

## Особенности хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников\*

Шарифулин Э.М., Игумнов И.А., Круско О.В., Аталян А.В., Сутурина Л.В.

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Шарифулин Эльдар Махарамович, e-mail: sharifulja@mail.ru

### Резюме

**Обоснование.** Среди женщин с репродуктивными расстройствами хронический эндометрит встречается с частотой, достигающей 68 %, и характеризуется мало- или бессимптомным течением. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – наиболее распространённое эндокринное расстройство среди женщин, являющееся частой причиной репродуктивных нарушений, однако данных об особенностях манифестации хронического эндометрита у пациенток с СПКЯ недостаточно. СПКЯ связан с метаболическим синдромом и ассоциирован с системным хроническим воспалением, однако сведения о роли системного хронического воспаления в патогенезе хронического эндометрита у женщин с СПКЯ отсутствуют.

**Цель работы:** определить клинические и морфологические особенности хронического эндометрита у женщин с синдромом поликистозных яичников и установить роль системного воспаления и гормонов гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы при хроническом эндометрите, ассоциированном с СПКЯ.

**Материалы и методы.** В ходе кросс-секционного исследования в мае 2017 г. – декабре 2019 г. нами было обследовано 198 женщин репродуктивного возраста ( $33,71 \pm 5,93$  года), проходивших ежегодный профилактический осмотр. В работе применялись клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования, включающие гормональные, биохимические, иммуногистохимические методы и статистический анализ полученных данных.

**Результаты.** Из 198 обследованных женщин, 44 из которых имели СПКЯ, хронический эндометрит был диагностирован у 76 человек, в том числе – у 15 пациенток с СПКЯ. Особенностью проявлений хронического эндометрита при СПКЯ явилось относительное уменьшение продолжительности менструального цикла и меньшая выраженность лимфоидной инфильтрации ткани эндометрия в сравнении с таковыми при хроническом эндометрите, не ассоциированном с СПКЯ. Хронический эндометрит у женщин репродуктивного возраста не был ассоциирован с изменениями гонадотропинов, пролактина, проявлениями клинической и биохимической гиперандрогении. Независимо от наличия или отсутствия СПКЯ, хронический эндометрит не сопровождался повышением концентраций С-реактивного белка. Установлено, что женщины, не имеющие хронического эндометрита, имеют относительно повышенное повышение индекса массы тела, окружности талии и уровней лептина, в сравнении с пациентками с хроническим эндометритом. Однако эта закономерность характерна, в основном, для женщин, не имеющих СПКЯ.

**Заключение.** Специфичность клинических проявлений хронического эндометрита при СПКЯ позволяет рассматривать их как диагностически значимые. Выявленные отрицательные ассоциации хронического эндометрита с индексом массы тела, окружностью талии и лептином требуют дальнейшего изучения роли продуктов жировой ткани в контроле над процессами как локального, так и системного воспаления.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, синдром поликистозных яичников, СПКЯ, ИМТ, лептин, С-реактивный белок

**Для цитирования:** Шарифулин Э.М., Игумнов И.А., Круско О.В., Аталян А.В., Сутурина Л.В. Особенности хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 27-36. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.3.

## Features of Chronic Endometritis in Women of Reproductive Age with Polycystic Ovary Syndrome

Sharifulin E.M., Igumnov I.A., Krusko O.V., Atyan A.V., Suturina L.V.

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Eldar M. Sharifulin, e-mail: sharifulja@mail.ru

### Abstract

**Background.** The prevalence of chronic endometritis among women of reproductive age reaches 68 %. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common cause of reproductive disorders. Data on the characteristics of the manifestation of chronic endometritis in patients with PCOS are incredibly insufficient. PCOS is known as closely associated with metabolic syndrome and chronic systemic inflammation. However, there is no information on the role of chronic systemic inflammation in the pathogenesis of chronic endometritis in women with PCOS.

**The objective.** Determination of the clinical and morphological features of chronic endometritis in women with polycystic ovary syndrome and to establish the role of systemic inflammation and hormones of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in chronic endometritis associated with PCOS.

**Materials and methods.** We performed a cross-sectional study from May 2017 to December 2019 and examined 198 women of reproductive age ( $33.71 \pm 5.93$  years) during annual preventive examinations. We used clinical, in-

\* Статья опубликована по материалам доклада на IV Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (Иркутск, 16 октября 2020 года).

strumental, and laboratory research methods, including hormonal, biochemical, immunohistochemical techniques, and statistical analysis.

**Results.** Of the 198 women examined chronic endometritis was diagnosed in 76 patients, including 15 patients with PCOS. Chronic endometritis in PCOS is characterized by a relative decrease in the duration of the menstrual cycle and less pronounced lymphoid infiltration of endometrial tissue. The risk of chronic endometritis in women of reproductive age is not associated with changes in gonadotropins, prolactin, and manifestations of clinical and biochemical hyperandrogenism. Chronic endometritis is not accompanied by an increase in the concentration of C-reactive protein. At the same time, BMI, waist circumference, and leptin are considered «anti-risk» factors for chronic endometritis.

**Conclusion.** The specific clinical manifestations of chronic endometritis in PCOS allows us to consider them as diagnostically significant. The revealed negative associations of chronic endometritis with BMI, waist circumference, and leptin require further investigation of the role of adipose tissue products in the control of local and systemic inflammation.

**Key words:** chronic endometritis, polycystic ovary syndrome, PCOS, BMI, leptin, C-reactive protein

**For citation:** Sharifulin E.M., Igumnov I.A., Krusko O.V., Atalyan A.V., Suturina L.V. Features of Chronic Endometritis in Women of Reproductive Age with Polycystic Ovary Syndrome. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 27-36. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.3.

## ВВЕДЕНИЕ

Хронический эндометрит (ХЭ) – это клинко-морфологический синдром, при котором в результате воздействия на эндометрий инфекционных, вирусных, а зачастую неустановленных агентов возникают характерные морфофункциональные изменения, ассоциированные с нарушениями менструальной и репродуктивной функции женского организма [1, 2, 3, 4].

Наиболее надёжным методом диагностики ХЭ является выявление плазмочитов с использованием иммуногистохимической реакции с антителом к плазмочитарному маркеру CD138, также известному как синдекан-1 или гепарансульфат протеогликана трансмембранного типа [5, 6, 7]. Метод иммуноокрашивания CD138 для обнаружения эндометриальных стромальных плазмочитов значительно превосходит традиционный подход к с использованием метилового зелёного-пиронина, гематоксилина и еозина (отношение шансов – 2,8; чувствительность – 100 % против 75 %; специфичность – 100 % против 65 %) [8, 9].

