,25; 95% ДІ: 0,17–8,98; $p > 0,05$). Загалом до 22 тижнів вагітність втратили 14 (8,3%) жінок зі 135 пацієнок I групи і 41 (15,9%) жінка зі 168 пацієнок II групи (ВШ: 2,79; 95% ДІ: 1,45–5,38; $p < 0,05$), що засвідчило більш сприятливий перебіг ва-

гітності в жінок після проведеного на прекоцепційному етапі комплексного лікування ХЕ.

Висновки

У жінок із ХЕ відмічається цитокиновий дисбаланс, що проявляється надмірним зростанням кількості прозапальних цитокинів і зменшенням вмісту протизапальних. Про це свідчить збільшення в цервікальному слизі жінок із ХЕ кількості прозапальних цитокинів INF- γ у 2,8 раза ($p < 0,001$), TNF- α у 2 рази ($p < 0,001$), а також зменшення вмісту протизапального цитокіна IL-10 у 2 рази ($p < 0,001$). Жінки з ХЕ, які планують вагітність, потребують комплексного прекоцепційного лікування, що передбачає призначення азитроміцину, фемостон-комбі 2/10, L-аргініну аспартату на тлі традиційної для прегравідарної підготовки фолатопротекції. Таке лікування дає змогу порівняно з нелікованими пацієнтками знизити рівні INF- γ у 2,6 раза ($p < 0,05$), TNF- α у 2 рази ($p < 0,01$), підвищити синтез IL-10 в 1,7 раза ($p < 0,05$). Це сприяє поліпшенню умов для імплантації та подальшого розвитку вагітності. Проведення комплексного прекоцепційного лікування в жінок із ХЕ дає змогу на 15% збільшити частоту настання вагітності та в 1,9 раза зменшити частоту спонтанного її переривання.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом ініціативної науково-дослідної роботи 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».

References/Література

- Begum A, Mishra A, Das CR, Das S, Dutta R, Kashyap N et al. (2021). Impact of TNF- α profile in recurrent pregnancy loss pathogenesis: a patient based study from Assam. J Reprod Immunol. 148: 103430. doi: 10.1016/j.jri.2021.103430.
- Dos Santos Fagundes I, Brendler EP, Nunes Erthal I, Eder Ribeiro RJ, Caron-Lienert RS, Machado DC et al. (2022). Total Th1/Th2 cytokines profile from peripheral blood lymphocytes in normal pregnancy and preeclampsia syndrome. Hypertens Pregnancy. 41(1): 15–22. doi: 10.1080/10641955.2021.2008424.
- ESHRE Working Group on Recurrent Implantation Failure; Cimadomo D, de Los Santos MJ, Griesinger G, Lainas G, Le Clef N et al. (2023, Jun 15). ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure. Hum Reprod Open. 2023(3): hoad023. https://doi.org/10.1093/hropen/hoad023.
- Groth JV. (2018). Chronic endometritis and the plasma cell, fact versus fiction. Fertil Steril. 109(5): 788. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.02.116.
- Gu H, Li L, Du M, Xu H, Gao M, Liu X et al. (2021). Key gene and functional pathways identified in unexplained recurrent spontaneous abortion using targeted RNA sequencing and clinical analysis. Front Immunol. 12: 717832. doi: 10.3389/fimmu.2021.7178321.
- Guo J, Feng Q, Chaemsaitong P, Appiah K, Sahota DS, Leung BW et al. (2023). Biomarkers at 6 weeks' gestation in the prediction of early miscarriage in pregnancy following assisted reproductive technology. Acta Obstet Gynecol Scand. 102(8): 1073–1083. doi: 10.1111/aogs.14618.
- Hirata K, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hanada T et al. (2021). Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome.

