

CD20⁺В-ЛИМФОЦИТЫ – ВЫСОКОИНФОРМАТИВНЫЙ БИОМАРКЕР ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

**Эллиниди В.Н.¹, Хромов-Борисов Н.Н.², Феоктистов А.А.³,
Лямина А.В.¹, Калинина Н.М.^{1,4}**

¹ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ Клиника «Мать и дитя», Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Плазматические клетки часто принято считать одним из значимых критериев гистологической диагностики хронического эндометрита (ХЭ). Низкое их количество в строме эндометрия, неравномерность распределения и сходство с клетками цитогенной стромы эндометрия определяют трудности их идентификации при рутинном гистологическом методе исследования, а их отсутствие ставит под сомнение диагноз ХЭ.

В работе представлены данные сравнительного ROC-анализа двух иммуногистохимических показателей хронического эндометрита: CD20⁺В-лимфоцитов и CD138⁺ плазматических клеток (ПК). В группу исследования включены 937 женщин с ХЭ, обследованные по поводу бесплодия и неудачных попыток ЭКО. Контрольную группу составили 103 женщины без признаков ХЭ, проходившие обследование по поводу мужского фактора бесплодия. Чувствительность показателя CD20⁺В-лимфоцитов для установления диагноза ХЭ составила 98% (Se = 0,98), что в 1,44 раза выше в сравнении с чувствительностью CD138⁺ПК, соответственно, 68% (Se = 0,68). Специфичность обоих показателей для диагностики отсутствия ХЭ была высокой – 98% (Sp = 0,98) и 99% (Sp = 0,99) соответственно. Определены пороговые диагностические количественные значения двух показателей в эндометрии (точки отсечения-COR) для установления диагноза ХЭ: при использовании CD138⁺ПК – 1 кл/5 мм² и CD20⁺В-лимфоцитов – 5 кл/5 мм². Анализ линейной регрессии показал высоко значимую (p = 0,00053) связь CD138⁺ПК от CD20⁺В-лимфоцитов: при увеличении количества CD20⁺В-лимфоцитов имеет место тенденция возрастания числа CD138⁺ПК, что подтверждает прямую их патогенетическую связь. Установленные при иммуногистохимическом исследовании топографические и количественные особенности CD20 В-лимфоцитов в эндометрии позволяют его рекомендовать как высокочувствительный и значимый ранний диагностический показатель хронического эндометрита.

Ключевые слова: хронический эндометрит, плазматические клетки, CD138, CD20, В-лимфоциты, иммуногистохимическое исследование

Адрес для переписки:

Эллиниди Вера Николаевна
ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной
медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России
191119, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский пр.,
120, кв. 27.
Тел.: 8 (911) 706-10-16.
E-mail: ellinidiv@rambler.ru

Address for correspondence:

Ellinidi Vera N.
A. Nikiforov Russian Centre of Emergency and Radiation
Medicine
191119, Russian Federation, St. Petersburg,
Ligovsky ave., 120, apt 27.
Phone: 7 (911) 706-10-16.
E-mail: ellinidiv@rambler.ru

Образец цитирования:

В.Н. Эллиниди, Н.Н. Хромов-Борисов,
А.А. Феоктистов, А.В. Лямина, Н.М. Калинина
«CD20⁺ В-лимфоциты – высокоинформативный
биомаркер для ранней диагностики хронического
эндометрита» // Медицинская иммунология, 2019.
Т. 21, № 3. С. 451-456.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-3-451-456
© Эллиниди В.Н. и соавт., 2019

For citation:

V.N. Ellinidi, N.N. Khromov-Borisov, A.A. Feoktistov,
A.V. Lyamina, N.M. Kalinina "CD20⁺ B lymphocytes, a
highly informative biomarker for early diagnosis of chronic
endometritis", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 3, pp. 451-456.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-3-451-456