Ряд исследователей на основе данных биопсии пациенток, перенёсших гистерэктомию по поводу доброкачественных гинекологических заболеваний, показали, что распространённость ХЭ составляет 10–11 % [3]. Среди женщин с бесплодием, по разным данным, распространённость хронического эндометрита варьирует от 2,8 до 68 % [10, 11, 12, 13]. Такая вариабельность связана с трудностями диагностики, бессимптомным течением заболевания и использованием исследователями различных морфологических критериев заболевания. ХЭ, как правило, протекает бессимптомно: например, по данным S.B. Bhagwadeen (1976), у 35–40 % пациенток какие-либо клинические симптомы заболевания отсутствуют [14]. Наиболее частым эндокринным расстройством у женщин и одной из распространённых причин эндокринного бесплодия является синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [15, 16], однако данных о частоте и особенностях манифестации ХЭ у пациенток с СПКЯ крайне недостаточно. Имеются сведения об изменениях воспалительного характера в эндометрии при СПКЯ [17, 18], тем не менее, до настоящего времени не установлено, насколько характерен ХЭ при гиперандрогенизме, и отсутствуют согласованные подходы к его диагностике при СПКЯ. Известно, что СПКЯ тесно связан с избыточной массой тела и метаболическим синдромом, а также, опосредованно, ассоциирован с системным хроническим воспалением (ХСВ) [19, 20, 21], однако сведения о роли ХСВ в патогенезе ХЭ у женщин с СПКЯ отсутствуют.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить клинические и морфологические особенности хронического эндометрита у женщин с синдромом поликистозных яичников, и установить роль системного воспаления и гормонов гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы и при ХЭ, ассоциированном с СПКЯ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе кросс-секционного исследования нами было обследовано 198 женщин репродуктивного возраста ( $33,71 \pm 5,93$  года), которые были рекрутированы во время ежегодных профилактических осмотров на базе ФБГНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск). Период проведения исследования: май 2017 г. – декабрь 2019 г. Исследование проводилось в рамках выполнения госзадания по поисковой теме «Раннее выявление и коррекция нейро-эндокринно-обменных и психоэмоциональных проявлений репродуктивных нарушений, ассоциированных с гиперандрогенией» (№ гос. регистрации АААА-А18-118011990043-5). В работе с пациентками соблюдены этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (ред. 1964, 2012 гг.). Проведение данного исследования было одобрено локальным Этическим комитетом. Все участницы подписали информированное согласие на обследование. Критериями включения в исследование были: возраст 18–45 лет, наличие письменного информированного согласия, готовность участницы соблюдать все процедуры исследования, доступность в течение всего срока исследования. Критериями исключения являлись текущая беременность или кормление грудью; гистерэктомия в анамнезе, двусторонняя овариэктомия, абляция эндометрия и/или эмболизация маточной артерии; текущее или предыдущее (в течение 3 месяцев) употребление гормональных препаратов и инсулиносенситайзеров; нежелание участвовать или трудности в понимании информированного согласия или целей и требований исследования, острые воспалительные заболевания органов малого таза, эндокринные расстройства – гипотиреоз, гиперпролактинемия, врождённая дисфункция коры надпочечников (ВДКН). СПКЯ диагностировали в соответствии с критериями, принятыми ESHRE/ASRM [22], при наличии, как минимум, двух из трёх признаков: клинический и/или биохимический гиперандрогенизм, олиго/ановуляция, поликистозная структура яичников при ультразвуковом исследовании органов малого таза.

Все женщины прошли стандартное медицинское обследование, включавшее анкетный опрос, общий осмотр с измерением АД, окружностей талии и бёдер, определением ИМТ по формуле G. Brey (1978): масса тела в килограммах, делённая на рост в квадрате, выраженный в метрах ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), оценкой наличия или отсутствия гирсутизма, с использованием модифицированной шкалы Ферримана – Галлвея (mFG).

Проводилось гинекологическое бимануальное обследование с исследованием PAP-мазков, УЗИ органов малого таза с использованием аппарата Mindray M7 (MINDRAY, KHP), с использованием трансвагинального датчика (5,0–8,0 МГц) для сексуально активных субъектов и трансабдоминального датчика (2,5–5,0 МГц) – для женщин, которые никогда не были сексуально активны. При оценке результатов PAP-мазков у всех женщин, включённых в исследование, результат цитологической картины соответствовал NILM (по классификации Bethesda). После оценки результатов мазка на микрофлору влагалища и ПЦР-анализа на ИППП, на 8–10-е дни менструального цикла проводилась Пайпель-биопсия эндометрия. При олигоановуляции эндометрий оценивался в цикле после перорального приёма дидрогестерона (10 мг в день, течение 10 дней). С целью выявления группы женщин с ХЭ полученные образцы эндометрия подвергались морфологическому и иммуногистохимическому исследованию, которое включало определение уровня экспрессии CD138 с использованием стандартных наборов антител «Dako» (Дания). Результаты оценивались по наличию или отсутствию положительной цитоплазматической реакции отдельных клеток в строме эндометрия (плазматические клетки). Морфологическое и иммуногистохимическое исследование всех образцов проводили в патологоанатомическом отделении на базе ГБУЗ «Иркутское областное патологоанатомическое бюро» (руководитель – к.м.н. Каня О.В.).

Для лабораторных исследований у каждой пациентки после 15-минутного отдыха, натошак, с 8 до 9 часов утра, с учётом фаз менструального цикла, забирали кровь из локтевой вены с помощью одноразовых систем (BDVacutainer). После взятия венозная кровь своевременно доставлялась в лабораторию. Сыворотку крови для исследований получали путём центрифугирования пробирок при 3000 об./мин в течение 10 минут. Полученная сыворотка хранилась в одноразовых пробирках типа Eppendorf при минус 80 °С, размораживание при необходимости производили не более одного раза. В исследуемых образцах сыворотки определяли тиреотропный гормон, пролактин, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, 17-ОН-прогестерон (17-ОН-Пр), СССГ и С-реактивный белок (СРБ) с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа, иммуноферментный анализатор ELx808 Bio Tek (США)). Количественное определение концентрации лептина проводили с использованием тест-системы Diagnostics Biochem Canada Inc. (DBC) (Канада) на иммуноферментном анализаторе ELx808 Bio Tek (США). Общий тестостерон (Тс) определяли методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии на жидкостном хроматографе с тройным квадрупольным масс-спектрометром LCMS-8060 Shimadzu (Япония), концентрации дегидро-

эпиандростерон-сульфата определяли с применением наборов Siemens HealthCare Diagnostics Products GmbH (Германия) и анализатора Immulite 1000 (Siemens Health Care Diagnostics Inc, США).

