ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ
Review articles

Обзор
УДК 618.14-002
DOI: 10.14489/lcmp.2023.04.pp.049-057

ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА С ПОМОЩЬЮ ОЦЕНКИ ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК В СТРОМЕ ЭНДОМЕТРИЯ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А. В. Асатурова, Г. И. Табеева, А. С. Бадлаева, А. В. Трегубова

ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, a.asaturova@gmail.com

Хронический эндометрит (ХЭ) – это стойкое воспаление слизистой оболочки эндометрия, которое может привести к бесплодию и различным формам репродуктивных нарушений. Диагноз ХЭ основан на различных гистологических критериях, главным из которых является наличие стромальных плазматических клеток, однако стандартизированные методы их оценки все еще остаются неопределенными. В данном обзоре обсуждены современные подходы к верификации плазмоцитов в эндометрии, а также методы ее объективизации с помощью различных иммуногистохимических маркеров и методов, основанных на применении искусственного интеллекта.

Ключевые слова: хронический эндометрит, плазматические клетки, CD138, иммуногистохимия.

Для цитирования: Асатурова А. В., Табеева Г. И., Бадлаева А. С., Трегубова А. В. Диагностика хронического эндометрита с помощью оценки плазматических клеток в строме эндометрия: настоящее и будущее. Обзор литературы // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2023. Т. 3, № 4. С. 49 – 57. DOI: 10.14489/lcmp.2023.04.pp.049-057

Review

CRONIC ENDOEMTRITIS DIAGNOSIS WITH PLASMA CELLS DETECTION: PRESENT AND FUTURE. REVIEW

A. V. Asaturova, G. I. Tabeeva, A. S. Badlaeva, A. V. Tregubova

FSBI “National Medical Research Center for Obestetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov”
Ministry of Healthcare Russian Federation, Moscow, Russia

Chronic endometritis (CE) is a persistent inflammation of the endometrium, which can lead to infertility and other reproductive disorders. The diagnosis of CE is based on various histological criteria, the main of which is the presence of stromal plasma cells, however, standardized methods for their assessment have yet to be investigated. In this review, we will discuss modern approaches to the verification of endometrial stromal plasma cells, as well as methods of its objectification using various immunohistochemical markers and methods based on artificial intelligence.

Keywords: chronic endometritis, plasma cells, CD138, immunohistochemistry.

For citation: Asaturova AV, Tabeeva GI, Badlaeva AS, Tregubova AV. Cronic endoemtritis diagnosis with plasma cells detection: present and future. Review. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy.* 2023;3(4):49-57. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2023.04.pp.049-057

Введение

Бесплодие – распространенное гинекологическое заболевание, частота которого в последние годы постоянно растет [1,2]. Наиболее значимыми факторами для прогнозирования успеха имплантации эмбриона и частоты наступления беременности являются качество эмбриона и восприимчивость эндометрия [3,4]. Кроме того, воспалительные изменения эндометрия могут повлиять на имплантацию оплодотворенной яйцеклетки, приводя к бесплодию или выкидышу [5,6].

Неизмененная слизистая тела матки содержит большое разнообразие иммунокомпетентных стромальных клеток, включая естественные киллеры (NK), макрофаги, Т-клетки и нейтрофилы, а состав и плотность данных клеток изменяются в течение менструального цикла [7–9]. В то время как лейкоциты составляют менее 10 % стромальных клеток в фазе пролиферации и ранней стадии секреции, их количество резко возрастает начиная со средней стадии секреции к поздней стадии секреции и на ранних сроках беременности [10,11]. Меняющиеся от фазы к фазе менструального цикла изменения в этих субпопуляциях играют решающую роль в имплантации. Было показано, что популяции материнских лейкоцитов в эндометрии некоторых женщин с привычным невынашиванием беременности значительно отличаются от тех, которые родили в срок или имели беременности в анамнезе, закончившиеся рождением доношенных детей [12,13]. Также было выявлено, что среди популяций иммунных клеток, присутствующих в строме эндометрия, высокое содержание NK-клеток матки и плазматических клеток связано с количеством повторных выкидышей, неуспешных имплантаций или циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [14,15].

Диагностика хронического эндометрита

Хронический эндометрит (ХЭ) – это воспаление слизистой оболочки полости матки, предполагаемая частота данного заболевания у пациенток, страдающих бесплодием от 0,2 до 46,0 % [16,17].

Гистологически ХЭ характеризуется наличием воспалительных клеток в строме эндометрия, включая плазматические клетки, лимфоциты, эозинофилы и даже лимфоидные фолликулы [18,19]. Другие патоморфологические характеристики ХЭ включают поверхностный отек, повышенную плотность стромы и несинхронизированную дифференцировку между эпителием желез эндометрия и стромой. Наиболее распространенными микроорганизмами, выделенными в образцах эндометрия у пациенток, страдающих ХЭ, являются стрептококк, энтерококк, кишечная палочка и стафилококк, также причиной развития воспалительных изменений эндометрия могут стать хламидии, гонококки, микобактерия туберкулеза и некоторые вирусы [20–22].

