

На правах рукописи

Кравцова Ольга Александровна

**СОНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ
ГОТОВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ К ИМПЛАНТАЦИИ
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКО**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном
образовательном учреждении высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Целкович Людмила Савельевна

Официальные оппоненты:

Давидян Лиана Юрьевна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра последипломного образования и семейной медицины, профессор кафедры

Лазарева Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный экономический университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра экологии и безопасности жизнедеятельности Института национальной экономики, профессор кафедры

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 года в _____ часов на заседании диссертационного Совета Д 208.085.04 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165«б»).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats>) ФГБОУ ВО СамГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «___» _____ 2018 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Жирнов Виталий Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. В настоящее время в России отмечается устойчивая тенденция к росту частоты женского бесплодия. Доля бесплодных браков, по данным разных исследователей, составляет от 8 до 20%. Между тем в случае, если количество бесплодных браков в стране достигло 15%, бесплодие признается проблемой государственного значения (ВОЗ, 1979).

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) позволили в значительной степени решить проблемы, связанные с нарушением оплодотворения и гаметогенеза, однако эффективность метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ) в среднем по России составляет лишь 25 – 45% (В.И. Кулаков с соавт., 2008). Многие ученые считают одной из основных причин неудач при применении ВРТ нарушение рецептивности эндометрия (М.А. Ольховская, 2007; В.А. Бурлев с соавт., 2010; N. Ledee-Bataile, 2002). В связи с этим при подготовке к ЭКО рекомендуется проводить комплексное обследование состояния эндометрия, оценку его органической и функциональной состоятельности. Точность оценки состояния эндометрия, его морфофункциональной полноценности до реализации программ ВРТ определяет тактику, патогенетическое лечение и успех прегравидарной подготовки.

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на устойчивое внимание ученых к проблемам рецептивности эндометрия, до сих пор не существует четко сформулированных соно-морфологических критериев готовности эндометрия к имплантации, что затрудняет прогнозирование результативности программы ЭКО в конкретных ситуациях. Между тем «расширение спектра пациентов, нуждающихся в лечении бесплодия методами вспомогательной репродукции, широкий возрастной диапазон, разнородность факторов бесплодия и состояния репродуктивной системы супругов делают необходимым индивидуальный подход к применению вспомогательных репродуктивных технологий и оценку перспективности лечения бесплодия в каждом конкретном случае» (А.А. Амирова с соавт., 2011). В связи с этим разработка соно-морфологических критериев готовности эндометрия к имплантации имеет большое значение для практического здравоохранения.

Цель исследования – разработка и обоснование соно-морфологических критериев готовности эндометрия к имплантации для повышения эффективности экстракорпорального оплодотворения у женщин, имевших неудачные попытки ЭКО в анамнезе.

Задачи исследования:

1. Изучить анамнестические данные о состоянии здоровья женщин, впервые планирующих ЭКО и имевших неудачные попытки ЭКО в анамнезе, отметив показания для применения вспомогательных репродуктивных технологий.
2. Охарактеризовать морфологические и сонографические особенности эндометрия у пациенток указанных выше групп, а также фертильных женщин, имевших хотя бы одни роды в анамнезе, и провести сравнительный анализ показателей.
3. Сопоставить клинико-морфологическую картину с данными сонографического исследования.
4. Разработать и внедрить в гинекологическую практику сономорфологические критерии готовности эндометрия к имплантации у женщин, планирующих ЭКО.
5. Предложить соответствующий алгоритм прегравидарной подготовки по результатам оценки состояния эндометрия.
6. Оценить эффективность предложенной методики для выработки научно обоснованных практических рекомендаций.

Научная новизна исследования. В ходе анализа определены корреляционные связи между диагностируемой в процессе сономорфологических исследований внутриматочной патологией и неудачным исходом программ экстракорпорального оплодотворения. Предложен комплексный подход к оценке состояния эндометрия до начала реализации программ ВРТ, позволяющий установить степень эндометриальной рецептивности. Впервые разработаны соно-морфологические критерии готовности эндометрия к имплантации.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основе сформулированных соно-морфологических критериев готовности эндометрия к имплантации разработана компьютерная программа «Автоматизированная система готовности пациенток к экстракорпоральному оплодотворению», которая позволяет с учетом данных обследования прогнозировать результативность программы ЭКО в каждом конкретном случае и быстро выдавать рекомендации. Использование программы в гинекологической практике способствует снижению риска неудачи, повышению эффективности ЭКО и оптимизации методики подготовки пациенток к данной процедуре. Полученные результаты и практические рекомендации могут быть включены в процесс обучения студентов медицинских вузов.

Методология и методы исследования. Методология диссертационного исследования основывается на изучении и обобщении литературных данных о лечении бесплодия методом ЭКО и ПЭ, факторах, способствующих успеху и неудачам имплантации, инвазивных и неинвазивных методах оценки эндометрия.

В соответствии с поставленной целью и задачами намечены этапы исследования, разработан план работы на каждом этапе, выбраны объекты и методы исследования. Объектами исследования стали пациентки с бесплодием, впервые планирующие ЭКО и уже имевшие неудачные попытки ЭКО в анамнезе. В процессе работы использовались медико-социологические, общеклинические, ультразвуковые (эхография, доплерометрия), морфологические методы.

Статистический анализ полученного материала осуществлялся согласно рекомендациям В.П. Боровикова (2003) и О.Ю. Ребровой (2002).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Сонографическими критериями готовности эндометрия к циклу экстракорпорального оплодотворения служат: толщина эндометрия свыше 8 мм, соответствие эхоструктуры эндометрия фазе менструального цикла, однородность М-эхо, отсутствие гипер- и гипоехогенных включений, а также отсутствие нарушений гемодинамики в сосудах матки и в сосудистом бассейне малого таза во вторую фазу менструального цикла по данным доплерометрии.