Расчёт объёма выборки произведён с использованием интерактивной программы «PS: Power and Sample Size Calculation» версии 3.1.2 (Vanderbilt University, США, 2014) (Dupont W.D., Plummer W.D., 1990). Ввод данных исследования и управление ими (создание отчётов, экспорт данных для статистического анализа в специализированный пакет прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США) осуществлялся при помощи информационной системы REDCap, которая развёрнута на сервере ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ [23].

Методы статистического анализа включали в себя описательную статистику, тестирование статистических гипотез, анализ связей между переменными, построение статистических моделей.

Для проверки статистической гипотезы о равенстве двух независимых выборок в случае нормально распределённых непрерывных величин использован параметрический критерий Стьюдента (*t*-test). В случае распределения величин отличного от нормального закона – непараметрический критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney) при попарном сравнении групп. При анализе таблиц сопряжённости 2x2: критерий  $\chi^2$ , критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса (Yates corrected Chi-square), двусторонний точный критерий Фишера (two-tailed Fisher exact). Для выбора необходимого из перечисленных методов рассчитывались ожидаемые частоты.

Для оценки рисков были использованы модели логистической регрессии с представлением результатов моделирования в виде значений отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительных интервалов (ДИ) для факторов, рассматриваемых как потенциально значимые относительно тестируемых гипотез и для оценки их вклада в реализацию риска/анти-риска. Выбранный уровень статистической значимости  $\alpha$  равен 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам морфологического исследования, из 198 обследованных женщин нормальная характеристика эндометрия обнаружена у 96 женщин (48,5 % случаев), из них у 94 (97,91 %) эндометрий был пролиферативного типа. Патология эндометрия выявлена у 98 пациенток (48,9 % случаев), недостаточно материала – у 3 женщин (2,6 %).

Наиболее частой патологией эндометрия явился хронический эндометрит (ХЭ), который был выявлен у 76 женщин (38,4 % обследованных). Пролиферативный эндометрий с нарушениями обнаружен у 9 женщин (4,5 %). Аномальный гипопластический эндометрий выявлен у 12 пациенток (6,03 %). Простая гиперплазия эндометрия установлена у 1 пациентки (0,5 %). В биоптате эндометрия 1 пациентки была идентифицирована аденокарцинома (0,25 %). В двух образцах пайпель-биоптата обнаружена сочетанная патология эндометрия (в одном случае – простая гиперплазия эндометрия с хроническим эндометритом, в другом – аномальный гипопластический эндометрий с хроническим эндометритом).

Частота выявленных нарушений состояния эндометрия и структура данных нарушений не зависели от наличия или отсутствия СПКЯ (табл. 1).



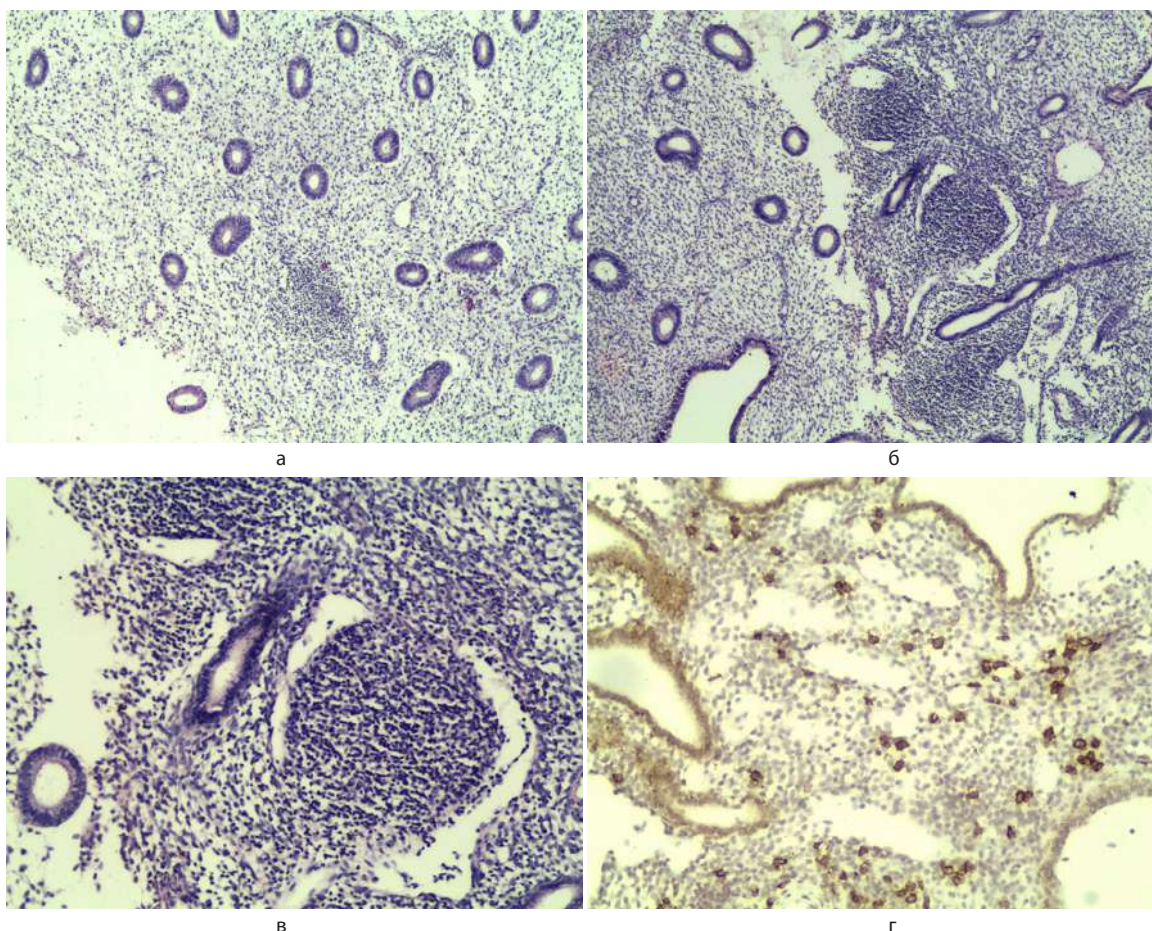
Результаты исследования эндометрия в группах пациенток с СПКЯ и его отсутствием

Таблица 1

Results of the endometrium study in groups of patients with PCOS and with no PCOS

