

Морфологічні зміни тканини ендометрія у жінок з безпліддям, які перенесли коронавірусну хворобу

I. С. Головчак, О. Г. Бойчук, В. М. Мацькевич, І. М. Купчак

Івано-Франківський національний медичний університет

Мета дослідження: встановлення морфологічних змін у зразках ендометрія в жінок з діагнозом безпліддя та перенесеним постковідним синдромом.

Матеріали та методи. Обстежено 80 жінок, у яких діагностовано безпліддя з анамнезом перенесеного постковідного синдрому, а також 40 жінок з безпліддям без перенесеного COVID-19.

У всіх пацієнток проведено забір зразків ендометрія в середній проліферативній та середній секреторній фазах (у різних менструальних циклах) шляхом пайпель-біопсії або під час офісної гістероскопії з наступним проведенням гістологічного та імуногістохімічного дослідження. Для імунотипуювання використано антитіла до ангіотензинперетворювального фермента-2 (angiotensin-converting enzyme-2 – ACE2), SARS-CoV-2, CD138, CD56.

Результати. У жінок з безпліддям та анамнезом постковідного синдрому під час вивчення зразків ендометрія середньої проліферативної фази частіше виявляють плазматичні клітини ($p = 0,027$), лімфогістіоцитарну інфільтрацію ($p = 0,003$), ділянки фіброзованої стромы ($p = 0,031$), а в біозразках середньої секреторної фази – слабо розвинену строму ($p = 0,033$), плазматичні клітини ($p = 0,029$). При проведенні імуногістохімічного дослідження в обох когортах відзначали підвищення експресії білка ACE2 у середній секреторній фазі.

У зрізах слизової оболонки матки, як проліферативної, так і секреторної фази, у пацієнток обох когорт відзначали експресію імуномаркера CD138, але в середній секреторній фазі частіше виявляли ознаки експресії ендометріальних гранулоцитів у жінок, у яких діагностовано безпліддя з анамнезом перенесеного постковідного синдрому ($p=0,032$). Не спостерігалось експресії антитіл до SARS-CoV-2 у зразках ендометрія пацієнток, які перехворіли на коронавірусну хворобу.

Висновки. Для жінок з безпліддям та перенесеним постковідним синдромом основними морфологічними ознаками у відібраних зразках ендометрія були наявність плазматичних клітин в обох фазах менструального циклу, лімфогістіоцитарна інфільтрація стромы, ділянки фіброзу стромального компонента в середній проліферативній фазі, порушення децидуалізації та експресія ендометріальних гранулоцитів у середній секреторній фазі, а також відсутність експресії імуномаркера SARS-CoV-2.

Ключові слова: безпліддя, COVID-19, морфологія ендометрія, постковідний синдром, SARS-CoV-2, імуногістохімічне дослідження.

Morphological changes of endometrial tissue in women with infertility who suffered from coronavirus disease anamnesis

I. S. Golovchak, O. H. Boychuk, V. M. Matskevych, I. M. Kupchak

The objective: to determine the morphological changes in endometrial samples in women with infertility and post-COVID syndrome.

Materials and methods. 80 women with infertility and a history of post-COVID syndrome were examined, as well as 40 women with infertility without having experienced COVID-19.

In all patients, endometrial samples were collected in the middle proliferative and middle secretory phases (in different menstrual cycles) by pipel biopsy or during office hysteroscopy, followed by histological and immunohistochemical examination. Antibodies to angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2, CD138, CD56 were used for immunotyping.

Results. In women with infertility and a history of post-COVID syndrome plasma cells ($p = 0.027$), lymphohistiocytic infiltration ($p = 0.003$), areas of fibrotic stroma ($p=0.031$) are more often detected during the study of endometrial samples in the middle proliferative phase, and in biosamples of the middle secretory phase – weakly developed stroma ($p = 0.033$), plasma cells ($p = 0.029$). When conducting an immunohistochemical study in both cohorts an increase in ACE2 protein expression was found in the middle secretory phase.

In the mucous membrane of the uterus in both proliferative and secretory phase, in patients of both cohorts the expression of the CD138 immunomarker was detected, but in the middle secretory phase the signs of the expression of endometrial granulocytes were more often found in women who were diagnosed with infertility and a history of post-CIVOD syndrome ($p=0.032$). No expression of antibodies to SARS-CoV-2 was observed in the endometrial samples of patients who had coronavirus disease.

Conclusions. In women with infertility and post-COVID syndrome the main morphological features in the selected endometrial samples were the presence of plasma cells in both phases of the menstrual cycle, lymphohistiocytic infiltration of the stroma, areas of fibrosis of the stromal component in the middle proliferative phase, impaired decidualization and expression of endometrial granulocytes in the middle secretory phase, and as well as the lack of expression of the SARS-CoV-2 immunomarker.

Keywords: infertility, COVID-19, endometrial morphology, post-COVID syndrome, SARS-CoV-2, immunohistochemistry.

Коронавірусна хвороба (coronavirus disease-2019, COVID-19) може спричинювати не лише фатальні наслідки під час її гострого періоду у людей з групи ризику, але й мати негативний віддалений вплив на функціонування органів і систем, особливо у пацієнтів з розвитком постковідного синдрому (ПКС). Визначення останнього досі не є однозначним.

