

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЕНДОМЕТРІЮ У ЖІНОК ЗІ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ ТА ХРОНІЧНИМ ЕНДОМЕТРИТОМ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.65.60-66>

С.Б. ЧЕЧУГА

д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0003-0614-4534

П.М. НЕВГАДОВСЬКА

аспірант кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0003-4104-3253

О.А. НОЧВІНА

д. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0002-0332-7610

Контакти:

Чечуга Сергій Броніславович
Вінницький НМУ ім. М.І. Пирогова,
кафедра акушерства і гінекології № 2
21000, Вінниця, Пирогова, 56
Email: chchuga.doc@gmail.com

ВСТУП

Невиношування вагітності (НВ) – це мимовільне переривання вагітності на терміні від зачаття до 37 тижнів гестації. Переривання вагітності кілька разів поспіль дозволяє встановити діагноз звичного невиношування вагітності (ЗНВ). Проте в усьому світі й до сьогодні не існує єдиної встановленої кількості мимовільних викиднів поспіль, яка б дала змогу чітко окреслити дефініцію цього терміна. За даними Американського товариства репродуктивної медицини (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) і Європейської асоціації репродукції людини та ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE), діагноз «звичне невиношування» встановлюють при дворазовому (послідовному) мимовільному перериванні вагітності [1, 2], тоді як Королівський коледж акушерів і гінекологів (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) Великої Британії цей діагноз встановлює лише після триразового викидня [3]. Клінічний протокол Німецького, Австрійського і Швейцарського товариств гінекології та акушерства (German Society of Gynecology and Obstetrics (DGGG), Austrian Society of Gynecology and Obstetrics (ÖGGG), Swiss Society of Gynecology and Obstetrics (SGGG)) також вказує на необхідність перегляду кількості репродуктивних втрат до трьох, оскільки визначення експертів ASRM підвищує поширеність патології серед сімейних пар репродуктивного віку до 5% [4].

Однак, за даними ВООЗ та згідно з чинним законодавством у галузі охорони здоров'я України [5], натеper звичний викидень – самовільне переривання вагітності два і більше разів поспіль.

Окрім того, вітчизняні рекомендації вводять поняття «первинного звичного викидня» (коли жодного разу не відбулося успішне виношування вагітності) та «вторинного звичного викидня» (коли в анамнезі реєструвався хоча б один успішний випадок гестації без перинатальних втрат).

За даними різних авторів, частота передчасного переривання вагітності коливається в межах 10–25%, а частота звичного викидня в загальній структурі НВ сягає $\geq 5\%$, і, на жаль, тенденції до її зниження не спостерігається.

Захворюваність на ЗНВ сильно варіює в різних звітах через відмінності у визначеннях і критеріях, що використовуються, а також характеристиках популяції [6].

Наразі етіологія ЗНВ також чітко не встановлена, оскільки широкий спектр ендогенних і екзогенних чинників значно ускладнює процеси діагностики. Ймовірними причинами звичного викидня є аномалії матки (включно з поширеними набутими аномаліями, як-от міома, і рідкісними анатомічними дефектами, як-от перетинка матки), ендокринні розлади (захворювання щитоподібної залози, недостатність лютеїнової фази, синдром полікістозних яєчників і високий індекс маси тіла), аутоімунні захворювання (системний червоний вовчак), вроджені (дефіцит чинника Лейдена V) і набути тромбофілії (антифосфоліпідний синдром), генетичні причини, зокрема збалансовані транслокації. Активно обговорюються інші причини: хронічний ендометрит, інфекційні захворювання, високий рівень фрагментації ДНК сперматозоїдів тощо [7].

Проте навіть за умови проведення найреальнішого обстеження більш ніж у 50% випадків причина втрати вагітності залишається невідомою, як і не завжди є ефективними методи лікування, спрямовані на діагностовану причину НВ.

Досягнення молекулярної генетики останніх років дають змогу припустити, що НВ є не лише поліетіологічною, але й мультифакторною патологією, розвиток якої визначається взаємодією певних спадкових чинників і чинників навколишнього середовища [8, 9].

І хоча чіткої детермінації досі не існує, особливу увагу привертає низка фонових захворювань, які сприяють передчасному перериванню вагітності, тим самим погіршуючи не тільки інтегральні показники репродуктивного здоров'я жінки, а й здоров'я, якості життя та добробуту нації загалом.

Особливу роль у генезі НВ відіграє хронічний ендометрит (ХЕ) – один із вагомих фонівих станів запального характеру, що сприяє звичному викидню, оскільки найбільша частота цієї патології реєструється саме в таких групах хворих; при цьому частота діагностування ХЕ сягає 30% і вище [10–12].

Побуває думка, що значна частка втрат вагітності при звичному викидні пов'язана з імунною дисрегуляцією ендометрію [13, 14]. ХЕ негативно впливає на нормальну децидуалізацію ендометрію, сприяючи проліферації, зменшуючи апоптоз і змінюючи кількість та експресію рецепторів стероїдів, зокрема прогестерону, що позначається на функціональних властивостях і сприйнятливості ендометрію. Крім того, на рівень експресії прогестеронових рецепторів впливає концентрація прогестерону в загальному та матковому кровотоці.