Table 1

Параметры	Пациентки с СПКЯ (n = 44)	Пациентки без СПКЯ (n = 153)	P <sub>1-2</sub>
	1	2	
Результаты биопсии эндометрия, n/N (%)			
Норма	23/44 (54,3 %)	73/153 (47,6 %)	0,31
Патология	20/44 (43,2 %)	78/153 (51,1 %)	
Эндометриальная ткань отсутствует	0/44 (0 %)	0/153 (0 %)	
Недостаточно материала	1/44 (2,5 %)	2/153 (1,3 %)	
Варианты патологии эндометрия, n/N (%)			
Пролиферативный эндометрий с нарушениями, отличными от гиперплазии эндометрия	1/20 (5,26 %)	8/78 (10,26 %)	0,08
Аномальный гипопластический эндометрий	4/20 (21,05 %)	8/78 (10,26 %)	0,19
Гиперплазия эндометрия	0/20 (0 %)	1/78 (1,28 %)	0,62
Полип эндометрия	0/20 (0 %)	0/78 (0 %)	0,62
Рак эндометрия	0/20 (0 %)	1/78 (1,28 %)	
Признаки хронического эндометрита	15/20 (78,95 %)	61/78 (78,21 %)	0,93



**Рис. 1.** Хронический эндометрит. Эндометрий фазы пролиферации с очаговой лимфоидной инфильтрацией с формированием лимфоидных фолликулов. а, б – окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ ; в – окраска гематоксилином и эозином,  $\times 1000$ ; г – пролиферация плазматических клеток. Иммуногистохимическая реакция на CD138,  $\times 1000$

**Fig. 1.** Chronic endometritis. Proliferative endometrium is focally infiltrated with lymphoid cells with formation lymphoid aggregates. а, б – hematoxylin and eosin staining,  $\times 400$ ; в – hematoxylin and eosin staining,  $\times 1000$ ; г – proliferation of plasma cells. Immunostaining for CD138,  $\times 1000$

В целом основными морфологическими признаками, выявленными при хроническом эндометрите, были:

склероз сосудов – 17/76 (22,4 %), склероз стромы – 23/76 (30,3 %), лимфоидные фолликулы – 23/76 (30,3 %) (рис. 1),

лимфоидная инфильтрация – 68/76 (89,5 %), наличие клубков спиральных артерий – 67/76 (88,2 %), наличие плазматических клеток – 76/76 (100 %). Минимальная степень выраженности лимфоидной инфильтрации отмечалась у 31/68 (45,6 %) женщин с ХЭ, умеренная – у 31/68 (45,6 %), выраженная – у 6/68 (8,8 %). При оценке экспрессии CD138 в строме эндометрия у 12 из 76 женщин с ХЭ (15,8 %) реакция была в большинстве клеток, у 26 (34,2 %) – менее, чем в половине клеток, реакция в единичных клетках была обнаружена у 38 (50 %) пациенток. Среди всех обследованных 44 женщины имели СПКЯ, среди них ХЭ был выявлен у 15. Существенных различий в группах с СПКЯ и без СПКЯ по выраженности экспрессии CD138 выявлено не было (табл. 2).

В то же время по степени выраженности лимфоидной инфильтрации женщины с хроническим эндометритом в группах с СПКЯ и без СПКЯ существенно отличались. Так, доля женщин с умеренной степенью лимфоидной инфильтрации была выше среди пациенток без СПКЯ, при отсутствии существенных различий по частоте минимальной и выраженной инфильтрации.

При анализе клинико-анамнестических данных, характеризующих женщин с ХЭ и без ХЭ, установлено, что независимо от наличия или отсутствия СПКЯ они были сопоставимы по следующим параметрам: возраст пациентки, возраст менархе, средняя продолжительность менструального цикла и длительность менструации, паритет и исходы беременностей. Специфичным для женщин с СПКЯ оказалось относительное уменьшение при ХЭ минимальной продолжительности менструального цикла до  $24,36 \pm 4,41$  дня против  $30,14 \pm 7,84$  дня в группе женщин с СПКЯ, не имеющих ХЭ ( $p = 0,01$ ). У женщин, не имеющих СПКЯ, данных различий отмечено не было (табл. 3).

Результаты объективного обследования пациенток представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, в группе женщин с СПКЯ не выявлено отличий антропометрических данных при наличии и отсутствии ХЭ. Напротив, при отсутствии СПКЯ женщины с ХЭ характеризовались существенно меньшими значениями веса, ИМТ, окружности талии и бедер в сравнении с пациентками без ХЭ.

Основные гормональные характеристики и маркеры системного воспаления у пациенток с хроническим эндометритом и СПКЯ представлены в таблице 5. В группе женщин с СПКЯ значимых различий изученных гормональных показателей и СРБ, при наличии и отсутствии ХЭ, выявлено не было. При этом среди пациенток с ХЭ и СПКЯ отмечены закономерно более высокие значения ЛГ, ДГЭАС, с одновременным снижением концентраций СССГ в сравнении с группой с ХЭ без СПКЯ. При отсутствии СПКЯ ХЭ был ассоциирован с относительным повышением уровней СССГ и 17-ОН-прогестерона, в то же время более высокие концентрации адипокина лептина регистрировались при отсутствии ХЭ.

Примечательно, что, согласно полученным данным, независимо от наличия или отсутствия СПКЯ, ХЭ не сопровождается повышением концентраций С-реактивного белка-одного из основных маркеров хронического системного воспаления. При проведении регрессионного анализа было установлено, что положительную ассоциацию с С-реактивным белком ( $\beta = 4,5466$ ;  $p = 0,001$ ) имеет ожирение.

Результаты интегральной оценки риска хронического эндометрита с учётом антропометрических данных, возраста и наличия или отсутствия СПКЯ представлены в таблице 6.

Морфологические признаки хронического эндометрита и экспрессия CD138 у женщин с СПКЯ и без СПКЯ

Таблица 2

Morphological signs of chronic endometritis and CD138 expression in women with and without PCOS

Table 2

Параметры	Пациентки с хроническим эндометритом (n = 76)		P <sub>1-2</sub>
	Пациентки с СПКЯ (n = 15) 1	Пациентки без СПКЯ (n = 61) 2	
Склероз сосудов, n/N (%)	2/15 (13,33 %)	15/61 (24,59 %)	0,35
Склероз стромы, n/N (%)	3/15 (20,00 %)	20/61 (32,79 %)	0,34
Лимфоидные фолликулы, n/N (%)	6/15 (40,00 %)	17/61 (27,87 %)	0,36
Лимфоидная инфильтрация, n/N (%)	14/15 (93,33 %)	54/61 (88,52 %)	0,58
Наличие клубков спиральных артерий, n/N (%)	12/15 (80,0 %)	55/61 (90,16 %)	0,28
Наличие плазматических клеток, n/N (%)	15/15 (100 %)	61/61 (100 %)	1,0
Степень выраженности лимфоидной инфильтрации, n/N (%)			
Выраженная	3/14 (21,43 %)	3/54 (5,56 %)	0,06
Умеренная	2/14 (14,29 %)	29/54 (53,70 %)	<b>0,009</b>
Минимально выраженная	9/14 (64,29 %)	22/54 (40,74 %)	0,12
Экспрессия CD138 в строме эндометрия, n/N (%):			
Реакция есть в большинстве клеток (+++)	5/15 (33,34 %)	7/61 (11,48 %)	0,20
Реакция есть менее чем в половине клеток (++)	2/15 (13,33 %)	24/61 (39,34 %)	0,17
Реакция есть в единичных клетках (+)	8/15 (53,33 %)	30/61 (49,18 %)	0,77
Нет реакции (0)	0/15 (0 %)	0/61 (0 %)	0,55