DOI: 10.15789/1563-0625-2019-3-451-456

CD20⁺B LYMPHOCYTES, A HIGHLY INFORMATIVE BIOMARKER FOR EARLY DIAGNOSIS OF CHRONIC ENDOMETRITIS

Ellinidi V.N.^a, Khromov-Borisov N.N.^b, Feoktistov A.A.^c,
Lyamina A.V.^a, Kalinina N.M.^{a, d}

^a A. Nikiforov Russian Centre of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

^b R. Vreden Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, St. Petersburg, Russian Federation

^c Mother and Child Clinics, St. Petersburg, Russian Federation

^d First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Plasma cells are often considered to be among important criteria in histological diagnosis of chronic endometritis (CE). Low plasma cell numbers in endometrial stroma, uneven distribution and similarity to the cells of cytogenic endometrial stroma represent difficulties with their identification by routine histological methods of study, and their absence prevents distinct diagnosis of CE. The paper presents data on comparative ROC-analysis of two immunohistochemical parameters of chronic endometritis: CD20⁺B lymphocytes and CD138⁺ plasma cells (PC). The study group included 937 women with CE, who were examined for infertility and failed IVF attempts. The control group consisted of 103 women without signs of CE who were studied for male infertility factor.

The sensitivity of CD20⁺B cell assays for the diagnosis of CE was 98% (Se = 0.98), thus being 1.44 times higher compared to the sensitivity of CD138⁺PC, that was, respectively, 68% (Se = 0.68). The specificity of both indicators for the diagnosis of the absence of CE was high, i.e., 98% (Sp = 0.98), and 99% (Sp = 0.99), respectively. The threshold quantitative values for the two endometrial parameters (cutoff point) for the CE diagnosis were also determined when using CD138⁺PC-1 cell/5mm² and CD20⁺B lymphocytes-5cell/5mm². Analysis of linear regression showed a highly significant (p = 0.00053) relationship of CD138⁺PC from CD20⁺B lymphocytes: With increased numbers of CD20⁺B lymphocytes, there is a trend for higher CD138⁺PC numbers which confirms their direct pathogenetic relationship. The topographic and quantitative features of CD20⁺B lymphocytes in the endometrium determined during immunohistochemical examination allow us to recommend this approach as a highly sensitive and significant early diagnostic indicator of chronic endometritis.

Keywords: chronic endometritis, plasma cells, CD138, CD20, B lymphocytes, immunohistochemical assay

Введение

Хронический эндометрит (ХЭ) — особый тип хронического воспаления слизистой матки с минимальными клиническими проявлениями. Это определяет решающее диагностическое значение гистологического метода [2, 8, 10].

Общепринятое ориентирование морфологов при оценке хронизации воспалительного процесса на один диагностический критерий — наличие в эндометрии плазматических клеток с отсутствием количественной оценки клеток гуморального иммунного ответа и субклиническом течении ХЭ — создает значительные предпосылки к гиподиагностике заболевания и определяет в целом низкую частоту его распространенности (1-3%) [9].

Известно, что плазматические клетки формируются в результате дифференцировки терминальной антиген-зависимой стадии развития В-лимфоцитов, которые обеспечивают в ткани локальный гуморальный иммунный ответ [6].

Плазматические клетки отличаются от В-лимфоцитов не только специфической морфологи-

ей, но и потерей экспрессии маркеров кластерной дифференцировки В-лимфоцитов — CD20, CD19, CD22. Специфический поверхностный антиген плазматических клеток CD138 значительно повышает их идентификацию в стромальном инфильтрате [3, 7, 8, 10].

В соответствии с этим для выявления плазматических клеток в тканях используется иммуногистохимический метод с применением антител к CD138.

Цель исследования — определить диагностическую значимость двух иммуногистохимических биомаркеров гуморального иммунного ответа — CD138⁺ плазматических клеток и CD20⁺В-лимфоцитов в эндометрии при хроническом эндометрите.

