

©Н. В. Коцабин

Медичний центр репродуктивного здоров'я «Дамія», Івано-Франківськ

ІНДИКАТОРИ ПОРУШЕНЬ ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ЕНДОМЕТРИТ

Мета дослідження – вивчення індикаторів порушень гуморальної ланки імунітету у хворих на хронічний ендометрит.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне когортне дослідження в медичному центрі репродуктивного здоров'я «Дамія» (Івано-Франківськ). У дослідження було включено 30 жінок віком від 28 до 38 років з анатомічно нормальною маткою, позитивною реакцією на хронічний ендометрит (ХЕ) (основна група), які отримували традиційне лікування. Групу контролю склали 30 здорових жінок на етапі підготовки до материнства з чоловічим фактором непліддя. Товщину ендометрія вимірювали в періовуляторну фазу на 13–14-й день циклу за допомогою ультразвукового апарата GE Voluson S8. Прозапальні цитокіни, зокрема фактор некрозу пухлин- α (TNF- α), інтерлейкін-10 (IL-10), визначали імуноферментним аналізом за допомогою реактивів виробництва фірми «Вектор-Бест» (Україна).

Результати дослідження та їх обговорення. За віком, за рівнем АМГ та рівнем CD-138 групи пацієнтів були однорідними, без достовірних відмінностей. При дослідженні імунного статусу було виявлено відмінності між основною та контрольною групами. У контролі TNF- α становив у середньому $(3,5 \pm 0,22)$ пг/мл, тоді як у групі хронічного ендометриту цей показник становив $(6,95 \pm 0,53)$ пг/мл, що більш ніж у 2 рази переважало показники контролю ($p < 0,05$). Показники IL-10 у контрольній групі становили $(8,96 \pm 0,43)$ пг/мл, тоді як в основній групі цей показник достовірно знижувався і становив $(5,14 \pm 0,18)$ пг/мл, $p < 0,05$. Співвідношення між TNF- α та IL-10 у жінок контрольної групи становить $0,39 \pm 0,03$, а в основній групі цей показник становить $1,35 \pm 0,05$, що достовірно ($p < 0,05$) вище порівняно з показниками контрольної групи.

Висновок. При хронічному ендометриті у жінок, які лікують непліддя, спостерігають активізацію прозапальної ланки імунітету, що проявляється у вигляді підвищення рівнів TNF- α та IL-10.

Ключові слова: хронічний ендометрит; непліддя; інтерлейкін-10; тумор-некротичний фактор альфа.

N. V. Kotsabyn

Medical Center for Reproductive Health «Damiya», Ivano-Frankivsk

INDICATORS OF DISORDERS OF THE HUMORAL LINK OF IMMUNITY IN PATIENTS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS

The aim of the study – to investigate indicators of disorders of the humoral link of immunity in patients with chronic endometritis.

Materials and Methods. A retrospective cohort study was conducted at the Damiya Reproductive Health Medical Center (Ivano-Frankivsk). The study included 30 women aged 28 to 38 years with an anatomically normal uterus, positive for chronic endometritis (CE) (main group), who received conventional treatment. The control group consisted of 30 healthy women at the stage of preparation for motherhood with male factor infertility. The thickness of the endometrium was measured in the perioviatory phase on day 13–14 of the cycle using a GE Voluson S8 ultrasound device. Proinflammatory cytokines, in particular, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-10 (IL-10), were determined by enzyme-linked immunosorbent assay using reagents manufactured by the company «Vector-Best» (Ukraine).

Results and Discussion. In terms of age, AMH level and CD-138 level, the groups of patients were homogeneous, without significant differences. When examining the immune status, we found differences between the main and control groups. In the control, TNF- α was on average (3.5 ± 0.22) pg/ml, while in the chronic endometritis group this indicator was (6.95 ± 0.53) pg/ml, which was more than 2 times higher control indicators ($p < 0.05$). Indicators of IL-10 in the control group were (8.96 ± 0.43) pg/ml, while in the main group this indicator significantly decreased and was (5.14 ± 0.18) pg/ml, $p < 0.05$. The correlation between TNF- α and IL-10 in women of the control group is 0.39 ± 0.03 , and in the main group this indicator is 1.35 ± 0.05 , which is significantly ($p < 0.05$) higher compared to indicators of the control group.