Так, за тлумаченням Н. С. Maltezou et al. (2021), ПКС – це симптоми, які тривають більше 3 тиж після встановлення діагнозу COVID-19 і не пояснюються альтернативним діагнозом [1], тоді як К. М. Antoniou et al., опираючись на спільні рекомендації Національного інституту охорони здоров'я та медичного обслуговування, Шотландської мережі міжвузівських рекомендацій та Королівського коледжу лікарів загальної практики Великої Британії, визначають тривалість ПКС понад 12 тиж [2].

Незважаючи на суперечності щодо однозначності термінів та найменувань ПКС, значний інтерес до цього стану, якому навіть присвоєно код за Міжнародною класифікацією хвороб-10 (U09.9 – стан після COVID-19, неуточнений), невпинно зростає внаслідок неочікуваних ускладнень у людей навіть з легкою формою COVID-19 в анамнезі.

Оскільки вивчення як COVID-19, так і його пролонгованих наслідків ще тривають, тому і встановлення часового діапазону відтермінованих симптомів може ще змінюватись, але є декілька споріднених гіпотез, які висувуються зараз науковцями щодо патогенезу ПКС. І хоча остаточно всі ланки цього процесу невідомі, але тривале мультисистемне запалення, дисбаланс про- та протизапальних реакцій, розвиток тривалої імуносупресії відіграє ключову роль у розвитку ПКС [3].

Ендотеліальна дисфункція та гіпоксія можуть бути причиною не лише запуску процесів пошкодження органів дихання, кровообігу, порушення згортальної функції крові, що призводить до летальних випадків [4, 5], але й до дисрегуляції гормонального фону. Це може спричинювати ураження тканини яєчок у чоловіків [6] та порушення дозрівання яйцеклітини, синтезу стероїдів, регенерації ендометрія у жінок [7–9]. Досі залишається без відповіді питання, чи може модулювати вірус SARS-CoV-2 довготермінову мікрокоагулопатію, яка в подальшому негативно відіб'ється на жіночій фертильності [10, 11].

Потребує подальшого ґрунтовного вивчення питання часового інтервалу для застосування допоміжних репродуктивних технологій у жінок, які перехворіли на COVID-19, оскільки, як відомо, у яєчниках міститься значна кількість ангіотензинперетворювального фермента-2 (Angiotensin-converting enzyme-2, ACE2), що робить їх потенційними мішенями для ураження вірусом SARS-CoV-2 [12]. Ураховуючи, що ACE2 визначено також у залозистому епітелії та стромі ендометрія, особливо в секреторній фазі, не виключено здійснення негативного впливу COVID-19 на імплантацію ембріона [13–15].

На сьогодні відомим є дослідження ендометрія секреторної фази I. Henarejos-Castillo et al., відтворене методом комп'ютерного моделювання, в якому автори передбачили, що п'ять генів, важливих для імплантації ембріона, постраждали від COVID-19, та припустили, що, отже, вірус SARS-CoV-2 впливає на гени сприйнятливості ендометрія та може спричинювати дисфункцію імунної системи з

активацією цитокінів, порушення утилізації вільних радикалів, необхідні для інвазії бластоцисти в слизову оболонку матки та підтримки раннього розвитку ембріона [16].

Ураховуючи таку широку проблематику, що охоплює потенційний ризик виникнення репродуктивних ускладнень після затяжного COVID-19, необхідна значна кількість подальших досліджень у цьому напрямку.

Мета дослідження: встановлення морфологічних змін у зразках ендометрія у жінок з діагнозом безпліддя та перенесеним ПКС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Упродовж періоду з липня 2021 р. по березень 2024 р. на базі ДЗ «Прикарпатський Центр репродукції людини» МОЗ України було обстежено 80 жінок, у яких діагностовано безпліддя з анамнезом перенесеного ПКС (дослідна група), а також 40 жінок з безпліддям без перенесеного COVID-19 (контрольна група). Для обох груп безпліддя визначали як відсутність настання вагітності більше 12 міс регулярного незахищеного статевого життя, а також виключали чоловічий фактор безпліддя для поточного дослідження.

Критеріями включення жінок до дослідної групи були вік від 25 до 42 років з наявним в анамнезі підтвердженим шляхом полімеразно-ланцюгової реакції виявлення вірусної РНК діагнозом COVID-19 та тривалим затяжним ПКС (наявність підтверджуючих записів у медичній документації та даних опитувальника).

Критеріями включення до контрольної групи були аналогічний, як у дослідній групі, вік та відсутність інфекції SARS-CoV-2 згідно з медичною документацією та опитуванням пацієнок.

Медичні діагностичні процедури пацієнткам обох вибірок здійснювали згідно з Наказом МОЗ України № 787 «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» від 09.09.2013 р. [17], діагноз безпліддя був встановлений відповідно до рекомендованих до використання МОЗ України Протоколів, заснованих на засадах доказової медицини, а саме: Настанови 00567 «Безпліддя» від 2017 р. [18], а для дослідної групи додатково керувались Додатком 2 до Протоколу надання реабілітаційної допомоги пацієнтам з COVID-19 та реконвалесцентам згідно з Наказом МОЗ України від 20.04.2021 р. № 771 [19].

Обидві когорти пацієнок статистично достовірно не відрізнялись за віком та супутніми патологіями.

Критеріями виключення для усіх пацієнок були: носійство вірусу імунodefіциту людини, вірусу гепатиту В і С, інших неспецифічних та специфічних бактеріальних інфекцій, що передаються статевим шляхом, наявність зляканої патології незалежно від локалізації та стадії, психічних розладів, що ускладнюють процес комунікації та ставлять під сумнів дієздатність надання інформованої згоди на дослідження. Пацієнтки, з якими було втрачено контакт на будь-якому етапі дослідження, або ті, які виявили бажання відмовитись від участі в дослідженні на будь-якому етапі, були виключені з когорт.