Таблица 3

Характеристика клинико-анамнестических данных женщин репродуктивного возраста

Table 3

Characteristics of clinical and anamnestic data of women of reproductive age

Показатели	Группа женщин с СПКЯ (n = 44)			Группа женщин без СПКЯ (n = 153)		
	Пациентки с ХЭ (n = 15)	Пациентки без ХЭ (n = 29)	p	Пациентки с ХЭ (n = 61)	Пациентки без ХЭ (n = 92)	p
	<i>M ± SD</i>			<i>M ± SD</i>		
	Median (Lower Q; Upper Q)			Median (Lower Q; Upper Q)		
Возраст менархе, лет	13,0 ± 2,45 12,5 (11; 14)	13,28 ± 2,10 13 (12; 15)	0,70	13,49 ± 1,64 13,0 (13; 14)	13,23 ± 1,39 13,0 (12; 14)	0,29
Средняя продолжительность менструального цикла, дней	29,43 ± 4,67 29,0 (28; 30)	35,10 ± 14,97 32,0 (28; 35)	0,18	28,36 ± 3,51 28,0 (27; 30)	28,23 ± 3,42 28,0 (26; 30)	0,83
Длительность менструации, дни	5,57 ± 1,09 5,0 (5; 7)	5,24 ± 1,12 5,0 (5; 6)	0,37	5,21 ± 1,27 5,0 (5; 6)	4,9 ± 1,15 5,0 (4; 5)	0,12
Объём менструального кровотечения по шкале РВАС, сумма баллов	179,21 ± 251,81 71,5 (53; 200)	93,37 ± 66,14 80 (45; 117)	0,09	82,46 ± 56,81 68,0 (42; 123,0)	100,68 ± 88,31 81,5 (45; 114)	0,16
Минимальная продолжительность менструального цикла, дней	24,36 ± 4,41 25,5 (20; 28)	30,14 ± 7,84 28 (28; 30)	0,01*	26,01 ± 2,87 26 (24; 28)	25,79 ± 2,85 26 (24; 28)	0,63
Максимальная продолжительность менструального цикла, дней	43,5 ± 21,55 35,5 (30; 0)	64,93 ± 43,82 45 (35; 90)	0,09*	33,59 ± 19,89 30 (28; 34)	32,02 ± 8,91 30 (28; 34)	0,51
Общее количество беременностей	1,71 ± 2,33 1,0 (0; 2)	1,34 ± 1,76 1,0 (0;2)	0,57	2,34 ± 1,89 2,0 (1; 3)	2,96 ± 2,87 2,0 (1; 4)	0,15
Количество живорождённых	0,5 ± 0,52 0,5 (0; 1)	0,52 ± 0,51 1 (0; 1)	0,92	0,78 ± 0,41 1,0 (1; 1)	0,76 ± 0,43 1,0 (1; 1)	0,66
Количество самопроизвольных выкидышей	0,071 ± 0,27 0 (0; 0)	0,103 ± 0,409 0 (0; 0)	0,79	0,16 ± 0,37 0 (0; 0)	0,20 ± 0,79 0 (0; 0)	0,74
Количество неразвивающихся беременностей	0 0 (0; 0)	0 0 (0;0)		0,02 ± 0,13 0 (0; 0)	0,07 ± 0,29 0 (0; 0)	0,21
Количество медицинских абортoв	0,71 ± 1,33 0 (0; 1)	0,41 ± 0,82 0 (0; 0)	0,37	0,67 ± 1,03 0 (0; 1)	1,17 ± 1,98 0 (0; 1)	0,08
Количество экстрапических беременностей	0 0 (0; 0)	0,034 ± 0,186 0 (0; 0)	0,49	0,08 ± 0,33 0 (0; 0)	0,04 ± 0,26 0 (0; 0)	0,43

Таблица 4

Результаты объективного обследования женщин репродуктивного возраста

Table 4

The results of an objective examination of women of reproductive age

Показатели	Группа женщин с СПКЯ (n = 44)			Группа женщин без СПКЯ (n = 153)		
	Пациентки с ХЭ (n = 15)	Пациентки без ХЭ (n = 29)	p	Пациентки с ХЭ (n = 61)	Пациентки без ХЭ (n = 92)	p
	M ± SD			M ± SD		
	Median (Lower Q; Upper Q)			Median (Lower Q; Upper Q)		
Рост, см	166,0 ± 5,99 165,0 (161; 171)	163,22 ± 7,24 166,3 (159; 169)	0,22	164,53 ± 6,91 164,5 (159,3; 167,00)	163,44 ± 5,65 163,75 (159; 167,50)	0,29
Масса тела, кг	76,75 ± 19,8* 73,75 (67,8; 88,6)	73,98 ± 14,32 73,1 (64,3; 79,3)	0,60	67,80 ± 12,29 66,5 (59,10; 76,2)	73,0 ± 17,74 68,4 (59,60; 83,1)	0,05
ИМТ, кг/м²	27,89 ± 7,1* 27,57 (24; 33,39)	27,87 ± 5,60 27,48(22,99; 31,63)	0,99	25,09 ± 4,58 24,65 (21,23; 27,78)	27,27 ± 6,18 25,82 (22,22; 31,070)	0,02
Окружность талии, см	84,14 ± 16,4* 82,5 (71; 99)	82,86 ± 13,25 82 (73; 93)	0,78	76,44 ± 9,51 76,0 (70; 81)	81,67 ± 14,86 78,0 (70; 90)	0,02
Окружность бёдер, см	103,0 ± 12,90 100,5 (91; 112)	102,83 ± 9,46 102 (95; 108)	0,96	98,98 ± 7,82 99,0 (93; 104)	102,3 ± 11,02 101,0 (94; 110)	0,04
АД сист., мм рт. ст.	126,14 ± 16,64 129,0 (109; 139)	128,10 ± 14,99 131,0 (115; 135)	0,70	125,06 ± 13,15 125,0 (117; 132)	124,81 ± 14,15 124,0 (113; 134)	0,91
АД диаст., мм рт. ст.	81,64 ± 14,28 78,5 (72; 95)	82,0 ± 9,17 81 (76; 87)	0,92	81,21 ± 8,90 80,00 (75; 87)	80,01 ± 9,47 80,00 (73; 87)	0,43
Пульс, уд./мин	77,42 ± 8,08 77,50 (72; 81)	78,79 ± 11,52 78 (72; 84)	0,69	77,21 ± 10,93 77,0 (68; 85)	77,34 ± 10,76 76,5 (68; 85)	0,94
Шкала FG (оценка вра- ча), сумма баллов	3,14 ± 2,74 2,0 (1; 5)	4,28 ± 4,67 3 (1; 6)	0,40	1,21 ± 2,09 0 (0; 2)	1,49 ± 2,43 0 (0; 2)	0,47

Примечание. \* – p < 0,05 при сравнении данных пациенток с ХЭ в группах с СПКЯ и без СПКЯ.