Варто зазначити, що справжній дефіцит прогестерону є основною причиною звичного викидня лише у 12% жінок. При цьому, на думку деяких авторів, сенс призначення препаратів прогестерону полягає не стільки в поповненні його дефіциту, скільки в корекції порушень імунітету, адже доведено, що екзогенний прогестерон справляє помітну імуномодулювальну дію на ендометрій [15]. Оскільки в жінок зі звичним НВ спостерігається первинна недостатність ендogenous прогестерону, зменшена продукція прогестерон-індукованого блокувального фактора, що чинить протекторний вплив на вагітність, а також з огляду на ушкодження рецепторного апарату ендометрію на тлі хронічного запального процесу матки, патогенетично обґрунтованим є призначення таким пацієнткам фармакологічних препаратів прогестерону від початку прегравідарної підготовки [2, 16, 17].

Зазвичай ХЕ діагностують за допомогою біопсії ендометрію, а наявність плазматичних клітин у стромі ендометрію є загальноприйнятим гістологічним діагностичним критерієм цього захворювання [17]. Нещодавні дослідження показали, що використання імуногістохімії для визначення експресії білка CD138 (синдекану-1) покращує точність діагностики [18–23]. Цей метод визнано «золотим стандартом», оскільки CD138 є специфічним маркером плазматичних клітин.

Синдекан-1 (CD138) – один із чотирьох членів родини синдеканів. Це білок клітинної поверхні, що складається з трьох структурних доменів, один із яких є позаклітинним і зв'язує сульфати гепарину та хондроїтину [19]. Синдекан-1 має стосунок до взаємодій типу «клітина-клітина» та «клітина-матрикс» [19]. Він бере участь у регуляції клітинної проліферації, міграції та організації цитоскелета [16]. Відомо, що в нормальних тканинах CD138 експресується на плазматичних клітинах і різних типах епітеліальних клітин [23].

Крім цього, протягом останніх років з метою морфологічного оцінювання ендометрію та його властивостей для успішної гестації застосовують інші імуногістохімічні маркери, а саме ядерний циклін Е. Циклін Е – регулятор клітинного циклу, який сильно експресується в проліферативних ендометріальних залозах [24].

У нормальних контрольних біопсіях залозистий циклін Е прогресує до 18–19-го дня менструального циклу (МЦ) і повинен бути повністю відсутнім у біопсіях після 20-го дня МЦ. Проте, за даними літератури, при діагнозі ЗНВ у жінок із ХЕ цей показник не відповідає нормі й значно перевищує її [25].

Mary D. Stephenson з Університету Іллінойсу в Чикаго (США) разом із колегами з питань фертильності та стерильності досліджували рівень цикліну Е в зразках ендометрію в жінок із ЗНВ і виявили, що для поліпшення розвитку ендометрію в жінок з аномальним рівнем цикліну Е ефективним є призначення препаратів мікронізованого прогестерону, оскільки спостерігалось значне підвищення успішності вагітності [25, 26].

метрію в жінок з аномальним рівнем цикліну Е ефективним є призначення препаратів мікронізованого прогестерону, оскільки спостерігалось значне підвищення успішності вагітності [25, 26].

Мета дослідження: вивчення стану ендометрію у жінок із ЗНВ і ХЕ шляхом визначення рівня ядерного цикліну Е та синдекану-1 з подальшим дослідженням ефективності запропонованої схеми ведення вагітності в цієї категорії пацієнток.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 98 жінок фертильного віку, які звернулися до клініки «Інномед» м. Вінниця протягом 2019–2021 рр. Усі жінки зверталися до клініки ще на прегравідарному етапі та продовжили перебувати під медичним наглядом під час вагітності.

Пацієнток було розподілено на клінічні групи:

- основна група – 68 жінок із діагнозом ЗНВ на тлі ХЕ. Критеріями включення до основної групи були: наявність двох і більше репродуктивних втрат в анамнезі у вигляді самовільного викидня, анембріонії чи завмерлої вагітності; підтверджений діагноз ХЕ шляхом імуногістохімічного визначення синдекану-1 (взяття зразків ендометрію при відборі пацієнток проводили шляхом гістероскопії або пайпель-біопсії з подальшим імуногістохімічним аналізом матеріалу);

- контрольна група – 30 повторно вагітних без репродуктивних втрат в анамнезі.

Під час проведення лікувально-діагностичних заходів щодо ведення вагітності основну групу було поділено на дві підгрупи, які відрізнялися між собою схемами лікування:

- підгрупу 1, до якої ввійшло 40 жінок. Схема лікування цієї групи включала антибіотикотерапію з метою лікування ХЕ, а також призначення фолатів у стандартній рекомендованій дозі 0,4 мг/добу і препаратів мікронізованого прогестерону ще на прегравідарному етапі. Під час вагітності цій клінічній групі було рекомендовано продовжувати застосування фолатів і препаратів мікронізованого прогестерону;

- підгрупу 2, до якої ввійшло 28 жінок. Схема прегравідарної підготовки й лікування цих пацієнток включала антибактеріальні препарати, фолати в стандартній рекомендованій дозі, а під час вагітності – продовження застосування фолатів та початок приймання препаратів мікронізованого прогестерону з ранніх термінів гестації.