Для дослідної групи критерієм включення було повне соматичне відновлення після ПКС на час дослідження (відсутність підвищеної температури тіла, кашлю, задишки, головного болю, м'язової слабкості та ін-

ших симптомів, що супроводжували ПКС). Додатково для контрольної групи виключенням було виявлення вірусу SARS-CoV-2 впродовж поточного дослідження.

Застосовані методи обстеження схвалені комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (Протокол № 131/22 від 24.11.2022 р.) та проведені згідно з письмовою згодою учасниць і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Усі обстеження пацієнток проводили після отримання їхньої письмової інформованої згоди, базуючись на етичних принципах добровільної участі та конфіденційності оброблення даних.

Поточне дослідження є частиною комплексної науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології ім. І. Д. Ланового «Розробка діагностичної тактики та патогенетичне обґрунтування ефективних методів збереження та відновлення репродуктивного потенціалу та покращення параметрів якості життя жінки при акушерській та гінекологічній патології» (№ державної реєстрації 0121U109269).

Після загальноклінічних обстежень у всіх жінок було проведено забір біологічних зразків тканин ендометрія в середній проліферативній та середній секреторній фазах шляхом пайпель-біопсії або під час офісної гістероскопії (вибір оптимального методу забору було розглянуто індивідуально для кожної пацієнтки). Забір тканин у кожній фазі відбувався з інтервалом не менше одного циклу між виконаними процедурами.

Усі зразки були направлені у відділення патологічної анатомії КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», де виготовлено блоки та проведено рутинне патогістологічне дослідження із забарвленням гематоксиліном та еозином, надалі блоки було відправлено в ТОВ «Гістологія» для проведення імуногістохімічного дослідження (ІГХ).

Увесь біологічний матеріал для патогістологічного та імуногістохімічного дослідження було заготовлено за стандартизованою технікою, а саме: вміщено в нейтральний забуферений 10% формалін для фіксації на добу, пропущено через спирти зростаючої концентрації та залито в парафін. Надалі готові парафінові блоки вміщували у водяну баню за температури 42 °С. Потім зрізи, розташовані на предметному склі, розкладали на теплій плиті за температури 37 °С протягом доби для їхньої подальшої фіксації та нумерації. Забарвлення зрізів проводили за рутинною технікою фарбування гематоксиліном та еозином.

Методами гістологічного дослідження проводили датування ендометрія за R. W. Noues [20], визначали залозисто-стромальне співвідношення, наявність чи відсутність мітозів в епітелії залоз у зразках відповідного дня циклу, наявність секреторної активності залоз, морфологію спіральних артерій та їхню кількість на 1 мм² у десяти полях зору, характеристику стромального компонента, лімфоплазмодитарну інфільтрацію.

ІГХ виконували із тих самих парафінових блоків з дотриманням усіх етапів стандартного імуногістохімічного протоколу виготовлення зрізів та із використанням моноклональних первинних антитіл SARS-CoV-2 (Mouse Monoclonal клон BSB-134, Bio SB, Inc.),

ACE2 (Mouse Monoclonal клон BSB-135, Bio SB, Inc.), CD56, CD138 (Thermo Scientific Inc.).

CD56, що знаходяться на мембранах маткових НК-клітин, у стромі були оцінені за напівкількісною шкалою, рекомендованою S. Ekemel et al., як відсоток клітин стромы ендометрія, де було встановлено відсікаюче значення – 6% (<6% – негативний результат, ≥6% – позитивний) [21].

Для оцінювання CD138 (відомого як синдекан-1 на мембранах плазмодитів) згідно з методикою N. S. Herlihy et al. оцінювали все предметне скло і весь зріз стромы при збільшенні 400 і наявність однієї плазматичної клітини в полі зору вважали позитивним значенням [22].

Для визначення експресії ACE2 в клітинах ендометрія використовували значення H-score за S. B. Chadchan et al., де ≤5 забарвлених клітин – це низька інтенсивність, а >5 – висока інтенсивність [23].

Для перевірки наявності експресії з антитілом до SARS-CoV-2 у тканинах ендометрія проводили контрольне фарбування з свідомо позитивними та негативними зразками. З дослідження були виключені зрізи з артефактами фонового та краєвого посилення забарвлення задля уникнення хибнопозитивних результатів. Вивчення та фотофіксацію усіх препаратів тканин слизової оболонки тіла матки здійснювали під світловим мікроскопом Nikon Eclipse Ci-S (фотокамера SIGETA Industrial Color Digital Camera M3CMOS 8500 8,5MP з оптичним адаптером), збільшення – 40, 100, 400.

Дані, отримані в дослідженні, обробляли за допомогою програми Microsoft 365, на яку отримано закладом (Івано-Франківський національний медичний університет), де проведено дослідження, цифрову ліцензію із використанням функцій програми Excel. Виявлені ознаки у когортах пацієнток відображались в абсолютних значеннях виявлених випадків та у відсотковому представленні частки від загальної кількості у кожній з груп.

Величину вірогідності *p* вираховували за допомогою точного тесту Фішера. Групи вважали достовірно відмінними за критичного рівня значущості *p* < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час вивчення зрізів, зафарбованих гематоксиліном та еозином, спільною патогістологічною, змінною картиною зразків ендометрія у проліферативній фазі для обох вибірок були: помірна звивистість залоз, що не відповідало дню менструального циклу, лімфоцитарна вогнищева інфільтрація стромы (рис.1).