2. Морфологическими критериями готовности эндометрия к циклу экстракорпорального оплодотворения являются наличие развитых (зрелых) пиноподий в период «окна имплантации» и отсутствие в эндометрии воспалительных изменений (очаговые и диффузные инфильтраты лимфоидных клеток, плазматические клетки в строме, склеротические изменения стенок спиральных артерий).

3. Морфологическое исследование биоптатов эндометрия позволяет верифицировать диагноз, поставленный под сомнение или не установленный по результатам УЗИ. Поэтому при подготовке бесплодной женщины к циклу экстракорпорального оплодотворения необходимо проведение комплексного соно-морфологического исследования. При необходимости для получения объективной картины состояния эндометрия и готовности его к ЭКО следует использовать и другие методы, в частности иммуногистохимическое исследование.

Степень достоверности полученных результатов. Достоверность полученных в ходе исследования выводов и положений обусловлена использованием достаточного объема клинического материала, современных

методов, адекватной статистической обработки данных. Комиссия по проверке первичной документации констатировала, что все материалы диссертации достоверны и получены лично автором, выполнявшим работу на всех этапах исследования.

Апробация результатов диссертации. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференциях с международным участием «Молодые ученые XXI века – от идеи к практике» (Самара, 2015), «Аспирантские чтения – 2015», «Аспирантские чтения – 2016», «Аспирантские чтения – 2017», Поволжском региональном научном форуме по вопросам охраны здоровья семьи «Мы и наши дети» (2016, 2017 гг.), на конференции «Исследования молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегий научно-технического развития страны», на заседаниях и семинарах ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции», Комиссии по родовспоможению при Министерстве здравоохранения Самарской области.

Диссертационная работа апробирована на межкафедральном заседании кафедр акушерства и гинекологии № 1, 2, ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 16 октября 2017 г.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования и сформулированные на их основе рекомендации автора по вопросам применения соно-морфологических критериев готовности эндометрия к имплантации, а также компьютерная программа «Автоматизированная система готовности пациентов к экстракорпоральному оплодотворению» используются в ГБУЗ «Самарский областной центр планирования семьи и репродукции». Теоретические положения, изложенные в диссертации, находят применение в учебном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии № 1 и 2 СамГМУ.

Личный вклад автора заключается в проведении ретроспективного анализа историй болезни 2223 пациенток, обратившихся в Центр планирования семьи и репродукции г.о. Самара в 2009 – 2014 годах по поводу бесплодия, которым было рекомендовано экстракорпоральное оплодотворение.

В настоящее исследование вошли 170 бесплодных пациенток. Из них 87 впервые готовились к экстракорпоральному оплодотворению и составили первую основную группу, а 83 имели неэффективные попытки ЭКО в анамнезе и составили вторую основную группу. В качестве группы сравнения выступили 80 женщин с нормальной фертильностью, которые хотя

бы однажды имели беременность, закончившуюся родами. У всех женщин собраны медико-социологические данные. В процессе обследования пациенткам всех групп проведены ультразвуковое исследование и морфологическое исследование биоптатов эндометрия. На основе полученных данных разработаны соно-морфологические критерии готовности эндометрия к имплантации при проведении экстракорпорального оплодотворения.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ университета. Диссертационная работа выполнена в соответствии с инициативным планом НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, комплексной темой кафедры акушерства и гинекологии № 2 («Формирование репродуктивного здоровья женщин и их детей с позиций новых подходов к факторам риска вне беременности, периода гестации, внутриутробного состояния плода и новорожденного, а также индекса соматического и гинекологического здоровья семьи в целом и их зависимость от технологической нагрузки среды обитания», регистрационный номер 0120080999).

Соответствие паспорту специальности. Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки). Результаты диссертации соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 3 (Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний) и 4 (Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний) паспорта специальности.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 29 работ в сборниках материалов областных и региональных научно-практических конференций, из них 8 работ – в научных журналах, входящих в перечень ВАК РФ. Получено свидетельство о государственной регистрации компьютерной программы «Автоматизированная система готовности пациенток к экстракорпоральному оплодотворению» (№ 2017615821).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, основной части, включающей 6 глав, в том числе 4 главы собственных исследований, заключения, указателя литературы, списка сокращений.

Работа изложена на 147 страницах машинописного текста, иллюстрирована 17 таблицами и 24 рисунками. Библиографический список содержит 198 наименований литературных источников, из них 171 наименование отечественных работ и 27 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В процессе исследований, проводившихся в период с 2013 по 2016 год на базе Центра планирования семьи и репродукции г.о. Самара, осуществлен ретроспективный анализ историй болезни пациенток, обращавшихся в Центр в 2009 – 2014 годах по поводу бесплодия, которым было рекомендовано экстракорпоральное оплодотворение. За этот период в Центр планирования семьи и репродукции г.о. Самара обратились 1453 бесплодные женщины, впервые планирующие ЭКО, и 770 женщин, имевших неудачные попытки ЭКО в анамнезе. Все пациентки, страдавшие бесплодием, на протяжении длительного времени предпринимали безуспешные попытки забеременеть, прежде чем прибегнуть к экстракорпоральному оплодотворению. Продолжительность бесплодия в среднем составляла 6,2 года. Доля пациенток с длительным бесплодием (более 10 лет) – 17,85%.

Для проведения исследования выделены три группы женщин. Пациентки распределялись в группы рандомизированным методом. В первую основную группу вошли 87 бесплодных женщин, впервые планирующих ЭКО, во вторую основную группу включены 83 женщины, имевшие неудачные попытки ЭКО в анамнезе (отсутствие беременности при удовлетворительном качестве перенесенных эмбрионов). Причиной выделения группы бесплодных женщин, потерпевших неудачу в цикле экстракорпорального оплодотворения, послужили данные ряда авторов, указывающие на широкую распространенность внутриматочной патологии у таких пациенток. Третью, контрольную группу составили 80 женщин с нормальной фертильностью, уже имевших хотя бы однажды беременность и роды, обратившихся в поликлинику в порядке профилактического осмотра и не использующих гормональную контрацепцию.