Серед усього асортименту вибору препаратів прогестеронового ряду на особливу увагу заслуговує мікронізований прогестерон, а саме препарат Утрожестан®. Утрожестан є доведено надійним, безпечним та ефективним. Два найбільших клінічних подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих дослідження з найвищим рівнем доказовості PROMISE (PROgesterone in recurrent MIScarriageE) та PRISM (PROgesterone In Spontaneous Miscarriage) підтвердили його безпеку для жінок і плода, тому він і став препаратом вибору в нашому дослідженні [27, 28]. Крім того, властивості

ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

Утрожестану дозволяють застосовувати капсули препарату обома шляхами введення – перорально й вагінально, за різними схемами приймання [29] та на різних етапах: прегравідарної підготовки, ранніх і пізніх термінах вагітності, аж до 36 тижнів гестації, за наявності чи відсутності загрозованих ознак її передчасного переривання, що підтверджують численні дослідження [30–34].

Усім жінкам усіх груп дослідження проводили загальноклінічні обстеження та УЗД органів малого таза як на прегравідарному етапі, так і на етапі ведення гестації. Одним із обов'язкових методів обстеження жінок, які зверталися з проблемою ЗНВ, була біопсія ендометрію з подальшим імуногістохімічним аналізом на визначення CD138. Біоптати ендометрію отримували шляхом гістерорезектоскопії або за допомогою аспіраційної біопсії ендометрію (пайпель-біопсії) на 7–10-й день МЦ. Паралельно з імуногістохімічним визначенням синдекану-1 проводили дослідження на ядерний циклін Е в зразках ендометрію.

Статистичний аналіз виконано за допомогою статистичного пакета програм Statistica. Показник ступеня вірогідності p між двома порівняльними величинами вважали достовірним при значенні $< 0,05$ [35].

Усі обстежувані пацієнтки надали інформовану згоду на участь у дослідженні та його публікацію. Дослідження відповідає всім вимогам експертизи Комітету з питань етики та біоетики Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Вік пацієнток коливався від 19 до 35 років, середній вік учасниць основної групи становив $27,25 \pm 0,29$ року, групи контролю – $26,74 \pm 0,18$ року (табл. 1).

Кількісна характеристика втрат вагітності в учасниць основної групи мала такий вигляд: дворазове переривання спостерігалось в 45 жінок, триразове – у 15, чотири і більше разів – у 8.

Основна частка переривань вагітності відбувалася протягом перших 12 тижнів гестації та становила близько 71,7%.

У структурі ЗНВ провідна роль належала мимовільному викидню, пропорційно нижчі позиції посідали замерла вагітність та анембріонемія – 60, 31 і 9% відповідно.

Аналіз гінекологічного статусу й супутньої екстрагенітальної патології виявив наявність супутніх патологічних станів в обох групах обстежуваних жінок.

Супутнє ураження екстрагенітальних органів і систем виявлено в 46 (67,6%) жінок основної та 7 (23,3%) осіб контрольної групи. При цьому ендокринні порушення були лідерами соматичної захворюваності.

Гінекологічна патологія була представлена ХЕ (100% жінок основної групи), патологією придатків матки (22 жінки основної групи), нерегулярним МЦ (18 і 5 жінок основної та контрольної груп відповідно), а також патологією шийки матки й гіперпластичними процесами ендометрію (рис. 1).

У 44% жінок контрольної групи за даними УЗД були виявлені такі порушення: підвищена рухомість матки (10%), розширення аркуатного сплетіння (10%), неоднорідність субендометріального шару (10%) та структури ендометрію (7%), асиметрія товщини ендометрію (7%).

Під час УЗД у пацієнток основної групи було зафіксовано від трьох до п'яти ультразвукових відхилень: неоднорідність структури ендометрію, лінія змикання листків ендометрію нечітка, нерівна або не візуалізується, нечіткий зовнішній контур М-ехо, гіперехогенний зовнішній контур М-ехо, атрофія ендометрію, підвищення ехогенності ендометрію в першій фазі МЦ, розширення порожнини матки за рахунок рідинного вмісту, поліпи ендометрію, зниження ехогенності ендометрію у другій фазі МЦ, гіперехогенна лінія змикання листків ендометрію, розширення аркуатного сплетіння, асиметрія товщини ендометрію, потовщення ендометрію понад 15 мм, неоднорідність субендометріального шару, бульбашки газу в ендометрії або порожнині матки, підвищена рухомість матки, синехії.