На рис. 1А представлено фрагменти ендометрія поліподібною форми із відносно нерівномірним розташуванням малих дрібного та середнього калібру округлої форми. Співвідношення залоз до стромы становить 1:3. Залози вистелені однорядним призматичним епітелієм із базально розташованими ядрами, окремі – багаторядним епітелієм.

На рис. 1В ядра округлої форми із помірно вираженою мітотичною активністю та гіперхроматозом. Атипових мітозів не виявлено. Субнуклеарна вакуолізація відсутня. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення в межах норми і становить 1:2. Апікальний край клітин рівний, без ознак секреторної активності. Просвіти залоз порожні. Візуалізуються плазматичні клітини, що потребують

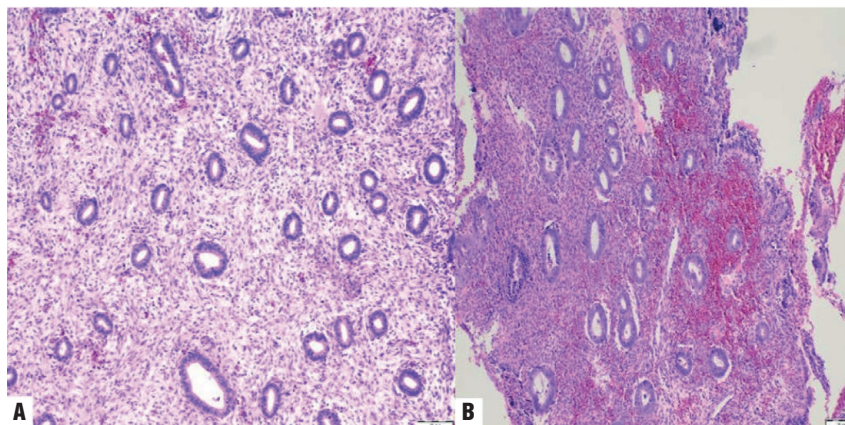


Рис. 1. Гістологічні зрізи зразків ендометрія середньої проліферативної фази, зафарбовані гематоксилином та еозином (збільшення: 100). А. Зразок тканини слизової оболонки матки пацієнтки контрольної групи. В. Зразок тканини слизової оболонки матки пацієнтки дослідної групи

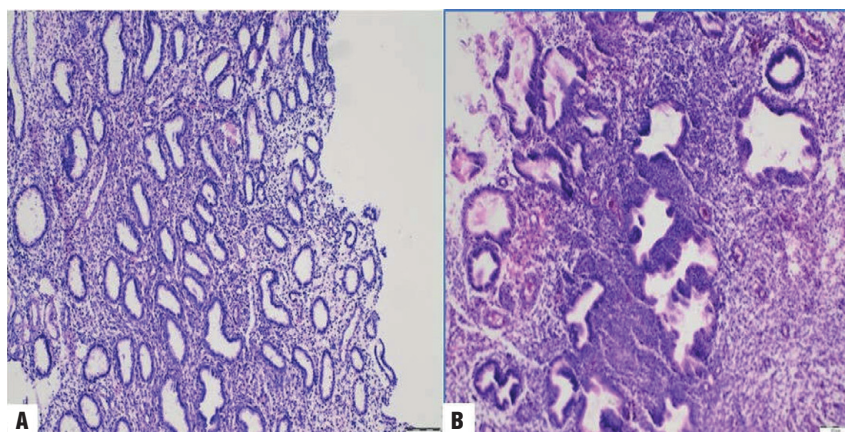


Рис. 2. Гістологічні зрізи зразків ендометрія середньої секреторної фази, зафарбовані гематоксилином та еозином (збільшення: 100). А. Зразок тканини слизової оболонки матки пацієнтки контрольної групи. В. Зразок тканини слизової оболонки матки пацієнтки дослідної групи

імуногістохімічної верифікації. Строма нерівномірної щільності, клітинна, зі слабким набряком, з лімфоцитарною інфільтрацією. Спіральні артерії поодинокі.

Слід враховувати також, що невідповідність дню циклу може бути пов'язана у деяких випадках з неточними відомостями, поданими пацієнтками щодо дня початку менструації. У тих зразках ендометрія середньої секреторної фази, де відзначено дисхроноз, спостерігався невиражений набряк стромального компонента і порушення децидуалізації. Псевдодецидуальна реакція у середній секреторній фазі спостерігалась в 1 (2,5%) жінки контрольної групи та у 3 (3,8%) жінок дослідної групи, відзначали зміни веретеноподібних клітин, стромальні структурні порушення. Товщина залозистого епітелію з тенденцією до зменшення, ядра деяких війчастих клітин з центральною локалізацією.

Потовщення стінок спіральних артерій, ущільнені та оточені гіпотрофічно зміненою, фібропластично перебудованою стромою з вогнищевою інфільтрацією лімфоцитами виявляли у 12 (30%) жінок контрольної групи та 27 (33,8%) жінок дослідної групи. Гіпотрофію залоз та слабку секреторну активність відзначали у 17 (42,5%) пацієнток контрольної групи і у 33 (41,3%) пацієнток з перенесеним ПКС (рис. 2).