Диагностика ХЭ является сложной задачей по разным причинам [5,19,23]. У многих пациентов с ХЭ симптомы отсутствуют, а ультразвуковые признаки неспецифичны. Рутинное микробиологическое исследование не имеет значительного клинического смысла, поскольку большинство патогенов не поддаются культивированию, и, кроме того, при взятии пробы эндометрия невозможно предотвратить определенную контаминацию микроорганизмами из микробиоты шейки матки и влагалища. ХЭ может быть диагностирован с помощью жидкостной гистероскопии на основании обнаружения специфических признаков, таких как очаговая или диффузная гиперемия, отек стромы и микрополипы [19,23,24]. Однако диагностическая точность гистероскопии зависит в значительной степени от квалификации оперирующего хирурга, а не имеет достаточной воспроизводимости [19].

Потому «золотым стандартом» диагностики ХЭ остается гистероскопия с биопсией эндометрия, при этом наиболее важным гистологическим признаком ХЭ является обнаружение плазматических клеток в строме эндометрия [24]. Однако на сегодняшний день наблюдается явный недостаток стандартизированных методов гистологической верификации и подсчета плазматических клеток, а патологоанатомические школы используют разные пороговые значений для оценки количества плазматических клеток [25]. В связи с этим, по мнению некоторых авторов, гистологического подтверждения наличия одной или нескольких плазматических клеток в биопсии эндометрия достаточно для постановки диагноза ХЭ; однако другие авторы придерживаются других пороговых значений, утверждая, что для постановки диагноза ХЭ следует наблюдать не менее пяти плазматических клеток [17,18,26]. Более того, несмотря на то, что иммуногистохимическое исследование экспрессии маркера CD138 является более чувствительным методом для идентификации плазматических клеток, в настоящее время все больше работ посвящено другому маркеру плазматических клеток, MUM1, который обладает рядом преимуществ по сравнению с CD138 [27,28].

Учитывая отсутствие стандартизированных методов гистологической оценки плазматических клеток и все еще ограниченные знания о роли ХЭ в развитии таких патологических состояний, как бесплодие, невынашивание беременности, форми-

рование «тонкого» эндометрия и синдрома Ашермана, целью настоящей статьи явился сбор наиболее актуальной информации в области диагностики ХЭ с особенным акцентом на клинически значимые пороговые значения гистологических характеристик.

Идентификация плазматических клеток в строме эндометрия

Наиболее распространенными пороговыми значениями для верификации хронического эндометрита являлись ≥5 плазматических клеток на 10 полей зрения при увеличении ×400 (HPF) [18,29,30] и ≥1 плазматической клетки на 10 HPF [31–33], хотя наблюдались также пороговые значения пяти плазматических клеток 20/HPF [34] и 0,25/HPF (что соответствует 2,5/10 HPF) [35]. При принятии решения о том, какого порога придерживаться, следует учесть тот факт, что большинство из этих предлагаемых пороговых значений были выбраны произвольно (часто не на основе эталонных диапазонов, полученных при исследовании пациенток с популяций с нормальной фертильностью) и протестированы в неоднородных популяциях, что, таким образом, привело к завышению показателей распространенности ХЭ [24]. С точки зрения авторов порог в пять плазматических клеток на 10 HPF является наиболее приемлемым, поскольку в настоящее время проведено несколько исследований, которые продемонстрировали возможность обнаружения единичных плазматических клеток в нормальном эндометрии здоровых женщин, и использование более низких порогов может приводить к гипердиагностике хронического эндометрита [24,36,37].

Также необходимо учитывать очень важный фактор, который является предметом дискуссии среди гинекологов и патоморфологов по всему миру – фаза менструального цикла, в которую следует осуществлять взятие материала на исследование для верификации хронического энлометрита. Несомненно, изменения морфологии железистого и стромального компонентов, связанные с менструальным циклом, такие как инфильтрация мононуклеарными клетками, повышенная митотическая активность и пролиферация клеток стромы могут препятствовать идентификации плазматических клеток [38,39]. Более того, В-лимфоциты, которые являются предшественниками плазматических клеток, в основном расположены в базальном слое эндометрия. Следовательно, поскольку функциональный слой эндометрия более тонкий во время фазы пролиферации, существует более высокая вероятность получения большего количества CD138+ плазматических клеток, если биопсия эндометрия проводится во время фазы пролиферации [39,40].

Применение CD138 для верификации плазматических клеток

Несмотря на то, что идентификация плазматических клеток в строме эндометрия является ключевым фактором для постановки правильного диагноза, их обнаружение может быть затруднительным в некоторых случаях, а также отнимает много времени. В значительной степени применение иммуногистохимического исследования экспрессии маркера плазматических клеток CD138 улучшило чувствительность и специфичность данного мнения, а также воспроизводимость диагнозов. [31,38].