Материалы и методы

В исследование были включены 937 женщин с установленным диагнозом ХЭ, проходившие обследование в клинике «Мать и дитя» по поводу бесплодия и неудачных попыток ЭКО за период 2011-2016 гг. Контрольную группу составили 103 женщины без ХЭ, обследованные по поводу мужского фактора бесплодия. Группы были сба-

лансированы по возрасту: в группе с ХЭ возраст пациенток был от 19 до 51 года с медианой в 34 года, в контрольной группе — от 23 до 47 лет с медианой 33 года.

Для гистологического исследования соскобы фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, проводили через изопропиловый спирт в автомате Leica ASP200 (Германия) и заливали в парафин. Срезы толщиной 3–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и заключали в бальзам.

Иммуногистохимическое исследование выполнялось в автомате Bond-MaxLeica с использованием полимерной системы Novolink (Великобритания) и моноклональных мышиных антител фирмы DAKO (Дания): CD20, (clone L260), рабочее разведение 1:150 и CD138 (clone Syndecan-1), форма ready-to-use (RTU). Результаты иммуногистохимической реакции оценивали путем прямого подсчета окрашенных клеток под микроскопом Leica DM2000 при увеличении микроскопа $\times 100$ на 5 мм² площади препарата соскоба эндометрия.

Основным статистическим методом был ROC-анализ, при проведении которого и интерпретации результатов руководствовались стандартом (ГОСТ Р 53022.3-2008) [1]. При выполнении ROC-анализа использовали интерактивную программу

MetaboAnalyst 3.0 [11]. Основными показателями качества и информативности предлагаемого диагностического теста были общепринятые чувствительность (Se), специфичность (Sp), отношения правдоподобий и предсказательные вероятности для положительных и отрицательных результатов теста (LR⁺, LR⁻, PPV и NPV соответственно). Для статистической оценки этих показателей использовали оригинальную программу DiagStat.xls. В соответствии с новейшими научно обоснованными рекомендациями международного коллектива статистиков [4], при проверке статистических гипотез в качестве критического уровня значимости использовано значение 0,005. Для всех показателей вычисляли 95%-е доверительные интервалы (ДИ). Для статистического анализа использовали непараметрические параметры: тест Манна–Уитни с поправкой по Бонферони, для корреляции и регрессии использованы интерактивная программа BoxPlotR (<http://shiny.chemgrid.org/boxplotr/>) и программа PAST.

Результаты

В группе у женщин с ХЭ CD138⁺ плазматические клетки (ПК) были обнаружены в 68% (637 из 937) случаев и отсутствовали в 32% (300 из 937) случаев (табл. 1). У женщин контрольной груп-

ТАБЛИЦА 1. ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА И ИНФОРМАТИВНОСТИ ROC-АНАЛИЗА ДЛЯ БИОМАРКЕРОВ CD138⁺ПК И CD20⁺В-ЛИМФОЦИТОВ В ЭНДОМЕТРИИ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

TABLE 1. KEY INDICATORS OF THE QUALITY AND INFORMATIVENESS ROC-ANALYSES OF BIOMARKERS CD138⁺PC AND CD20⁺B LYMPHOCYTES IN THE ENDOMETRIUM FOR THE DIAGNOSTICS OF THE CHRONIC ENDOMETRITIS (CE)

	COP (кл/5 мм ²) (cells/5 mm ²)	Группы Groups		p
		ХЭ CE	К C	
Объемы выборок Sample sizes	N	937	103	
CD138⁺ плазматические клетки Plasma cells	> 0,75	637	0	1,2 × 10 ⁵
	< 0,75	300	103	
		Se = _{0,65} 0,68 _{0,71}	Sp = _{0,97} 0,99 _{1,0}	
		LR ⁺ = ₁₉ 71 ₂₇₉₀	LR ⁻ = _{2,8} 3,1 _{3,4}	
	Prev = _{0,1} 0,2 _{0,3}	PPV = _{0,71} 0,95 _{0,99}	NPV = _{0,89} 0,93 _{0,95}	
CD20⁺ В-лимфоциты B lymphocytes	> 4,5	903	1	2 × 10 ³⁷
	< 4,5	34	102	
		Se = _{0,95} 0,96 _{0,95}	Sp = _{0,95} 0,98 _{1,0}	
		LR ⁺ = ₁₉ 51 ₄₁₆	LR ⁻ = ₁₉ 26 ₃₈	
	Prev = _{0,1} 0,2 _{0,3}	PPV = _{0,75} 0,93 _{0,99}	NPV = _{0,98} 0,99 _{1,00}	