На рис. 2А фрагменти ендометрія правильної будови із рівномірним розташуванням залоз середнього та великого калібру звивистої форми, просвіт зірчастий, містить секрет. Співвідношення залоз до стромі становить 1:1. Залози вистелені однорядним призматичним епітелієм із базально розташованими ядрами. Ядра округлої форми із легким гіперхроматозом та помірно вираженою мітотичною активністю. Атипових мітозів не виявлено. Субнуклеарна вакуолізація клітин відсутня. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення в межах норми і становить 1:2.

Апікальний край клітин нерівний, із ознаками вираженої секреторної активності. Просвіти залоз містять гомогенний секрет та еритроцити. Строма набрякла, повнокровна з помірно вираженою децидуалізацією довкола судин. Візуалізуються клубки спіральних артерій. Вогнищева лейкоцитарна інфільтрація.

На рис. 2В просвіти залоз містять зменшену кількість гомогенного секрету та еритроцити. Візуалізуються плазматичні клітини, що потребують імуногістохімічної верифікації. Строма слабо набрякла і з слабо вираженою децидуалізацією довкола судин, ділянками склерозу. Клубки спіральних артерій значно звивисті, оточені ущільненою стромою.

Патогістологічні ознаки змін ендометрія



Рис. 3. Гістограма виявлених морфологічних змін ендометрія методом зафарбовування зрізів гематоксиліном та еозином (представлені числові значення: відносні величини – відсоткова кількість пацієнток, %)

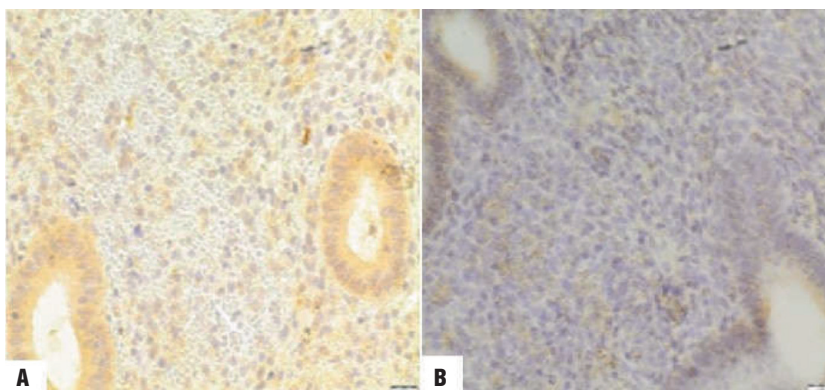


Рис. 4. Імуногістохімічне фарбування зразків ендометрія пацієнтки дослідної групи: А. Експресія ACE2 в середній проліферативній фазі (збільшення: 400). В. Відсутність експресії SARS-CoV-2 в середній секреторній фазі (збільшення: 400)

Детальніше виявлені патоморфологічні зміни зразків ендометрія обох когорт представлено на рис. 3.

Отже, основними відмінними патогістологічними знахідками у зразках ендометрія, зафарбованого гематоксиліном та еозином, у середній проліферативній фазі були: плазматичні клітини ($p = 0,027$), лімфогістіоцитарна інфільтрація ($p = 0,003$), ділянки фіброзованої строми ($p = 0,031$); у середній секреторній фазі: слабо розвинена строма ($p = 0,033$), плазматичні клітини ($p = 0,029$).

При проведенні імунотипуювання з моноклональними первинними антитілами до ACE2 не відзначено достовірної різниці між групами, хоча слід зазначити, що для обох когорт характерною була низька експресія ACE2 в середній проліферативній фазі та висока експресія в середній секреторній фазі (9 (22,5%) пацієнток контрольної групи та 14 (17,5%) пацієнток дослідної групи). Усі зразки були негативними при проведенні ІГХ-реакції з моноклональним первинним антитілом до SARS-CoV-2 (рис. 4).

Хоча більшість досліджень свідчать про відсутність вірусу SARS-CoV-2 в ендометрії та відносно низьку експресію ACE2 порівняно з респіраторною системою [24], але все ж підвищення експресії цього білка у проміжку імплантаційного вікна робить ендометрій

мішенню для вірусного ураження, особливо враховуючи важливу роль ACE2 у децидуалізації строми [25].

Другим шляхом патологічного впливу є непряма дія COVID-19 через зміну експресії генів, що кодують правильну роботу ендометрія та розвиток таких станів, як гіперкоагуляція, підвищення рівнів цитокінів, зміна гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі, а відповідно – й зміна балансу прогестерону та андрогенів, що теж є фактором порушення імунної відповіді [26].

Оцінюючи результати ІГХ-дослідження з використанням антитіл до CD138, діагноз хронічного неспецифічного ендометриду був встановлений у 18 (45,0%) жінок контрольної групи та в 41 (51,3%) жінки дослідної групи ($p = 0,565$), а показники експресії ендометріальних гранулоцитів (із застосуванням антитіла до CD56) були значно вищими в дослідній групі ($p = 0,032$) в середній секреторній фазі (16 (20,0%) випадки позитивних результатів), ніж у контрольній групі (2 (5,0%) випадки позитивних результатів). Ураховуючи те, що зразки оцінювали у двох фазах циклу, у встановленні діагнозу та вивченні експресії CD138 акцент робили на середню проліферативну фазу, а експресії CD56 – на середню секреторну фазу (рис. 5, 6).