- BMC Womens Health. 21(1): 94. doi: 10.1186/s12905-021-01239-y.
8. Huang CC, Hsueh YW, Chang CW, Hsu HC, Yang TC, Lin WC et al. (2023). Establishment of the fetal-maternal interface: developmental events in human implantation and placentation. *Front Cell Dev Biol.* 11: 1200330. doi: 10.3389/fcell.2023.1200330.
 9. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T et al. (2016, Jan). Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *Am J Reprod Immunol.* 75(1): 13–22. doi: 10.1111/aji.12438.
 10. Kitaya K, Tanaka SE, Sakuraba Y, Ishikawa T. (2022). 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.* 39(8): 1839–1848. doi: 10.1007/s10815-022-02528-7.
 11. Komsa-Penkova R, Danailova A, Krumova S, Georgieva G, Giosheva I, Gartcheva L et al. (2022). Altered thermal behavior of blood plasma proteome related to inflammatory cytokines in early pregnancy loss. *Int J Mol Sci.* 23(15): 8764. doi: 10.3390/ijms23158764.
 12. Lee CL, Chiu PC, Lam KK, Siu SO, Chu IK, Koistinen R et al. (2011). Differential actions of glycodeclin-A on Th-1 and Th-2 cells: a paracrine mechanism that could produce the Th-2 dominant environment during pregnancy. *Hum Reprod.* 26(3): 517–26. doi: 10.1093/humrep/deq381.
 13. Lee CL, Lam EY, Lam KK, Koistinen H, Seppälä M, Ng EH et al. (2012). Glycodeclin-A stimulates interleukin-6 secretion by human monocytes and macrophages through L-selectin and the extracellular signal-regulated kinase pathway. *J Biol Chem.* 287(44): 36999–37009. doi: 10.1074/jbc.M112.385336.
 14. Likhachov V, Shimanska Y, Akimov O, Vashchenko V, Taranovska O, Zhabchenko I, Kaidashev I. (2023). Prophylaxis of decidual CD68+/CD163+ macrophage disbalance in extracorporeal fertilized women. *Heliyon.* 9(10): e21148. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21148>.
 15. Likhachov V, Taranovska O. (2023). Changes in the intensity of uterine circulation in pregnant women with a history of chronic endometritis. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine.* 13(2–48): 78–84.
 16. Löb S, Vattai A, Kuhn C, Schmoedel E, Mahner S, Wöckel A et al. (2021). Pregnancy Zone Protein (PZP) is significantly upregulated in the decidua of recurrent and spontaneous miscarriage and negatively correlated to Glycodeclin A (GdA). *J Reprod Immunol.* 143: 103267. doi: 10.1016/j.jri.2020.103267.
 17. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F et al. (2018, Jun). The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 218(6): 602.e1–602. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.02.012>.
 18. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, de Ziegler D, Ayoubi JM. (2021, Mar). Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 115(3): 546–560. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.010>.
 19. Skrypyk I, Maslova G, Lymanets T, Gusachenko I. (2017). L-arginine is an effective medication for prevention of endothelial dysfunction, a predictor of anthracycline cardiotoxicity in patients with acute leukemia. *Exp Oncol.* 39(4): 308–311. doi: 10.31768/2312-8852.2017.39(4):308-311.
 20. Taranovska OO, Likhachov VK, Dobrovolska LM, Makarov OG, Shymanska YV. (2019). Possibility for non-invasive diagnosis of chronic endometritis in women at risk during pregravid preparation. *Wiad Lek.* 72(1): 64–67. <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/2020/03/WL-1-2019-popr.pdf>.
 21. Taranovska OO, Likhachov VK, Dobrovolska LM, Makarov OG, Shymanska YV. (2020). 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.* 73(11): 2416–2420. URL: <http://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/16948>.
 22. Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. (2020). T Helper (Th) cell profiles in pregnancy and recurrent pregnancy losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. *Front Immunol.* 11: 2025. doi: 10.3389/fimmu.2020.02025.
 23. Windsperger K, Dekan S, Pils S, Golletz C, Kunihs V, Fiala C et al. (2017). Extravillous trophoblast invasion of venous as well as lymphatic vessels is altered in idiopathic, recurrent, spontaneous abortions. *Hum Reprod.* 32(6): 1208–1217. doi: 10.1093/humrep/dex058.

Відомості про авторів:

Ліхачов Володимир Костянтинович — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства і гінекології № 2 Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Т. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0003-4823-2X>.

Тарановська Олена Олексіївна — к.мед.н., доц., доц. каф. акушерства і гінекології № 2 Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Т. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0003-3409-7130>.

Стаття надійшла до редакції 18.09.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.