Conclusion. With chronic endometritis in women treated for infertility, activation of the pro-inflammatory link of immunity is observed, which is manifested in the form of increased levels of TNF- α and IL-10.

Key words: chronic endometritis; infertility; interleukin-10; tumor necrosis factor alpha.

ВСТУП. На сьогодні хронічний ендометрит (ХЕ) є однією з головних причин невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) та замирання вагітностей на ранніх термінах [2, 4, 8, 10, 11]. Лікування непліддя у пацієнтів з явищами хронічного ендометриту супроводжується порушеннями морфофункціонального стану ендометрія, що потребує розробки нових способів діагностики та індивідуалізованої методики лікування для прегравідарної підготовки ендометрія до переносу ембріона [1, 5, 12].

Останні десятиріччя характеризуються не тільки зміною збудників генітальної інфекції (на перше місце вийшли представники вірусного інфікування та умовно-патогенної мікрофлори), а й зміною клініки запальних процесів (первинно-латентний перебіг, без клінічних проявів) [3, 13, 19]. За даними світових досліджень [14, 15, 18], ХЕ є результатом бактеріально-вірусної контамінації ендометрія і втрати здатності локального імунітету та специфічних і неспецифічних захисних сил організму жінки протистояти збудникам. Стан здоров'я материн-

ського організму та безпосередньо порожнини матки, яка є місцем першої зустрічі ембріона й прегравідарного ендометрія, має надзвичайно важливе значення для нормального розвитку плодового яйця і може стати засобом для збільшення числа живонароджених у пацієнток даної категорії [9, 20, 21].

Важливо дослідити реакцію імунної системи на наявність хронічного ендометриту в жінок, які лікуються від непліддя, та підібрати індивідуальні схеми лікування.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчення індикаторів порушень гуморальної ланки імунітету у хворих на хронічний ендометрит.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У дослідження було включено 30 жінок віком від 28 до 38 років з анатомічно нормальною маткою, позитивною реакцією на хронічний ендометрит (ХЕ) (основна група), які отримували традиційне лікування. Діагностичними критеріями хронічного ендометриту в жінок із непліддям були гістероскопічна картина мікрополіпів в ендометрії, локальна чи дифузна гіперемія ендометрія та висока експресія маркера проліферації CD-138 за результатами імуногістохімічного дослідження пайпель-біоптату ендометрія. Дослідження проводили протягом 2022–2024 рр. Прозапальні цитокіни, зокрема фактор некрозу пухлин- α (TNF- α), інтерлейкін-10 (IL-10), визначали імуноферментним аналізом за допомогою реактивів виробництва фірми «Вектор-Бест» (Україна) [17].

Групу контролю склали 30 здорових жінок на етапі підготовки до материнства з чоловічим фактором непліддя.

Результати кількісних вимірювань для даних із нормальним розподілом представлені як середнє арифметичне (M) $\pm$ середнє квадратичне відхилення (m). Результати якісних вимірювань були відображені у вигляді числа (n) та відсотків (%) [22]. Статистичний аналіз результатів дослідження виконували з використанням статистичного пакета програми Statistica 10 для Windows.

Дослідження виконано в межах НДР «Вдосконалення діагностики та лікування вагітних з обтяженим соматичним анамнезом» кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (державний реєстраційний номер N 0121U100153, термін виконання 2021–2023).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

За віком, рівнем АМГ та CD-138 групи пацієнтів були однорідними, без достовірних відмінностей. Так, в основній групі середній вік жінок становив $(33,5 \pm 4,4)$ року, що достовірно не відрізнялось від показників контрольної групи – $(34,6 \pm 3,6)$ року. Щодо антимюллерового гормону простежується аналогічна тенденція. В основній групі він

становив $(3,6 \pm 0,8)$ нг/мл. У контрольній групі антимюллерів гормон склав $(4,6 \pm 2,3)$ нг/мл.

При дослідженні імунного статусу було виявлено відмінності між основною та контрольною групами (табл.). У контролі TNF- α становив у середньому $(3,5 \pm 0,22)$ пг/мл, тоді як у групі хронічного ендометриту цей показник становив $(6,95 \pm 0,53)$ пг/мл, що більш ніж у 2 рази переважало показники контролю ($p < 0,05$).