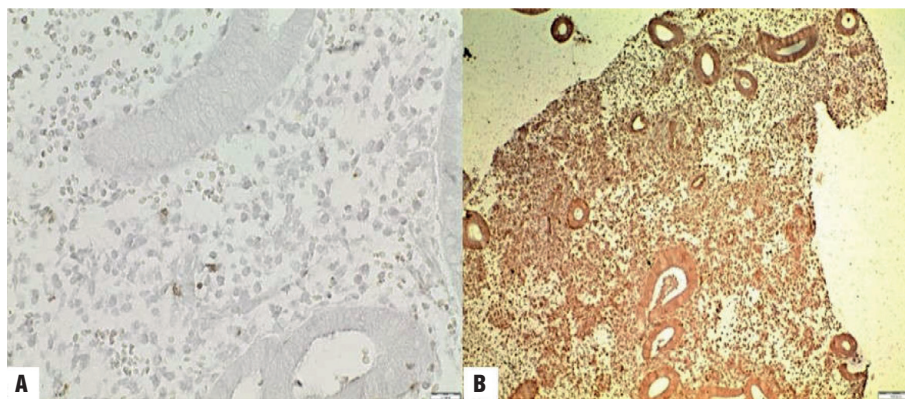


Рис. 5. Імуногістохімічне фарбування зразків ендометрія пацієнтки дослідної групи у середній проліферативній фазі: А. Позитивна експресія CD56 (збільшення: 400). В. Позитивна експресія CD138 (збільшення: 100)

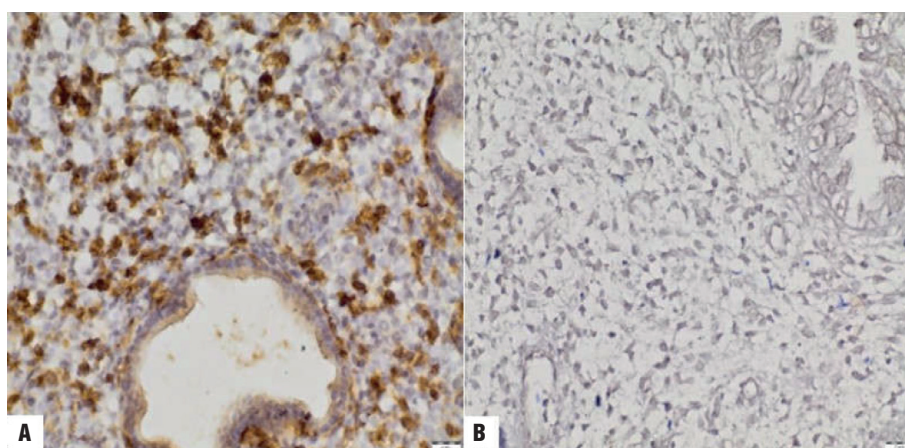


Рис. 6. Імуногістохімічне фарбування зразків ендометрія пацієнтки дослідної групи у середній секреторній фазі: А. Позитивна експресія CD56 (збільшення: 400). В. Позитивна експресія CD138 (збільшення: 400)

Отримані результати корелюють з поперечним обсерваційним дослідженням І. Іагова, у якому виявлено зв'язок між безпліддям жінок віком понад 30 років та позитивною реакцією CD138 у зразках їхнього ендометрія [27], а також з дослідженнями Т Романенко та співавторів [28], Н. Косей та співавторів [29], А. Сафарова [30].

Досі немає єдиного критерію щодо фази менструального циклу, в якій оптимально оцінювати наявність плазматичних клітин та яку їхню кількість вважати достатньою для встановлення діагнозу хронічного ендометриту.

S. L. Margulies et al. оцінює варіабельність критеріїв у трактуванні цього діагнозу різними морфологами – майже половина опитаних патологів розглядають можливість підтвердження хронічного ендометриту тільки у проліферативній фазі менструального циклу, третя частина всіх опитуваних патологів діагностує хронічне запалення слизової оболонки матки за наявності однієї плазматичної клітини [31].

У ретроспективному когортному дослідженні E. Ryan et al. спробували визначити оптимальну фазу циклу, яка була б релевантна для встановлення діагнозу хронічного ендометриту згідно з виявленими плазматичними клітинами. За їхніми висновками, останні частіше наявні під час ранньої фолікулярної фази порівняно з пізньою чи з лютеїною фазами, але незва-

жаючи на такі твердження, самі ж автори наголошують на необхідності подальших досліджень для визначення оптимального періоду забору біопсійного матеріалу ендометрія для стандартизації діагнозу [32].

Щодо можливого посиленого зв'язку між перенесеним COVID-19 (особливо за його тривалого перебігу) та зміною рецептивності, функції і морфоструктурою ендометрія, то R. Weinerman висуває гіпотезу, що в основі патомеханізму лежить каскад посиленої запальної реакції з переважанням прозапальної активації, хоча до остаточного твердження щодо розвитку аутоімунного процесу слід все таки ставитись обережно й очікувати результатів рандомізованих багатоцентрових досліджень [33].

Цікавою є перспектива дослідження ролі ендометріальних природних кілерів у можливому порушенні фертильності під час ПКС, оскільки, з одного боку, до пандемії COVID-19 були проведені дослідження, що заперечували зв'язок між кількістю імуногістохімічно виявлених цих клітин та безпліддям [34], а з іншого боку – ПКС є маловивченим новим станом організму, який може залучати інші шляхи аутоімунної активації, не притаманні раніше відомим захворюванням.

Отже, перспективою подальших досліджень є розширене імуногістохімічне вивчення зразків ендометрія, як проліферативної, так і секреторної фаз із використан-

ням імуномаркерів, які допомогли б додатково визначити стан ангіогенезу, рецептивності слизової оболонки матки до гормонів та порушень процесу децидуалізації строми, а також електронно-мікроскопічне дослідження, яке дасть можливість оцінити ультраструктурні клітинні зміни.