Неоднорідність структури ендометрію є однією з основних ознак ХЕ, оскільки фіксується в абсолютній більшості (80,88%) обстежуваних пацієнток основної групи. Показники товщини ендометрію вказують на два діаметрально протилежні явища: атрофія (39,71% жінок) та неатипова залозиста гіперплазія (22,05% вагітних). Проте беззаперечним явищем є невідповідність товщини ендометрію фазі МЦ.

Усі жінки (100%), які ввійшли до основної групи, мали стандартизоване підтвердження ХЕ. У 46 (67,64%) зразках ендометрію учасниць основної групи було виявлено підвищений рівень цикліну Е (понад 20%), який визначався на 21–23-й дні МЦ. Це свідчить про порушення морфологічних властивостей ендометрію. Із цих жінок 26 увійшли до підгрупи 1, а решта 20 – до підгрупи 2 (рис. 2).

Препарат прогестерону на етапі прегравідарної підготовки жінкам першої підгрупи призначали як у разі підвищеної експресії цикліну Е, так і емпірично при його нормальному рівні. Мікронізований прогестерон Утрожестан при систематичному застосуванні знижує рівень ядерного цикліну Е, що доведено шляхом повторних біопсій ендометрію з імуногістохімічним аналізом на цей маркер. Це твердження вдалося встановити на основі повторних біопсій ендометрію (пайпель-біопсій), де показник експресії сягав $\leq 20\%$.

Таблиця 1. Вікова структура обстежуваних жінок

Вік, роки	Основна група (n = 68)		Контрольна група (n = 30)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
19–24	15	22,06*	6	20,0
25–29	36	52,94*	15	50,0
30–35	17	25,0*	9	30,0

* $p > 0,05$ для співвідношення основна група/контрольна група

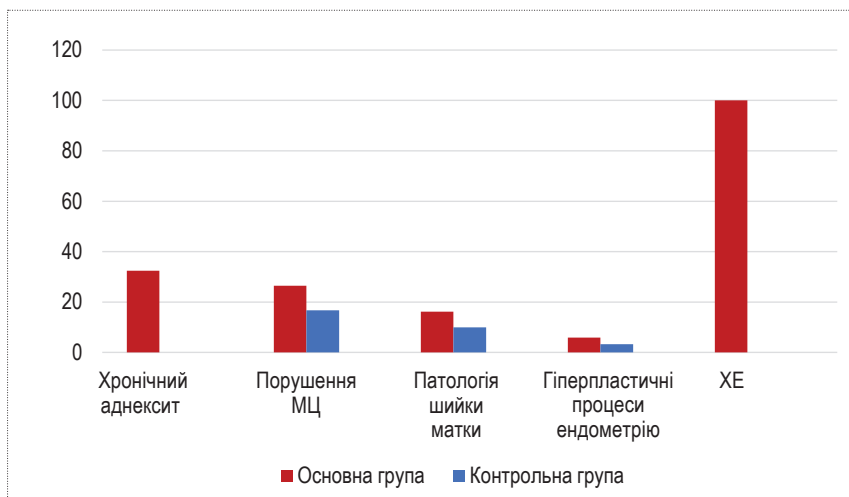


Рисунок 1. Характеристика супутньої гінекологічної патології в обстежуваних жінок, %