Таблиця. Показники імунного статусу в сироватці крові пацієнтів основної та контрольної груп ($M \pm m$)

Показники	Контрольна група	Основна група
	n=30	n=30
TNF- α , пг/мл	$3,50 \pm 0,22$	$6,95 \pm 0,53$ $p < 0,05$
IL-10, пг/мл	$8,96 \pm 0,43$	$5,14 \pm 0,18$ $p < 0,05$
TNF- α /IL-10	$0,39 \pm 0,03$	$1,35 \pm 0,05$ $p < 0,05$

Примітка. p – достовірність різниці між групами.

Показники IL-10 у контрольній групі становили $(8,96 \pm 0,43)$ пг/мл, тоді як в основній групі цей показник достовірно знижувався і становив $(5,14 \pm 0,18)$ пг/мл, $p < 0,05$.

Співвідношення між TNF- α та IL-10 у жінок контрольної групи становить $0,39 \pm 0,03$, а в основній групі цей показник становить $1,35 \pm 0,05$, що достовірно ($p < 0,05$) вище порівняно з показниками контрольної групи.

Протягом останніх років різні дослідники звертали увагу на імунні зміни в організмі жінок із хронічним бактеріально-вірусним ендометритом, однак, на нашу думку, ці наукові розробки не сформували єдиного механізму ініціації імунної відповіді та формування патологічних гуморальних імунних змін, що супроводжують цю патологію [12, 17]. Тому в сучасних умовах ускладнення, що супроводжують хронічний ендометрит, і досі не мають ефективних схем профілактики та лікування деяких видів непліддя [5, 13, 17].

ВИСНОВКИ. При хронічному ендометриті у жінок, які лікуються від непліддя, спостерігають активізацію прозапальної ланки імунітету, що проявляється у вигляді підвищення рівнів TNF- α та IL-10.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Вивчення впливу хронічного ендометриту на стан імунної системи та впливу цих змін на показники фертильного здоров'я може бути широко висвітлено у подальших дослідженнях.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors / P. R. Amable, R. B. Carías, M. V. Teixeira [et al.] // Stem Cell Res Ther. – 2013. – No. 4. – P. 67.
2. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis /

P. E. Bouet, H. El Hachem, E. Monceau [et al.] // Fertil Steril. – 2016. – No. 105. – P. 106–10.

3. Buckley C. H. Biopsy pathology of the endometrium / C. H. Buckley, H. Fox // Arnold. – 2002. – Vol. 264.

4. Interaction Between Chronic Endometritis Caused Endometrial Microbiota Disorder and Endometrial Immune Environment Change in Recurrent Implantation Failure / P. Chen,