Женщины всех сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту, имели овуляторный менструальный цикл. Средний возраст женщин, прибегнувших к экстракорпоральному оплодотворению, составил 32,6 года.

Полученная в ходе предварительного исследования информация заносилась в Индивидуальную карту пациенток, она дополнялась в ходе анкетирования, которое проводилось на первом этапе и позволило получить клинико-социальные характеристики женщин в группах.

На втором этапе проводилось ультразвуковое исследование, играющее большую роль в определении функционального состояния и патологических изменений эндометрия. УЗИ – единственный метод исследования

матки, указанный в качестве обязательного вида обследования, которое согласно приказу Минздрава РФ от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» должна пройти перед процедурой ЭКО супружеская пара. Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили в цикле, предшествующем ЭКО. Исследование структуры эндометрия, миометрия и ткани яичников выполнялось на аппарате Voluson 760. При определении структуры эндометрия сравнивали эхогенность эндометрия относительно смежного с ним миометрия.

Эхографическую картину малого таза в целях диагностики хронического эндометрита устанавливали на 2-5-й день менструального цикла. Комплексное сонографическое исследование, проводившееся всем пациенткам в 1-й и 2-й фазах цикла, включало двухмерную эхографию и доплерометрию матки и эндометрия. При доплерометрии учитывались степень и симметрия васкуляризации миометрия. Анализ показателей кровотока проводили на протяжении двух последовательных сердечных циклов, после чего данные усредняли. За нормативные данные доплерометрии принимали показатели маточной гемодинамики у здоровых пациенток.

Поскольку одним из наиболее важных факторов, влияющих на частоту наступления беременности в программах ЭКО, является толщина эндометрия, при ультразвуковом мониторинге этому параметру уделялось особое внимание. Толщина эндометрия при УЗИ определялась как минимальное расстояние между передней и задней стенкой миометрия, измеренное в плоскости, проходящей через центральную продольную ось тела матки.

Диагноз, установленный при сонографии, как правило, верифицировался в ходе морфологического исследования на следующем этапе.

Всем обследуемым пациенткам групп ЭКО и части пациенток группы сравнения была проведена аспирационная биопсия эндометрия инструментом Pipelle – на 6-9 день менструального цикла (во избежание гиперпластических процессов эндометрия) или в период «окна имплантации», на 8-10 день после овуляции. Момент овуляции определялся с помощью мочевого теста и ультразвукового исследования на аппарате Voluson 760.

Материал, полученный при Pipelle-биопсии, после промывания физиологическим раствором и фиксации в 10% нейтральном формалине в течение 24 часов заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопический анализ окрашенных препаратов про-

водился на световом микроскопе DigiMicro Mini+WiFi при увеличении от $\times 50$ до $\times 1000$.

В работе мы руководствовались общепринятыми критериями морфологической диагностики хронического эндометрита.

Для осуществления необходимой статистической обработки данных применялись возможности программы Statistica 6. Результаты исследований подвергались статистической обработке с вычислением средних относительных величин и ошибок ($M \pm m$), ($P \pm m$), критерия Фишера-Стьюдента (t) и показателя значимости различий (p -величина). Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для создания рисунков-диаграмм использовались программы Excel, Open Access и Paradox.

На заключительном этапе исследования на основе полученных данных выполнялась работа по созданию компьютерной программы «Автоматизированная система готовности пациенток к экстракорпоральному оплодотворению». Для создания программы использовался язык Microsoft C# (Visual Studio 2015 Community).

Результаты исследования и их обсуждение. На первом этапе исследования были получены и проанализированы медико-социальные характеристики пациенток. Все обследуемые женщины были сопоставимы по возрасту, достоверных отличий не наблюдалось. Средний возраст в первой основной группе составил $32,2 \pm 1,7$ года, во второй основной группе – $33,1 \pm 3,9$ года, в группе сравнения – $32,6 \pm 0,7$ года. Среди пациенток, вступающих в программу экстракорпорального оплодотворения, не было женщин в возрасте 20-25 лет, что легко объясняется: в молодом возрасте пациентка либо надеется на спонтанное разрешение проблемы, либо прибегает к другим, не столь радикальным методам лечения бесплодия.

В наиболее благоприятном для деторождения возрасте – от 26 до 35 лет – находилось большинство пациенток, прибегавших к ЭКО. Причем женщин до 30 лет было значительно меньше, чем тех, кто уже перешагнул этот рубеж, – 24 ($27,6 \pm 4,79\%$) в первой основной группе и 13 ($15,7 \pm 3,99\%$) во второй основной группе, в то время как пациентки от 31 до 35 лет составляли 53 ($60,9 \pm 5,23\%$) и 55 ($66,3 \pm 5,19\%$) соответственно.

По данным многих авторов, с годами эффективность процедуры экстракорпорального оплодотворения снижается. Это положение нашло подтверждение и в нашем исследовании. Так, в 2009 году общая результативность программ ЭКО, реализованных в Центре планирования семьи и репродукции г.о. Самара, у более молодых женщин (до 35 лет) превышала аналогичный показатель у пациенток более старшего возраста (старше

35 лет) на 11,7%, в 2010 году – на 13,7%, в 2011 году – на 13,9%, в 2012 году – на 13,2%, в 2013 году – на 15,3%, а в 2014 году – на 16,9%. В возрастной группе моложе 35 лет на протяжении шести лет наблюдалась положительная динамика – от 46,8 до 52,9% ЧКБ, что позволяет сделать вывод о большей целесообразности проведения ЭКО у женщин, не достигших 35-летия.

Полученные нами данные о трудовом стаже бесплодных пациенток свидетельствуют: женщины, имеющие большую продолжительность трудовой деятельности, чаще страдают длительным бесплодием.