Было показано, что иммуногистохимическое исследование CD138 в значительной степени эффективнее идентификации плазматических клеток на препаратах, окрашенных с использованием метилового зеленого пиронина и гематоксилина/эозина (отношение шансов 2,8; чувствительность 100 % против 75 %; специфичность 100 % против 65 %) при большем согласии между исследователями (96 % против 68 %) и вариабельности при оценке одного и того же препарата одним и тем же исследователем (93 % против 47 %) [34].

Тем не менее, существуют некоторые аспекты в применении данного маркера, которые могут в существенной степени повлиять на объективные измерения плотности/количества плазматических клеток в строме. В частности, CD138 экспрессируется не только в плазматических клетках стромы эндометрия, но и в эпителии желез эндометрия, а также в многослойном плоском эпителии, пласты которого часто присутствуют в материале соскобов и пайпель-биоптатов слизистой тела матки [18,41]. Также при проведении экспериментальных исследований следует учитывать, что ИГХ-исследование CD138 еще не стандартизировано для ткани эндометрия человека, и лабораторные факторы, такие как разведение и инкубационный период первичных антител, толщина среза, а также приспособления, используемые для биопсии эндометрия, могут влиять на диагностику ХЭ [24].

Применение MUM1 для верификации плазматических клеток

Поиск нового маркера, который бы помог выявлять плазматические клетки и был бы лишен недостатков CD138 привел к тому, что в области

гинекологической патоморфологии началось тестирование маркера плазматических клеток MUM1, который раньше применялся преимущественно для диагностики лимфопролиферативных заболеваний. Антиген множественной миеломы 1 (MUM-1) представляет собой белок, который обычно экспрессируется в плазматических клетках, активированных B- и T-клетках [42,43]. Исследования показали, что белок MUM-1 необходим на нескольких стадиях развития B-клеток, в том числе при дифференцировке зрелых B-клеток в плазматические клетки, секретирующие антитела [44,45]. Преимуществом данного маркера для верификации плазматических клеток в эндометрии можно назвать отсутствие других клеточных элементов, экспрессирующих MUM1, в каких-либо компонентах эндометрия, а также в структурах, которые могут встречаться в материале, взятом на исследование. Кроме того, MUM1, в отличие от CD138, является ядерным маркером, который легче оценивать как при ручном методе верификации позитивно окрашенных клеток, так и при использовании программ для автоматической оценки [46]. При сравнении CD138 и MUM1 для верификации плазматических клеток было выявлено, что MUM1 является несколько более чувствительным и специфичным маркером, и его применение приводит к меньшему расхождению диагнозов как среди различных исследователей, так и среди диагнозов, поставленных на одном и том же материале тем же патоморфологом: чувствительность и специфичность MUM-1 составили 93,48 % и 85,03 % против 89,13 % и 79,59 % для CD 138 соответственно [47]. Еще большие различия были выявлены в исследовании Parks и соавторов: с помощью CD138 были идентифицированы плазматические клетки в 15 – 23 % случаев, в то время как для MUM1 данный показатель составил 48 % образцов с незначительным фоновым окрашиванием [41].

Использование технологий искусственного интеллекта для верификации плазматических клеток

В то время как технология глубокого обучения уже давно используется для оценки изображений образцов при окрашивании тканей гематоксилином и эозином, что легло в основание нового направления патологической анатомии, цифровой патоморфологии (digital pathology), применение таких подходов к оценке изображений ИГХ-препаратов все еще находится в стадии разработки. В частности, используя сконструированный фреймворк, Zhang и соавторы обнаружили, что модель глубокого обучения (получившая название Global Scanner subnetwork) способна эффективно обнаруживать CD138-позитивные плазматические клетки в строме эндометрия, а также быстро предсказывать карту расположения таких клеток на сканированных изображениях всего слайда [48]. Кроме того, они предложили новую стратегию передискретизации сетки для решения проблем дисбаланса выборки при предварительной обработке полноразмерных сканированных изображений.

Учитывая впечатляющие данные по использованию MUM 1 в качестве маркера для идентификации плазматических клеток Jiang и соавторы проверили возможность двойного использования этих двух плазмоцитарных маркеров для выявления плазматических клеток в строме эндометрия [49]. Исследователи обнаружили, что плазматические клетки, положительные как в ношении CD138, так и в отношении MUM1, можно отличить от ложноположительных клеток, которые иммунореактивны только к CD138 (14 %) или только к MUM1 (24 %). Когда использовался порог для верификации ХЭ, равный пяти и более плазматическим клеткам, положительным в отношении CD138 и MUM1, чувствительность, специфичность и точность его диагностики достигали 100 %. Интересным фактом является то, что также был дополнительно разработан и обучен алгоритм, основанный на применении искусственного интеллекта для автоматической идентификации CD138(+)/MUM1(+) плазматических клеток. Чтобы снизить частоту ложных срабатываний алгоритма и повысить точность, использовали модель глубокого обучения, которая включала в себя каскады YOLOX, нейронную сеть ResNet18 и классификаторы экстремального повышения градиента XGBoost. По сравнению с результатами диагностики опытными патологоанатомами, данная модель глубокого обучения достигла показателей чувствительности, специфичности и точности 100 %, 83,3 % и 91,4 % соответственно для патоморфологической диагностики ХЭ. Эти результаты указывают на превосходство двойного ИГХ-окрашивания на CD138/MUM-1 по сравнению с исследованием экспрессии только CD138 и возможность клинического применения модели глубокого обучения для патоморфологической диагностики ХЭ. Кроме того, разработка моделей глубокого обучения обещает возможность определения пороговой плотности плазматических клеток для верификации ХЭ, что, как уже упоминалось, является одним из наиболее дискутабельных вопросов.