Таблица 5

Гормональные характеристики и маркеры системного воспаления у пациенток репродуктивного возраста с хроническим эндометритом при наличии и отсутствии СПКЯ

Table 5

Hormonal characteristics and markers of systemic inflammation in patients of reproductive age with chronic endometritis in the presence and absence of PCOS

Показатели	Группа женщин с СПКЯ (n = 44)			Группа женщин без СПКЯ (n = 153)		
	Пациентки с ХЭ (n = 15)	Пациентки без ХЭ (n = 29)	p	Пациентки с ХЭ (n = 61)	Пациентки без ХЭ (n = 92)	p
	<i>M ± SD</i>			<i>M ± SD</i>		
	Median (Lower Q; Upper Q)			Median (Lower Q; Upper Q)		
Тиреотропный гормон, мкЕД/мл	1,66 ± 0,51	1,67 ± 0,79	0,54	1,82 ± 1,59	1,72 ± 1,68	0,78
	1,65 (1,4; 1,9)	1,5 (1,2; 1,8)		1,40 (1; 1,85)	1,40 (0,9; 1,9)	
Пролактин, мЕД/л	341,86 ± 111,18	330,03 ± 135,83	0,76	335,52 ± 287,78	298,18 ± 161,48	0,83
	338,0 (232; 422)	311,0 (238; 384)		263,50 (200; 353,5)	251(191; 365,5)	
ЛГ, мМЕ/мл	14,49 ± 13,7	11,14 ± 9,73	0,52	7,39 ± 6,95	7,87 ± 9,73	0,53
	10,3 (5,3; 19,4)*	8,3(5,2; 13,2)		5,7(3,65; 8,3)	5,45(3,05; 7,7)	
ФСГ, мМЕ/л	5,55 ± 2,79	5,91 ± 3,46	0,95	5,60 ± 3,40	6,48 ± 7,11	0,53
	5,65 (4,4; 6,1)	5,2 (3,8; 7,5)		5,1 (3,7; 6,25)	5,3 (3,45; 6,9)	
СССГ, нмоль/л	48,96 ± 28,8	47,62 ± 26,19	0,87	94,63 ± 55,92	79,35 ± 59,76	0,03
	39,35 (32; 51,1)*	37,2 (29,7; 69,8)		83,5 (52,00; 130,353)	68,95 (40,3; 94,2)	
17ОН прогесте- рон, нмоль/л	4,71 ± 3,16	5,93 ± 3,10	0,26	5,26 ± 3,1	4,64 ± 5,45	0,04
	3,3 (2,1; 7,6)	5,7 (4,3; 7,2)		4,9 (2,55; 7,2)	3,25 (1,85; 6,5)	
ДГЭАС, мкг/дл	244,79 ± 132,46	251,41 ± 104,13	0,71	167,36 ± 81,62	180,07 ± 76,45	0,24
	219,00 (119; 334)*	212,00 (186; 328)		161,00 (113; 202)	169,0 (124; 227)	
Тестостерон, нг/дл	416,72 ± 302,3	437,09 ± 259,47	0,58	298,96 ± 290,26	318,45 ± 181,62	0,13
	331,87 (215,17; 560,75)	372,72 (276,36; 560,53)		255,13 (142,75; 390,91)	286,85 (211,82; 379,33)	
АМГ, нг/мл	4,49 ± 1,9	7,48 ± 6,57	0,39	3,15 ± 2,50	3,05 ± 2,70	0,70
	4,15 (2,9; 5,7)	4,95 (2,8; 8,95)		2,40 (0,95; 4,2)	2,40 (1,4; 4,4)	
С-реактивный белок, МЕ/л	2,45 ± 3,19	3,9 ± 4,33	0,12	2,38 ± 3,19	3,41 ± 4,11	0,09
	0,9 (0,6; 2,5)	1,7 (1,05; 8,1)		1,30 (0,6; 2,9)	1,75 (0,8; 4,35)	
Лептин, нг/мл	19,8 ± 15,53	24,00 ± 14,02	0,29	17,60 ± 16,83	22,83 ± 17,17	0,05
	17,8 (7,7; 29,4)	21,6 (12,7; 34,3)		14,35 (8,6; 20,35)	17,5 (10,05; 33)	

Примечание: \* – p < 0,05 при сравнении данных пациенток с ХЭ в группах с СПКЯ и без СПКЯ.

Таблица 6

Оценка риска хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста

Table 6

Assessment of the risk of chronic endometritis in a population of women of reproductive age