Проведенный анализ показал, что уровень образования в двух основных группах женщин, вступающих в программу ЭКО, достоверно выше, чем в группе сравнения. Среди пациенток, прибегающих к ЭКО, больше высокообразованных женщин, которые обладают достаточным объемом знаний о программе экстракорпорального оплодотворения и возможностях репродуктивной медицины. Кроме того, наличие высшего образования предполагает более высокий уровень дохода женщины, позволяющий ей понести значительные расходы, связанные с подготовкой и проведением ЭКО.

Среди обратившихся к репродуктологу по поводу ЭКО число женщин, находящихся в браке, в 22,8 раза превышает число незамужних.

При подготовке к ЭКО важное значение приобретает сбор анамнестических данных пациентки. В процессе исследования определены особенности менструальной и репродуктивной функции обследуемых женщин, а также получены сведения о гинекологических и экстрагенитальных заболеваниях в их анамнезе.

У пациенток, страдающих бесплодием, чаще наблюдались расстройства менструальной функции. Нарушения менструального цикла отмечены у 50 ($57,5 \pm 5,30\%$) пациенток первой основной и 56 ($67,5 \pm 5,14\%$) пациенток второй основной группы. В группе сравнения женщин с нарушениями менструальной функции только 28 ($35,0 \pm 5,33\%$), то есть их численность вдвое меньше по сравнению с пациентками, имеющими неудачные попытки ЭКО в анамнезе.

Наиболее распространенным нарушением менструальной функции во всех группах стала альгодисменорея, отмеченная 21 ($24,1 \pm 4,59\%$) пациенткой первой основной группы и 22 пациентками ($26,5 \pm 4,84\%$) второй основной группы. У женщин группы сравнения данное нарушение встречалось в два раза реже. Пациентки с неудачными попытками ЭКО в анамнезе характеризуются также наличием значительного числа случаев гипоменореи – оно превышает аналогичные показатели как у рожавших женщин, так и у впервые планирующих ЭКО.

Выявленные особенности менструального цикла у женщин обеих основных групп свидетельствуют о более низком уровне их репродуктивного здоровья. Поскольку нарушения менструального цикла могут быть симптомами внутриматочной патологии, эти нарушения в анамнезе можно расценивать как маркер повышенного риска при подготовке к ЭКО.

Проведенный анализ экстрагенитальной патологии у обследуемых показал, что пациентки из обеих основных групп болели достоверно чаще (до диагностирования бесплодия), чем пациентки группы сравнения (до момента обследования). На 1 женщину в группах ЭКО приходилось 2,4 заболевания, в то время как в группе сравнения – 1,5. Пациентки, впервые планирующие ЭКО и имеющие неудачные попытки ЭКО в анамнезе, перенесли больше детских инфекций, достоверно чаще имели хронические заболевания миндалин, заболевания почек и мочевыделительной системы, эндокринные заболевания, которые были представлены ожирением различной степени, гипотиреозом и диффузным токсическим зобом. Эндокринные заболевания, в свою очередь, негативно отразились на гинекологическом анамнезе пациенток этих групп.

Изучение гинекологического анамнеза показало, что пациентки групп ЭКО перенесли значительно больше заболеваний, нежели пациентки группы сравнения. Наиболее распространенной патологией у женщин из обеих основных групп является эндометриоз, который выявлен у 53 ($60,9 \pm 5,23\%$) пациенток, впервые планирующих ЭКО, и у 54 ($65,1 \pm 5,23\%$) женщин, имеющих неудачные попытки ЭКО в анамнезе.

С наличием у пациенток внутриматочной патологии мы связываем неудачи при проведении программы экстракорпорального оплодотворения в Центре планирования семьи и репродукции г.о. Самара.

Согласно полученным данным медико-социальными факторами, увеличивающими риск развития бесплодия, являются: нарушения менструального цикла (относительный риск – 1,434), наличие таких гинекологических заболеваний, как эндометриоз (относительный риск – 1,698), миома матки (относительный риск – 1,274), метроэндометрит и эндометрит (относительный риск – 1,276), полипы эндометрия (относительный риск – 1,276) и синехии полости матки (относительный риск – 1,381), наличие экстрагенитальной патологии: перенесенных детских инфекций (относительный риск – 1,483), заболеваний дыхательной (относительный риск – 1,283) и эндокринной систем (относительный риск – 1,307).

С учетом высокой заболеваемости и важности своевременного выявления внутриматочной патологии определяющую роль при подготовке к ЭКО имеют соно-морфологические исследования. Проанализированы показатели, полученные при двухмерной эхографии.

Толщина эндометрия у большинства бесплодных женщин в обе фазы менструального цикла была достоверно меньше, чем у реализовавших репродуктивную функцию пациенток. Наименьшая толщина эндометрия отмечена у пациенток, уже предпринимавших безуспешную попытку забеременеть посредством экстракорпорального оплодотворения. Возможно, наличие «тонкого» эндометрия у этой категории женщин объясняется тем, что они еще не прошли соответствующей терапии при повторной подготовке к ЭКО.

Выявленные у пациенток эхографические признаки хронического эндометрита представлены в таблице 1.

Анализ эхографических признаков хронического эндометрита показал, что эхоструктура эндометрия не соответствовала фазе менструального цикла примерно у четверти бесплодных женщин с неудачами ЭКО в анамнезе и примерно у трети бесплодных женщин, впервые планирующих ЭКО, в то время как у рожавших женщин случаи такого несоответствия единичны. Неоднородность М-эхо с преобладанием гиперэхогенных участков отмечена более чем у трети пациенток из групп ЭКО и лишь у 10 ($12,3 \pm 3,7\%$) женщин, в анамнезе которых были роды. Гиперэхогенные включения в базальном слое зафиксированы более чем у 20% бесплодных пациенток, гипозэхогенный контур матки – более чем у трети из них.