Заключение

В настоящее время основным методом диагностики хронического эндометрита остается патологоанатомическое исследование соскоба эндометрия/пайпель-биоптата эндометрия с обязательной верификацией плазматических клеток. Лучше всего такую диагностику проводить в пролиферативную фазу цикла, поскольку гистологическое строение эндометрия в данный период способствует более точной репрезентации плазматических клеток. Поскольку оценка плазмоцитов на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, в ряде случаев затруднительна, предпочтительно использование имммуногистохимического исследования с применением оценки экспрессии маркеров плазматических клеток, причем маркер MUM1 обладает рядом преимуществ перед широко распространенным маркером CD138 и, возможно, именно за этим маркером будущее в диагностике хронического эндометрита. Кроме того, все больше в практику врача-патологоанатома внедряется применение систем поддержки принятия решений на основании использования систем машинного и глубокого обучения. Результаты применения таких алгоритмов для верификации и подсчета плазматических клеток уже сейчас превосходят методы ручного определения и в ближайшем будущем должны быть внедрены в пользовательские программы для просмотра и оценки цифровых копий гистологических и иммуногистохимических препаратов.

Источники финансирования: Данное исследование проведено в рамках выполнения государственного задания № 223013000171-4.

Список литературы

1. Deshpande P.S., Gupta A.S. Causes and prevalence of factors causing infertility in a public health facilit // J Hum Reprod Sci. 2019. Vol. 12, N4. P. 287–293.

2. Katole A., Saoji A.V. Prevalence of primary infertility and its associated risk factors in urban population of central india: a community-based cross-sectional study // Indian J Community Med. 2019. Vol. 44, N4. P. 337–341.

3. Zhu Q., Lin J., Gao H., et al. The association between embryo quality, number of transferred embryos and live birth rate after vitrified cleavage-stage embryos and blastocyst transfer // Frontiers in Physiology. 2020. Vol. 14, N11. P. 930.

4. Katzorke N., Vilella F., Ruiz M., et al. Diagnosis of endometrial-factor infertility: current approaches and new avenues for research // Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2016. Vol. 76, N6. P. 699.

5. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment // Reproductive Sciences. 2014. Vol. 21, N5. P. 640–647.

6. Singh N., Sethi A. Endometritis – diagnosis, treatment and its impact on fertility: A scoping review // JBRA Assisted Reproduction. 2022. Vol. 26, N3. P. 538.

7. Xie M., LiY., Meng Y.Z., et al. Uterine natural killer cells: a rising star in human pregnancy regulation // Frontiers in immunology. 2022. Vol. 1, N13. P. 918550. DOI: 10.3389/fimmu.2022.918550

8. Giuliani E., Parkin K.L., Lessey B.A. Characterization of uterine NK cells in women with infertility or recurrent pregnancy loss and associated endometriosis // Am J Reprod Immunol. 2014. Vol. 2, N3. P. 262–269.

9. Shen Z., Rodriguez-Garcia M., Patel M.V., et al. Direct and Indirect endocrine-mediated suppression of human endometrial CD8+T cell cytotoxicity // Sci Rep. 2021. Vol. 11 N.1. P. 1773.

10. Salamonsen L.A., Hutchison J.C., Gargett C.E. Cyclical endometrial repair and regeneration // Development. 2021. Vol 1, N148(17). P. 1-14.

11. Salamonsen L.A. Menstrual fluid factors mediate endometrial repair // Front Reprod Health. 2021. Vol. 21, N3. P. 1-10.

12. Radović Janošević D., Trandafilović M., Krtinić D., et al. Endometrial immunocompetent cells in proliferative and secretory phase of normal menstrual cycle // Folia Morphol (Warsz). 2020. Vol. 79, N2. P. 296–302.

13. Hunt J.S., Petroff M.G., Burnett T.G. Uterine leukocytes: key players in pregnancy // Semin Cell Dev Biol. 2000. Vol. 11, N2. 127–137.

14. Shreeve N., Moffett A. The role of NK cells in implantation after IVF and treatment strategies. In book: How to prepare the endometrium to maximize implantation rates and IVF success. 2019. P. 142–150.

15. Агнаева А.О., Беспалова О.Н., Соколов Д.И., и др. Роль естественных киллеров (NK-клеток) в репродуктивных потерях. // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66, №3. С. 143–156.