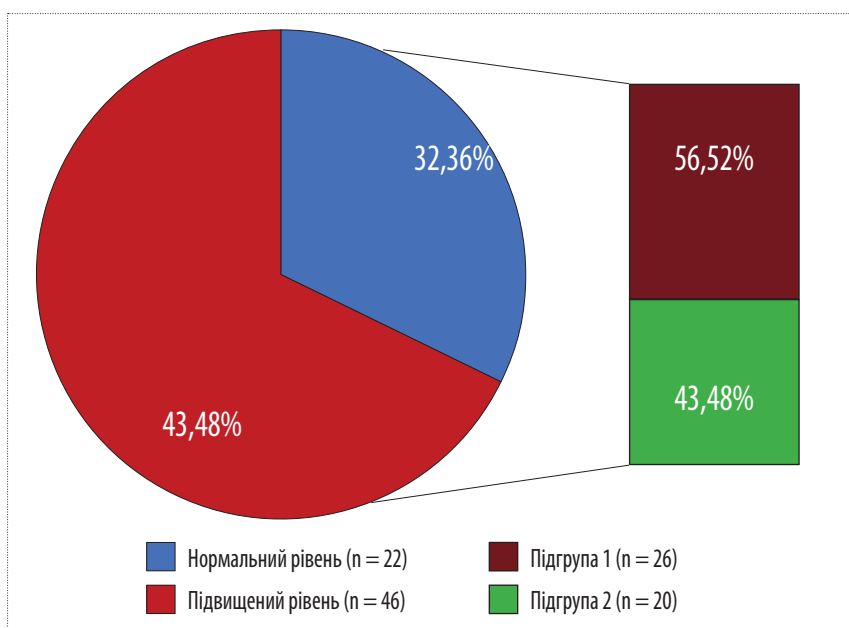


Рисунок 2. Рівень ядерного цикліну Е в основній групі жінок

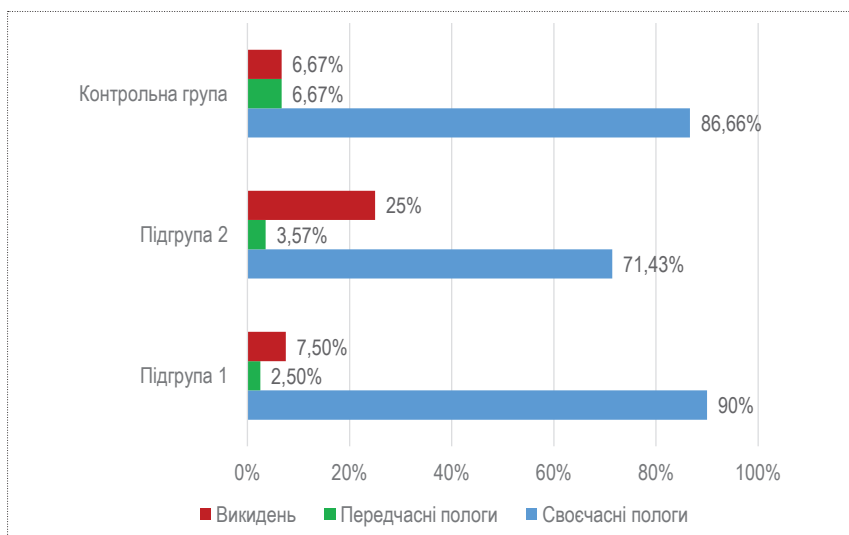


Рисунок 3. Аналіз терміну розродження в пацієнок досліджуваних груп

Жінки з підвищеним цикліном Е мали змогу повторити гістологічне оцінювання ендометрію під час першого циклу застосування вагінального мікронізованого прогестерону (на тлі використання бар'єрних контрацептивних засобів) або одразу спробувати завагітніти.

Для кінцевого визначення ефективності цієї схеми лікування однозначно оцінювали перебіг вагітностей та результати пологів.

У жінок основної групи оцінювані показники були такими (рис. 3):

- підгрупа 1 (n = 40): у 14 пацієнок виявлені ознаки загрози переривання вагітності (35%), із них 3 (7,5%) завершилися репродуктивною втратою (мимовільний викидень, завмерла вагітність);
- підгрупа 2 (n = 28): у 15 (53,57%) жінок були зафіксовані ознаки загрозового викидня (дисфункція плаценти при УЗД, вкорочення шийки матки, ознаки відшарування хоріона тощо), з них 7 (25%) вагітностей перервалися передчасно;
- контрольна група (n = 30) характеризувалася 5 (16,67%) випадками загрозових викиднів; репродуктивні втрати зафіксовано двічі (6,67%).

Аналіз методу розродження в пацієнок досліджуваних груп показав такі результати:

- серед 40 жінок підгрупи 1 основної групи вагітність завершилася пологами у 37, з них у 34 через природні пологові шляхи, а у 3 шляхом кесаревого розтину;
- серед 28 жінок підгрупи 2 основної групи вагітність завершилася пологами у 21, з них у 19 через природні пологові шляхи, а у 2 шляхом кесаревого розтину;
- серед 30 жінок контрольної групи вагітність завершилася пологами у 25, з них у 23 через природні пологові шляхи, а у 2 завдяки оперативному втручанням.

Вищеназвані результати свідчать про статистичну достовірність ефективності застосування препарату мікронізованого прогестерону для зниження ризику репродуктивних втрат, оскільки відсоток репродуктивних невдач у першій підгрупі основної групи,

де Утрожестан застосовували ще на етапі прегравідарної підготовки, а не з моменту встановлення вагітності, втричі нижчий за показник другої підгрупи. А отже, підтримання лютеїнової фази МЦ ще в періоді планування вагітності є важливим етапом лікувально-діагностичної схеми.

Показники експресії ядерного цикліну Е можуть вказувати на прогностичні вектори перебігу ЗНВ на тлі ХЕ, оскільки демонструють морфологічну перебудову ендометрію, його чутливість та готовність до успішної імплантації.

ВИСНОВКИ

ЗНВ – одна з пріоритетних проблем перинатології на сьогодні. З метою ефективної діагностики та лікування рекомендуємо звертати увагу на ХЕ як одну з найпоширеніших фонічних патологій, що сприяють репродуктивним невдачам. Ультрасонографія не є специфічним методом для встановлення діагнозу цього захворювання, проте являє собою високочутливий метод діагностики, а такі показники, як неоднорідність структури ендометрію, зміна його товщини, невідповідність товщини ендометрію фазі МЦ, є головними детермінантами. Стандарт діагностики ХЕ – імуногістохімічне

виявлення CD138 (синдекану-1) у зразках ендометрію (був діагностований у 100% жінок основної групи). Одночасно доцільно визначати рівень ядерного цикліну Е, який вказує на морфологічну перебудову ендометріального шару та його готовність до успішної імплантації і подальшого гестаційного процесу. Статистично підтверджено аномальні показники ядерного цикліну Е в жінок з ХЕ та ЗНВ, проте його успішна корекція спостерігалася на тлі застосування препарату мікронізованого прогестерону.