В целом при ультразвуковом исследовании признаки хронического эндометрита чаще обнаруживались у женщин с неудачами ЭКО в анамнезе, что указывает на ведущую роль этого заболевания в патогенезе бесплодия. Несколько реже они отмечались у женщин, впервые планирующих ЭКО. Признаки ХЭ были зарегистрированы и у рожавших женщин, у которых заболевание протекало в скрытой форме. Оно могло быть спровоцировано абортом или использованием ВМС.

На основании проведенного исследования к критериям готовности эндометрия к имплантации при экстракорпоральном оплодотворении отнесены толщина эндометрия свыше 8 мм, соответствие эхоструктуры эндометрия фазе менструального цикла, однородность М-эхо, отсутствие гипер- и гипозэхогенных включений.

Таблица 1 – Эхографические признаки хронического эндометрита

УЗ-характеристика эндометрия	Группа сравнения (n = 80)		Основная группа 2 (n = 83)		Основная группа 1 (n = 87)		P
	% n±m	Абс.	% n±m	Абс.	% n±m	Абс.	
Толщина эндометрия < 8 мм	3,8 ± 2,1	3	31,3 ± 5,1	26	28,7 ± 4,8	25	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05
Несоответствие эхоструктуры эндометрия фазе МЦ	3,8 ± 2,1	3	27,7 ± 4,9	23	35,6 ± 5,1	31	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05
Расширенная полость матки	6,3 ± 2,7	5	13,3 ± 3,7	11	10,3 ± 3,3	9	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05
Неоднородность М-эхо с преобладанием гиперэхогенных участков	12,5 ± 3,7	10	43,4 ± 5,4	36	40,2 ± 5,3	35	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05
Гиперэхогенные включения в базальном слое	6,3 ± 2,7	5	27,7 ± 4,9	23	20,7 ± 4,3	18	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05
Гипоэхогенный контур матки	8,8 ± 3,2	7	37,3 ± 5,3	31	40,2 ± 5,3	35	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05
Варикозное расширение вен параметрия	31,3 ± 5,2	25	30,1 ± 5,0	25	40,2 ± 5,3	35	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,01
Отсутствие указанных признаков	68,8 ± 5,2	55	49,4 ± 5,5	41	26,4 ± 4,7	23	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,05

Примечание:

p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных первой основной группы с данными группы сравнения, p₁₋₃ – показатель достоверности различия данных второй основной группы с данными группы сравнения, p₂₋₃ – показатель достоверности различия данных первой и второй основной группы

В рамках ультразвукового исследования проводились доплерометрия кровотока в правой и левой маточных артериях и субъективная оценка степени васкуляризации кровотока в миометрии и субэндометриальной зоне. Определялись максимальная систолическая скорость кровотока V_{max} и конечная диастолическая скорость кровотока V_{min}, пульсационный ин-

декс (ПИ), индекс резистентности (ИР) и систоло-диастолическое отношение (СДО). Показано, что гемодинамические изменения проявляются преимущественно во вторую фазу менструального цикла. При этом ухудшение визуализации кровотока чаще отмечается у женщин, у которых величина М-эха во вторую фазу менструального цикла составляет менее 7,0 мм.

По результатам исследования сделан вывод: критериями готовности эндометрия к имплантации у бесплодных пациенток могут служить значения СДО в обеих маточных артериях, значение ИР во вторую фазу менструального цикла и конечная диастолическая скорость кровотока в обеих маточных артериях во вторую фазу менструального цикла.

Морфологическое исследование эндометрия в контрольной группе проводилось только у 40 женщин, что составляет половину общей численности группы. Это связано с тем, что многие пациентки, реализовавшие репродуктивную функцию, не имели показаний для пайпель-биопсии.

Как показал проведенный анализ, показатели, касающиеся воспалительных изменений, – наличия очаговых инфильтратов лимфоидных клеток, диффузных инфильтратов лимфоидных клеток, плазматических клеток в строме – в группах бесплодных женщин достоверно не отличаются. Более чем для трети женщин, впервые планирующих ЭКО, и женщин с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе характерно наличие очаговых инфильтратов лимфоидных клеток. В небольшом количестве у этих пациенток присутствуют также гранулярные лейкоциты и гистиоциты. Диффузные инфильтраты лимфоидных клеток отмечены у $26,4 \pm 4,7\%$ пациенток первой основной группы и $22,9 \pm 4,6\%$ пациенток второй основной группы. Плазматические клетки в строме обнаружены у $29,9 \pm 4,9\%$ и $25,3 \pm 4,8\%$ бесплодных женщин соответственно.

Достоверно меньше аналогичные показатели у пациенток с нормальной фертильностью. Только у 3 ($7,5 \pm 4,2\%$) пациенток, реализовавших репродуктивную функцию, зарегистрированы очаговые инфильтраты лимфоидных клеток, у 2 ($5,0 \pm 3,4\%$) – диффузные инфильтраты лимфоидных клеток. У 4 ($10 \pm 4,7\%$) женщин имеются плазматические клетки в строме. Это те пациентки, у которых в ходе обследования выявлен ранее не диагностированный хронический эндометрит.

Склеротические изменения стенок спиральных артерий ярко выражены в группах бесплодных женщин – у половины ($50,6 \pm 5,4\%$) пациенток, впервые готовящихся к ЭКО, и $39,8 \pm 5,4\%$ пациенток, имеющих неудачи ЭКО в анамнезе. В то же время такие изменения наблюдались лишь у 1 фертильной женщины, что составляет $2,5 \pm 2,5\%$. Недостаточность лютеиновой фазы, проявлявшаяся в асинхронном развитии желез в позднюю

пролиферативную фазу, отмечена почти у пятой части пациенток обеих основных групп и только у 1 женщины из группы сравнения ($2,5 \pm 2,5\%$).