16. Farghali M.M., Abdelazim I.A., El-Ghazaly T.E. Relation between chronic endometritis and recurrent miscarriage // Prz. Menopauzalny. 2021. Vol. 20, N3. P. 116.

17. Song D., Feng X., Zhang Q. Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure // Reproductive biomedicine online. 2018. Vol. 36, N1. P. 78–83.

18. Hirata K., Kimura F., Nakamura A., et al. Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome // BMC Womens Health. 2021. Vol. 21, N1. P. 94.

19. Moreno I., Cicinelli E., Garcia-Grau I., et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology // Am J Obstet Gynecol. 2018. Vol. 218, N6. P. 602.e1–602.e16.

20. Chen Q., Zhang X., Hu Q. The alteration of intrauterine microbiota in chronic endometritis patients based on 16S rRNA sequencing analysis // Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 2023. Vol. 22, N1. P. 1–10.

21. Chen P., Chen P., Guo Y., et al. Interaction between chronic endometritis caused endometrial microbiota disorder and endometrial immune environment change in recurrent implantation failure // Front Immunol. 2021. Vol.12, N7. P. 1-8.

22. Liu Y., Ko E.Y., Wong K.K., et al. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-based method // Fertil Steril. 2019. Vol. 112, N4. P. 707–717.

23. Cicinelli E., Bettocchi S., de Ziegler D., et al. Chronic endometritis, a common disease hidden behind endometrial polyps in premenopausal women: first evidence from a case-control study // J Minim Invasive Gynecol. 2019. Vol. 26, N7. P. 1346–1350.

24. Santoro A., Travaglino A., Inzani F., et al. The role of plasma cells as a marker of chronic endometritis: a systematic review and meta-analysis // Biomedicines. 2023. Vol. 15. N11(6). P. 1714.

25. Margulies S.L., Dhingra I., Flores V., et al. The diagnostic criteria for chronic endometritis: a survey of pathologists // International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2021. Vol. 40, N6. P. 556–562.

26. Murtinger M., Wirleitner B., Spitzer D., et al. Diagnosing chronic endometritis: when simplification fails to clarify // Human Reproduction Open. 2022. Vol. 2022. N3: P. hoac023.

27. Parks R.N., Kim C.J., Al-Safi Z.A., et al. Multiple myeloma 1 transcription factor is superior to CD138 as a marker of plasma cells in endometrium // International journal of surgical pathology. 2019. Vol. 27, N4. P. 372–379.

28. Cicinelli E., Haimovich S., Ziegler D., et al. MUM-1 immunohistochemistry has high accuracy and reliability in the diagnosis of chronic endometritis: a multi-centre comparative study with CD-138 immunostaining // Journal of assisted reproduction and genetics. 2022. Vol. 39, N1. P. 219–226.

29. Bouet P.E., Hachem H.El, Monceau E., et al. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis // Fertility and sterility. 2016. Vol. 105, N1. P. 106–110.

30. McQueen D.B., Maniar K.P., Hutchinson A., et al. Redefining chronic endometritis: the importance of endometrial stromal changes // Fertility and sterility. 2021. Vol. 116, N3. P. 855–861.

31. Kasius J.C., Broekmans F.J.M., Sie-Go D.M.D.S. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study // Human reproduction. Oxford, England. 2012. Vol. 27, N1. P. 153–158.

32. Cicinelli E., Resta L., Nicoletti R., et al. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy // Journal of minimally invasive gynecology. 2005. Vol. 12, N6. P. 514–518.

33. Kitaya K., Yasuo T. Leukocyte density and composition in human cycling endometrium with uterine fibroids // Human immunology. 2010. Vol. 71, N2. P. 158–163.

34. Kitaya K., Yasuo T. Inter-observer and intra-observer variability in immunohistochemical detection of endometrial stromal plasmacytes in chronic endometritis // Experimental and therapeutic medicine. 2013. Vol. 5, N2. P. 485–488.

35. Kitaya K., Matsubayashi H., Takaya Y., et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure // American journal of reproductive immunology. 2017. Vol. 78, N5. P.

36. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction // J Obstet Gynaecol Res. 2019. Vol. 45, N5. P. 951–960.

37. Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S., et al. Endometritis: new time, new concepts // Fertility and Sterility. 2018. Vol. 110, N3. P. 344–350.

38. Yang R., Du X., Wang Y., et al. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients // Archives of gynecology and obstetrics. 2014. Vol. 289, N6. P. 1363–1369.

39. Herlihy N.S., Klimczak A.M., Titus S., et al. The role of endometrial staining for CD138 as a marker of chronic endometritis in predicting live birth // Journal of assisted reproduction and genetics. 2022. Vol. 39, N2. P. 473–479.

40. Кондриков Н.И., Баринова И.В. Патология матки. М.: Практическая медицина, 2019.

41. Parks R.N., Kim C.J., Al-Safi Z.A., et al. Multiple myeloma 1 transcription factor is superior to CD138 as a marker of plasma cells in endometrium // International journal of surgical pathology. 2019. Vol. 27, N4. P. 372–379.