Утрожестан – надійний, безпечний та ефективний засіб для лікування жінок із ЗНВ на тлі ХЕ. Результати проведеного дослідження довели доцільність та ефективність запропонованої схеми лікування. Саме тому рекомендуємо починати застосування препаратів прогестерону ще на етапі прегравідарної підготовки, оскільки така схема дозволить трансформувати ендометрій і підготувати його до імплантації ще на етапі планування вагітності, істотно поліпшуючи мікросередовище для раннього розвитку зародка й успішної вагітності.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. "Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion." *Fertil Steril* 113.3 (2020): 533–5.
- ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. Guideline on the Management of Recurrent Pregnancy Loss. Version 2. ESHRE Grimbergen, Belgium (2017).
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. RCOG: London, UK (2011).
- Toth, B., Würfel, W., Bohlmann, M., et al. "Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050)." *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 78.4 (2018): 364–81. DOI: 10.1055/a-0586-4568
- Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 03.11.2008 № 624 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». Ministry of Health of Ukraine. Order from 03.11.2008 № 624 "On approval of clinical protocols for obstetric and gynecological care".
- El Hachem, H., Crepau, V., May-Panloup, P., et al. "Recurrent pregnancy loss: current perspectives." *Int J Women's Health* 9 (2017): 331–45. DOI: 10.2147/IJWH.S100817
- Hennesy, M., Dennehy, R., Meaney, S., et al. "Clinical practice guidelines for recurrent miscarriage in high-income countries: a systematic review." *Reprod Biomed Online* 42.6 (2021): 1146–71. DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.02.014
- Jeve, Y.B., Davies, W. "Evidence-based management of recurrent miscarriages." *J Hum Reprod Sci* 7.3 (2014): 159–69. DOI: 10.4103/0974-1208.142475
- Чечуга, С.Б. Патогенетическая терапия невынашивания беременности у женщин с гипергомоцистеинемией и гестагенной недостаточностью / С.Б. Чечуга, Е.А. Ночвина, Гамарелдин Абдалла Сали // *Здоровье женщины*. – 2012. – № 5. – С. 80–85.
- Chechuga, S.B., Nochvina, E.A., Sali, G.A. "Pathogenetic therapy of miscarriage in women with hyperhomocysteinemia and progesterone deficiency." *Health of Woman* 5 (2012): 80–5.
- Pirtea, P., Cicinelli, E., De Nola, R., et al. "Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis." *Fertil Steril* 115.3 (2021): 546–60. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.010
- Daher, S., Mattar, R., Gueuvoghlian-Silva, B., Torloni, M. "Genetic polymorphisms and recurrent spontaneous abortions: an over view of current knowledge." *Am J Reprod Immunol* 67.4 (2012): 341–7.
- Johnston-MacAnanny, E.B., Hartnett, J., Engmann, L.L., et al. "Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization." *Fertil Steril* 93.2 (2010): 437–41. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.131
- Ticconi, C., Pietropoli, A., Di Simone, N., et al. "Endometrial Immune Dysfunction in Recurrent Pregnancy Loss." *Int J Mol Sci* 20.21 (2019): 5332. DOI: 10.3390/ijms20215332
- De Carolis, C., Perricone, C., Perricone, R. "War and peace at the feto-placental front line: recurrent spontaneous abortion." *IMAJ* 16 (2014): 667–8.
- Veropotvelyan, N.P. "Reviewing efficacy of progestogens in recurrent early reproductive losses." *Reproductive endocrinology* 31 (2016): 22–33. DOI: 10.18370/2309-4117.2016.31.22-33
- Berghella, V. Early pregnancy loss: Obstetric evidence based guidelines. 2nd edition. New York. CRC (2012): 142–149.
- Zhuk, S.I., Chechuga, S.B., Nochvina, O.A. "Micronized progesteron in complex pregravid preparation and pregnancy management in women with recurrent pregnancy loss on the background of chronic endometritis." *Reproductive endocrinology* 54 (2020): 72–8. DOI: 10.18370/2309-4117.2020.54.72-78
- Bayer-Garner, I.B., Nickell, J.A., Korourian, S. "Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis." *Arch Pathol Lab Med* 128.9 (2004): 1000–3.
- Palaiologou, M., Delladetsima, I., Tiniakos, D. "CD138 (syndecan-1) expression in health and disease." *Histol Histopathol* 29.2 (2014): 177–89. DOI: 10.14670/HH-29.177
- Zargar, M., Ghafourian, M., Nikbakht, R., et al. "Evaluating Chronic Endometritis in Women with Recurrent Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss by Hysteroscopy and Immunohistochemistry." *J Minim Invasive Gynecol* 27.1 (2020): 116–21. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.02.016
- Sahasrabudhe, N., Mobasseri, M., Reznik, S.E., Williams, Z. "Chronic Endometritis and Recurrent Pregnancy Loss." *Curr Obstet Gynecol Rep* 6 (2017): 55–61.
- Kitaya, K., Yasuo, T. "Inter-observer and intra-observer variability in immunohistochemical detection of endometrial stromal plasmacytes in chronic endometritis." *Exp Ther Med* 5.2 (2013): 485–8.
- Kind, S., Merenkow, C., Büscheck, F., et al. "Prevalence of Syndecan-1 (CD138) Expression in Different Kinds of Human Tumors and Normal Tissues." *Disease Markers* 2019 (2019): 4928315. DOI: 10.1155/2019/4928315
- Dubowy, R.L., Feinberg, R.F., Keefe, D.L., et al. "Improved endometrial assessment using cyclin E and p27." *Fertil Steril* 80.1 (2003): 146–56. DOI: 10.1016/s0015-0282(03)00573-9
- Stephenson, M.D., Willis, M.Y., Schultz, P., et al. "Abnormal nuclear cyclin E expression in endometrial glands of patients with recurrent pregnancy loss (RPL): response to vaginal micronized progesterone