К числу морфологических критериев готовности эндометрия к имплантации нами отнесены: отсутствие в эндометрии воспалительных изменений, таких как очаговые и диффузные инфильтраты лимфоидных клеток, плазматические клетки в строме, а также склеротических изменений стенок спиральных артерий. При наличии всех трёх этих признаков или хотя бы одного-двух из них успех имплантации подвергается сомнению.

Кроме того, главным морфологическим критерием готовности эндометрия к имплантации считается наличие у пациентки в период «окна имплантации» развитых пиноподий, занимающих 50 и более процентов поверхности эндометрия. В рамках нашей работы не проводилось исследования пиноподий у бесплодных пациенток, что обусловлено объективными причинами. Необходимость применения электронной микроскопии и проведения биопсии в краткосрочный период «окна имплантации», а также вариабельность появления пиноподий от одного цикла к другому ограничивают клиническое применение этого маркера. Однако мы считаем целесообразным проведение этого исследования у пациенток с неудачными, особенно неоднократными попытками ЭКО в анамнезе.

В процессе обследования женщин гистологическое заключение в большинстве случаев подтвердило диагноз, поставленный при УЗИ. Тем не менее диагноз хронического эндометрита по результатам гистологии выставлялся на 13% чаще, чем по результатам УЗИ.

Таким образом, комплексное проведение сонографического и морфологического исследований позволяет повысить информативность и точность диагностики эндометрита, что особенно важно для женщин, готовящихся к процедуре экстракорпорального оплодотворения.

Полученные в процессе диссертационного исследования результаты стали основой для разработки компьютерной программы оценки готовности пациенток к реализации программы ЭКО. Программа представляет собой компьютерный анализатор антропометрических параметров пациентки и соно-морфологических критериев готовности эндометрия к имплантации. Каждый изучаемый параметр характеризуется набором показателей, по которым можно сделать вывод о степени его компенсации. В автоматическом режиме производится анализ совокупности исследуемых параметров и формируется прогноз исхода программы ЭКО. Программа ретроспективно применялась по отношению ко всем 170 пациенткам групп ЭКО.

Автоматическое определение степени готовности женщин к экстракорпоральному оплодотворению дает возможность быстро анализировать результаты проведенных обследований, принимать верное решение о тактике ведения пациенток и незамедлительно выдавать им рекомендации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги выполненного исследования (выводы)

1. Как свидетельствует медико-социальный анализ, факторы риска бесплодия у многих бесплодных пациенток возникли уже в период становления менструальной функции. До диагностирования бесплодия пациентки групп ЭКО болели достоверно чаще, чем женщины группы сравнения. Они перенесли больше детских инфекций, достоверно чаще имели хронические заболевания миндалин, почек и мочевыделительной системы, эндокринные заболевания. Бесплодие развивалось у них на фоне гинекологических заболеваний, среди которых ведущие места занимают эндометриоз ($60,9 \pm 5,23\%$ пациенток, впервые планирующих ЭКО, и $65,1 \pm 5,23\%$ пациенток, имеющих неудачные попытки ЭКО в анамнезе), миома матки ($35,6 \pm 5,13\%$ и $38,6 \pm 5,34\%$ соответственно), дисфункциональные маточные кровотечения ($21,8 \pm 4,43\%$ и $19,3 \pm 4,33\%$).

2. При ультразвуковом исследовании признаки хронического эндометрита чаще обнаруживались у женщин групп ЭКО, что указывает на ведущую роль этого заболевания в патогенезе бесплодия. У них достоверно чаще наблюдались истончение эндометрия, неоднородность М-эхо с преобладанием гиперэхогенных участков (более чем у $1/3$ бесплодных пациенток), гиперэхогенные включения в базальном слое (более чем у 20% бесплодных пациенток). Эхоструктура эндометрия чаще не соответствовала фазе менструального цикла (у $1/4$ женщин с неудачами ЭКО в анамнезе и у $1/3$ впервые планирующих ЭКО, у рожавших женщин случаи такого несоответствия единичны).

3. Проведенный морфологический анализ эндометрия выявил выраженные воспалительные изменения у бесплодных женщин – наличие очаговых инфильтратов лимфоидных клеток (более чем у $1/3$ женщин групп

ЭКО), диффузных инфильтратов лимфоидных клеток (у $26,4 \pm 4,7\%$ пациенток первой основной группы и $22,9 \pm 4,6\%$ пациенток второй основной группы), плазматических клеток в строме (у $29,9 \pm 4,9\%$ и $25,3 \pm 4,8\%$ соответственно). У фертильных женщин при морфологическом исследовании эндометрия был верифицирован хронический эндометрит, признаки которого впервые отмечены при УЗИ.

4. Сопоставление ультразвуковых данных и данных о морфоструктурных изменениях эндометрия показывает, что в ряде случаев заключения врача, проводившего УЗИ, и врача-морфолога не совпадают. Наиболее точными являются данные морфологического исследования. Диагноз хронического эндометрита по результатам гистологии выставлялся на 13% чаще, чем по результатам УЗИ.

5. К соно-морфологическим критериям готовности эндометрия к имплантации у женщин, планирующих ЭКО, относятся: толщина эндометрия свыше 8 мм, соответствие эхоструктуры эндометрия фазе менструального цикла, однородность М-эхо, отсутствие гипер- и гипозехогенных включений, отсутствие нарушений гемодинамики в сосудах матки и в сосудистом бассейне малого таза во вторую фазу менструального цикла, наличие у пациентки в период «окна имплантации» развитых (зрелых) пиноподий, занимающих 50 и более процентов поверхности эндометрия, отсутствие в эндометрии воспалительных изменений, таких как очаговые и диффузные инфильтраты лимфоидных клеток, плазматические клетки в строме, а также склеротических изменений стенок спиральных артерий. При выполнении данных условий прогноз результативности программы ЭКО может быть благоприятным.