42. Wasco M.J., Fullen D., Su L., et al. The expression of MUM1 in cutaneous T-cell lymphoproliferative disorders // Human pathology. 2008. Vol. 39, N4. P. 557–563.

43. Tsuboi K., Iida S., Inagaki H., et al. MUM1/IRF4 expression as a frequent event in mature lymphoid malignancies // Leukemia. 2000. Vol. 14, N3. P. 449–456.

44. Gaidano G., Carbone A. MUM1: a step ahead toward the understanding of lymphoma histogenesis // Leukemia. 2000. Vol. 14, N4. P. 563–566.

45. Valsami S., Pappa V., Rontogianni D., et al. A clinicopathological study of B-cell differentiation markers and transcription factors in classical Hodgkin's lymphoma: a potential prognostic role of MUM1/IRF4 // Haematologica. 2007. Vol. 92, N10. P. 1343–1350.

46. Mihara M., Yasuo T., Kitaya K. Precision medicine for chronic endometritis: computer-aided diagnosis using deep learning model // Diagnostics. 2023. Vol. 13, N5. P. 936.

47. Cicinelli E., Haimovich S., Ziegler D., et al. MUM-1 immunohistochemistry has high accuracy and reliability in the diagnosis of chronic endometritis: a multi-centre comparative study with CD-138 immunostaining // Journal of assisted reproduction and genetics. 2022. Vol. 39, N1. P. 219–226.

48. Zhang Q., Meng Z., Zhao Z., et al. GSLD: A global scanner with local discriminator network for fast detection of sparse plasma cell in Immunohistochemistry. 2021. IEEE International Conference on Image Processing (ICIP), Anchorage, AK, USA. 2021, P. 86–90. DOI: 10.1109/ICIP42928.2021.9506782.

49. Xiong Z., Zhang W., Liu S., et al. The combination of CD138/MUM1 dual-staining and artificial intelligence for plasma cell counting in the diagnosis of chronic endometritis // Reprod Immunol. 2023. Vol. 89, N3. P. 13671.

References

1. Deshpande PS, Gupta AS. Causes and prevalence of factors causing infertility in a public health facility. *J Hum Reprod Sci*. 2019;12(4):287-93. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_140_18

2. Katole A, Saoji AV. Prevalence of primary infertility and its associated risk factors in urban population of central India: A community-based cross-sectional study. *Indian J Community Med*. 2019;44(4):337-341. DOI: 10.4103/ijcm.IJCM_7_19

3. Zhu Q, Lin J, Gao H, et al. The association between embryo quality, number of transferred embryos and live birth rate after vitrified cleavage-stage embryos and blastocyst transfer. *Frontiers in Physiology*. 2020;14(11):930. DOI: 10.3389/fphys.2020.00930

4. Katzorke N, Vilella F, Ruiz M, et al. Diagnosis of endometrial-factor infertility: current approaches and new avenues for research. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2016;76(6):699. DOI: 10.1055/s-0042-103752

5. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reproductive Sciences*. 2014;21(5):640-7. DOI: 10.1177/1933719113508817

6. Singh N., Sethi A. Endometritis – diagnosis, treatment and its impact on fertility: a scoping review. *JBRA Assisted Reproduction*. 2022;26(3):538. DOI: 10.5935/1518-0557.20220015

7. Xie M, Li Y, Meng YZ, et al. Uterine natural killer cells: A rising star in human pregnancy regulation. *Frontiers in immunology*. 2022;1(13):918550. DOI: 10.3389/fimmu.2022.918550

8. Giuliani E, Parkin KL, Lessey BA. Characterization of uterine NK cells in women with infertility or recurrent pregnancy loss and associated endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72(3):262-9. DOI: 10.1111/aji.12259

9. Shen Z, Rodriguez-Garcia M, Patel MV, et al. Direct and Indirect endocrine-mediated suppression of human endometrial CD8+T cell cytotoxicity. Sci Rep. 2021;11(1):1773. DOI: 10.1038/s41598-021-81380-8

10. Salamonsen LA, Hutchison JC, Gargett CE. Cyclical endometrial repair and regeneration. *Development.* 2021;1.148(17):dev199577. DOI: 10.1242/dev.199577

11. Salamonsen LA. Menstrual Fluid Factors Mediate Endometrial Repair. *Front Reprod Health*. 2021;21(3):779979. DOI: 10.3389/frph.2021.779979

12. Radović Janošević D, Trandafilović M, Krtinić D, et al. Endometrial immunocompetent cells in proliferative and secretory phase of normal menstrual cycle. *Folia Morphol (Warsz).* 2020;79(2):296-302. DOI: 10.5603/FM.a2019.0095

13. Hunt JS, Petroff MG, Burnett TG. Uterine leukocytes: key players in pregnancy. *Semin Cell Dev Biol.* 2000;11(2):127-37. DOI: 10.1006/scdb.2000.0158