Примечание. n – объем выборки; COP – оптимальная точка отсечения; Se – чувствительность; Sp – специфичность; LR⁺ и LR⁻ – отношения правдоподобий для положительных и отрицательных результатов теста соответственно; Prev – распространенность ХЭ; PPV и NPV – предсказательные вероятности для положительного и отрицательного результатов теста соответственно. Границы 95% ДИ для оцениваемых показателей указаны в виде подстрочных индексов.

Note. n, sample size; COP, cut-off-point; Se, sensitivity; Sp, specificity; LR⁺ and LR⁻, positive and negative likelihood ratios; Prev, prevalence of CE; PPV and NPV, positive and negative predictive values. Limits of 95% CI are shown as subscripts.

пы (К) CD138⁺ПК в эндометрии не выявлялись. Результаты исследования показали, что при ХЭ постоянным показателем гуморального иммунного ответа были CD20⁺В-лимфоциты, которые выявлялись в эндометрии у всех (937) женщин с ХЭ, в том числе и при отсутствии плазматических клеток.

Для оценки чувствительности и специфичности двух биомаркеров, определения их диагностической значимости для установления диагноза ХЭ был проведен ROC-анализ.

Количественные показатели CD138⁺ПК и CD20⁺В-лимфоцитов были выше у женщин с ХЭ, в сравнении с контрольной группой со статистически высокими значимыми различиями (табл. 1, $p < 0,0001$).

ROC-анализ позволил определить оптимальные дискриминирующие значения (точки отсечения — СОР), которые составили, соответственно, 0,75 кл/5 мм² — для биомаркера CD138⁺ и 4,5 кл/5 мм² — для биомаркера CD20⁺ (табл. 1). Таким образом, превышение порогового значения в количестве 1 кл/5 мм² в эндометрии для биомаркера CD138⁺ и превышение порогового значения в количестве 5 кл/5 мм² для биомаркера CD20⁺ с высокой вероятностью (не менее 83%) свидетельствуют о наличии ХЭ (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки).

Оба биомаркера показали высокую специфичность для диагностики ХЭ: $S_p = 0,96$ — для CD138⁺ПК и $S_p = 0,99$, соответственно, для CD20⁺В-лимфоцитов. Чувствительность биомаркера CD138⁺ПК для диагностики ХЭ была ниже в сравнении с чувствительностью биомаркера CD20⁺В-лимфоцитов, соответственно, $Se = 0,68$ и $Se = 0,96$ (табл. 1).

Важнейшими характеристиками качества и информативности диагностического теста являются показатели прогностической ценности — вероятность наличия заболевания при известном положительном (патологическом) результате теста (predictive value positive (PPV) и вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате теста (negative (NPV). Прогностическая ценность диагностического теста зависит от чувствительности и специфичности теста и распространенности заболевания (Prev). Таким образом, PPV — это пропорция истинно положительных результатов теста среди всех положительных значений, определяется как частота его совпадения с заболеванием и показывает, насколько велика вероятность наличия болезни при положительных (патологических) результатах диагностического теста.

Тогда как NPV — это пропорция истинно отрицательных (нормальных) результатов теста среди всех отрицательных результатов значений, определяется как частота его совпадения с отсутствием

заболевания. На основании данного критерия можно судить, насколько велика вероятность, что пациент здоров, если результаты диагностического теста отрицательные.