6. Комплексное проведение сонографического и морфологического исследований в ходе прегравидарной подготовки позволяет повысить информативность и точность диагностики эндометрита, что особенно важно для женщин, готовящихся к ЭКО. Эффективным методом прогнозирования исхода программы ЭКО является использование компьютерной программы «Автоматизированная система оценки готовности пациенток к экстракорпоральному оплодотворению», положительно зарекомендовавшей себя в клинической практике.

Практические рекомендации

1. При подготовке женщин к циклу экстракорпорального оплодотворения проводить комплексное соно-морфологическое исследование эндометрия, при необходимости дополняя его гистероскопией и иммуногистохимическим исследованием.

2. При диагностировании хронического эндометрита по данным проведенных исследований назначить женщине, готовящейся к ЭКО, соответствующую терапию. При доказанной необходимости использовать антибиотики широкого спектра действия – защищенные пенициллины, цефалоспорины, макролиды, производные имидазола. Рекомендуется к применению комбинация полусинтетических пенициллинов, джозамицина («Вильпрафен») в дозе 500 мг 3-4 раза в день и метронидазола в течение 10-14 дней. Комбинированные эстроген-гестагенные средства или препараты прогестерона применять на протяжении 3-6 месяцев. В ходе прегравидарной подготовки женщинам может быть назначен дидрогестерон («Дюфастон») и проведены сеансы физиотерапевтического лечения для стимуляции рецепторного аппарата клеток эндометрия.

3. Внедрить в медицинскую практику автоматизированную систему оценки готовности пациентов к экстракорпоральному оплодотворению, основанную на применении разработанных соно-морфологических критериев готовности эндометрия к имплантации.

4. Усилить в лечебно-профилактических учреждениях профилактическую работу по предупреждению нежеланной беременности и абортов как причины возникновения хронического эндометрита и бесплодия.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проведенное исследование не исчерпывает всей глубины проблемы подготовки эндометрия к экстракорпоральному оплодотворению. Сформулированные соно-морфологические критерии готовности эндометрия к имплантации могут уточняться, а их перечень – расширяться в ходе дальнейших исследований, направленных в конечном итоге на повышение результативности программ ЭКО. Возможно и совершенствование алгоритма прегравидарной подготовки бесплодных женщин по результатам оценки состояния эндометрия, с учетом новых достижений фармакологии.

**СПИСОК РАБОТ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Кравцова, О.А. Коррекция биоценоза влагалища у женщин с эндокринным бесплодием и урогенитальной инфекцией / О.А. Кравцова, А.Г. Сахипова // Сб. трудов V Всерос. итоговой студенч. науч. конф. – Самара, 2011.
2. Кравцова, О.А. Взаимосвязь перинатальных исходов и индекса массы тела у беременных г. Самары / О.А. Кравцова, К.В. Лычева, Х.Э. Мамедова // Сб. трудов VII Всерос. итоговой студенч. науч. конф. – Самара, 2013.
3. Кравцова, О.А. Современная роль ЭКО в лечении бесплодия / О.А. Кравцова, Р.Б. Балтер, М.А. Богданова, О.В. Тюмина, И.В. Моисеева, А.Р. Ибрагимова, М.Е. Столбова // Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья. – Самара: ООО "Офорт", 2014.
4. Кравцова, О.А. Социальный портрет жительниц Тольятти, прибегающих к ЭКО / О.А. Кравцова, М.А. Богданова, Р.Б. Балтер, Н.С. Калюжная, М.Е. Столбова // Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья. – Самара: ООО "Офорт", 2014.
5. Кравцова, О.А. Особенности нарушения репродуктивной функции в зависимости от местности проживания / О.А. Кравцова, М.А. Богданова, А.Р. Ибрагимова, О.А. Раевская, Ю.В. Болякова // Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья. – Самара: ООО "Офорт", 2014.
6. Кравцова, О.А. Особенности диагностирования внутриматочной патологии в рамках подготовки к ЭКО / О.А. Кравцова, А.А. Васюхина, И.В. Моисеева, М.А. Богданова, О.К. Югина // Высшее сестринское образование в системе российского здравоохранения. – Ульяновск: УлГУ, 2014.
7. Кравцова, О.А. Клинические особенности женщин с хронической ановуляцией в зависимости от метаболических нарушений / О.А. Кравцова, А.А. Васюхина, Н.В. Сумина, О.К. Югина // Высшее сестринское образование в системе российского здравоохранения. – Ульяновск: УлГУ, 2014.
8. Кравцова, О.А. Медико-социальные особенности женщин, прибегающих к ЭКО в Самарской области / О.А. Кравцова, О.В. Тюмина, А.А. Васюхина, И.В. Моисеева // Высшее сестринское образование в системе российского здравоохранения. – Ульяновск: УлГУ, 2014.
9. Кравцова, О.А. Анамнез пациенток, готовящихся к ЭКО в Самарской области / О.А. Кравцова, И.В. Моисеева, А.А. Васюхина, М.А. Богданова // Высшее сестринское образование в системе российского здравоохранения. – Ульяновск: УлГУ, 2014.
10. Кравцова, О.А. Беременные с бактериальным вагинозом в условиях неблагоприятной экологической среды / О.А. Кравцова, Ю.А. Руденко, И.Е. Никулина, Р.Б. Балтер // Высшее сестринское образование в системе российского здравоохранения. – Ульяновск: УлГУ, 2014.
11. Кравцова, О.А. Варианты проведения протокола ЭКО и сравнение результатов у женщин с перинатальным бесплодием / О.А. Кравцова, И.Е. Никулина, А.А. Васюхина // Известия Самарского научного центра РАН. – Т. 17, № 2 (2). – Самара, 2015. – С. 279-282.
12. Кравцова, О.А. Гормональное исследование у больных с гиперпластическими заболеваниями эндометрия в условиях экологического неблагополучия / О.А. Кравцова, И.Е. Никулина, А.А. Васюхина // Известия Самарского научного центра РАН. – Т. 17, № 2 (2). – Самара, 2015. – С. 347-350.