- P. Chen, Y. Guo [et al.] // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 4 (12). – 748447. DOI: 10.3389/fimmu.2021.748447.
5. Dhillon R. S. Platelet-rich plasma therapy – future or trend? / R. S. Dhillon, E. M. Schwarz, M. D. Maloney // *Arthritis Res Ther.* – 2012. – Vol. 14. – P. 219.
6. Growth hormone for in vitro fertilization / J. M. Duffy, G. Ahmad, L. Mohiyiddeen [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – Vol. 20 (1). – CD000099.
7. First data on invitro fertilization and blastocyst formation after intraovarian injection of calcium gluconate-activated autologous platelet rich plasma / E. S. Sills, N. S. Rickers, X. Li, G. D. Palermo // *Gynecological Endocrinology.* – 2018. – Vol. 34 (9). – P. 756–760.
8. Low-dose aspirin use does not improve in vitro fertilization outcomes in poor responders / J. L. Frattarelli, G. D. McWilliams, M. J. Hill [et al.] // *Fertil Steril.* – 2008. – Vol. 89. – P. 1113–1117.
9. Young low responders protected from untoward effects of reduced ovarian response / J. Hanoch, Y. Lavy, H. Holzer [et al.] // *Fertil Steril.* – 1998. – Vol. 69. – P. 1001–1004.
10. Chronic endometritis and infertility / H. J. Park, Y. S. Kim, T. K. Yoon, W. Sik // *Clin Exp Reprod Med.* – 2016. – Vol. 43 (4). – P. 185–192.
11. Chronic endometritis - is it time to clarify diagnostic criteria? / K. Klimaszyk, H. Svarre Nielsen, E. Wender-Ozegowska, M. Kedzia // *Ginekolog Pol.* – 2023. – Vol. 94 (2). – P. 152–157. DOI: 10.5603/GP.a2022.0147.
12. Platelet-rich plasma: quantitative assessment of growth factor levels and comparative analysis of activated and inactivated groups / J. W. Lee, O. H. Kwon, T. K. Kim [et al.] // *Arch Plast Surg.* – 2013. – Vol. 40. – P. 530–535.
13. Redefining chronic endometritis: the importance of endometrial stromal changes / D. B. McQueen, K. P. Maniar, A. Hutchinson [et al.] // *Fertil Steril.* – 2021. – Vol. 116 (3). – P. 855–861. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.04.036.
14. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis / P. Pirtea, E. Cicinelli, R. De Nola [et al.] // *Fertil Steril.* – 2021. – Vol. 115 (3). – P. 546–560. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.010.
15. Ravel J. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease / J. Ravel, I. Moreno, C. Simón // *Am J Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 224 (3). – P. 251–257. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.019.
16. Romero R. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? / R. Romero, J. Espinoza, M. Mazor // *Fertil Steril.* – 2004. – Vol. 82. – P. 799–804.
17. Tumor necrosis factor-alpha and pregnancy: focus on biologics. An updated and comprehensive review / J. Alijotas-Reig, E. Esteve-Valverde, R. Ferrer-Oliveras [et al.] // *Clinical reviews in allergy & immunology.* – 2017. – Vol. 53 (1). – P. 40–53.
18. Chronic Endometritis in Infertile Women: Impact of Untreated Disease, Plasma Cell Count and Antibiotic Therapy on IVF Outcome-A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Vitagliano, A. S. Laganà, D. De Ziegler [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2022. – Vol. 12 (9). – P. 2250. DOI: 10.3390/diagnostics12092250.
19. Morphological changes of the endometrium in hyperplastic process in women of reproductive age / T. V. Vereshchahina, A. V. Boychuk, Y. B. Yakymchuk [et al.] // *Wiadomosci lekarskie.* – 2021. – Vol. 74 (3 cz 1). – P. 388–394.
20. Effects of platelet-rich plasma on intestinal anastomotic healing in rats: PRP concentration is a key factor / R. Yamaguchi, H. Terashima, S. Yoneyama [et al.] // *J Surg Res.* – 2012. – Vol. 173. – P. 258–266.
21. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion / J. Zolghadri, M. Momtahan, K. Aminian [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2011. – Vol. 155. – P. 217–220. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.12.010.
22. Фетісов В. С. Пакет статистичного аналізу даних STATISTICA / В. С. Фетісов. – Ніжин : НДУ ім. М. Гоголя, 2018. – 114 с.