14. Shreeve N., Moffett A. The role of NK cells in implantation after IVF and treatment strategies. In book: How to prepare the endometrium to maximize implantation rates and IVF success. 2019:142-150. DOI: 10.1017/9781108236263.017

15. Agnaeva AO, Bespalova ON, Sokolov DI, et al. Rol` estestvenny`x killerov (NK-kletok) v reproduktivny`x poteryax. *Zhurnal akusherstva i zhenskix boleznej*. 2017;66(3):143-156. (In Russ). DOI: 10.17816/JOWD663143-156

16. Farghali MM, Abdelazim IA, El-Ghazaly TE. Relation between chronic endometritis and recurrent miscarriage. *Prz Menopauzalny*. 2021;20(3):116-21. DOI: 10.5114/pm.2021.109769

17. Song D, Feng X, Zhang Q, et al. Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure. *Reprod Biomed Online.* 2018;36(1):78-83. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.09.008

18. Hirata K., Kimura F., Nakamura A., et al. Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome // BMC Womens Health. 2021;21(1):94

19. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(6):602.e1-602.e16. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.02.012

20. Chen Q, Zhang X, Hu Q, et al. The alteration of intrauterine microbiota in chronic endometritis patients based on 16S rRNA sequencing analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2023;12;22(1):4. DOI: 10.1186/s12941-023-00556-4

21. Chen P, Chen P, Guo Y, et al. Interaction Between Chronic Endometritis Caused Endometrial Microbiota Disorder and Endometrial Immune Environment Change in Recurrent Implantation Failure. *Front Immunol*. 2021;12:748447. DOI: 10.3389/fimmu.2021.748447

22. Liu Y, Ko EY, Wong KK, Chen X, et al. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-based method. *Fertil Steril*. 2019;112(4):707-717.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.05.015

23. Cicinelli E, Bettocchi S, de Ziegler D, et al. Chronic endometritis, a common disease hidden behind endometrial polyps in premenopausal women: first evidence from a case-control study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(7):1346-50. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.01.012

24. Santoro A, Travaglino A, Inzani F, et al. The role of plasma cells as a marker of chronic endometritis: A systematic review and meta-analysis. *Biomedicines*. 2023;15(11(6)):1714. DOI: 10.3390/biomedicines11061714

25. Margulies SL, Dhingra I, Flores V., et al. The diagnostic criteria for chronic endometritis: A survey of pathologists. *Int J Gynecol Pathol.* 2021;40(6):556-62. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000737

26. Murtinger M, Wirleitner B, Spitzer D., et al. Diagnosing chronic endometritis: when simplification fails to clarify. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(3):hoac023. DOI: 10.1093/hropen/hoac023

27. Parks RN, Kim CJ, Al-Safi ZA. et al. Multiple myeloma 1 transcription factor is superior to CD138 as a marker of plasma cells in endometrium. *Int J Surg Pathol*. 2019;27(4):372-9. DOI: 10.1177/1066896918814307

28. Cicinelli E, Haimovich S, De Ziegler D., et al. International working group for standardization of chronic endometritis diagnosis. MUM-1 immunohistochemistry has high accuracy and reliability in the diagnosis of chronic endometritis: a multi-centre comparative study with CD-138 immunostaining. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(1):219-26. DOI: 10.1007/s10815-021-02356-1

29. Bouet PE, El Hachem H, Monceau E., et al. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril*. 2016;105(1):106-10. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.025

30. McQueen DB, Maniar KP, Hutchinson A., et al. Redefining chronic endometritis: the importance of endometrial stromal changes. *Fertil Steril.* 2021;116(3):855-61. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.04.036

31. Kasius JC, Broekmans FJ, Sie-Go DM, et al. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: A multicenter observer study. *Hum Reprod*. 2012;27(1):153-8. DOI: 10.1093/humrep/der341

32. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R., et al. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005;12(6):514-8. DOI: 10.1016/j.jmig.2005.07.394

33. Kitaya K, Yasuo T. Leukocyte density and composition in human cycling endometrium with uterine fibroids. *Hum Immunol*. 2010;71(2):158-63. DOI: 10.1016/j.humimm.2009.11.014

34. Kitaya K, Yasuo T. Inter-observer and intra-observer variability in immunohistochemical detection of endometrial stromal plasmacytes in chronic endometritis. *Exp Ther Med.* 2013;5(2):485-8. DOI: 10.3892/etm.2012.824

35. Kitaya K, Matsubayashi H, Takaya Y., et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol*. 2017;78(5). DOI: 10.1111/aji.12719

36. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M., et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(5):951-60. DOI: 10.1111/jog.13937

37. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S., et. al. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril*. 2018;110(3):344-50. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012

38. Yang R, Du X, Wang Y., et al. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(6):1363-9. DOI: 10.1007/s00404-013-3131-2

39. Herlihy NS, Klimczak AM, Titus S., et al. The role of endometrial staining for CD138 as a marker of chronic endometritis in predicting live birth. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(2):473-9. DOI: 10.1007/s10815-021-02374-z