В таблице 1 представлены результаты оценки прогностических показателей для приемлемого значения распространенности ХЭ в диапазоне от 10 до 30% ($Prev = 0,20$ с размахом от 0,1 до 0,3). При такой распространенности ХЭ для обоих маркеров и PPV, и NPV превышают 90% (табл. 1), что позволит установить диагноз хронического эндометрита в не менее чем 93% случаев (с нижней границей 95% ДИ не ниже 71%). Более надежным критерием является диагностика ХЭ на основе CD20⁺В-лимфоцитов, который ранее для этих целей не использовался.

О более низкой информативности маркера CD138⁺ПК свидетельствует также значение отношения правдоподобий для отрицательных результатов теста (LR^-), то есть отношение вероятности получения ложноотрицательного результата к вероятности получения истинно отрицательного результата теста было $LR^- = 3,1$ для CD138⁺ПК по сравнению с $LR^- = 26$ для маркера CD20⁺В-лимфоцитов.

Результаты ROC-анализа показали, что площади под ROC-кривой (AUC) для обоих биомаркеров ХЭ статистически высоко значимо отличаются от неинформативного значения $AUC_{uninf} = 0,50$: для CD138⁺ $AUC = 0,84$ (с 95% ДИ от 0,83 до 0,86 и $p = 1,2 \times 10^5$), а для CD20⁺ $AUC = 0,994$ (с 95% ДИ от 0,990 до 0,997 и $p = 2 \times 10^{37}$) (рис. 2, см. 2-ю стр. обложки).

Результаты иммуногистохимического исследования позволили установить два типа морфологии CD20⁺В-лимфоцитов при ХЭ: диффузно рассеянных лимфоцитов, расположенных в строме, вокруг желез, сосудов, и формирование скоплений по типу лимфоидно-подобных фолликулов (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки).

Для оценки корреляции и регрессии между двумя изучаемыми биомаркерами количественные значения CD20⁺В-лимфоцитов разбили на 6 групп с градацией: от 0 до 4 (X_{0-4}), от 5 до 8 (X_{5-8}), от 9 до 12 (X_{9-12}), от 13 до 16 (X_{13-16}), от 17 до 24 (X_{17-24}) и от 25 и более (X_{25}) кл/5 мм² (рис. 3, см. 3-ю стр. обложки).

В каждой группе оценивали количественные показатели CD138⁺ПК. На графике видно, что с увеличением количества CD20⁺В-лимфоцитов имеет место тенденция возрастания числа CD138⁺ПК. Тенденция эта статистически высоко значима и хорошо описывается уравнением линейной регрессии, указанным под рисунком 3. Увеличение количества CD20⁺В-лимфоцитов в эндометрии сочеталось с достоверным нарастающим увеличением количества CD138⁺ПК ($p = 0,00053$), последние чаще определялись в зо-

нах CD20⁺В-фолликулов (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки; рис. 3, см. 3-ю стр. обложки).

Обсуждение

Отсутствие специфической отличительной морфологии между В- и Т-лимфоцитами при рутинном гистологическом методе исследования ограничивает возможности дифференциальной диагностики местного локального и гуморального иммунного ответа при хроническом воспалении. При рутинном гистологическом исследовании именно ПК отличаются своей морфологией (эксцентрично расположенным ядром со спицеобразным хроматином и широким ободком цитоплазмы) от В- и Т-лимфоцитов, в связи с чем на протяжении многих лет их рассматривают как один из наиболее значимых диагностических критериев хронического течения воспаления [2, 3, 8, 10]. Идентификация ПК в стромальном воспалительном инфильтрате при рутинном гистологическом исследовании затрудняет их низкое содержание. Тогда как отсутствие среди клеток воспаления типовых ПК вовсе исключает хронизацию воспалительного процесса в эндометрии.

Морфологическая диагностика ХЭ повышается при использовании иммуногистохимического метода, позволяющего с помощью специфических маркеров выявлять в ткани одиночные плазматические клетки [3, 5, 7, 10].