Утрожестан®

оригінальний
ідентичний ендогенному
прогестерон

НОВА СТОРІНКА ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ В ТЕРАПІЇ ВИКИДНІВ

- Достовірно підвищує ймовірність народження живої дитини у вагітних з вагінальними кровотечами на ранніх термінах, які мають 1 і більше попередніх викиднів^[1]
- Безпека для плода при застосуванні в I триместрі підтверджена результатами плацебо-контрольованих РКД (PROMISE і PRISM)^[2,3]
- Наступність зберігаючої терапії до 36 тижнів у пацієток груп ризику^[4]



УТРОЖЕСТАН®. Форма випуску та склад: капсули по 100 мг, № 30 або по 200 мг, № 14. Одна капсула містить прогестерону натурального мікронізованого. Показання: зниження здатності до запліднення при первинній або вторинній безплідності при частковій або повній лютеїновій недостатності (дисовуляція, підтримка лютеїнової фази під час підготовки до екстракорпорального запліднення, програма донації яйцеклітин); профілактика звичного викидня або загрози спонтанного викидня при недостатності лютеїнової фази. Передменструальний синдром; порушення менструального циклу (дисовуляція, ановуляція); фіброзно-кістозна мастопатія; передклімактеричний період; замісна гормонотерапія у менопаузі (у поєднанні з естрогенною терапією); безплідність при недостатності лютеїнової фази.; загроза перемисних пологів. Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або у жінок з наявністю передчасних пологів в анамнезі. Протипоказання: тяжкі порушення функцій печінки; алергія на будь-який компонент препарату. Побічна дія: зміна менструального циклу, аменорея, кровотечу в середині циклу, головний біль.

УТРОЖЕСТАН®
Оригінальний мікронізований прогестерон
Один прогестерон
на всю вагітність

* Для жінок групи ризику

- Coomarasamy et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. Am J Obstet Gynecol 2020
- Coomarasamy A. et al. N Engl J Med 2015; 373: 2142-2148
- Coomarasamy A. et al. N Engl J Med 2019; 380:1815-1824
- Інструкція по медичному застосуванню препарату Утрожестан, РП UA/2651/01/01 та UA.2651/01/02 від 02.01.2019

administration." *Fertil Steril* 92.3 (2009): S244–S245.

26. Stephenson, M.D., McQueen, D., Winter, M., Kliman, H.J.

"Luteal start vaginal micronized progesterone improves pregnancy success in women with recurrent pregnancy loss." *Fertil Steril* 107 (2017): 684–90.

27. Coomarasamy, A., Williams, H., Truchanowicz, E., et al.

"A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages." *N Engl J Med* 373.22 (2015): 2141–8. DOI: 10.1056/NEJMoa1504927

28. Coomarasamy, A., Devall, A.J., Cheed, V., et al.

"A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy." *N Engl J Med* 380.19 (2019): 1815–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1813730

29. Zhuk, S.I., Kondratiuk, V.K., Dziuba, G.A.

Ethical code of a doctor who prescribes gestagens in obstetric and gynecological practice. Evidence base. Methodical recommendations. PL. Shupik NMAPE;

Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine. Kyiv (2019): 23 p.

30. Coomarasamy, A., Dhillon-Smith, R.K., Papadopoulos, A., et al.

"Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action." *Lancet* 397.10285 (2021): 1675–82.

DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00681-4

31. Devall, A.J., Papadopoulos, A., Podesek, M., et al.

"Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4 (2021): CD013792. DOI: 10.1002/14651858.CD013792

32. Romero, R., Conde-Agudelo, A., El-Refaie, W., et al.

"Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data." *Ultrasound Obstet Gynecol* 49 (2017): 303–14. DOI: 10.1002/uog.17397

33. EPPPIC Group.

"Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials." *Lancet* 397.10280 (2021): 1183–94.

DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00217-8

34. Care, A., Nevitt, S.J., Medley, N., et al.

"Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis." *BMJ* 376 (2022): e064547.

35. Nevhadovska, P.M., Chechuga, S.B., Nochvina, E.A., Dzis, N.P.

"Clinical characteristics of women with recurrent pregnancy loss and chronic endometritis." *Reports of Vinnytsia National Medical University* 24.4 (2020): 629–33. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-12 □

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЕНДОМЕТРІУ У ЖІНОК ЗІ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ ТА ХРОНІЧНИМ ЕНДОМЕТРИТОМ

С.Б. Чечуга, д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

П.М. Невгадовська, аспірант кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

О.А. Ночвіна, д. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

Мета: вивчення стану ендометрію у жінок зі звичним невиношуванням вагітності та хронічним ендометритом шляхом визначення рівня ядерного цикліну E та синдекану-1 із подальшим дослідженням ефективності запропонованої схеми ведення вагітності в цієї категорії пацієнток.

Матеріали та методи. Проведено вивчення стану ендометрію, зокрема його імуногістохімічних характеристик, шляхом визначення синдекану-1 в зразках ендометрію при виконанні гістероскопії або пайпель-біопсії у 68 жінок (основна група) зі звичним невиношуванням із подальшим аналізом ефективності запропонованих схем прегравідарної підготовки та перебігу періоду гестації. Жінки основної групи були розподілені на: підгрупу 1 (40 вагітних), у якій схема лікування включала антибіотикотерапію, застосування фолатів і мікронізованого прогестерону на прегравідарному етапі; підгрупу 2 (28 учасниць), схема терапії якої включала антибактеріальні препарати, фолати на прегравідарному етапі та застосування мікронізованого прогестерону з ранніх термінів гестації. Контрольну групу становили 30 повторно вагітних жінок без репродуктивних втрат в анамнезі.

Результати. Особливості стану ендометрію у жінок зі звичним невиношуванням вагітності характеризуються наявністю білка CD138 (синдекану-1) і аномального (підвищеного) рівня ядерного цикліну E, що вказує на морфологічну перебудову ендометріального шару та його неготовність до успішної імплантації і подальшого гестаційного процесу. Під час дослідження доведена успішна корекція стану ендометрію на етапі прегравідарної підготовки завдяки застосуванню препарату мікронізованого прогестерону Утрожестан®, що полягала у зменшенні відсотка репродуктивних втрат, покращенні перебігу вагітності та пологів.

Висновки. Утрожестан є надійним, безпечним та ефективним засобом для лікування жінок зі звичним невиношуванням вагітності на тлі хронічного ендометриту ще на етапі прегравідарної підготовки, оскільки така схема застосування дозволяє трансформувати ендометрій і підготувати його до імплантації, істотно поліпшуючи мікросередовище для раннього розвитку зародка й успішної вагітності.

Ключові слова: звичне невиношування вагітності, хронічний ендометрит, синдекан-1, циклін E, мікронізований прогестерон.

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF THE ENDOMETRIUM IN WOMEN WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS AND CHRONIC ENDOMETRITIS

S.B. Chechuha, MD, professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

P.M. Nevhadovska, postgraduate student, Obstetrics and Gynecology Department No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

O.A. Nochvina, MD, associate professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

Objective: to study endometrium state in women with recurrent miscarriage and chronic endometritis by determining of nuclear cyclin E and syndecan-1, followed by a study of the effectiveness of proposed scheme for managing pregnancy in this category of patients.

Materials and methods. Endometrium state (in particular its immunohistochemical characteristics) was studied by determining syndecan-1 in endometrial samples during hysteroscopy or pipelle biopsy in 68 women (main group) with recurrent miscarriage, followed by an analysis of the effectiveness of the proposed schemes of pregravid preparation. The women of the main group were divided into: subgroup 1 (40 pregnant women), whose treatment regimen included antibiotic therapy, folates and micronized progesterone at the pregravid stage; subgroup 2 (28 participants), whose treatment regimen included antibacterial drugs, folate at the pregravid stage and micronized progesterone from early gestation.

The control group consisted of 30 re-pregnant women without a history of reproductive losses.

Results. Features of the endometrium state in women with recurrent miscarriage are characterized by the presence of the CD138 protein (syndecan-1) and an abnormal (elevated) level of nuclear cyclin E, which indicates a morphological reorganization of the endometrial layer and its unpreparedness for successful implantation and further gestation. This study proved successful correction of the endometrium state at the stage of preconception preparation due to the use of micronized progesterone Utrogestan®, which consisted in reducing the percentage of reproductive losses, improving the course of pregnancy and childbirth.

Conclusions. Utrogestan is a reliable, safe and effective treatment for women with recurrent miscarriage against the background of chronic endometritis even at the stage of preconception preparation. Such regimen allows transforming the endometrium and preparing it for implantation, thereby significantly improving the microenvironment for the early embryo development and successful pregnancy.

Keywords: recurrent miscarriage, chronic endometritis, syndecan-1, cyclin E, micronized progesterone.