40. Kondrikov NI, Barinova IV. *Patologiya matki.* Moskva: Prakticheskaya medicina, 2019. (In Russ).

41. Parks RN, Kim CJ, Al-Safi ZA., et al. Multiple myeloma 1 transcription factor is superior to CD138 as a marker of plasma cells in endometrium. *Int J Surg Pathol*. 2019;27(4):372-9. DOI: 10.1177/1066896918814307

42. Wasco MJ, Fullen D, Su L., et al. The expression of MUM1 in cutaneous T-cell lymphoproliferative disorders. *Hum Pathol.* 2008;39(4):557-63. DOI: 10.1016/j.humpath.2007.08.013

43. Tsuboi K, Iida S, Inagaki H., et al. MUM1/IRF4 expression as a frequent event in mature lymphoid malignancies. *Leukemia*. 2000;14(3):449-56. DOI: 10.1038/sj.leu.2401696

44. Gaidano G, Carbone A. MUM1: a step ahead toward the understanding of lymphoma histogenesis. *Leukemia.* 2000;14(4):563-6. DOI: 10.1038/sj.leu.2401748

45. Valsami S, Pappa V, Rontogianni D., et al. A clinicopathological study of B-cell differentiation markers and transcription factors in classical Hodgkin's lymphoma: a potential prognostic role of MUM1/IRF4. *Haematologica*. 2007;92(10):1343-50. DOI: 10.3324/haematol.11523

46. Mihara M, Yasuo T, Kitaya K. Precision medicine for chronic endometritis: computer-aided diagnosis using deep learning model. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(5):936. DOI: 10.3390/diagnostics13050936

47. Cicinelli E, Haimovich S, De Ziegler D., et al. International working group for standardization of chronic endometritis diagnosis. MUM-1 immunohistochemistry has high accuracy and reliability in the diagnosis of chronic endometritis: a multi-centre comparative study with CD-138 immunostaining. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(1):219-26. DOI: 10.1007/s10815-021-02356-1

48. Zhang Q, Meng Z, Zhao Z, et al. *GSLD: A Global Scanner with Local Discriminator Network for Fast Detection of Sparse Plasma Cell in Immunohistochemistry. 2021. IEEE International Conference on Image Processing (ICIP), Anchorage, AK*. USA. 2021. P. 86–0. DOI: 10.1109/ICIP42928.2021.9506782

49. Xiong Z., Zhang W., Liu S., et al. The combination of CD138/MUM1 dual-staining and artificial intelligence for plasma cell counting in the diagnosis of chronic endometritis. *Reprod Immunol*. 2023;89(3):e13671. DOI: 10.1111/aji.13671

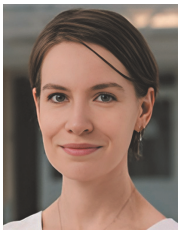
Поступила в редакцию / Received 11.09.2023
Принята к публикации / Accepted 12.11.2023

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Данное исследование проведено в рамках выполнения государственного задания № 223013000171-4.
Financing. This investigation was conducted with support of Government assessment № 223013000171-4

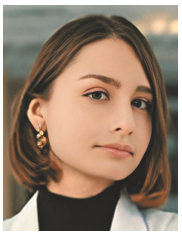
Вклад авторов.
Поиск литературных источников: А. С. Бадлаева, А. В. Трегубова, Г. И. Табеева.
Обобщение информации, систематизация данных: А. С. Бадлаева, А. В. Трегубова, А. В. Асатурова.
Написание статьи: А. В. Асатурова.
Редактирование: Г. И. Табеева, А. В. Асатурова, А. В. Бадлаева.
Authors' contributions.
Literature sources search: A. S. Badlaeva, A. V. Tregubova, G. I. Tabeeva.
Systematic analysis: A. S. Badlaeva, A. V. Tregubova, A. V. Asaturova.
Draft writing: A. V. Asaturova.
Text proofreading: G. I. Tabeeva, A. V. Asaturova, A. S. Badlaeva.

Сведения об авторах / Information about authors



Александра Вячеславовна Асатурова – д-р мед. наук, зав. 1-м патолого-анатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия.
Aleksandra V. Asaturova – D. Sci. (Med), head of the 1st pathology department, FSBI "National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.
E-mail: a.asaturova@gmail.com
ORCID: 0000-0001-8739-5209

Гюзяль Искандеровна Табеева – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия.
Guzal I. Tabeeva – Cand. Sci. (Med.), gynecologic endocrinology department, FSBI "National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.
E-mail: doctor.gtab@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1498-6520



Алина Станиславовна Бадлаева – мл. науч. сотр. 1-го патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия.
Alina S. Badlaeva – junior scientific researcher, 1st pathology department, FSBI “National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov” Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.
E-mail: alinamagnaeva03@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5223-9767

Анна Васильевна Трегубова – мл. науч. сотр. 1-го патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия.
Anna V. Tregubova – junior scientific researcher, 1st pathology department, FSBI “National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov” Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.
E-mail: dr.a.tregubova@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4601-1330