ВИСНОВКИ

Для жінок з безпліддям та перенесеним постковідним синдромом основними морфологічними ознаками у відібраних зразках ендометрія були наявність плазматичних клітин в обох фазах менструального циклу, лімфогістіоцитарна інфільтрація строми, ділянки фіброзу стро-

мального компонента в середній проліферативній фазі, порушення децидуалізації та ознаки експресії ендометріальних гранулоцитів у середній секреторній фазі, а також відсутність експресії імуномаркера SARS-CoV-2.

Подяка. Колектив авторів висловлює подяку відділенню патологічної анатомії КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» та ТОВ «Гістологія» за надання допомоги в інтерпретації та фотофіксації морфологічних зображень.

Конфлікт інтересів: конфлікт інтересів відсутній.

Відомості про авторів

Головчак Ігор Степанович – канд. мед. наук, доц., Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (034) 275-08-64. E-mail: generrep@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8076-0506

Бойчук Олександра Григорівна – д-р мед. наук, проф., Івано-Франківський національний медичний університет

ORCID: 0000-0003-4439-3099

Мацькевич Вікторія Миколаївна – канд. мед. наук, доц., Івано-Франківський національний медичний університет

ORCID: 0000-0003-2663-9702

Купчак Ірина Маноліївна – канд. мед. наук, доц., Івано-Франківський національний медичний університет

ORCID: 0000-0002-4833-7134

Information about the authors

Golovchak Igor S. – MD, PhD, Associate Professor, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (034) 275-08-64. E-mail: generrep@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8076-0506

Boychuk Oleksandra H. – MD, PhD, DSc, Professor, Ivano-Frankivsk National Medical University

ORCID: 0000-0003-4439-3099

Matskevych Viktoriya M. – MD, PhD, Associate Professor, Ivano-Frankivsk National Medical University

ORCID: 0000-0003-2663-9702

Kupchak Iryna M. – MD, PhD, Associate Professor, Ivano-Frankivsk National Medical University

ORCID: 0000-0002-4833-7134

ПОСИЛАННЯ

- Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines*. 2021;(9):497. doi: 10.3390/vaccines9050497.
- Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, Andrejak C, Crestani B, Delcroix M, et al. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up. *Eur Respiratory J*. 2022;60:2102174. doi: 10.1183/13993003.02174-2021.
- Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronskey A, Kesari S, Lybeck M, et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;64:66-74. doi: 10.1007/s12016-021-08848-3.
- Kindratic EO, Vasylyk VM, Matskevych VM, Kostyuk VM, Semchenko VA, et al. Retrospective analysis of coronavirus disease lethal cases. *Physiol J*. 2021;67:76-85. doi: 10.15407/fz67.04.076.
- Matskevych V, Kamyshnyi O, Vasylyk VM, Grynowska MB, Lenchuk T, Fishchuk R, et al. Morphological prediction of lethal outcomes in the evaluation of lung tissue structural changes in patients on respiratory support with COVID-19: Ukrainian experience. *Pathol Res Pract*. 2023;245:154471. doi: 10.1016/j.prp.2023.154471.
- Mytsyk Y. 2019-nCoV pandemic: impact on reproductive health. *Proc Shevchenko Scie Soc*. 2020;59:82-4. doi: 10.25040/ntsh2020.01.13.
- Ostafichuk S, Prudnikov P, Motsyuk Y. Impact of COVID-19 on clinical symptoms in women with genital endometriosis. *Perinatol Reprodol: Res Pract*. 2022;(2):50-7. doi: 10.52705/2788-6190-2022-01-5.
- Turyanytsia SM, Loya NO, Korchynska OO, Sabova AV, Malayr WV. COVID-19 as a multidisciplinary problem: impact on reproductive health (Literature review). *Reprod Health Woman*. 2023;(7):74-9. doi: 10.30841/2708-8731.7.2023.292604.
- Zhabchenko IA, Lishchenko IS, Bondarenko OM, Kovalenko TM. The influence of the coronavirus disease transmitted during pregnancy on the course of gestation and changes in the main biotopes of a woman's organism. *Reprod Health Woman*. 2023;(5):20-7. doi: 10.30841/2708-8731.5.2023.286765.
- Szukiewicz D, Wojdasiewicz P, Watroba M, Szewczyk G. Mast Cell Activation Syndrome in COVID-19 and Female Reproductive Function: Theoretical Background vs. Accumulating Clinical Evidence. *J Immunol Res*. 2022;1-22. doi: 10.1155/2022/9534163.
- Batiha GES, Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Welson NN. Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective. *Virology*. 2022;(19):158. doi: 10.1186/s12985-022-01891-2.
- Lee W, Mok A, Chung JP. Potential effects of COVID-19 on reproductive systems and fertility; assisted reproductive technology guidelines and considerations: a review. *Hong Kong Med J*. 2021;118-26. doi: 10.12809/hkmj209078.
- Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod*. 2020;(26):367-73. doi: 10.1093/molehr/gaaa030.
- Smruthi CR, Rekha R, Manjula B, Prashanth S, Lepakshi BG. COVID-19: Maternal deaths in the tertiary health care center. *Reprod Health Woman*. 2023;(3):7-12. doi: 10.30841/2708-8731.3.2023.283318.
- Savchuk TV. Pathomorphological changes of the placenta in antenatal asphyxia of the fetus associated with the coronavirus disease (COVID-19) in pregnant women. *Reprod Health Woman*. 2023;(3):44-51. doi: 10.30841/2708-8731.3.2023.283322.
- Henarejos-Castillo I, Devesa-Peiro A, de Miguel-Gomez L, Sebastian-Leon P, Romeu M, Aleman A, et al. Predicted COVID-19 molecular effects on endometrium reveal key dysregulated genes and functions. *Mol Hum Reprod*. 2022;28. doi: 10.1093/molehr/gaac035.
- Ministry of Health of Ukraine. On approval of the Procedure for the use of assisted reproductive technologies in Ukraine [Internet]. 2013. Order № 787; 2013 Sep 09. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13#Text>.
- Ministry of Health of Ukraine. New clinical protocols [Internet]. 2016. Order № 1422; 2016 Dec 29. Available from: https://guidelines.moz.gov.ua/?fbclid=IwAR3Lz_a3yd8Y0r9a-HV-Vb7M33U1emjSh_VJ9gFcp17BUCgAin-luSSEPTie0.
- Ministry of Health of Ukraine. Protocol for providing rehabilitation care to patients with COVID-19 and convalescents [Internet]. 2021. Order № 771; 2021 Apr 20. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_771_covid19_rehabilit.pdf.
- Kliman HJ, Noyes, Hertig, and Rock revisited. *F S Rep*. 2020;1(1):2-4. doi: 10.1016/j.xfre.2020.04.004.