Предикторы (n = 198)	В группе в целом (ОШ, 95 % ДИ)	p	С поправкой на ИМТ (ОШ, 95 % ДИ)	p	С поправкой на возраст (ОШ, 95 % ДИ)	p	С поправкой на наличие СПКЯ (ОШ, 95 % ДИ)	p
ЛГ	0,99 (0,97; 1,03)	0,97	1,00 (0,97; 1,03)	0,92	0,99 (0,97; 1,03)	0,96	1,00 (0,97; 1,03)	0,85
ФСГ	0,97 (0,91; 1,04)	0,41	0,98 (0,92; 1,04)	0,46	0,97 (0,90; 1,04)	0,33	0,97 (0,91; 1,04)	0,41
Пролактин	1,00 (0,99;1,00)	0,21	1,00 (0,99; 1,00)	0,29	1,00 (0,99; 1,00)	0,16	1,00 (0,99; 1,00)	0,29
17-ОН-прогестерон	1,01 (0,95;1,08)	0,70	0,94 (0,89; 0,99)	0,96	1,02 (0,95; 1,09)	0,63	1,02 (0,95; 1,09)	0,61
Тестостерон	0,99 (0,99;1,00)	0,39	0,99 (0,99; 1,00)	0,54	1,02 (0,97; 1,07)	0,45	–	–
СССГ	1,00 (0,99;1,01)	0,12	1,00 (0,99; 1,01)	0,41	1,00 (0,99; 1,01)	0,11	–	–
ИСА	0,96 (0,87; 1,07)	0,49	0,99 (0,90; 1,11)	0,99	0,97 (0,88; 1,07)	0,54	–	–
ДГЭА-С	0,99 (0,99; 1,00)	0,27	0,99 (0,99; 1,00)	0,36	0,99 (0,99; 1,00)	0,37	–	–
Шкала Ферримана – Голвея	0,94 (0,85; 1,04)	0,22	0,97 (0,87; 1,08)	0,55	0,94 (0,85; 1,04)	0,24	–	–
СРБ	0,92 (0,85;1,00)	0,06	0,96 (0,87;1,06)	0,39	0,91 (0,83; 0,99)	0,04	0,92 (0,85; 1,01)	0,07
Лептин	0,98 (0,96;0,99)	0,04	0,96 (0,90;1,02)	0,37	0,98 (0,96; 1,00)	0,05	0,98 (0,96; 1,00)	0,05
ОТ	0,98 (0,95;0,99)	0,03	0,99 (0,94; 1,05)	0,75	0,97 (0,95;0,99)	0,01	0,98 (0,96; 1,0)	0,05
ОБ	0,97 (0,94;1,00)	0,07	1,01 (0,95; 1,08)	0,74	0,97 (0,94;0,99)	0,04	0,98 (0,95; 1,01)	0,11
ИМТ	0,94 (0,89;0,99)	0,03	–	–	0,93 (0,88;0,99)	0,01	0,95 (0,89; 0,99)	0,04

Примечание. ИСА – индекс свободных андрогенов.

Как представлено в таблице 6, риск ХЭ у женщин репродуктивного возраста не ассоциирован с изменениями гонадотропинов, пролактина, проявлениями клинической и биохимической гиперандрогении. СРБ также не является значимым маркером ХЭ, независимо от наличия или отсутствия СПКЯ, для которого наличие хронического системного воспаления считается характерным. ИМТ, ОТ и продукт жировой ткани лептин являются факторами, которые демонстрируют устойчивые отрицательные ассоциации с ХЭ, преимущественно у пациенток, не имеющих СПКЯ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что характерной морфологической особенностью ХЭ при СПКЯ является небольшая выраженность лимфоидной инфильтрации ткани эндометрия, что, по-видимому, свидетельствует о вялотекущем хроническом процессе, который, согласно полученным нами данным, не сопровождается системной воспалительной реакцией. Специфичность клинических проявлений ХЭ при СПКЯ в виде относительного уменьшения продолжительности менструального цикла у пациенток, для которых, напротив, характерна олиго/аменорея, позволяет рассматривать этот предиктор как диагностически значимый. Выявленные отрицательные ассоциации ХЭ с ИМТ, ОТ и лептином, одним из основных гормонов жировой ткани со свойствами адипокина, требуют дальнейшего изучения роли продуктов жировой ткани в контроле над процессами как локального, так и системного воспаления.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U, et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci*. 2014; 21(5): 640-647. doi: 10.1177/1933719113508817
2. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod*. 2015; 30(2): 323-330. doi: 10.1093/humrep/deu292
3. Kitaya K, Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2011; 66(5): 410-415. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01051.x
4. Данусевич И.Н., Иванова Е.И., Михалевич И.М. Характеристика микробиоценоза генитального тракта и его роль в инициации воспалительного процесса в эндометрии у женщин с репродуктивными нарушениями. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(5-2): 15-20. doi: 10.12737/article\_5a3a0d6243ea24.16475434
5. Day RM, Mitchell TJ, Knight SC, Forbes A. Regulation of epithelial syndecan-1 expression by inflammatory cytokines. *Cytokine*. 2003; 21(5): 224-233. doi: 10.1016/S1043-4666(03)00091-7
6. Bayer-Garner IB, Nickell JA, Korourian S. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis. *Arch Pathol Lab Med*. 2004; 128(9): 1000-1003. doi: 10.1043/1543-2165(2004)128<1000:RSIAIT>2.0.CO;2
7. Bayer-Garner IB, Korourian S. Plasma cells in chronic endometritis are easily identified when stained with syndecan-1. *Mod Pathol*. 2001; 14: 877-879. doi: 10.1038/modpathol.3880405
8. Miguel RDV, Chivukula M, Krishnamurti U, Amortegui AJ, Kant JA, Sweet RL, et al. Limitations of the criteria used to diagnose histologic endometritis in epidemiologic pelvic inflammatory disease research. *Pathol Res Pract*. 2011; 207(11): 680-685. doi: 10.1016/j.prp.2011.08.007

9. 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): 485-488. doi: 10.3892/etm.2012.824
10. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010; 93(2): 437-441. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.131
11. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Zappimulso V, Tartagni M, Saliani N. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod*. 2005; 20(5): 1386-1389. doi: 10.1093/humrep/deh779
12. Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, Mitola PC, Tinelli R, Vitagliano A, et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol*. 2018; 79(1). doi: 10.1111/aji.12782
13. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019; 45(5): 951-960. doi: 10.1111/jog.13937
14. Bhagwande SB. Chronic endometritis. A clinical and histopathological study. *Med J Zambia*. 1976; 10(4): 99-105.
15. Belenkaia LV, Lazareva LM, Walker W, Lizneva DV, Suturina LV. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol*. 2019; 71(3): 211-223. doi: 10.23736/S0026-4784.19.04404-6
16. Сутурина Л.В. Синдром поликистозных яичников в XXI веке. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2017; 3(17): 86-91.
17. Piltonen TT, Chen J, Erikson DW, Spitzer TL, Barragan F, Rabban JT, et al. Mesenchymal stem/progenitors and other endometrial cell types from women with polycystic ovary syndrome (PCOS) display inflammatory and oncogenic potential. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(9): 3765-3775. doi: 10.1210/jc.2013-1923
18. Piltonen TT, Chen JC, Khatun M, Kangasniemi M, Liakka A, Spitzer T, et al. Endometrial stromal fibroblasts from women with polycystic ovary syndrome have impaired progesterone-mediated decidualization, aberrant cytokine profiles and promote enhanced immune cell migration in vitro. *Hum Reprod*. 2015; 30(5): 1203-1215. doi: 10.1093/humrep/dev055
19. Lizneva D, Kirubakaran R, Mykhalchenko K, Suturina L, Chernukha G, Diamond MP, et al. Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: Systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2016; 106(6): 1510-1520.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1121
20. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazizadeh MN, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(1): 48-53. doi: 10.1210/jc.2005-1329
21. Benson S, Janssen OE, Hahn S, Tan S, Dietz T, Mann K, et al. Obesity, depression, and chronic low-grade inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *Brain Behav Immun*. 2008; 22(2): 177-184. doi: 10.1016/j.bbi.2007.07.003
22. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018; 110(3): 364-379. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004
23. Аталян А.В., Колесникова Л.И., Колесников С.И., Гржибовский А.М., Сутурина Л.В. Информационная система redcar для сбора и хранения данных популяционных биомедицинских исследований. *Экология человека*. 2019; (2): 52-59. doi: 10.1016/10.33396/1728-0869-2019-2-52-59

### REFERENCES

1. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U, et al. Chronic endometritis due to common bacteria



is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci*. 2014; 21(5): 640-647. doi: 10.1177/1933719113508817

2. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod*. 2015; 30(2): 323-330. doi: 10.1093/humrep/deu292

3. Kitaya K, Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2011; 66(5): 410-415. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01051.x

4. Danusevich IN, Ivanova EI, Mikhalevich IM. Characteristics of the microbiocenosis of the vaginal tract and its role in initiating inflammatory process in endometrium in women with reproductive disorders. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(5-2): 15-20. doi: 10.12737/article\_5a3a0d6243ea24.16475434. (In Russ.)

5. Day RM, Mitchell TJ, Knight SC, Forbes A. Regulation of epithelial syndecan-1 expression by inflammatory cytokines. *Cytokine*. 2003; 21(5): 224-233. doi: 10.1016/S1043-4666(03)00091-7

6. Bayer-Garner IB, Nickell JA, Korourian S. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis. *Arch Pathol Lab Med*. 2004; 128(9): 1000-1003. doi: 10.1043/1543-2165(2004)128<1000:RSIAIT>2.0.CO;2

7. Bayer-Garner IB, Korourian S. Plasma cells in chronic endometritis are easily identified when stained with syndecan-1. *Mod Pathol*. 2001; 14: 877-879. doi: 10.1038/modpathol.3880405

8. Miguel RDV, Chivukula M, Krishnamurti U, Amortegui AJ, Kant JA, Sweet RL, et al. Limitations of the criteria used to diagnose histologic endometritis in epidemiologic pelvic inflammatory disease research. *Pathol Res Pract*. 2011; 207(11): 680-685. doi: 10.1016/j.prp.2011.08.007

9. 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): 485-488. doi: 10.3892/etm.2012.824

10. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010; 93(2): 437-441. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.131

11. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Zappimbalso V, Tartagni M, Saliani N. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod*. 2005; 20(5): 1386-1389. doi: 10.1093/humrep/deh779

12. Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, Mitola PC, Tinelli R, Vitagliano A, et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment

on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol*. 2018; 79(1). doi: 10.1111/aji.12782

13. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019; 45(5): 951-960. doi: 10.1111/jog.13937

14. Bhagwande SB. Chronic endometritis. A clinical and histopathological study. *Med J Zambia*. 1976; 10(4): 99-105.

15. Belenkaia LV, Lazareva LM, Walker W, Lizneva DV, Suturina LV. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol*. 2019; 71(3): 211-223. doi: 10.23736/S0026-4784.19.04404-6

16. Suturina LV. Polycystic ovarian syndrome in the 21st century. *Obstetrics and gynecology: News, Opinions, Training*. 2017; 3(17): 86-91. (In Russ.)

17. Piltonen TT, Chen J, Erikson DW, Spitzer TL, Barragan F, Rabban JT, et al. Mesenchymal stem/progenitors and other endometrial cell types from women with polycystic ovary syndrome (PCOS) display inflammatory and oncogenic potential. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(9): 3765-3775. doi: 10.1210/jc.2013-1923

18. Piltonen TT, Chen JC, Khatun M, Kangasniemi M, Liakka A, Spitzer T, et al. Endometrial stromal fibroblasts from women with polycystic ovary syndrome have impaired progesterone-mediated decidualization, aberrant cytokine profiles and promote enhanced immune cell migration in vitro. *Hum Reprod*. 2015; 30(5): 1203-1215. doi: 10.1093/humrep/dev055

19. Lizneva D, Kirubakaran R, Mykhalchenko K, Suturina L, Chernukha G, Diamond MP, et al. Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: Systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2016; 106(6): 1510-1520.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1121

20. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(1): 48-53. doi: 10.1210/jc.2005-1329

21. Benson S, Janssen OE, Hahn S, Tan S, Dietz T, Mann K, et al. Obesity, depression, and chronic low-grade inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *Brain Behav Immun*. 2008; 22(2): 177-184. doi: 10.1016/j.bbi.2007.07.003

22. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018; 110(3): 364-379. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004

23. Atalyan AV, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Grzhibovskiy AM, Suturina LV. Research electronic data capture (REDCap) for building and managing databases for population-based biomedical studies. *Ekologiya cheloveka*. 2019; (2): 52-59. doi: 10.1016/10.33396/1728-0869-2019-2-52-59. (In Russ.)

#### Сведения об авторах

**Шарифулин Эльдар Махарамович** – аспирант, врач акушер-гинеколог, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: sharifulja@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7245-9289>

**Игумнов Илья Андреевич** – младший научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iigumnov7@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1078-3657>

**Круско Ольга Владимировна** – младший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: panarinaolya08@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9111-7914>

**Аталян Алина Валерьевна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории социально значимых проблем репродуктологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: atalyan@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3407-9365>

**Сутурина Лариса Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: lsuturina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6271-7803>

#### Information about the authors

**Eldar M. Sharifulin** – Postgraduate, Obstetrics and Gynecology Doctor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: sharifulja@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7245-9289>

**Ilya A. Igumnov** – Junior Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iigumnov7@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1078-3657>

**Olga V. Krusko** – Junior Research Officer at the Laboratory of Physiology and Pathology of Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: panarinaolya08@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9111-7914>

**Alina V. Atalyan** – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Socially Significant Problems of Human Reproduction, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: atalyan@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3407-9365>

**Larisa V. Suturina** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of Reproductive Health Protection Department, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: lsuturina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6271-7803>

#### **Вклад авторов**

Шарифулин Э.М. – обзор литературы, поиск литературных источников, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка материала, написание текста.

Игумнов И.А. – поиск литературных источников, анализ и интерпретация данных, написание текста.

Круско О.В. – сбор и обработка клинического материала, поиск литературных источников.

Аталян А.В. – статистическая обработка материала.

Сутурина Л.В. – разработка дизайна исследования, определение цели и задач исследования, научное редактирование, утверждение рукописи для публикации.

Статья получена: 10.06.2020. Статья принята: 04.12.2020. Статья опубликована: 26.12.2020.

Received: 10.06.2020. Accepted: 04.12.2020. Published: 26.12.2020.