Результаты проведенного ROC-анализа показали, что оба биомаркера CD138⁺ПК и CD20⁺В-лимфоцитов имеют высокую специфичность для диагностики хронического эндометрита, соответственно, $Sp = 0,96$ и $Sp = 0,99$. Тогда как чувствительность биомаркера CD138⁺ПК ($Se = 0,68$) для диагностики ХЭ была в 1,44 раза ниже по сравнению с высокой чувствительностью биомаркера CD20⁺В-лимфоцитов ($Se = 0,96$). Таким образом, ориентирование патологов при диагностике ХЭ только на один критерий — CD138⁺ПК — приведет к гиподиагностике заболевания в 32% случаев. Более надежным методом является диагностика ХЭ с применением иммуногистохимического исследования биомаркера CD20⁺В-лимфоцитов.

Результаты анализа показателей прогностической ценности для двух биомаркеров показали, что использование в диагностике биомаркеров CD138⁺ПК и CD20⁺В-лимфоцитов при распространенности ХЭ в диапазоне от 10 до 30% позволит установить диагноз хронического эндометрита в не менее чем 93% случаев (с нижней границей 95% ДИ не ниже 71%).

О более низкой информативности маркера CD138⁺ПК свидетельствует также значение отношения правдоподобий для отрицательных результатов теста (LR^-), то есть отношение вероятности получения ложноотрицательного результата к вероятности получения истинно от-

рицательного результата теста было $LR^- = 3,1$ для CD138⁺ПК по сравнению с $LR^- = 26$ для маркера CD20⁺В-лимфоцитов.

По данным некоторых исследователей, обнаружение 1-2 плазматических клеток уже является значимым [7, 8] критерием для диагностики ХЭ. Это положение подтверждается и результатами нашего исследования с применением ROC-анализа, при котором пороговое значение для CD138⁺ПК составило 0,75 кл/5 мм². Таким образом, диагностическим критерием для установления диагноза ХЭ является обнаружение в эндометрии 1 кл/5 мм² CD138⁺ПК. Тогда как для CD20⁺В-лимфоцитов пороговое диагностическое значение в эндометрии было в 5 раз больше в сравнении с CD138⁺ПК и составило 5 кл/5 мм². Следует отметить, что столь низкое количественное значение показателя CD138⁺ПК в эндометрии не может достоверно отражать степень активности воспалительного процесса.

Увеличение количества CD138⁺ПК сочетается с распространением и выраженностью фиброза стромы эндометрия и высоко значимо зависит от увеличения количества CD20⁺В-лимфоцитов (коэффициент корреляции $r = 0,00053$). Так, при среднем значении CD20⁺В-лимфоцитов в количестве 5 кл/5 мм² определяются единичные CD138⁺ПК в эндометрии в количестве 1 кл/5 мм², тогда как при увеличении количества CD20⁺В-лимфоцитов от 25 кл/5 мм² возрастает и количество CD138⁺ПК до 5 кл/5 мм². Проведенный анализ линейной регрессии подтвердил патогенетическую связь между В-лимфоцитами и ПК.

Патогенетические механизмы установленной трансформации CD20⁺В-лимфоцитов в CD138⁺ПК при ХЭ остаются малоизученными и не исключают регулируемую роль эндокринной системы и гормонально-зависимой циклической трансформации эндометрия, и требуют дальнейшего изучения.

Мы выдвигаем гипотезу, что хроническое воспаление в эндометрии отличается от воспаления слизистых других гормон-независимых органов преимущественной трансформацией активированных CD20⁺В-лимфоцитов в два типа CD20⁺В-клеток памяти: диффузно-рассеянных с редкой их трансформацией в короткоживущие формы CD138⁺ПК и образованием В-фолликулов с постоянством нарастающего количества долгоживущих форм CD138⁺ПК, синтезирующих иммуноглобулины. Очевидно, последний тип является реализацией гиперчувствительности замедленного типа по типу аутоиммунного воспаления (рис. 4, см. 3-ю стр. обложки).

В основе низкой способности трансформации активированных CD20⁺В-лимфоцитов в CD138⁺ПК при хроническом эндометрите, воз-

можно, заложены эндокринные механизмы регуляции, что требует дальнейшего изучения.