REFERENCES

1. Amable, P.R., Carias, R.B., Teixeira, M.V., da Cruz Pacheco, I., Correa do Amaral, R.J., Granjeiro, J.M., and Borojevic, R. (2013). Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther*, 4, 67.
2. Bouet, P.E., El Hachem, H., Monceau, E., Gariepy, G., Kadoch, I.J., Sylvestre, C. (2016). Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril*, 105, 106-10.
3. Buckley, C.H., Fox, H. (2002). Biopsy pathology of the endometrium. *Arnold*, 2002, 264.
4. Chen, P., Chen, P., Guo, Y., Fang, C., Li, T. (2021). Interaction Between Chronic Endometritis Caused Endometrial Microbiota Disorder and Endometrial Immune Environment Change in Recurrent Implantation Failure. *Front Immunol*, 12, 748447. DOI: 10.3389/fimmu.2021.748447. PMID: 34671363; PMCID: PMC8521098.
5. Dhillon, R.S., Schwarz, E.M., and Maloney, M.D. (2012). Platelet-rich plasma therapy – future or trend? *Arthritis Res Ther*, 14, 219.
6. Duffy, J.M., Ahmad, G., Mohiyiddeen, L., Nardo, L.G., Watson, A. (2010). Growth hormone for in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev*, 20(1), CD000099.
7. Sills, E.S., Rickers, N.S., Li, X., Palermo, G.D. (2018). First data on invitro fertilization and blastocyst formation after intraovarian injection of calcium gluconate-activated autologous platelet rich plasma. *Gynecological Endocrinology*, 34, 9, 756-760.
8. Frattarelli, J.L., McWilliams, G.D., Hill, M.J., Miller, K.A., Scott, R.T., Jr. (2008). Low-dose aspirin use does not improve in vitro fertilization outcomes in poor responders. *Fertil Steril*, 89, 1113-7.
9. Hanoch, J., Lavy, Y., Holzer, H., Hurwitz, A., Simon, A., Revel, A., et al. (1998). Young low responders protected from untoward effects of reduced ovarian response. *Fertil Steril*, 69, 1001-4.
10. Park, H.J., Kim, Y.S., Yoon, T.K., Sik, W. (2016). Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med.*, 43(4), 185-192.
11. Klimaszyk, K., Svarre Nielsen, H., Wender-Ozegowska, E., Kedzia, M. (2023). Chronic endometritis – is it time to clarify diagnostic criteria? *Ginekolog Pol*, 94(2), 152-157. DOI: 10.5603/GP.a2022.0147.
12. Lee, J.W., Kwon, O.H., Kim, T.K., Cho, Y.K., Choi, K.Y., Chung, H.Y., Cho, B.C., Yang, J.D., and Shin, J.H. (2013). Platelet-rich plasma: quantitative assessment of growth factor levels and comparative analysis of activated and inactivated groups. *Arch Plast Surg*, 40, 530-535.

13. McQueen, D.B., Maniar, K.P., Hutchinson, A., Confino, R., Bernardi, L., Pavone, M.E. (2021). Redefining chronic endometritis: the importance of endometrial stromal changes. *Fertil Steril*, 116(3), 855-861. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.04.036.
14. Pirtea, P., Cicinelli, E., De Nola, R., de Ziegler, D., Ayoubi, J.M. (2021). Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril*, 115(3), 546-560. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.010.
15. Ravel, J., Moreno, I., Simón, C. (2021). Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol*, 224(3), 251-257. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.019.
16. Romero, R., Espinoza, J., Mator, M. (2004). Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? *Fertil Steril*, 82, 799-804.
17. Alijotas-Reig, J., Esteve-Valverde, E., Ferrer-Oliveras, R., et al. (2017). Tumor necrosis factor-alpha and pregnancy: focus on biologics. An updated and comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 53(1), 40-53.
18. Vitagliano, A., Laganà, A.S., De Ziegler, D., Cicinelli, R., Santarsiero, C.M., Buzzaccarini, G., Chiantera, V., Cicinelli, E., Marinaccio, M. (2022). Chronic Endometritis in Infertile Women: Impact of Untreated Disease, Plasma Cell Count and Antibiotic Therapy on IVF Outcome-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*, 12(9), 2250. DOI: 10.3390/diagnostics12092250.
19. Vereshchahina, T.V., Boychuk, A.V., Yakymchuk, Y.B., Nikitina, I.M., Datsko, T.V. (2021). Morphological changes of the endometrium in hyperplastic process in women of reproductive age. *Wiadomości lekarskie*, 74(3 cz 1), 388-394.
20. Yamaguchi, R., Terashima, H., Yoneyama, S., Tadano, S. and Ohkohchi, N. (2012). Effects of platelet-rich plasma on intestinal anastomotic healing in rats: PRP concentration is a key factor. *J Surg Res*, 173, 258-266.
21. Zolghadri, J., Momtahan, M., Aminian, K., Ghaffarpasand, F., Tavana, Z. (2011). The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 155, 217-20. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.12.010.
22. Fetisov, V.S. (2018). *Paket statystychnoho analizu danykh STATISTICA [Package of statistical data analysis STATISTICA]*. Nizhyn: NDU im, M. Hoholya. [in Ukrainian].

Отримано 21.08.2024

Прийнято до друку 12.09.2024

Електронна адреса для листування: nykolynnataliya@yahoo.com