21. Ekemen S, Comunoglu C, Kayhan CK, Bilir E, Cavusoglu I, Etiler N, et al. Endometrial Staining of CD56 (Uterine Natural Killer), BCL-6, and CD138 (Plasma Cells) Improve Diagnosis and Clinical Pregnancy Outcomes in Unexplained Infertility and Recurrent IVF Failures: Standardization of Diagnosis with Digital Pathology. *Diagnostics*. 2023;(13):1557. doi: 10.3390/diagnostics13091557.
22. Herlihy NS, Klimczak AM, Titus S, Scott C, Hanson BM, Kim JK, et al. The role of endometrial staining for CD138 as a marker of chronic endometritis in predicting live birth. *J Assisted Reprod Gen*. 2022;39:473-9. doi: 10.1007/s10815-021-02374-z.
23. Chadchan SB, Popli P, Maurya VK, Kommagani R. The SARS-CoV-2 receptor, angiotensin-converting enzyme 2, is required for human endometrial stromal cell decidualization. *Biol Reprod*. 2020;104:336-43. doi: 10.1093/biolre/toaa211.
24. de Miguel-Gómez L, Sebastián-León P, Romeu M, Pellicer N, Faus A, Pellicer A, et al. Endometrial gene expression differences in women with coronavirus disease 2019. *Fertility Sterility*. 2022;118:1159-69. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.09.013.
25. Haouzi D, Entezami F, Tuailon E, Gala A, Ferrières-Hoa A, Brouillet S, et al. SARS-CoV-2 and Implantation Window: Gene Expression Mapping of Human Endometrium and Preimplantation Embryo. *Life*. 2021;(11):1378. doi: 10.3390/life11121378.
26. Rageh KEA, Farag EA, Behery MA, Badreldin MA, Ali EA. The Impact of Previous Exposure to COVID-19 on the Outcome of ICSI Cycles. *JBRA Assisted Reprod*. 2023;27(3):367-72. doi: 10.5935/1518-0557.20220063.
27. Iarova I. The role of CD138 immunohistochemical marker in the diagnosis of chronic endometritis: causes of female infertility. *Futurity Med*. 2024;3(1):27-37. doi: 10.57125/FEM.2024.03.30.03.
28. Romanenko TG, Haiduk AD. Immunomorphological signs of chronic endometritis in patients after failed attempts of auxiliary reproductive technologies. *Reprod Health Woman*. 2022;(3):27-33. doi: 10.30841/2708-8731.3.2022.262368.
29. Kosei NV, Tatarchuk TF, Vetokh NV, Vasylychenko LA. Current global trends in the study of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic endometritis. *Reprod Health Woman*. 2023;(5):7-12. doi: 10.30841/2708-8731.5.2023.286763.
30. Safarova AF. The features of endometrial receptivity in women underwent in vitro fertilization procedure. *Reprod Health Woman*. 2024;(3):104-8. doi: 10.30841/2708-8731.3.2024.305505.
31. Margulies SL, Dhingra I, Flores V, Hecht JL, Fadare O, Pal L, et al. The Diagnostic Criteria for Chronic Endometritis: A Survey of Pathologists. *Int J Gynecol Pathol*. 2020;(40):556-62. doi: 10.1097/PGP.0000000000000737.
32. Ryan E, Tolani AT, Zhang J, Cruz GI, Folkins AK, Lathi RB. The menstrual cycle phase impacts the detection of plasma cells and the diagnosis of chronic endometritis in endometrial biopsy specimens. *Fertil Steril*. 2022;118:787-94. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.07.011.
33. Weinerman R. COVID-19 and the endometrium: inflammation as understanding. *Fertil Steril*. 2022;118:1170-1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.10.034.
34. Muller M, Kalmeier G, Eyal P, De Bruin A, Pool R, Du Rant C, et al. An endometrial histomorphometric study of CD56+ natural killer cells in women with unexplained infertility. *South African J Obst Gynaecol*. 2017;23:51-5. doi: 10.7196/sajog.1145.

Стаття надійшла до редакції 09.07.2024. – Дата першого рішення 15.07.2024. – Стаття подана до друку 16.08.2024