Проведенное исследование позволило установить, что CD20⁺В-лимфоциты в эндометрии являются высокочувствительным и высоко-специфичным информативным биомаркером,

иммуногистохимическое определение которого повысит диагностику ХЭ на ранней стадии его клинического течения, а их количественная оценка может использоваться для объективной диагностики и контроля эффективности лечения заболевания.

Список литературы / References

1. ГОСТ Р 53022.3-2008. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов. М.: Стандартинформ, 2009. 20 с. [GOST R 53022.3-2008. Laboratory clinical technologies. Requirements for the quality of clinical laboratory research. Part 3. Rules for assessing the clinical informativeness of laboratory tests]. Moscow: Standartinform, 2009. 20 p.
2. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. СПб.: СОТИС-Мед, 1994. 480 с. [Khmel'nitsky O.K. Pathomorphological diagnostics of gynecological diseases.]. St. Petersburg: SOTIS-Med, 1994. 480 p.
3. Bayer-Garner I.B., Korourian S. Plasma cell in chronic endometritis are easily identified when stained with Syndecan-1. *Mod. Pathol.*, 2001, Vol. 14, pp. 877-879.
4. Benjamin D.J., Berger J., Johannesson M., Nosek B.A., Wagenmakers E.J., Berk R., Bollen K., et al. Redefine Statistical Significance. *PsyArXiv*, 2017.
5. Bouet P.E., el Hachem H., Monceau E., Gariépy G., Kadoch I.J., Sylvestre C. 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, Vol. 105, pp. 106-110.
6. Calame K.L., Lin K.-I., Tunyapline C. Regulatory mechanism that determine the development and function of plasma cells. *Ann. Rev. Immunol.*, 2003, Vol. 21, pp. 205-209.
7. Crum C.P., Egawa K., Fenoglio C.M., Richart R.M. Chronic endometritis: The role of immunohistochemistry in the detection of plasma cells. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1983, Vol. 147, pp. 812-815.
8. Greenwood S.M., Moran J.J. Chronic endometritis morphologic and clinical observations. *Obstet. Gynecol.*, 1981, Vol. 58, pp. 176-184.
9. Kasius J.C., Fatemi H.M., Bourgain C., Sie-Go D.M., Eijkemans R.J., Fauser B.C., Devroey P., Broekmans F.J. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil. Steril.*, 2011, Vol. 96, pp. 1451-1456.
10. Kitaya K.I., Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am J. Reprod. Immunol.*, 2011, Vol. 66, pp. 410-415.
11. Xia J., Wishart D.S. Using MetaboAnalyst 3.0 for comprehensive metabolomics data analysis. *Curr. Protoc. Bioinformatics*, 2016, Vol. 55, 14.10.1-14.10.91. doi:10.1002/cpbi.11.

Авторы:

Эллиниди В.Н. — к.м.н., доцент, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Хромов-Борисов Н.Н. — к.б.н., старший научный сотрудник, научный редактор ФГБУ «Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Феоктистов А.А. — к.м.н., главный врач, клиника «Мать и дитя», Санкт-Петербург, Россия

Лямина А.В. — врач-патологоанатом ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Калинина Н.М. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России; профессор, кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Ellinidi V.N., PhD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Pathology, A. Nikiforov Russian Centre of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Khromov-Borisov N.N., PhD (Biology), Senior Research Associate, Scientific Editor, R. Vreden Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, St. Petersburg, Russian Federation

Feoktistov A.A., PhD (Medicine), Chief Physician, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Mother and Child Clinics, St. Petersburg, Russian Federation

Lyamina A.V., Clinical Pathologist, A. Nikiforov Russian Centre of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Kalinina N.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Laboratory Department, A. Nikiforov Russian Centre of Emergency and Radiation Medicine; Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 28.09.2018

Отправлена на доработку 17.10.2018

Принята к печати 19.10.2018

Received 28.09.2018

Revision received 17.10.2018

Accepted 19.10.2018