13. Кравцова, О.А. Особенности генеративной функции у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием / О.А. Кравцова, А.А. Васюхина // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и крепкой семье. – Самара: АСГАРД, 2015.

14. Кравцова, О.А. Состояние гормонального фона у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием / О.А. Кравцова, А.А. Васюхина // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и крепкой семье. – Самара: АСГАРД, 2015.

15. Кравцова, О.А. Клинико-психологическая характеристика бесплодных женщин в зависимости от соматических и психологических аспектов реагирования / О.А. Кравцова, Н.В. Дейнека, М.Е. Столбова, Ю.М. Черезова // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и крепкой семье. – Самара: АСГАРД, 2015.

16. Кравцова, О.А. Особенности течения беременности при синдроме гиперстимуляции яичников / О.А. Кравцова, Т.В. Иванова, А.Р. Ибрагимова, Е.В. Федорова, А.О. Цыганова, О.Н. Беленькая // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и крепкой семье. – Самара: АСГАРД, 2015.

17. Кравцова, О.А. Некоторые итоги реализации программ ЭКО в Самаре / О.А. Кравцова, А.А. Васюхина // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и крепкой семье. – Самара: АСГАРД, 2015.

18. Кравцова, О.А. Соно-морфологическая оценка состояния эндометрия как фактор повышения эффективности программ ЭКО / О.А. Кравцова // Аспирантские чтения – 2015: сб. матер. конф. – Самара, 2015.

19. Кравцова, О.А. Состояние эндометрия у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, готовящихся к ЭКО, по результатам иммуногистохимических исследований / О.А. Кравцова, А.А. Васюхина // Аспирантские чтения – 2016: сб. матер. конф. – Самара, 2015.

20. Кравцова, О.А. Изучение влияния медико-социальных факторов на результативность экстракорпорального оплодотворения на территории Самарской области / О.А. Кравцова, И.В. Гилевич-Родкина // Аспирантский вестник Поволжья: межвузовский журнал. – 2016. - № 5-6. – С. 62-67.

21. Кравцова, О.А. Автоматизированная система оценки готовности пациенток к экстракорпоральному оплодотворению / О.А. Кравцова, А.Р. Ибрагимова, Т.С. Верховникова, О.Н. Беленькая, Е.С. Макарова, Н.В. Сумина // Аллея науки: электронный журнал. – 2017. – № 7. – www.alley-science.ru

22. Кравцова, О.А. Эхографические признаки патологии эндометрия у женщин, готовящихся к ЭКО / О.А. Кравцова, Р.Б. Балтер, А.Р. Ибрагимова, Т.С. Верховникова, Е.С. Макарова // Аллея науки: электронный журнал. – 2017. – № 7. – www.alley-science.ru

23. Кравцова, О.А. Допплерографические критерии для оценки вероятности наступления беременности в циклах ЭКО / О.А. Кравцова, Т.В. Иванова, Т.С. Верховникова, О.В. Буханова, Ю.А. Руденко // Аллея науки: электронный журнал. – 2017. – № 7. – www.alley-science.ru

24. Кравцова, О.А. Морфологические исследования эндометрия как обязательное звено алгоритма комплексного обследования женщин, готовящихся к ЭКО / О.А. Кравцова, Т.С. Верховникова, Н.В. Сумина, О.Н. Беленькая, О.В. Буханова // Аллея науки: электронный журнал. – 2017. – № 7. – www.alley-science.ru

25. Кравцова, О.А. Сонографические критерии готовности эндометрия к имплантации при проведении программы ЭКО / О.А. Кравцова, Р.Б. Балтер, Т.С. Верховникова // Аспирантский вестник Поволжья: межвузовский журнал. – 2017. – № 1-2. – С. 7-11.

26. Кравцова, О.А. Экстракорпоральное оплодотворение: морфологические критерии готовности эндометрия к имплантации / О.А. Кравцова, Л.С. Целкович, Т.С. Верховникова // Аспирантский вестник Поволжья: межвузовский журнал. – 2017. – № 1-2. – С. 43-47.

27. Кравцова, О.А. Клинико-социальные и морфологические критерии готовности эндометрия к имплантации в программе ЭКО / О.А. Кравцова, Р.Б. Балтер, Л.С. Целкович, Е.И. Прибыткова, Т.С. Верховникова // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, врач и здоровье. – 2017. – № 4 (28). – С. 53-56.

28. Кравцова, О.А. Факторы риска развития синдрома гиперстимуляции яичников у женщин старшего репродуктивного возраста в протоколах ЭКО / О.А. Кравцова // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, врач и здоровье. – 2017. – № 5. – С. 55-61.

29. Кравцова, О.А. Соно-доплерометрические критерии готовности эндометрия к имплантации при проведении ЭКО / О.А. Кравцова, Л.С. Целкович, И.Е. Никулина, Е.И. Прибыткова, Т.В. Иванова // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, врач и здоровье. – 2017. – № 5. – С. 140-143.

АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА

1. Автоматизированная система оценки готовности пациентов к экстракорпоральному оплодотворению: свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017615821 / О.А. Кравцова, Л.С. Целкович, А.Е. Диков, П.Ф. Кравцов, Т.С. Верховникова, Е.С. Макарова; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. – Заявка № 2017612555, дата поступления 29.03.17, дата гос. регистрации в Реестре программ для ЭВМ 24.05.17.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБЭ – аспирационная биопсия эндометрия
 ВМС – внутриматочная спираль
 ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
 ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормон
 ИП – индекс пульсации
 ИР – индекс резистентности
 МЦ – менструальный цикл
 ПИ – пульсационный индекс
 ПЭ – перенос эмбрионов
 СДО – систоло-диастолическое отношение
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ХГч – хорионический гонадотропин человека
 ХЭ – хронический эндометрит
 ЧКБ – число клинических больных
 ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

Кравцова Ольга Александровна

**Соно-морфологические критерии
готовности эндометрия к имплантации
при проведении ЭКО**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать