

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КРАВЦОВА О.А.

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

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Л.С. Целкович

Самара – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение	5
Глава 1. СОНО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ КАК ФАКТОР ПОВЫШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ПРОГРАММ ЭКО. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Рецептивность эндометрия – залог успеха имплантации	13
1.2. Инвазивные и неинвазивные методы оценки эндометрия.....	16
1.3. Пиноподии – специфический морфологический маркер рецептивности эндометрия	23
1.4. Допплерометрия для оценки вероятности наступления беременности	26
1.5. Морфологические и эхографические критерии состояния слизистой тела матки	28
1.6. Успехи и неудачи имплантации	32
1.6.1. Толщина рецептивного эндометрия как фактор, определяющий наступление беременности.....	32
1.6.2. Причины неудач в программах ЭКО	35
1.6.3. Факторы, способствующие имплантации, в программах ЭКО.....	42
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1. Сравниваемые группы	45
2.2. Морфологическое исследование слизистой оболочки матки	46
2.3. Комплексное ультразвуковое исследование как метод определения патологии эндометрия	47
2.4. Статистические методы.....	48
СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	49
Глава 3. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ АНАМНЕЗА ЖЕНЩИН, ПРИБЕГАЮЩИХ К ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМУ ОПЛОДОТВОРЕНИЮ	49

3.1. Медико-социальная характеристика женщин, планирующих ЭКО	49
3.2. Некоторые особенности анамнеза женщин, планирующих ЭКО	56
Глава 4. КОМПЛЕКСНОЕ УЗИ – ЭТАП ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИН К РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ ЭКО	70
4.1. Ультразвуковое исследование как метод диагностики внутриматочной патологии	70
4.2. Состояние эндометрия у женщин выделенных групп по данным двухмерной сонографии.....	72
4.3. Внутриматочная патология, выявленная при двухмерной эхографии у женщин выделенных групп	79
4.4. Допплерометрическое исследование у женщин групп ЭКО и пациенток, реализовавших репродуктивную функцию	82
Глава 5. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ГОТОВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ К ИМПЛАНТАЦИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ.....	88
5.1. Морфологическое исследование эндометрия у пациенток выделенных групп.....	88
5.2. Комплексное обследование пациенток групп ЭКО	94
5.3. Гистероскопия и иммуногистохимическое исследование – вспомогательные методы для уточнения диагноза ХЭ	98
Глава 6. АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ СИСТЕМА ОЦЕНКИ ГОТОВНОСТИ ПАЦИЕНТОК К ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМУ ОПЛОДОТВОРЕНИЮ	100
Заключение.....	105
Выводы.....	126
Практические рекомендации.....	128
Перспективы дальнейшей разработки темы	129
Список использованной литературы.....	130

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБЭ – аспирационная биопсия эндометрия
АМГ – Антимюллеров гормон
ВЕГФ-А (VEGF-A) – фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor)
ВМС – внутриматочная спираль
ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
ГГЯС – гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система
ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормон
ДЧ – диагностическая чувствительность
ДС – диагностическая специфичность
ИКСИ – ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) – введение сперматозоида в цитоплазму ооцита
ИП – индекс пульсации
ИППП – инфекции, передаваемые половым путем
ИР – индекс резистентности
КОК – комбинированные оральные контрацептивы
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛИФ (LIF) – лейкоминый ингибиторный фактор (leukemia inhibitory factor)
МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МРТ – магнитно-резонансная томография
МЦ – менструальный цикл
НГЭ – наружный генитальный эндометриоз
ПИ – пульсационный индекс
ПЛ – преждевременная лютеинизация
ПР – прогестерон
ПЭ – перенос эмбрионов
СДО – систоло-диастолическое отношение
СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФРФ – факторы роста фибробластов
ХГч – хорионический гонадотропин человека
ХЭ – хронический эндометрит
ЧКБ – число клинических больных
ЧМГ – человеческий менопаузальный гонадотропин
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
ЭРа – α -эстрогеновые рецепторы
ЭФР – эндотелиальные факторы роста

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

В настоящее время в России отмечается устойчивая тенденция к росту частоты женского бесплодия, что является не только медицинской, но и серьезной социально-демографической проблемой. 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; М.А. Богданова, 2013).

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) позволили в значительной степени решить проблемы, связанные с нарушением оплодотворения и гаметогенеза, однако результативность ВРТ составляет лишь «около 30% из расчета на один перенос эмбриона» (В.С. Корсак, 2011).

Лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ) далеко не всегда заканчивается с желаемым результатом. Эффективность метода ЭКО и ПЭ в среднем по России составляет 25-45% (В.И. Кулаков с соавт., 2008).

Как известно, успех имплантации зависит главным образом от двух важных факторов – качества эмбрионов и эндометриальной рецептивности. Многие ученые считают нарушение рецептивности эндометрия одной из основных причин неудач при применении вспомогательных репродуктивных технологий (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 предгравидарной подготовки (К.У. Алиева с соавт., 2012). При этом могут использоваться как инвазивные, так и неинвазивные методы.

К числу неинвазивных относятся высокоразрешающая трансвагинальная ультрасонография и ультрасонография в режиме 3D. Ультразвуковое исследование позволяет выявить внутриматочную патологию, что служит показанием для гистероскопии и патоморфологического исследования соскоба эндометрия. Эффективное диагностирование внутриматочной патологии – один из главных путей повышения эффективности ЭКО.

Одним из инвазивных методов является клинико-морфологическое исследование биоптатов функционального слоя эндометрия.

Степень разработанности темы исследования.

Несмотря на устойчивое внимание ученых к проблемам рецептивности эндометрия, у них до сих пор нет единства мнений по ряду вопросов, как не существует и четко сформулированных соно-морфологических критериев готовности эндометрия к имплантации. Это 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 ЭКО 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, отметить 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 предгравидарной подготовки по результатам оценки состояния эндометрия.

6. Оценить эффективность предложенной методики для выработки научно обоснованных практических рекомендаций.

Научная новизна работы.

В ходе анализа определены корреляционные связи между диагностируемой в процессе соно-морфологических 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.

Научно-практическая значимость.

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 будет способствовать снижению риска неудачи при экстракорпоральном опло-

дотворении, повышению эффективности ЭКО и оптимизации методики подготовки пациенток к данной процедуре.

Методология и методы исследования.

Методология диссертационного исследования основывается на изучении и обобщении литературных данных о лечении бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ), факторах, способствующих успеху и неудачам имплантации, инвазивных и неинвазивных методах оценки эндометрия, выявлении его патологических изменений при эхографическом и морфологическом исследовании.

В соответствии с поставленной целью и задачами намечены этапы исследовательской работы, 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 исследования использованы медико-социологические, общеклинические, ультразвуковые (эхография, доплерометрия), морфологические методы.

Клиническое обследование пациенток включало сбор анамнестических данных, осмотр, ультразвуковое исследование, клинико-морфологическое исследование биоптатов функционального слоя эндометрия и при необходимости дополнительные диагностические мероприятия. Все сведения вносились в стандартную анкету.

Статистический анализ полученного в процессе работы материала и выбор статистических методов осуществлялись согласно рекомендациям В.П. Боровикова (2003) и О.Ю. Ребровой (2002).

Для статистической обработки первичных данных применялась программа Statistica 6. Достоверность различий между показателями оценивалась t-критерием Стьюдента.

Статистическая гипотеза считалась достоверной при ее уровне не менее $p < 0,05$.

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 сономорфологического исследования. При необходимости для получения объективной картины состояния эндометрия и готовности его к ЭКО следует использовать и другие методы, в частности иммуногистохимическое исследование.

Внедрение результатов исследования.

Материалы диссертационного исследования и сформулированные на их основе рекомендации автора по вопросам применения соно-морфологических критериев готовности эндометрия к имплантации и прегравидарной подготовки пациенток планируется использовать в лечебно-диагностической работе лечебно-профилактических учреждений городского округа Самара, в частности государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной центр планирования семьи и репродукции». Данные материалы могут использоваться в процессе проведения семинарских занятий с интернами, клиническими ординаторами, аспирантами.

Теоретические положения, изложенные в диссертации, находят применение в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии № 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 их числе 1453 бесплодные женщины, впервые планирующие ЭКО, и 770 женщин, ранее проходивших один или несколько циклов ЭКО, которые не привели к рождению ребёнка.

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 по специально разработанной анкете. 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.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов определяется использованием в достаточном объеме современных методов исследований с применением критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что все материалы диссертации достоверны и получены лично автором, который принимал непосредственное участие в работе на всех этапах исследования. Текст диссертации также написан лично автором.

Связь исследования с проблемным планом по акушерству и гинекологии.

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).

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.

Апробация результатов исследования.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на кафедральном совещании кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Ученом совете лечебного факультета ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», заседаниях Комиссии по родовспоможению при Министерстве здравоохранения Самарской области, на конференциях, посвященных актуальным проблемам гинекологии, репродукции, ультразвуковой и функциональной диагностики, на заседаниях и семинарах Самарского отделения Российской Ассоциации акушеров-гинекологов. Диссертационная работа апробирована на межкафедральном заседании кафедр акушерства и гинекологии № 1, № 2 и ИПО 16 октября 2017 года.

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.

СОНО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ КАК ФАКТОР ПОВЫШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ПРОГРАММ ЭКО. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Рецептивность эндометрия – залог успеха имплантации

В настоящее время в России отмечается устойчивая тенденция к росту частоты женского бесплодия, что является не только медицинской, но и серьезной социально-демографической проблемой. Доля бесплодных браков, по данным разных исследований, составляет от 8 до 20%. Между тем, по заключению Всемирной организации здравоохранения, частота бесплодия в популяции 15% и выше «оказывает большее влияние на демографические показатели, чем невынашивание и перинатальные потери, взятые в совокупности» [157].

В 25-35% случаев бесплодие обусловлено не одной причиной, а комплексом различных нарушений. Наиболее частыми причинами бесплодия являются эндокринные нарушения в сочетании с эндометриозом. По одним данным, этот показатель составляет 28,3% [70], по другим – 38,8% [116].

У женщин с привычным невынашиванием беременности часто встречается хронический эндометрит (ХЭ), который служит одной из главных причин бесплодия. «Согласно решению XVIII Всемирного конгресса акушеров-гинекологов (FIGO, 2006) диагноз хронического эндометрита следует ставить абсолютно всем женщинам, перенесшим неразвивающуюся беременность, не проводя при этом дополнительного обследования», – указывается в бюллетене под редакцией заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук В.Е. Радзинского [124].

Хронический (аутоиммунный) эндометрит квалифицируется как «клинико-морфологический синдром, представляющий собой комплекс морфофункциональных изменений эндометрия воспалительного характера, которые со-

проводятся нарушением нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани» [170]. Два из трех (63%) выкидышей обусловлены именно этим заболеванием.

Тенденцию к увеличению частоты ХЭ исследователи связывают с «широким применением внутриматочных механических средств контрацепции, ростом числа аборт, различных внутриматочных манипуляций, включая эндоскопический метод исследования. Немаловажное значение имеет и эволюция микробного фактора в современных условиях, а также состояние иммунной, эндокринной и других систем организма, способствующих развитию малосимптомных, стертых форм воспалительных процессов» [74]. В настоящее время хронический эндометрит выделен как самостоятельная нозологическая единица в МКБ-10 (Международная классификация болезней 10-го пересмотра) и в гистологической классификации опухолей женских половых органов.

Другими причинами бесплодия служат воспалительные заболевания малого таза (27,8%), склерокистоз яичников (9,7%), аномалии развития матки и маточных труб (9,5%), тубоовариальные образования (2,2%), фибромиома матки (1,5%), спаечный процесс в малом тазу (1,3%) [172]. При этом воспалительные заболевания и спаечные процессы в малом тазу в основном вызывают вторичное бесплодие. Иные факторы, напротив, приводят к первичному бесплодию – в 70-80% случаев.

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) позволили в значительной степени решить проблемы, связанные с нарушением оплодотворения и гаметогенеза, однако результативность ВРТ составляет лишь «около 30% из расчета на один перенос эмбриона» [76, 77].

Лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ) далеко не всегда заканчивается с желаемым результатом. По данным ряда авторов, «пациентки с многократными неудачными программами вспомогательных репродуктивных технологий составляют около 30% от всех пациентов, которые лечатся с использованием этих мето-

дов» [62]. Эффективность метода ЭКО и ПЭ в среднем по России составляет 25-45% [85, 87].

Успех имплантации во многом зависит от двух важных факторов – качества эмбрионов и эндометриальной рецептивности. Многие ученые считают нарушение рецептивности эндометрия одной из главных причин неудач при применении ВРТ [111, 30]. N. Ledee-Bataile [185] связывает с неадекватной рецептивностью эндометрия 2/3 неудач имплантации.

В литературе можно найти следующее определение рецептивности эндометрия: «...комплекс структурно-функциональных характеристик эндометрия с четкими временными и пространственными константами, определяющий способность эндометрия к имплантации» [71, 72, 73]. «Именно состояние максимальной восприимчивости эндометрия к молекулярным сигналам, поступающим со стороны эмбриона, позволяет процессам адгезии бластоцисты и инвазии трофобласта протекать адекватно», – подчеркивают В.К. Таболова и И.Е. Корнеева [141].

Несмотря на успехи в понимании механизмов имплантации, до сих пор остаются невыясненными вопросы, связанные с преобразованиями в секреторном эндометрии, установлением взаимодействия эмбриона и рецептивного эндометрия. «Следует отметить, что рецептивность эндометрия является частью его функциональной активности. В то же время функциональная активность эндометрия имеет более широкое понятие и включает не только рецептивность, но и способность к «ремодуляции – демодуляции» и «ремоделированию – демоделированию», – заключают В.А. Бурлев и Л.Н. Кузьмичев с соавторами [30]. С их точки зрения, появление рецептивной и нерецептивной фазы в течение менструального цикла согласуется с гипотезой о том, что рецептивность эндометрия является регулируемым процессом.

Период установления активных взаимодействий эмбриона и эндометрия, приводящих к имплантации бластоцисты и наступлению беременности, принято называть «имплантационным окном» или «окном имплантации». Этому временному интервалу соответствует 6-8-й день после пика лютеинизирующего

гормона или 20-22-й день менструального цикла. Некоторые ученые считают, что этот период приходится на 5-10 день после овуляции и соответствует 20-24 дню менструального цикла. На этом непродолжительном этапе рецептивность эндометрия максимальна по отношению к проникающей в полость матки бластоцисте [85].

По имеющимся данным, в эндометрии присутствуют два типа молекул. Один тип превращает эндометрий в рецептивный, в то время как другой тип молекул делает эндометрий резистентным к имплантации. «Следовательно, присутствие или отсутствие «окна имплантации» может зависеть от экспрессии этих молекул в эндометрии», – делают вывод авторы [30].

По мнению ряда исследователей, дальнейший прогресс в решении такой важной медицинской и социальной проблемы, как бесплодие, «невозможен без детального изучения состояния эндометрия, от которого зависит как наступление, так и благополучный исход беременности» [130]. Поэтому при подготовке к ЭКО «оправданно проводить комплексное обследование состояния эндометрия, оценку его органической и функциональной состоятельности и, при необходимости, коррекцию патологических изменений» [90].

Точность оценки состояния эндометрия, его морфофункциональной полноценности (с использованием как инвазивных, так и неинвазивных методов) до реализации программ ВРТ определяет тактику, патогенетическое лечение и успех предгравидарной подготовки [8].

1.2. Инвазивные и неинвазивные методы оценки эндометрия

Неинвазивная оценка эндометрия предполагает проведение высокоразрешающей трансвагинальной ультрасонографии и ультрасонографии в режиме 3D, трансвагинального цветового доплеровского картирования в сочетании с импульсной доплерометрией и эхографией, а также магнитно-резонансной томографии (МРТ). В доклинической диагностике гиперпластических процессов первенство среди неинвазивных методов диагностики принадлежит УЗИ.

Ультразвуковое исследование является информативным методом, позволяющим выявить внутриматочную патологию, что служит показанием для проведения гистероскопии с отдельным выскабливанием цервикального канала и стенок матки и патоморфологического исследования соскоба эндометрия. Объективная интерпретация ультразвуковой характеристики эндометрия (толщина, структура) во взаимосвязи с его истинным состоянием (степенью зрелости и готовностью к имплантации эмбриона) чрезвычайно важна для определения «окна имплантации», оптимального срока переноса эмбриона, наступления беременности.

Применение трехмерной эхографии и трехмерной доплерометрии позволяет оценить объемы эндометрия и тела матки, состояние сосудистой сети матки, провести измерение параметров кровотока в сосудах с определением зон гипо- и гиперваскуляризации либо аваскулярных участков, наличие которых говорит о течении патологического процесса. Косвенными признаками хронического эндометрита (ХЭ), являющегося, по мнению большинства исследователей, наиболее частой причиной нарушения рецептивности эндометрия и диагностируемого почти у половины пациенток программы ЭКО, служат изменения эндометрия в виде очагов фиброза базального слоя, истончения и асимметрии передней и задней стенок эндометрия, выявленные при проведении двухмерной эхографии. Комплексное УЗИ позволяет выявить признаки нарушения васкуляризации матки и эндометрия у больных с ХЭ и привычным невынашиванием беременности [145].

Следует добавить, что ультразвук находит своё применение в гинекологии не только для проведения исследований, но и для лечения заболеваний. Например, альтернативным способом лечения эндометритов, возникших на фоне остатков плодного яйца после выскабливаний полости матки по поводу искусственных абортов и регрессирующих беременностей, является обработка полости матки раствором антисептика, кавитированным ультразвуком низкой частоты с помощью специально сконструированного внутриматочного наконечника. Как показывают результаты исследований, проведенных специалистами, у больных

раньше наступает выздоровление: на фоне орошений купирование симптомов эндометрита, нормализация объёмов матки и спектра микробной флоры происходят значительно быстрее (в 1,6 раза) по сравнению с пациентками, получавшими только медикаментозное лечение [46].

Однако, по мнению ряда авторов [90], максимально диагностически ценными являются инвазивные методы, к числу которых относится клиникo-морфологическая и иммуногистохимическая оценка биоптатов функционального слоя эндометрия, полученных в период «имплантационного окна» овуляторного менструального цикла. Ультразвуковое исследование не может заменить диагностическое выскабливание эндометрия. Морфологическое исследование слизистой тела матки продолжает оставаться «золотым стандартом» для определения состояния эндометрия и выявления его патологических изменений, является наиболее точным методом диагностики хронического эндометрита. Именно поэтому оно должно быть обязательным звеном алгоритма обследования.

Считается, что для оптимальной диагностики состояния слизистой тела матки необходимо правильно провести диагностическое выскабливание, получив полный соскоб эндометрия – по возможности крупные, нераздробленные фрагменты ткани. Если манипуляции кюреткой проводятся хаотично, некоторые участки эндометрия, в том числе с имеющейся патологией, могут остаться нетронутыми и не извлечёнными из полости матки. Если же ткань эндометрия измельчена, это вызывает затруднения при морфологическом исследовании и постановке диагноза.

Существует несколько методов забора материала для морфологического исследования. Например, цуг эндометрия (так называемая штрих-биопсия), производимый с помощью кюретки Novak'a или Rendall'a. При их использовании не требуется расширение цервикального канала, а, следовательно, проведение анестезии. Однако у метода есть и недостатки: при цуге обычно удаляется менее 1 % объема ткани эндометрия, и «у подавляющего большинства женщин оценка функционального состояния слизистой тела матки является относительной, а иногда и невозможной. Если поражение эндометрия очаговое, незначи-

тельное по величине (начальные этапы развития поражения), то при штрих-биопсии оно может быть не диагностировано» [74].

Другим методом взятия материала для морфологического исследования является вакуум-аспирация содержимого матки. В настоящее время часто используется так называемая Pipelle-биопсия эндометрия с аспирацией ткани через узкую канюлю, введенную в полость матки. Этот метод отличается простотой, не требует обезболивания и может применяться в поликлинических условиях. Он широко используется для определения функционального состояния эндометрия у женщин с регулярным менструальным циклом, страдающих бесплодием, и для определения реакции эндометрия на проводимую гормональную терапию [74].

Аспирационная биопсия эндометрия (АБЭ) – минимально инвазивный метод, используемый с целью получения образцов для цитологического исследования, а при использовании катетера Pipelle – для гистологического исследования (рис. 1). С учетом последующего патоморфологического исследования эндометрия АБЭ имеет ряд преимуществ перед диагностическим выскабливанием стенок матки. Канюли являются стерильными инструментами, что исключает возможность инфицирования. Для их введения в полость матки, как уже было сказано, не нужно расширять цервикальный канал, процедура малотравматична, безболезненна. Полученного материала достаточно для полноценного гистологического анализа эндометрия.

В числе недостатков метода отмечают сравнительную сложность цитологического исследования эндометрия и то, что пайпель-биопсия позволяет получить образец для гистологического исследования, но дает точную информацию о состоянии лишь того участка эндометрия, с которого взят материал.

Аспирационная биопсия эндометрия (пайпель-биопсия) по точности диагностики патологии не уступает диагностическому выскабливанию. «ДЧ (диагностическая чувствительность) метода составляет 62,5 – 91,5%, ДС (диагностическая специфичность) – 94%, ложноположительные результаты встречаются

ся в 31% случаев, ложноотрицательные – в 7,9%», – отмечает исследователь Лысенко с соавторами [95].

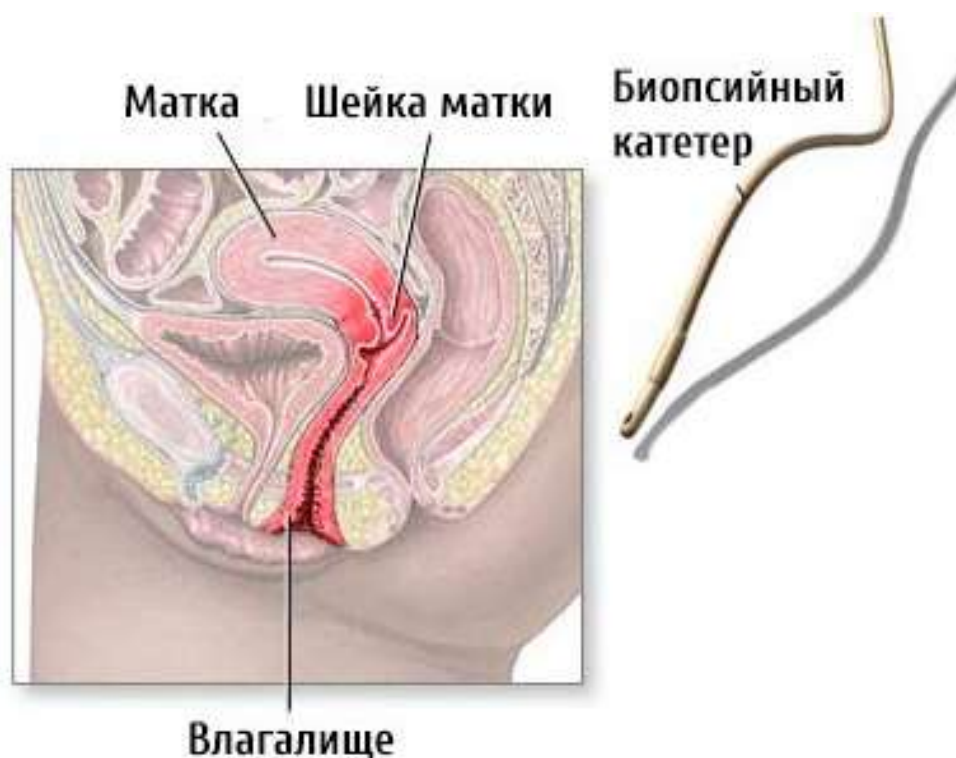


Рис. 1. Биопсия эндометрия

Вместе с тем в методических рекомендациях «Патологоанатомическая диагностика состояния эндометрия по биопсиям» под редакцией профессора О.К. Хмельницкого указано, что «диагностика по биопсиям эндометрия часто представляет большие трудности в связи с тем, что одна и та же очень сходная микроскопическая картина эндометрия бывает обусловлена различными причинами [147]. Кроме того, ткань эндометрия отличается исключительным многообразием морфологических структур, зависящим от уровня стероидных гормонов, секретируемых яичниками в норме и при патологических условиях, связанных с нарушением эндокринной регуляции».

Оптимальным сроком для забора диагностического материала является средняя или поздняя пролиферативная фаза (7 – 10-й день нормального менструального цикла). По мнению некоторых авторов, при исследовании материала, полученного в секреторную фазу МЦ, «некоторые морфологические находки

(отек стромы, наличие гранулоцитов и лимфоцитов) могут быть ошибочно расценены как признаки хронического воспаления (в данном случае это норма)» [83]. Иначе говоря, исследование эндометрия пациенток не в фазу пролиферации дает в основном информацию о соответствии морфологических превращений эндометрия фазе менструального цикла.

В последние годы общепринятыми критериями морфологической диагностики хронического эндометрита служат: воспалительные инфильтраты, которые состоят из лимфоцитов и плазмоцитов (иногда в их состав входят также зернистые лейкоциты и гистиоциты) и расположены чаще вокруг желез и кровеносных сосудов; наличие лимфоидных фолликулов не только в базальном слое слизистой матки, но и в других отделах функционального слоя эндометрия; повышенное содержание в эндометрии гранулоцитов; очаговый фиброз стромы при длительно протекающем воспалительном процессе; склеротические изменения стенок спиральных артерий.

Как показывает морфологическое исследование биоптатов эндометрия, у пациенток с ХЭ наблюдаются структурные изменения слизистой оболочки матки, в том числе выраженные дистрофические изменения покровных эпителиоцитов и клеток желез, полиморфно-клеточная инфильтрация с преобладанием лимфоплазмочитарных элементов, фибробластическая перестройка стромы и сосудов эндометрия. При этом степень активности воспалительного процесса – низкая либо умеренная [61].

В строме при ХЭ происходят реактивные изменения; в связи с тем, что фибробластоподобные клетки приобретают вытянутую форму, вокруг маточных желез образуется «водоворот». На некоторых участках наблюдается разрастание соединительной ткани. Из-за склеротических изменений (рис. 2) вокруг сосудов просвет их сужен. При хроническом воспалительном процессе строма эндометрия на многих участках становится плотной, имеют место отеки. В поверхностном отделе функционального слоя могут быть очаги распада с эозинофильно-клеточными изменениями и очаги регенерации.

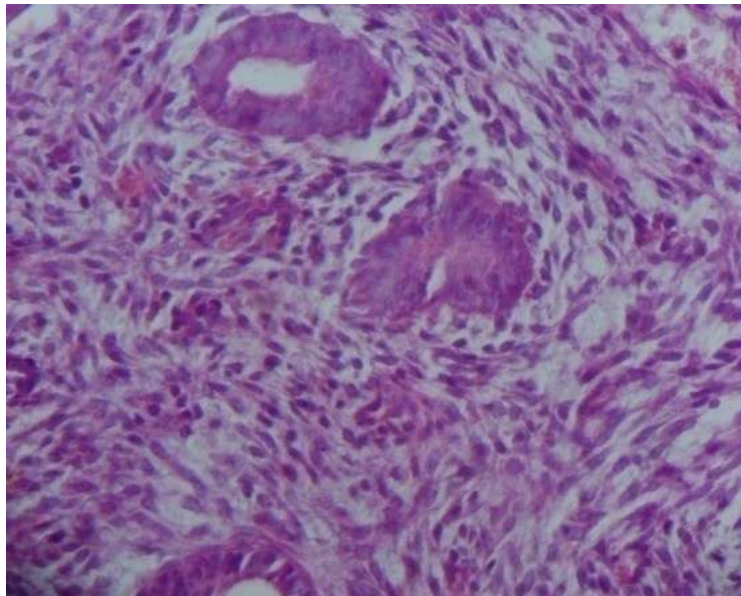


Рис. 2. Периваскулярный фиброз стромы эндометрия с сужением просвета сосудов

Для лимфоидных фолликулов (рис. 3) при хроническом эндометрите характерно наличие плазматических клеток. Идентификация плазматических клеток обязательна для постановки диагноза «хронический эндометрит», при этом нередко она вызывает затруднения. В таких случаях используют специальные методы: окраску метиленовым зеленым и пиронином (гистохимический метод), раствором акридинового оранжевого (флюоресцентная микроскопия), определение экспрессии иммуноглобулина G (иммуногистохимический метод).

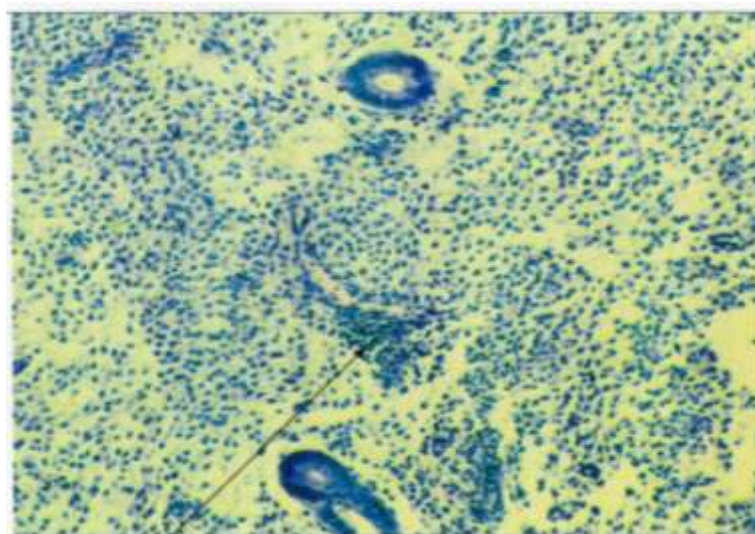


Рис. 3. Очаговая периваскулярная лимфоидная инфильтрация.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x100

Следует отметить, что для правильной трактовки функционального состояния эндометрия при гистологическом исследовании врач должен не только иметь представление о структурных особенностях эндометрия в различные фазы менструального цикла и возрастные периоды женщины, об изменениях эндометрия при патологии, но и учитывать клиническую картину заболевания, данные клинико-лабораторных исследований. «Несмотря на наличие морфологических критериев, позволяющих составить представление о патологических изменениях эндометрия, при отсутствии достаточной клинической информации поставить полноценный гистологический диагноз не всегда оказывается возможным. Фактически гистологическая диагностика начинается... с ознакомления с анамнестическими данными, клинической симптоматикой, состоянием менструальной и генеративной функций, генитальной и экстрагенитальной патологией» [74].

Морфологическое исследование эндометрия при различных формах трубно-перитонеального бесплодия позволяет выявить неспецифические структурные изменения, касающиеся покровного эпителия слизистой оболочки матки, ее железистого аппарата, сосудов, стромы и иммунокомпетентной лимфоидной ткани [130]. Но в ряде случаев морфологически верифицированный воспалительный процесс в эндометрии протекает у женщин бессимптомно [145]. Между тем скрытая и недиагностированная патология ткани может быть причиной нарушения процесса имплантации.

При выявлении патологии у пациенток программы ЭКО в ходе сономорфологического исследования им назначается лечение, направленное на восстановление репродуктивной функции.

1.3. Пиноподии – специфический морфологический маркер рецептивности эндометрия

Специфическим и наиболее изученным морфологическим маркером полноценной рецептивности эндометрия в настоящее время служит появление пиноподий в покровном эпителии.

Пиноподии – структуры, появляющиеся в апикальной части поверхностного эпителия эндометрия и существующие в течение 24-48 часов между 19-м и 21-м днем менструального цикла, – были впервые описаны Psychoyos и соавт. в 1971 году.

Образование пиноподий происходит под влиянием прогестерона. Их функция пока недостаточно изучена; существует мнение, что на поверхности пиноподий экспрессируются молекулы, необходимые для аппозиции и адгезии бластоцисты.

«Первый признак развивающихся пиноподий – появление выпячиваний на поверхности клеток, сопровождающихся редукцией микроворсинок. Их верхушки сливаются, формируя гладкую и тонкую мембрану, в результате полного исчезновения выступов. Выступы достигают максимального размера и появляется складчатость – полностью развитые пиноподии (рис. 4). Эта стадия длится менее 48 часов, далее выпячивания уменьшаются, маленькие верхушки микроворсинок появляются снова на мембранах, которые становятся морщинистыми, и размер клеток увеличивается – регрессирующие пиноподии», – так описываются в литературе эти структуры [30].

Зрелые (развитые) пиноподии, напоминающие грибы или цветы, существуют не более двух суток, период их существования получил название «имплантационного окна». Однако в литературе есть и другие данные относительно продолжительности жизни пиноподий. По мнению некоторых авторов, присутствие зрелых пиноподий на поверхности эндометрия может продолжаться от нескольких часов до недели.

При стимуляции функции яичников появление пиноподий, по данным разных исследователей, варьирует от 18 до 22 дня цикла, в большинстве случаев зрелые пиноподии наблюдаются на 19-й день стимулированного цикла [102, 103].

Изучение пиноподий проводят на материале пайпель-биопсий, взятых с передней и задней стенок матки. Для исследования пиноподий, размер которых у человека составляет около 6 мкм, обычно используют сканирующую элек-

тронную микроскопию [141], однако некоторые ученые считают возможным оценить количество поверхностных клеток эпителия с наличием пиноподий посредством рутинного гистологического исследования с применением световой микроскопии.

Исследование эндометрия на предмет наличия пиноподий служит эффективным методом оценки эндометриального статуса. Но это исследование инвазивно и обычно производится после неудачных попыток ЭКО.

Количество зрелых пиноподий служит предиктивным фактором имплантации. Если пиноподии занимают более 50% поверхности эндометрия, их оценивают как избыточные. Если 20-50% – их относят к умеренно выраженным. Пиноподии, занимающие менее 20% поверхности эндометрия, считают немногочисленными.

Исследователями [189] была прослежена взаимосвязь между наличием пиноподий и исходом имплантации в 17 искусственных циклах. При этом рассматривались случаи только с эмбрионами хорошего качества.

Были получены следующие результаты. У всех 5 пациенток с избыточными пиноподиями наступила беременность. Из 7 женщин с умеренным числом пиноподий забеременели 3. У пациенток, у которых отмечались немногочисленные пиноподии или последние отсутствовали вовсе, беременность не зафиксирована.

В дальнейшем происходит «регресс» пиноподий: вздутие клеток уменьшается, кончики микроворсинок вновь появляются на поверхности мембран, которые сморщиваются, а сама клетка увеличивается в размере. Межклеточные контакты постепенно восстанавливаются.

Считается, что развитые пиноподии соответствуют 5-6 дню развития эмбриона и ЛГ +6/7 эндометрия. Иначе говоря, развитые пиноподии должны наблюдаться на 20-22 дни идеального менструального цикла.

У женщин с неоднократными неудачами ЭКО или ИКСИ изменение времени переноса эмбриона в соответствии с полученными данными приведет к увеличению количества успешных беременностей (Pantos et al., 2004).

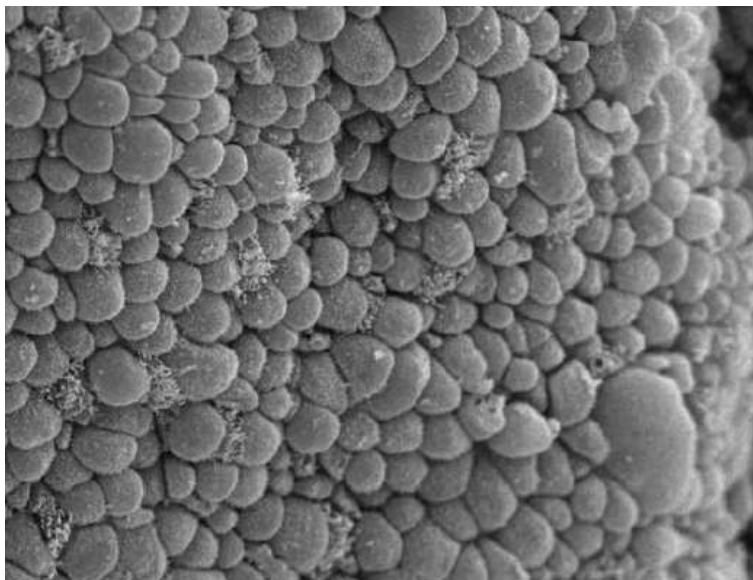


Рис. 4. Зрелые (развитые) пиноподии (электронная микроскопия)

У женщин с неудачными попытками ЭКО в анамнезе установлено нарушение развития (созревания) пиноподий в период «окна имплантации». При отрицательном результате ЭКО более чем в 6 раз чаще отмечено отсутствие характерных для «окна имплантации» морфологических изменений эндометрия и снижение более чем в 3,5 раза количества клеток поверхностного эпителия с наличием пиноподий в эндометрии [62].

Эндометрий пациенток с удачной попыткой ЭКО и ПЭ характеризуется более высоким содержанием клеток, содержащих зрелые пиноподии, а также более высокой экспрессией факторов роста LIF и VEGF-A в строме и эпителиальном слое [99].

1.4. Допплерометрия для оценки вероятности наступления беременности

Известно, что на протяжении менструального цикла сосудистая сеть эндометрия подвергается изменениям. Так, в первую фазу наблюдается интенсивный рост сосудов эндометрия, идет подготовка к имплантации эмбриона. При ненаступлении имплантации через 8-9 дней после овуляции происходит регресс сосудистой сети. Учеными выдвинута гипотеза, в соответствии с которой снижение маточной перфузии играет важную роль в развитии женского бесплодия

[30, 37]. Это дает основание предположить, что при оценке показателей кровотока маточных артерий в циклах ВРТ могут быть получены дополнительные данные, способствующие достижению оптимальных результатов [63].

Некоторые исследователи предлагают использовать доплерометрию кровотока маточных артерий для косвенной оценки способности эндометрия к имплантации эмбриона.

Например, P. Serafini и соавторы пришли к выводу о том, что диастолический кровоток и многослойная структура эндометрия – наиболее ценные прогностические критерии для оценки вероятности наступления беременности при использовании вспомогательных репродуктивных технологий. Применяя регрессивный анализ, они получили уравнение, позволяющее вычислить ультразвуковой имплантационный индекс матки. По мнению этих исследователей, индекс резистентности (ИР) менее значим для прогнозирования наступления и развития беременности, чем характеристики диастолического маточного кровотока [190, 191].

Наиболее ценным прогностическим критерием для оценки вероятности наступления беременности в циклах ЭКО P. Levi-Setti и соавторы называют величину индекса пульсации (ИП), измеренную перед введением разрешающей дозы чМГ [186]. Повышение индекса пульсации обычно обусловлено увеличением сосудистого сопротивления кровотока и, по данным ряда авторов, достоверно снижает вероятность наступления беременности в программах ЭКО [37, 55, 63]. Оптимальными считаются значения ИП меньше или равные 3,0: при таких значениях чаще наступает беременность, существенно повышается частота имплантации.

Таким образом, доплерометрия кровотока сосудов матки позволяет получить не только характеристику кровотока, на основе которой можно сделать выводы о функциональных особенностях эндометрия, но и критерии готовности эндометрия к имплантации эмбриона. При выявлении недостаточности кровоснабжения эндометрия возможно принятие мер для его улучшения и успешного завершения циклов ЭКО.

1.5. Морфологические и эхографические критерии состояния слизистой тела матки

Поскольку составные компоненты эндометрия под воздействием эндогенных стероидных гормонов и местных аутокринных и паракринных механизмов у женщин с регулярным менструальным циклом ежедневно подвергаются изменениям, определенные критерии позволяют получить представление о морфологических изменениях, происходящих в слизистой тела матки, в отдельные фазы и дни менструального цикла.

Морфологические критерии слизистой тела матки стадии пролиферации и стадии секреции, в частности, позволяющие определить день лютеиновой фазы цикла, были предложены R.W. Noyers et al [74]. Классификация обычно используется при исследовании состояния эндометрия у женщин, страдающих бесплодием.

Исследователь Н.И. Кондриков считает более целесообразным использовать в практической работе приведенную ниже классификацию, которая также соответствует современным представлениям об изменениях эндометрия на протяжении менструального цикла [74].

Классификация стадий изменения эндометрия на протяжении менструального цикла

1-я половина менструального цикла (фолликулярная фаза, 1-14-й дни)

- Менструальная слизистая тела матки (1-2-й дни)
- Регенерирующая слизистая тела матки (3-4-й дни)
- Эндометрий ранней стадии пролиферации (5-7-й дни)
- Эндометрий средней стадии пролиферации (8-10-й дни)
- Эндометрий поздней стадии пролиферации (11-14-й дни)

2-я половина менструального цикла (лютеиновая фаза, 15-28-й дни)

- Эндометрий ранней стадии секреции (16-18-й дни)
- Эндометрий средней стадии секреции (19-22-й дни)
- Эндометрий поздней стадии секреции (23-26-й дни)
- Предменструальная слизистая тела матки (27-28-й дни)

Фаза менструального цикла определяется на основании морфологических особенностей железистого, стромального и сосудистого компонентов эндометрия.

Состояние составных компонентов эндометрия при определении функционального состояния слизистой тела матки

Железистый компонент:

- Характер желез (прямые, извитые), их просвет (узкий, широкий).
- Состояние эпителия: одно-, многорядный.

На 15-й день менструального цикла (первый день лютеиновой фазы) морфологическая картина имеет сходство со слизистой тела матки поздней стадии пролиферации, поскольку первые морфологические признаки овуляции появляются через 36-48 ч после ее совершения.

- Наличие или отсутствие митозов.
- Характеристика ядер: вытянутой формы вдоль длинника клетки; расположенные в базальной части клетки; везикулярной формы.
- Наличие или отсутствие субнуклеарных вакуолей и/или вакуолей в апикальной части клетки.

- Состояние апикальной поверхности клеток.

Стромальный компонент:

- Отек.
- Наличие или отсутствие митозов.
- Инфильтрация лимфоцитами.

- Наличие или отсутствие прецедуальных клеток.
- Инфильтрация эндометриальными гранулоцитами.
- Признаки дезинтеграции стромы.
- Инфильтрация лейкоцитами.

Сосудистый компонент:

- Структурные особенности сосудов.
- Выраженность васкуляризации.
- Явления стаза.

При определении изменений эндометрия на протяжении менструального цикла необходимо учитывать длительность последнего.

Общепринятыми критериями морфологической диагностики хронического эндометрита в последние годы являются [83]:

– воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов, расположенные чаще вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно. Очаговые инфильтраты имеют вид “лимфоидных фолликулов” и располагаются не только в базальном, но и во всех отделах функционального слоя, в состав их входят также лейкоциты и гистиоциты;

– наличие плазматических клеток;

– очаговый фиброз стромы, возникающий при длительном течении хронического воспаления, иногда захватывающий обширные участки;

– склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия, появляющиеся при наиболее длительном и упорном течении заболевания и выраженной клинической симптоматике. Различия в трактовке гистологических особенностей хронического эндометрита обусловлены наличием вариантов, которые определяются особенностями общей и тканевой реактивности, этиологическим фактором, продолжительностью заболевания, наличием обострений и степенью их выраженности.

Эхографические критерии хронического эндометрита

С 1993 года используются эхографические критерии хронического эндометрита, впервые разработанные В.Н. Демидовым и соавторами [52]. К ним относятся:

- утолщение эндометрия;
- повышение эхогенности эндометрия в пролиферативную фазу;
- неравномерное расширение полости матки в пролиферативную фазу за счет нарушения проницаемости сосудов;
- атрофия эндометрия при длительно протекающем процессе, а также при ХЭ туберкулезной этиологии;
- неровный контур эндометрия;
- неоднородная эхоструктура эндометрия;
- неровность линии смыкания эндометрия передней и задней стенок матки;
- наличие инородного тела в полости матки (внутриматочный контрацептив, фрагменты скелета плода после неполного аборта) как провокатора воспаления;
- газообразные пузырьки в полости матки;
- гиперэхогенные включения в проекции базального слоя, которые могут быть единичными или множественными;
- синехии в полости матки, определяемые в виде изо- или гиперэхогенного столбика в полости матки (картина иногда напоминает двурогую матку);
- диффузно-очаговые и кистозные изменения в субэндометриальной зоне миометрия;
- расширение вен миометрия >3 мм и параметрия >5 мм.

Косвенным признаком, указывающим на наличие воспалительного процесса в яичниках и матке, является нарушение гемодинамики в яичниковых и маточных артериях. Об этом свидетельствует увеличение систоло-диастолического коэффициента в указанных сосудах при доплерометрическом картировании.

1.6. Успехи и неудачи имплантации

1.6.1. Толщина рецептивного эндометрия как фактор, определяющий наступление беременности

Одним из наиболее важных факторов, влияющих на частоту наступления беременности в программах ЭКО, является толщина эндометрия. Недостаточную толщину эндометрия, которая определяется по данным ультразвукового исследования, исследователи считают причиной «сниженной частоты наступления беременности». Однако однозначного мнения по поводу толщины эндометрия перед проведением имплантации эмбриона не существует.

Еще в 1990 году Y. Gonen и R.F. Casper предложили считать минимальной толщиной рецептивного эндометрия 7 мм. Предполагалось, что при меньшей толщине эндометрия утончается функциональный слой, и бластоциста в процессе имплантации, близко соприкасаясь со спиральными артериями функционального слоя, находится в области высокой концентрации кислорода, что неблагоприятно влияет на процесс имплантации [166, 167]. Сегодня разные авторы называют в своих исследованиях разную толщину эндометрия, которая считается недостаточной для успешной имплантации. Так, американские исследователи E. Dix, J.H. Check считают тонким эндометрий менее 6 мм (при такой толщине беременность в программах ЭКО наступает лишь у 8,5% пациентов), а толщина эндометрия 9 мм и более, по их наблюдениям, обеспечивает высокую частоту наступления беременности (39%).

«Вопрос о наличии взаимосвязи толщины эндометрия и вероятности последующей имплантации при использовании методов ВРТ остается в определенной мере открытым, – указывают Э.В. Вартанян, И.В. Айзикович, А.Р. Антонов [32]. – Значения толщины эндометрия менее 7 мм большинством исследователей оцениваются как субоптимальные в отношении дальнейшего развития беременности, а толщина эндометрия менее 6 мм в большинстве случаев не сочетается с условиями, необходимыми для успешной имплантации эмбриона.

При этом толщина эндометрия более 9-10 мм, особенно при сочетании с его многослойной эхо-структурой, отражает оптимальную функциональную готовность эндометрия к имплантации. Однако в других аналогичных исследованиях подобной зависимости не выявлено».

«Считается, что эхографическая структура эндометрия в виде «тройной линии» и его толщина более 8 мм являются позитивными ультразвуковыми параметрами, отражающими нормальную трансформацию эндометрия, и при наличии такой характеристики чаще наступают беременности в циклах ЭКО», – отмечают Л.Н. Кузьмичев, В.Ю. Смольникова и др. [85].

По мнению Ю.С. Балханова, беременность можно планировать при толщине эндометрия 10 ± 2 мм и уровне прогестерона в сыворотке крови не менее 31,2 нм/мл на 19-22 дни менструального цикла, а также уровне гликоделина в менструальной крови не ниже 16000 нг/мл [18].

В клинике ВРТ в качестве неинвазивного диагностического метода определения толщины и структуры эндометрия широко используется ультразвуковой мониторинг. «Толщина эндометрия при УЗИ определяется как минимальное расстояние между передней и задней стенкой миометрия, измеренное в плоскости, проходящей через центральную продольную ось тела матки. УЗ-толщина эндометрия составляет от 1 до 4 мм в фазе ранней пролиферации, от 4 до 8 мм – в середине фазы пролиферации, от 8 до 14 мм – в конце фолликулярной фазы, и от 7 до 14 мм – в секреторную фазу МЦ», – указывают А.И. Афян и Н.В. Долгушина [17].

В диссертационном исследовании Е.Ю. Волковой [38] «тонкий» эндометрий характеризуется неоднородной эхо-структурой (50,8%), ее несоответствием фазе менструального цикла (46,7%), наличием гиперэхогенных включений (9,2%), нарушением маточной гемодинамики на всех уровнях. «Наиболее показательными параметрами являются увеличение RI в базальных и спиральных артериях на 32,4-59,1% и снижение конечной диастолической скорости кровотока в маточных артериях на 44,4%». Иммуноморфологическая картина «тонкого» эндометрия, по Е.Ю. Волковой, в 89,2% случаев характеризуется оста-

точными проявлениями хронического эндометрита: очаговым склерозом стромы (42,9%), снижением плотности сосудов, уменьшением экспрессии LIF и количества пиноподий.

А.И. Афан и Н.В. Долгушина [17] акцентируют внимание на том, что, поскольку порог нормальной толщины эндометрия не определен, а связь толщины эндометрия с его рецептивностью полностью не доказана, пациентки с тонким эндометрием представляют для врача-репродуктолога сложную задачу. Перед ним встает вопрос: следует ли проводить подготовку эндометрия перед циклом ЭКО в случае его недостаточной толщины? В большинстве клиник в случае выявления у пациентки тонкого эндометрия, особенно при наличии неудачных попыток ЭКО в анамнезе или привычного невынашивания беременности, врачи предпочитают провести дополнительную подготовку эндометрия. Поэтому активно проводятся исследования, связанные с изучением эффективности разных методов терапии нарушения роста и рецептивности эндометрия.

Лечение, направленное на увеличение толщины эндометрия в программах ЭКО, предполагает применение больших доз эстрогенов и прогестерона, антиагрегантов (аспирин, трентал), хирургические вмешательства, физиотерапевтические процедуры. Так, Е.Ю. Волковой [38] на основании результатов проведенного исследования разработан алгоритм прегравидарной подготовки женщин с «тонким» эндометрием, ведущим компонентом в котором является электроимпульсная терапия. Проведение электроимпульсной терапии, по оценкам исследователя, позволяет увеличить толщину эндометрия с $0,61 \pm 0,13$ см до $0,92 \pm 0,12$ см у 87,2% женщин, нормализовать маточную гемодинамику у 84,6% пациенток, добиться регресса остаточных проявлений хронического эндометрита, по данным гистологического исследования, в 78,9% случаев, увеличить в 2 раза экспрессию LIF и количество пиноподий в эндометрии. Частота наступления беременности в программе ЭКО у женщин с «тонким» эндометрием после проведения прегравидарной подготовки с использованием электроимпульсной терапии составляет 32,1%, после назначения метаболической терапии – 9,5%.

Не всегда использование традиционных, указанных выше методов приводит к положительным результатам, в связи с чем ученые ищут альтернативные подходы к решению проблемы «тонкого» эндометрия.

Совсем недавно в ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» разработан новый, простой и безопасный способ лечения женщин с «тонким» эндометрием путем обработки эндометрия смесью газов (CO_2 и N_2), под воздействием которой значительно улучшается кровообращение в слизистой и происходит постепенное увеличение толщины базального и функционального слоев эндометрия [166, 167]. В исследование, проведенное учеными, были включены пациентки с бесплодием, имевшие не менее двух неудачных циклов ЭКО в анамнезе и толщину эндометрия менее 7 мм в период предполагаемого имплантационного окна. Трехкратное применение в течение одного менструального цикла процедуры орошения эндометрия газовой смесью у женщин с «тонким» эндометрием показало его существенный рост у большинства пациенток.

1.6.2. Причины неудач в программах ЭКО

Достоверно значимыми характеристиками, прогнозирующими отрицательный результат ЭКО и ЭКО/ИКСИ, исследователи называют следующие: возраст пациентки старше 35 лет, вторичное бесплодие, отсутствие родов в анамнезе, передне-задний размер матки менее 37 мм, возраст супруга старше 35 лет и концентрация сперматозоидов в эякуляте менее $78 \cdot 10^6/\text{мл}$, бесплодие в семейном анамнезе женщин, перенесенные пациенткой заболевания мочевыделительной системы и сифилис, а также более 2 неудачных попыток ЭКО и ЭКО/ИКСИ; концентрация АМГ ниже 1,8 нг/мл, базальный уровень E_2 ниже 140 пмоль/л, использование ЧМГ для стимуляции яичников в дозах выше 1950 МЕ, селективный перенос одного эмбриона, оплодотворение методом ИКСИ [12].

При ультразвуковом исследовании помимо толщины возможно оценить и структуру эндометрия, состояние субэндометриального кровотока. Важно отметить, что частота наступления беременности уменьшается у пациенток с низким маточным кровотоком, что свидетельствует о тесной взаимосвязи между кровоснабжением матки и рецептивностью эндометрия [17].

В диссертации М.А. Богдановой [23] показано, что группу риска в плане неудачи ЭКО составляют пациентки, страдающие бесплодием, у которых анамнез отягощен различными хирургическими манипуляциями с маткой (диагностические выскабливания, аборты, миомэктомии, оперативное родовспоможение, кесарево сечение, гистероскопические исследования с последующим диагностическим выскабливанием и проч.). У таких женщин высока вероятность бессимптомного воспалительного процесса матки – хронического эндометрита (ХЭ).

Как уже отмечалось, хронический эндометрит является наиболее частой патологией эндометрия у пациенток с неудачами ЭКО. По данным разных авторов, его распространенность составляет 30,3 – 72,4%. Однако сведения о влиянии ХЭ на результативность экстракорпорального оплодотворения противоречивы. Одни исследователи сообщают о снижении частоты наступления беременности после ЭКО при хроническом эндометрите [126, 127], другие считают этот фактор не влияющим на репродуктивную систему и успех программ ВРТ. Так, например, в диссертационном исследовании Т.И. Горбачевой [49] доказано, что у пациенток с хроническим эндометритом наличие экстрагенитальных очагов хронической инфекции и первичного бесплодия снижает частоту наступления беременности при ЭКО. Негативным предиктором наступления беременности после ЭКО, по мнению автора, является также группа крови АВ (IV). А А.С. Онищенко, В.А. Бурлев с соавт. [112], говоря об успехах и неудачах программ ЭКО у пациенток с бесплодием трубного происхождения, вслед за другими авторами отмечают: проведение анализа результатов программы ЭКО в зависимости от наличия эндометриоза показало, что только тяжелое течение эндометриоза оказывает влияние на эффективность программы ЭКО.

Неудача ЭКО после проведенного лечения непроходимости маточных труб зачастую связана с развитием гидросальпинксов. Жидкость, накапливающаяся в полостях маточных труб при гидросальпинксах, препятствует нормальному развитию эмбриона. Токсическое воздействие гидросальпинксов может привести к прерыванию беременности. На ранних стадиях гидросальпинксы могут никак себя не проявлять и не выявляться в процессе УЗИ. Наблюдения показывают, что наиболее эффективная терапия гидросальпинксов в рамках ЭКО – это их удаление вместе с трубами.

Генетические факторы тоже рассматриваются как фактор неудач ЭКО, однако мнения по этому поводу неоднозначны. Имеются исследования, свидетельствующие, что у супругов, страдающих бесплодием, нередко отмечается инверсия 9-й хромосомы. Именно это зачастую является единственным выявленным отклонением от нормы. Вместе с тем отмечаются случаи, когда у супругов с инверсией 9-й хромосомы после ЭКО диагностируется беременность, которая заканчивается нормальными родами (Nardo L.G., 2002).

Согласно зарубежным исследованиям существует пять категорий патологий иммунной системы, которые препятствуют экстракорпоральному оплодотворению (Fowler, D.J., 2000; Jnoe, T., 1996):

1. Совместимость мужа и жены по HLA-антигенам – провоцирует иммунную атаку организма женщины по отношению к плаценте.

2. Антифосфолипидный синдром – вызывает тромботические осложнения, локализованные около маточно-плацентарного бассейна.

3. Антигистоновые, антинуклеарные антитела – ими обусловлен каждый пятый выкидыш, возникающий по причине иммунного генеза. Причём наличие чётких признаков аутоиммунных патологий необязательно. По данным авторов, именно эти антитела являются причиной 50% неудач ЭКО с невыясненными причинами.

4. Антиспермальные антитела – встречаются у 10% пациенток, страдающих бесплодием.

5. Высокая концентрация клеток CD56 и CD19+ – наиболее тяжелые иммунные дефекты, встречающиеся почти у половины пациенток, имеющих несостоятельные попытки ЭКО в анамнезе.

Концентрация клеток CD56 выше 12% (при 18% происходит неизбежная смерть плода) вызывает повышение содержания провоспалительных цитокинов (включая TNF α) в крови. Это влечет за собой сбои в момент имплантации клетки трофобласта, что приводит к ее повреждению и, как следствие, к недостаточности плаценты и гибели эмбриона.

Уровень клеток CD19+ выше 10% провоцирует возникновение синдрома «резистентных яичников», недостаточности лютеиновой фазы, а также отсутствие нормальной реакции на стимуляцию овуляции, недостаточность реакций миометрия, эндометрия, а затем децидуальной ткани в период подготовки к имплантации эмбриона. Могут появиться некротические, воспалительные очаги, образуется фибриноид, отмечается избыточное отложение фибрина.

Причиной неудачного экстракорпорального оплодотворения может стать и врачебная ошибка в выборе протокола стимуляции яичников. Бывают случаи, когда пациентке не подходит короткий или, наоборот, длинный протокол, но врач все равно продолжает использовать именно его. При этом есть достоверная информация о том, что смена протокола или медикаментов на конкретном этапе протокола приводила к положительному результату ЭКО [146].

К врачебным ошибкам, ставшим причиной неудачи ЭКО, относятся травматическая пересадка эмбриона, несвоевременная подсадка, чрезмерно поспешный ввод эмбрионов, неэффективное поддерживающее лечение (Andersen A.N., 2005).

Избыточный вес практически всегда является проблемой вынашивания беременности женщинами, прибегающими к таким методам лечения бесплодия, как ИКСИ или ЭКО. Ожирение является серьезным фактором риска, особенно на ранних сроках беременности. Одной из причин

невынашивания у пациенток с избыточной массой тела считается патология развития фолликулов яичника [10].

Как правило, причины неудач устанавливаются после первых четырёх попыток ЭКО. Начиная с пятой попытки, шансы начинают снижаться. После 6 неудачных попыток приходят к выводу, что ЭКО для данной пациентки неэффективно и следует использовать другие вспомогательные репродуктивные технологии. Однако в литературе описаны случаи, когда беременность диагностировалась после девятого и даже десятого цикла ЭКО (Kitaya K., 2011).

Анализ причин неудач ЭКО, описанных в литературе, говорит о том, что внутриматочные патологии (не выявленные до начала программы ЭКО либо развившиеся во время ее реализации) являются наиболее значимым фактором риска неудачи экстракорпорального оплодотворения. У пациенток с неудачей ЭКО патология эндометрия встречается в 77,5% случаев [75], у пациенток, планирующих ЭКО, – в 22% случаев (Namou et al., 1989). Следовательно, ее эффективное диагностирование – один из главных путей повышения эффективности ЭКО.

Одной из возможных причин неудач ЭКО может быть изменение рецептивности эндометрия в стимулированных циклах. Результатом овариальной стимуляции может стать повышение уровня сывороточного прогестерона (Р) в день назначения препаратов хорионического гонадотропина человека (ХГч) для финального созревания ооцитов. Оценка эндометрия в день аспирации ооцитов показала, что у пациенток с повышенным уровнем сывороточного прогестерона в день введения триггера овуляции отмечается опережение развития эндометрия в среднем на 4 дня. Продолжительное повышение концентрации Р приводит к преждевременному созреванию эндометрия и раннему закрытию окна имплантации, снижению частоты наступления беременности. Поскольку эффективность ЭКО во многом зависит от функциональной зрелости и готовности эндометрия к имплантации, а также от синхронизации с развитием эмбриона, предполагается, что беременность не наступает при опережении развития эн-

дометрия более чем на 3 дня. Таким образом, стимуляция функции яичников и, в частности, феномен преждевременной лютеинизации (ПЛ) оказывает негативное воздействие на рецептивность эндометрия в циклах ЭКО [103].

С конца 90-х годов прошлого века в программах ВРТ широко используются протоколы стимуляции функции яичников с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Они просты и удобны в применении как для пациента, так и для врача. Однако в программах ЭКО с антагонистами ГнРГ снижается частота наступления беременности, что обусловлено отсутствием оптимальных условий для начала стимуляции функции яичников. Доказано, что высокие концентрации эстрадиола, прогестерона и лютеинизирующего гормона в период начала стимуляции функции яичников в программе ЭКО по протоколу с антагонистами ГнРГ неблагоприятно сказываются на качестве получаемых ооцитов и соответственно на частоте имплантации и наступления беременности. В связи с этим многим женщинам перед вступлением в протокол с антагонистами ГнРГ назначаются комбинированные оральные контрацептивы (КОК) для синхронизации созревания фолликулярного пула в цикле стимуляции суперовуляции и предотвращения всплеска лютеинизирующего гормона. Но, по данным ряда авторов, на фоне приема КОК снижается концентрация сывороточного эстрадиола, что приводит к более длительной стимуляции функции яичников. Кроме того, в результате приема КОК перед ЭКО по протоколу с антагонистами ГнРГ снижается частота наступления беременности из-за возможного неблагоприятного влияния гестагенного компонента на рецептивность эндометрия, а также длительного подавления уровня лютеинизирующего гормона, который необходим для правильного течения процесса фолликулогенеза. Ученые доказали, что назначение КОК в режиме 21 дня обуславливает снижение имплантационной способности эндометрия и увеличение потерь беременностей [98].

Альтернативным подходом является кратковременное назначение антагонистов ГнРГ в раннюю фолликулиновую фазу, до начала гонадотропной стимуляции функции яичников. Это может улучшить условия для проведения стимуляции и получения ооцитов с большим потенциалом развития.

В центре внимания многих исследователей сегодня находится ангиогенез – процесс развития новых сосудов из уже существующих, который лежит в основе всех процессов репродуктивного цикла. Существует широкий спектр ростовых факторов, способствующих ангиогенезу или тормозящих его. Ростовые факторы участвуют в подготовке материнского организма к имплантации. Наиболее важные регуляторные соединения входят в семейства эндотелиальных ростовых факторов (ЭФР), факторов роста фибробластов (ФРФ) и трансформирующих факторов. Среди них особо выделяется сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), являющийся необходимым компонентом эмбрионального развития и формирования плаценты. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что при неудачной имплантации плодного яйца уровень СЭФР в сыворотке крови повышен по сравнению с физиологической величиной. Высокое значение этого фактора может способствовать неудачной имплантации плодного яйца и являться ранним маркером неудач ЭКО [40].

Ряд других исследователей считает наиболее информативным критерием оценки рецептивности эндометрия в цикле ЭКО, помимо сосудистого эндотелиального фактора роста, показатели содержания гранулоцитарно-макрофагального фактора роста. В ходе исследований отмечается значительное увеличение содержания гранулоцитарно-макрофагального и сосудистого эндотелиального факторов роста в цервикальной слизи, полученной в день трансвагинальной пункции фолликулов и в день переноса эмбрионов в полость матки у женщин с наступившей беременностью по сравнению с пациентками, у которых беременность не наступила. Уровни этих факторов роста позволяют прогнозировать наступление беременности с вероятностью 69% [106, 107]. По данным тех же ученых, в «период предполагаемого окна имплантации экспрессия ЛИФ в железистом и поверхностном эпителии эндометрия и ВЕГФ-А в строме эндометрия у больных с последующей беременностью в результате ЭКО значительно превышает эти показатели в эндометрии женщин с отсутствием имплантации. Определение оптической плотности экспрессии ЛИФ в железистом и поверхностном слоях и ВЕГФ-А в строме эндометрия дает возможность прогнозировать наступление беременности в циклах ЭКО с вероятностью 72,92%.

Таким образом, факторы роста также имеют существенное клинико-диагностическое значение при неудачных попытках ЭКО, а данные иммуногистохимического анализа наряду с данными соно-морфологического исследования играют важную роль в прогнозировании исходов программ ЭКО для каждой конкретной пациентки.

1.6.3. Факторы, способствующие имплантации, в программах ЭКО

Нами уже подчеркивалось, что успешная имплантация во многом зависит как от качества эмбриона, так и от морфофункционального состояния эндометрия. «Имеющиеся в настоящее время данные убеждают в том, что одним из возможных механизмов улучшения его рецепторной активности является проведение биопсии эндометрия в лютеиновой фазе спонтанного менструального цикла, предшествующего началу лечения», – отмечают М.А. Охрименко и В.Ю. Смольникова [114]. Указывая в своей работе, что взаимосвязь между механической травмой эндометрия и успешностью имплантации впервые была продемонстрирована в исследованиях на животных более ста лет назад, авторы обращают внимание на интересный факт: рубец на матке после предшествовавшего кесарева сечения или других оперативных вмешательств нередко становится местом прикрепления эмбриона.

Биопсия эндометрия в настоящее время является наиболее распространенным методом, позволяющим получить материал для исследования на иммуногистохимические маркеры. Вместе с тем аспирационная биопсия эндометрия, производимая в цикле, предшествующем ЭКО, или в начале стимуляции позволяет значительно повысить частоту имплантации, беременностей и родов, особенно при повторных неудачах имплантации в анамнезе. М.А. Охрименко и В.Ю. Смольникова [114] предполагают, что «локальное повреждение эндометрия, провоцируя воспалительный ответ, активирует восприимчивость эндометрия к бластоцисте в период окна имплантации... Проведение аспирационной биопсии эндометрия модулирует повышение экспрессии про-

воспалительных цитокинов в эндометрии, обеспечивая его рецептивность в отношении бластоцисты».

Выполнение биопсии эндометрия в цикле, предшествующем переносу эмбриона, благотворно влияет на результат лечения в программе ЭКО за счет стимулирующего действия местного повреждения на выработку цитокинов [107].

Результаты пятилетнего исследования Mercader et al. подтвердили, что ко-культивирование эмбрионов с эндометриальными эпителиальными клетками повышает шанс формирования бластоцисты и уровень имплантации от 50,8 до 58,2%. При этом среднее количество эмбрионов, подсаживаемых каждой пациентке, сокращается, а риск врожденных дефектов аналогичен результатам ранних программ ЭКО [73].

Тем не менее в доказательной медицине нет единого мнения по поводу необходимости, оптимального времени и техники проведения пайпель-биопсии пациенткам с повторными неудачами имплантации. Однако, поскольку в последние десятилетия получены достоверные данные об эффективности и безопасности обсуждаемого метода, он должен более широко использоваться в центрах вспомогательных репродуктивных технологий.

А.А. Амирова, Т.А. Назаренко, Т.В. Колесниченко, Н.Г. Мишиева [12] ассоциируют успех лечения методом ЭКО с пункцией в среднем 11 фолликулов, при преовуляторной толщине эндометрия 10 мм, переносом в полость матки 3 эмбрионов на стадии 8 бластомеров (66,7% беременностей) или 2 бластоцист (38,0% беременностей) при однократном переносе, переносом одного эмбриона на стадии 8 бластомеров и одной бластоцисты при двойном переносе (69,8% беременностей). Авторы делают вывод о том, что оптимальными вариантами для наступления беременности явились: при однократном переносе – перенос 3 эмбрионов на стадии 8 бластомеров или 2 бластоцист; при двойном переносе – перенос 1 эмбриона на стадии 8 бластомеров и 1 бластоцисты, при этом использование «двойного» переноса не повышает эффективность лечения.

Таким образом, приведенный выше обзор исследований, касающихся оценки состояния эндометрия перед проведением программы ЭКО, выявления факторов, способствующих успешной имплантации эмбриона и, напротив, негативно влияющих на этот процесс, назначения соответствующей предгравидарной подготовки, свидетельствует о неоднозначности проблемы и предполагает проведение дальнейших исследований в этой сфере. Отсутствие в литературе четко сформулированных соно-морфологических критериев готовности эндометрия к имплантации побуждает к разработке и использованию данных критериев в гинекологической практике. Это позволит снизить риск неудачи при экстракорпоральном оплодотворении, повысить эффективность ЭКО и оптимизировать методику подготовки пациенток к данной процедуре. Решению этой проблемы и посвящено наше диссертационное исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Сравнимые группы

В процессе исследований, проводившихся в период с 2013 по 2016 год на базе Центра планирования семьи и репродукции г.о. Самара, нами осуществлен ретроспективный анализ историй болезни пациенток, обращавшихся в Центр в 2009 – 2014 годах по поводу бесплодия, которым было рекомендовано экстракорпоральное оплодотворение. Как показал анализ, 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.

Следует отметить, что 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%.

Всего в период с 2009 по 2014 год процедуру экстракорпорального оплодотворения прошли 2223 женщины, из них с первой попытки забеременели 1453 пациентки (65,4%), со второй попытки – 523 пациентки (23,5%), с третьей – 164 (7,4%). Четыре и более попыток, последняя из которых завершилась беременностью, предприняли 83 женщины (3,7%).

Для проведения исследования мы выделили 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, послу-

жили данные ряда авторов, указывающие на широкую распространенность внутриматочной патологии у таких пациенток [109, 123, 126].

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. Из них более чем треть пациенток предпринимала попытку забеременеть во второй раз и более. Доля пациенток с повторными попытками составила 34,6%.

Полученная в ходе предварительного исследования информация заносилась в Индивидуальную карту пациенток, при необходимости она дополнялась в ходе неформального интервьюирования, а также анкетирования.

Проведенное нами анкетирование позволило получить клинико-социальные характеристики женщин в группах – сведения об их возрасте, образовании, социальном и семейном статусе, особенностях менструальной функции, перенесенных гинекологических и соматических заболеваниях и т.д.

2.2. Морфологическое исследование слизистой оболочки матки

Всем обследуемым пациенткам основной группы и 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 проводился на световом микроскопе DigiMicro Mini+WiFi при увеличении от x50 до x1000.

В нашей работе мы руководствовались общепринятыми критериями морфологической диагностики хронического эндометрита, а также следующим положением: недостаточное количество материала не позволит поставить правильный диагноз, поэтому соскоб эндометрия нельзя разделять на части, он должен целиком направляться на исследование.

Своевременно и квалифицированно выполненное морфологическое исследование слизистой оболочки матки может иметь определяющее значение для установления механизма нарушения рецептивности эндометрия и восстановления репродуктивной функции. Оно по-прежнему остается «золотым стандартом» в гинекологии.

2.3. Комплексное ультразвуковое исследование как метод определения патологии эндометрия

Однако для определения функционального состояния и патологических изменений эндометрия большую роль играет и ультразвуковое исследование.

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 проведением ЭКО супружеская пара. По показаниям назначаются гистеросальпингография, гистеросальпингоскопия (гистероскопия), лапароскопия органов малого таза, а также биопсия эндометрия.

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 эн-

дометрия. При диагностировании хронического эндометрита нами принимались за основу эхографические критерии, разработанные В.Н. Демидовым и соавторами.

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, как было сказано в предыдущей главе, одним из наиболее важных факторов, влияющих на частоту наступления беременности в программах ЭКО, является толщина эндометрия (недостаточную толщину эндометрия, которая определяется по данным ультразвукового исследования, исследователи считают причиной снижения частоты наступления беременности), 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.

2.4. Статистические методы

Для осуществления необходимой статистической обработки собранные первичные данные вносились в базу в виде таблиц-файлов, для обработки которых 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 также программы Excel, Open Access и Paradox.

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Глава 3

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ АНАМНЕЗА ЖЕНЩИН, ПРИБЕГАЮЩИХ К ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМУ ОПЛОДОТВОРЕНИЮ

3.1. Медико-социальная характеристика женщин, планирующих ЭКО

Бесплодие, обусловленное различными нарушениями, служит единственной причиной обращения женщин в клинику по поводу экстракорпорального оплодотворения. К ЭКО прибегают в случае, когда все остальные методы лечения бесплодия оказываются неэффективными.

Как уже отмечалось, в период с 2009 по 2014 год процедуру экстракорпорального оплодотворения в Центре планирования семьи и репродукции г.о. Самара прошли 2223 женщины, общее количество циклов экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов за 6 лет составило 4487. Причем ежегодно число пациенток, вступающих в программу экстракорпорального оплодотворения, возрастало (рис. 5). Так, в 2009 году было проведено 313 циклов ЭКО, в 2011 – 578, в 2012 – 1106, а в 2014 – 1141. Таким образом, за указанный период количество циклов экстракорпорального оплодотворения увеличилось в 3,6 раза, что свидетельствует о растущей популярности метода и неуклонном повышении его эффективности.

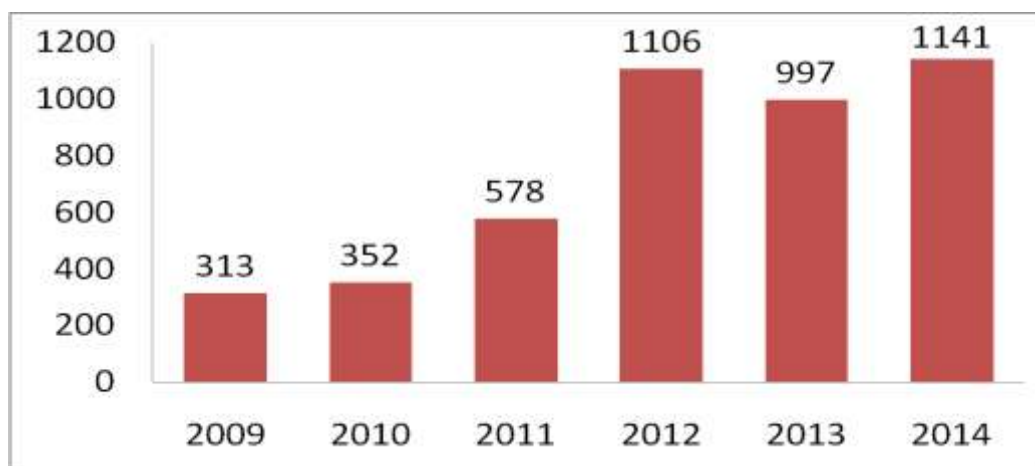


Рис. 5. Количество циклов ЭКО в 2009-2014 гг.

Известно, что на формирование стойкого бесплодия оказывают влияние гинекологические, эндокринные и прочие заболевания. Риск возникновения этих заболеваний, по мнению многих исследователей, в значительной степени зависит от возраста пациентки, уровня её образования, профессии, трудового стажа, социального статуса, семейного положения и ряда других факторов.

Средний возраст женщин, прибегавших к экстракорпоральному оплодотворению на протяжении шести лет, составил 32,6 года. При этом в 2009 году данный показатель был наименьшим и равнялся 31,7 лет, а затем ежегодно возрастал и достиг 33,4 года в 2014 году.

Для проведения исследования рандомизированным методом нами были выделены три группы, в две из которых вошли женщины, реализовавшие программу ЭКО в Центре планирования семьи и репродукции г.о. Самара. В первую основную группу были включены 87 пациенток, впервые планирующих ЭКО, во вторую основную группу – 83 пациентки, уже имевшие неудачные попытки ЭКО в анамнезе. 80 пациенток с нормальной фертильностью составили группу сравнения. 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 (табл. 1).

Таблица 1

Возраст пациенток сравниваемых групп
(% от количества женщин в группах)*

Возраст, полных лет	Распределение по возрасту, n ($p \pm m$)		
	($n_1 = 87$)	($n_2 = 83$)	группа сравнения ($n_3 = 80$)
26-30	24 ($27,6 \pm 4,79$)	13 ($15,7 \pm 3,99$)	18 ($22,5 \pm 4,67$)
31-35	53 ($60,9 \pm 5,23$)	55 ($66,3 \pm 5,19$)	50 ($62,5 \pm 5,41$)
36-40	10 ($11,5 \pm 3,42$)	15 ($18,1 \pm 4,23$)	12 ($15,0 \pm 3,99$)
Средний возраст, лет	$32,2 \pm 1,7$	$33,1 \pm 3,9$	$32,6 \pm 0,7$

Примечание: показатели групп не имеют достоверных отличий, $p > 0,05$.

Отметим, что среди пациенток, вступающих в программу экстракорпорального оплодотворения, не было женщин в возрасте 20-25 лет, что легко объясняется: при отсутствии желанной беременности в молодом возрасте пациентка либо надеется на спонтанное разрешение проблемы, либо прибегает к другим, не столь радикальным методам лечения бесплодия. Кроме того, диагностическим критерием бесплодия является двухлетний срок, в течение которого предпринимаются попытки забеременеть, заканчивающиеся неудачей. К 25 годам это условие выполняется далеко не всегда.

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.

Следует отметить, что возраст женщины имеет большое значение для наступления беременности: 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 женщин 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% (рис. 6). 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. При этом наилучшие показатели у данной категории женщин достигнуты в 2012 году.

У пациенток старше 35 лет максимальная результативность также отмечена в 2012 году, однако показатели 2009 и 2014 года отличаются незначительно – 35,1 и 36% ЧКБ.



Рис. 6. Результативность программ ЭКО в зависимости от возраста пациенток, ЧКБ, %

По данным многих исследований, практически любая профессиональная деятельность негативно отражается на репродуктивной функции женщины: на неё воздействуют негативные факторы рабочей среды [140]. В связи с этим мы провели распределение обследуемых в зависимости от общего стажа их работы (табл. 2).

Таблица 2

Стаж работы женщин сравниваемых групп
(% от количества женщин в группах)*

Трудовой стаж, лет	Распределение по стажу, n ($p \pm m$)		
	($n_1=87$)	($n_2=83$)	группа сравнения ($n_3=80$)
≤ 3	3 ($3,4 \pm 1,94$)	1 ($2,4 \pm 1,68$)	-
3-5	26 ($29,9 \pm 4,91$)	17 ($20,5 \pm 4,43$)	21 ($26,3 \pm 4,92$)
≥ 5	58 ($66,7 \pm 5,05$)	65 ($78,3 \pm 4,52$)	59 ($73,8 \pm 4,92$)

Примечание: * показатели групп не имеют достоверных отличий, $p > 0,05$.

По данным исследований, риск профессионально обусловленных гинекологических заболеваний увеличивается при стаже работы более 5 лет [130]. Следовательно, возрастает и риск возникновения бесплодия.

Общий трудовой стаж свыше 5 лет к моменту обследования имели 58 ($66,7 \pm 5,05\%$) пациенток первой основной группы, 65 ($78,3 \pm 4,52\%$) пациенток второй основной группы и 59 ($73,8 \pm 4,92\%$) женщин группы сравнения. Трудовой стаж от 3 до 5 лет имели 26 ($29,9 \pm 4,91\%$), 17 ($20,5 \pm 4,43\%$) и 21 ($26,3 \pm 4,92\%$) женщины соответственно. Менее трех лет (по официальной статистике) работали на производстве 3 ($3,4 \pm 1,94\%$) пациентки, впервые планирующие ЭКО, и 1 ($2,4 \pm 1,68\%$) пациентка, предпринимающая повторную попытку. При этом продолжительность трудовой деятельности пациенток, впервые готовящихся к ЭКО и уже имевших неудачные попытки ЭКО в анамнезе, не имела достоверных отличий от аналогичного показателя женщин с нормальной фертильностью.

Полученные нами данные о трудовом стаже бесплодных женщин, прибегающих к ЭКО, иллюстрируют положение о том, что риск профессионально обусловленных гинекологических заболеваний возрастает при стаже работы более 5 лет. Женщины более старшего возраста, имеющие большую продолжительность трудовой деятельности, чаще страдают длительным бесплодием. Особенно это касается работающих в производственных подразделениях и контактирующих с различными химическими веществами.

Проведенный анализ показал, что уровень образования в двух основных группах женщин, вступающих в программу ЭКО, достоверно выше, чем в группе сравнения. Здесь достоверно больше пациенток, получивших высшее образование (табл. 3).

Численность пациенток со средним профессиональным образованием в группах достоверно не отличалась, а численность женщин, имеющих среднее общее образование, в группе сравнения была в несколько раз больше.

Вышесказанное позволяет сделать вывод: среди пациенток, прибегающих к ЭКО, больше высокообразованных женщин, которые обладают достаточным объемом знаний о программе экстракорпорального оплодотворения и возможностях репродуктивной медицины. У них нет разного рода предрассудков и предубеждения относительно процедуры ЭКО. Кроме того, наличие

высшего образования предполагает более высокий уровень дохода женщины, позволяющий ей понести значительные расходы, связанные с подготовкой и проведением ЭКО.

Таблица 3

Уровень образования женщин сравниваемых групп
(% от количества женщин в группах)

Образование	Распределение по образованию в группах, n ($p \pm m$)		
	($n_1=87$)	($n_2=83$)	группа сравнения ($n_3=80$)
Высшее профессиональное	47 (54,0 $\pm$ 5,34)*	45 (54,2 $\pm$ 5,47)*	38 (47,5 $\pm$ 5,58)
Среднее профессиональное	38 (43,7 $\pm$ 5,32)	35 (42,2 $\pm$ 5,42)	31 (38,8 $\pm$ 5,45)
Среднее общее	2 (2,3 $\pm$ 1,61)**	3 (3,6 $\pm$ 2,04)**	11 (13,8 $\pm$ 3,86)

Примечание: * достоверное отличие от показателя группы сравнения, $p < 0,05$.

** достоверное отличие от показателя группы сравнения, $p < 0,01$.

Как отмечает исследователь М.А. Богданова, в группах пациенток, планирующих ЭКО, фактически отсутствуют пациентки «с доходом ниже среднего: только одна из 122 женщин заявила такой размер дохода (фактор случая). В группе сравнения доля пациенток с доходом ниже среднего составила 26,7%. Собственно, только в группе сравнения... наибольший удельный вес ...имели женщины именно со средним доходом» [23]. Мы разделяем мнение М.А. Богдановой, которая констатирует, что к процедуре ЭКО прибегают относительно состоятельные женщины – это связано «с затратностью данной процедуры для пациентки. Кроме того, от уровня доходов зачастую зависит само желание женщины иметь детей».

Таким образом, уровень образования и культуры косвенно влияет на принятие женщиной решения о проведении процедуры экстракорпорального оплодотворения. Можно предположить, что образовательный уровень в популяции пациенток, прибегающих к ЭКО, несколько выше среднестатистического уровня по региону.

Несомненно, на принятие решения о проведении ЭКО оказывает влияние и семейный статус женщины. Это один из определяющих факторов. Как показывают полученные нами данные, большинство пациенток, планирующих ЭКО, состоят в официальном или неофициальном (гражданском) браке (табл. 4). Среди обратившихся к репродуктологу по поводу ЭКО число женщин, находящихся в браке, в 22,8 раза превышает число незамужних. Лишь 4,2% женщин, не имеющих мужа, решаются пройти эту процедуру.

Таблица 4

Семейное положение обследуемых
(% от количества женщин в группах)

Семейный статус	Распределение по семейному положению, n (p±m)		
	(n ₁ =87)	(n ₂ =83)	группа сравнения (n ₃ =80)
Официальный брак	66 (75,9±4,59)*	68 (81,9±4,23)*	32 (40,0±5,48)
Неофициальный (гражданский) брак	17 (19,5±4,25)*	12 (14,5±3,86)*	27 (33,8±5,29)
Не замужем***	4 (4,6±2,25)**	3 (3,6±2,04)**	21 (26,3±4,92)

Примечание: * достоверное отличие от показателя группы сравнения, p<0,05.
 ** достоверное отличие от показателя группы сравнения, p<0,01.
 *** в данную категорию включались женщины, не проживающие совместно с мужчинами.

В группе фертильных женщин, обратившихся к врачу за помощью по поводу признаков внутриматочной патологии, значительно меньше тех, кто состоит в официальном браке, и больше незамужних женщин. Доля гражданских браков в этой группе в 1,6 раза больше, чем в первой основной группе, и в 2,25 раза больше, чем во второй основной группе.

Итак, к процедуре ЭКО чаще всего прибегают пациентки в возрасте 29-35 лет. Женщины до 25 лет включительно не обращались по поводу экстракорпорального оплодотворения в Центр планирования семьи и репродукции г.о. Самара. Пациентки старше 35 лет составляют незначительную долю тех,

кто предпринимает попытки забеременеть методом ЭКО. Это обусловлено снижением эффективности данной процедуры после 35-летнего возраста и отсутствием у многих женщин данного возраста устойчивой мотивации к рождению ребенка.

Продолжительность трудовой деятельности пациенток, планирующих ЭКО, не имела достоверных отличий от аналогичного показателя женщин с нормальной фертильностью. В то же время уровень образования в двух основных группах женщин, вступающих в программу ЭКО, достоверно выше, чем в группе сравнения.

На принятие женщиной решения о проведении процедуры экстракорпорального оплодотворения определяющее влияние оказывают ее семейное положение, уровень образования и культуры и уровень дохода.

3.2. Некоторые особенности анамнеза женщин, планирующих ЭКО

При подготовке к ЭКО важное значение приобретает сбор анамнестических данных пациентки. Это позволяет обратить особое внимание на хронические заболевания, вовремя выявить рецидивы, при необходимости провести лечение, нейтрализовать источники инфекции. Частые рецидивы делают необходимым исследование полости матки в процессе подготовки женщины к процедуре ЭКО. В первую очередь это касается сонографического исследования.

Учитывая вышесказанное, мы задались целью определить особенности менструальной и репродуктивной функции обследуемых женщин, а также получить данные о гинекологических и экстрагенитальных заболеваниях в их анамнезе.

Данные о возрасте менархе у женщин сравниваемых групп представлены в табл. 5.

Возраст менархе у пациенток сравниваемых групп

(% от количества женщин в группах)*

Возраст менархе, лет	Распределение по возрасту менархе в группах, n (p±m)		
	(n₁=87)	(n₂=83)	группа сравнения (n₃=80)
<12	15 (17,2±4,05)	12 (14,5±3,86)	13 (16,3±4,13)
12-16	64 (73,6±4,73)	62 (74,7±4,77)	62 (77,5±4,67)
>16	8 (9,2±3,10)	9 (10,8±3,41)	5 (6,3±2,72)
Средний возраст менархе, лет	13,8	13,9	13,8

Примечание: * показатели групп не имеют достоверных отличий, $p > 0,05$.

По возрасту менархе достоверных отличий между группами не выявлено.

Вместе с тем у пациенток, страдающих бесплодием, чаще наблюдались расстройства становления менструальной функции. На основании этого можно сделать вывод о том, что у пациенток обеих основных групп факторы риска бесплодия возникли уже в подростковом возрасте, в период становления менструальной функции.

Продолжительность менструального цикла у бесплодных пациенток из двух основных групп отличается от таковой у женщин с нормальной фертильностью. Идеальный цикл (28-30 дней) имели только 52 (59,8±5,26%) пациентки, впервые планирующие ЭКО, и 54 (65,1±5,23%) пациентки с неудачными попытками ЭКО в анамнезе, в то время как в группе сравнения женщин с идеальным циклом было 62 (77,5±4,67%), что достоверно больше (табл. 6).

**Продолжительность менструального цикла у пациенток
сравниваемых групп**

(% от количества женщин в группах)

Тип цикла	Распределение по типу цикла, n(p±m)		
	(n ₁ =87)	(n ₂ =83)	группа сравнения (n ₃ =80)
Антепонирующий (21-27 дней)	15 (17,2±4,05)*	17 (20,5±4,43)*	7 (8,8±3,17)
Идеальный (28-30 дней)	52 (59,8±5,26)*	54 (65,1±5,23)*	62 (77,5±4,67)
Постпонирующий (более 30 дней)	20 (23,0±4,51)*	12 (14,5±3,86)	11 (13,8±3,86)

Примечание: * достоверное отличие от показателя группы сравнения, p<0,05.

Среди бесплодных женщин оказалось достоверно больше пациенток с постпонирующим и антепонирующим циклом, чем в группе сравнения.

Нарушения менструальной функции отмечены у 50 (57,5±5,30%) пациенток первой основной и 56 (67,5±5,14%) пациенток второй основной группы. В группе сравнения женщин с нарушениями менструальной функции только 28 (35,0±5,33%), то есть их численность вдвое меньше по сравнению с группой пациенток, имеющих неудачные попытки ЭКО в анамнезе (табл. 7).

**Нарушения менструальной функции у женщин сравниваемых групп
в анамнезе**

(% от общего числа женщин в каждой группе)

Группы	Распределение по видам нарушений менструальной функции, n (p±m)								
	<i>Альгодисменорея</i>	<i>Альгогипоменорея</i>	<i>Альгогиперменорея</i>	<i>Альгоменометроррагия</i>	<i>Гипоменорея</i>	<i>Гиперменорея</i>	<i>Менометроррагия</i>	Всего пациенток с патологией	Всего пациенток без патологии
(n₁=87)	21 (24,1±4,59)	16 (18,4±4,15)	3 (3,4±1,94)	2 (2,3±1,61)	5 (5,7±2,49)	2 (2,3±1,61)	1 (1,1±1,12)	50 (57,5±5,30)	37 (42,5±4,96)
(n₂=83)	22 (26,5±4,84)	17 (20,5±4,43)	4 (4,8±2,35)	3 (3,6±2,04)	6 (7,2±2,84)	2 (2,4±1,68)	2 (2,4±1,68)	56 (67,5±5,14)	27 (32,5±5,14)
группа сравнения (n₃=80)	11 (13,8±3,86)	7 (8,8±3,17)	2 (2,5±1,75)	1 (1,3±1,27)	3 (3,8±2,14)	4 (5,0±2,44)	-	28 (35,0±5,33)	52 (65,0±5,33)
P₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P₁₋₃	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
P₂₋₃	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	-	<0,05	<0,05

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 вдвое реже (табл. 7).

Альгогипоменорея присутствует в анамнезе 16 ($18,4 \pm 4,15\%$) женщин первой основной и 17 ($20,5 \pm 4,43\%$) женщин второй основной группы, что значительно чаще, чем у пациенток с нормальной фертильностью.

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.

Различия по таким нарушениям менструального цикла, как альгогиперменорея и гиперменорея, альгоменометроррагия, менометроррагия, в выделенных группах женщин не столь существенны.

Графически данные о нарушениях менструальной функции у женщин сравниваемых групп (% ЧКБ) представлены на рис. 7.

Выявленные особенности менструального цикла у женщин обеих основных групп свидетельствуют о более низком уровне их репродуктивного здоровья. Кроме того, согласно существующей в медицине точке зрения нарушения менструального цикла обусловлены дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (ГГЯС) [142]. А уменьшение активности эндокринной системы влечёт за собой снижение общего иммунитета, в частности защитного иммунитета слизистых половых путей.

Нарушения менструального цикла могут быть и симптомами внутриматочной патологии, свидетельствуя о наличии таких гормонозависимых заболеваний, как миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, рак матки. Таким образом, нарушения менструального цикла в анамнезе можно расценивать как маркер повышенного риска при подготовке к проведению ЭКО.

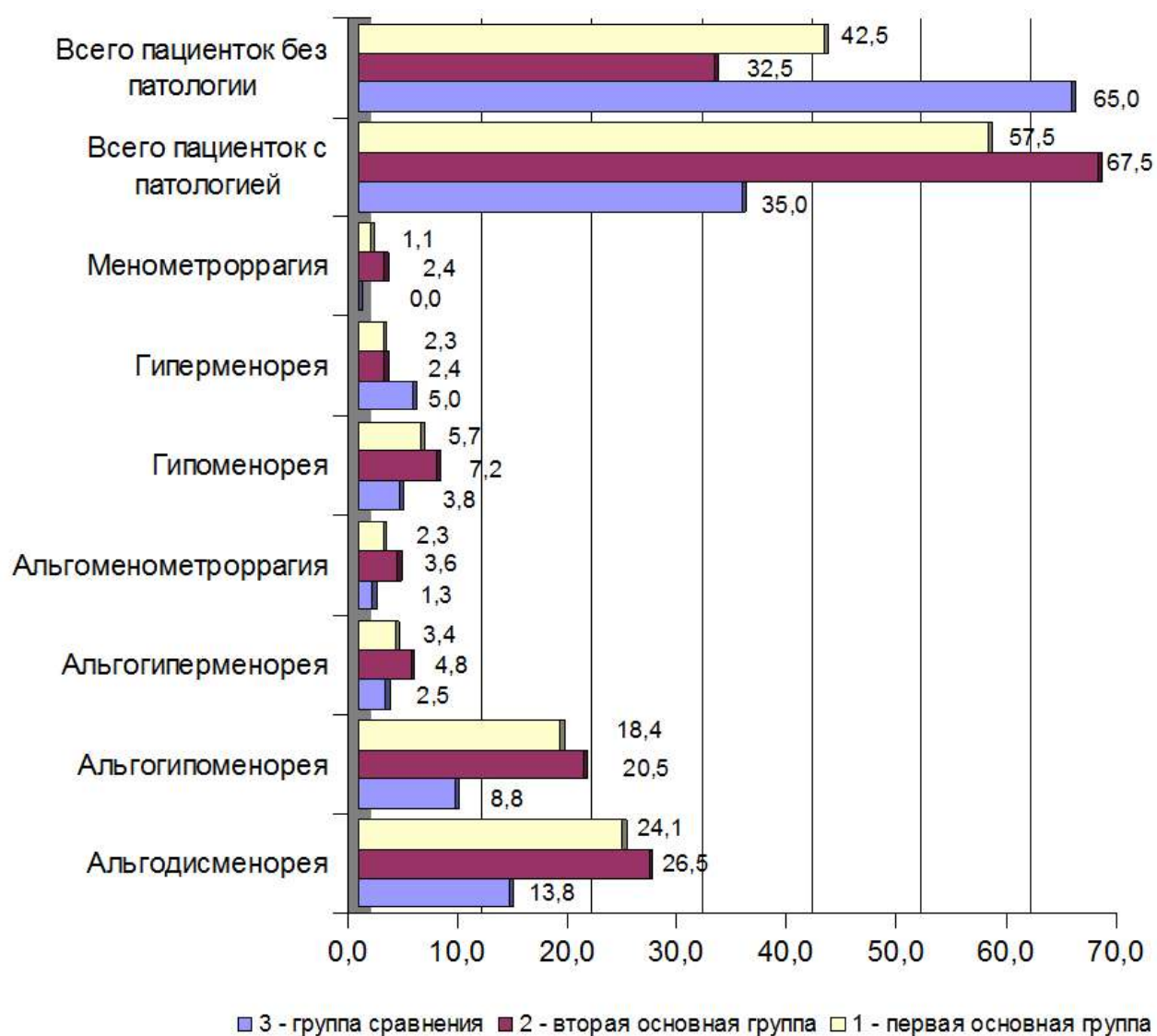


Рис. 7. Нарушения менструальной функции у женщин сравниваемых групп, % ЧКБ

О сниженной иммунной функции у женщин, готовящихся к ЭКО, в сравнении с фертильными женщинами можно судить и по показателям экстрагенитальной патологии.

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) (табл. 8). На 1 женщину в первой основной и второй основной группах приходилось 2,4 заболевания, в то время как в группе сравнения – 1,5.

Известно, что экстрагенитальные заболевания являются одним из наиболее важных факторов, отрицательно воздействующих на репродуктивную функцию женщины. Они часто служат причиной преждевременного прерывания беременности и её осложнений. Распределение пациенток по степени относительного риска, связанного с экстрагенитальной патологией, представлено в табл. 9.

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 (табл. 8). Эндокринные заболевания, в свою очередь, негативно отразились на гинекологическом анамнезе пациенток этих групп.

Экстрагенитальный анамнез пациенток выделенных групп
(% от численности группы)

Группы	Распределение по формам заболевания, n (p±m)								Всего, n (M±m)
	Детские инфекции	Хронические болезни миндалин	Заболевания дыхательной системы	Заболевания системы пищеварения	Заболевания сердечно-сосудистой системы	Заболевания нервной системы	Заболевания почек и мочевыделительной системы	Заболевания эндокринной системы	
(n₁=87)	69 (79,3±4,34)	23 (26,4±4,73)	36 (41,4±5,28)	19 (21,8±4,43)	16 (18,4±4,15)	8 (9,2±3,10)	15 (17,2±4,05)	23 (26,4±4,73)	209 (2,4±0,2)
(n₂=83)	64 (77,1±4,61)	24 (28,9±4,98)	28 (33,7±5,19)	21 (25,3±4,77)	17 (20,5±4,43)	7 (8,4±3,04)	17 (20,5±4,43)	22 (26,5±4,84)	200 (2,4±0,2)
Группа сравнения (n₃=80)	44 (55,0±5,56)	15 (18,8±4,37)	16 (20,0±4,47)	14 (17,5±4,25)	10 (12,5±3,70)	4 (5,0±2,44)	8 (10,0±3,35)	9 (11,3±3,54)	120 (1,5±0,1)
P₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
P₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<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

**Распределение пациенток по степени относительного риска, связанного
с экстрагенитальной патологией**

Заболевание	Группы ЭКО (n=170)	Группа сравнения (n=80)	χ^2	Относительный риск
Детские инфекции	133 (78,2%)	44 (55,0%)	12,09*	1,483**
Хронические болезни миндалин	47 (27,6%)	15 (18,8%)	2,30	1,159
Заболевания ДС	64 (37,6%)	16 (20,0%)	7,55*	1,283*
Заболевания ЖКТ	40 (23,5%)	14 (17,5%)	1,10	1,117
Заболевания ССС	33 (19,4%)	10 (12,5%)	1,77	1,160
Заболевания ЦНС	15 (8,8%)	4 (5,0%)	1,13	1,177
Заболевания почек и мочевыделительной системы	32 (18,8%)	8 (10,0%)	3,15	1,217
Заболевания эндок- ринной системы	45 (26,4%)	9 (11,3%)	7,44*	1,307**

Примечание:

* $p < 0,05$

** Динамический интервал не включает 1

Изучение гинекологического анамнеза показало, что пациентки, прибегавшие или планирующие прибегнуть к ЭКО, перенесли значительно больше заболеваний, нежели пациентки группы сравнения (табл. 10). Практически все нозологии у них встречались достоверно чаще, чем в группе сравнения. Наиболее распространенной патологией у пациенток из обеих основных групп является эндометриоз, который выявлен у 53 (60,9±5,23%) пациенток, впервые планирующих ЭКО, и у 54 (65,1±5,23%) пациенток, имеющих неудачные попытки ЭКО в анамнезе. На втором месте – миома матки, зафиксированная у 31 (35,6±5,13%) и 32 (38,6±5,34%) пациенток соответственно. Дисфункциональные маточные кровотечения (ДМК) отмечены соответственно у 19 (21,8±4,43%) и 16 (19,3±4,33%) женщин из этих групп. В группе сравнения показатели гинекологической заболеваемости достоверно ниже.

**Гинекологический анамнез пациенток
выделенных групп (% от численности группы)**

Заболевания	Распространенность заболеваний в группах, n (p±m)			P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	(n ₁ =87)	(n ₂ =83)	группа сравнения (n ₃ =80)			
Эндометриоз	53 (60,9±5,23)	54 (65,1±5,23)	18 (22,5±4,67)	>0,05	<0,01	<0,01
Миома матки	31 (35,6±5,13)	32 (38,6±5,34)	16 (20,0±4,47)	>0,05	<0,05	<0,05
ДМК	19 (21,8±4,43)	16 (19,3±4,33)	10 (12,5±3,70)	>0,05	<0,05	<0,05
Патология шейки матки	19 (21,8±4,43)	16 (19,3±4,33)	12 (15,0±3,99)	>0,05	<0,05	<0,05
Аднексит	17 (19,5±4,25)	12 (14,5±3,86)	8 (10,0±3,35)	>0,05	<0,01	<0,01
Метроэндометрит и эндометрит	22 (25,3±4,66)	23 (27,7±4,91)	10 (12,5±3,70)	>0,05	<0,05	<0,05
ИППП	10 (11,5±3,42)	8 (9,6±3,23)	5 (6,3±2,72)	>0,05	<0,05	<0,05
Кисты яичников	4 (4,6±2,25)	5 (6,0±2,61)	3 (3,8±2,14)	>0,05	>0,05	>0,05
Синехии полости матки	23 (26,4±4,73)	19 (22,9±4,61)	6 (7,5±2,94)	>0,05	<0,01	<0,01
Полипы эндометрия	24 (27,6±4,79)	21 (25,3±4,77)	10 (12,5±3,70)	>0,05	<0,05	<0,05
Всего заболеваний на 1 женщину	222 (2,6±0,3)	206 (2,5±0,3)	98 (1,2±0,1)	>0,05	<0,05	<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

По полученным данным, пациентки групп ЭКО суммарно перенесли в 2,07 раза больше заболеваний, нежели пациентки с нормальной фертильностью (табл. 10, 11). Статистически значимые различия между

основными группами и группой сравнения выявлены по таким заболеваниям, как эндометриоз, миома матки, метроэндометрит и эндометрит, полипы эндометрия и синехии полости матки. Наиболее велико отношение шансов у пациенток с эндометриозом – 5,85. Такие заболевания, как дисфункциональные маточные кровотечения, патология шейки матки, аднексит и ИППП, статистически значимо не влияли на фертильную функцию.

Таблица 11

**Распределение пациенток по степени относительного риска,
связанного с гинекологической патологией**

Заболевание	МКБ-10	Группы ЭКО (n=170)	Группа сравнения (n=80)	χ^2	Относительный риск
Эндометриоз	N80	107 (62,9%)	18 (22,5%)	35,61*	1,698**
Миома матки	D25	63 (37,0%)	16 (20,0%)	7,32*	1,274**
ДМК	N93	35 (20,5%)	10 (12,5%)	2,41	1,181
Патология шейки матки	N86- N88	35 (20,5%)	12 (15,0%)	3,84	1,120
Аднексит	N70	29 (17,0%)	8 (10,0%)	3,84	1,184
Метроэндометрит и эндометрит	N71	45 (26,5%)	10 (12,5%)	6,18*	1,276**
ИППП	A50- A64	18 (10,6%)	5 (6,3%)	1,22	1,169
Полипы эндометрия	N84	45 (26,5%)	10 (12,5%)	6,18*	1,276**
Синехии полости матки	N85	42 (24,7%)	6 (7,5%)	12,05*	1,381**

Примечание:

* $p < 0,05$

** Динамический интервал не включает 1

С наличием у пациенток внутриматочной патологии мы, вслед за многими исследователями, связываем неудачи при проведении программы экстракорпорального оплодотворения в Центре планирования семьи и репродукции г.о. Самара. Так, по имеющимся данным (табл. 12), за указанный шестилетний период с первой попытки забеременели 1453 пациентки (65,4%), со второй по-

пытки – 523 пациентки (23,5%), с третьей – 164 (7,4%). Четыре и более попыток, последняя из которых завершилась беременностью, предприняли 83 женщины (3,7%).

Таблица 12

**Доля пациенток Центра планирования семьи
и репродукции г.о. Самара, забеременевших в 2009 – 2014 гг.
после разного числа попыток ЭКО**

Общее количество пациенток	Число пациенток, забеременевших с 1-й попытки ЭКО	Число пациенток, забеременевших со 2-й попытки ЭКО	Число пациенток, забеременевших с 3-й попытки ЭКО	Число пациенток, забеременевших с 4-й и более попыток
2223 (100%)	1453 (65,4±1,1%)	523 (23,5±0,9%)	164 (7,4±0,6%)	83 (3,7±0,4%)

Следует отметить также, что у всех пациенток, обратившихся по поводу бесплодия в Центр планирования семьи и репродукции городского округа Самара и прошедших процедуру ЭКО, наблюдались разные виды бесплодия. Данные о видах бесплодия представлены в табл. 13, из которой видно, что среди вступивших в программу ЭКО в 2009 – 2011 годах бесплодных женщин более чем у половины диагностировано первичное бесплодие. В последующие годы женщин с первичным бесплодием стало меньше. Можно предположить, что причиной этого служат успехи репродуктивной медицины, позволившие значительной части женщин с первичным бесплодием забеременеть и обрести радость материнства. Однако эта гипотеза нуждается в уточнении.

Процент пациенток с сочетанным бесплодием, то есть обусловленным наличием нескольких факторов, на которых мы не останавливаемся отдельно, на протяжении шести лет вырос с 29 до 43. Возможно, это связано с тем, что на этапе лечения бесплодия и в процессе подготовки к ЭКО больше внимания стало уделяться обследованию пациенток, предполагающему разносторонний подход и использование современных методов исследования и диагностики.

Количество пациенток с длительным бесплодием за шесть лет изменилось незначительно – от 15% в 2009 году до 16,4% в 2014 году.

Виды бесплодия у пациенток, вступающих в программу ЭКО
(% от общего числа больных)

Вид бесплодия	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Сочетанное бесплодие, %	91 (29%)	134 (38%)	225 (40%)	383 (35%)	347 (35%)	486 (43%)
Первичное бесплодие, %	160 (51%)	194 (55%)	310 (55%)	306 (28%)	367 (37%)	395 (35%)
Длительное бесплодие (более 10 лет), %	47 (15%)	53 (15%)	114 (20,2%)	225 (20,6%)	197 (19,9%)	185 (16,4%)

Итак, как показало проведенное исследование, в группах женщин, впервые планирующих ЭКО и имеющих неудачные попытки ЭКО в анамнезе, чаще диагностируется экстрагенитальная патология и более высока гинекологическая заболеваемость. Ведущую роль в структуре гинекологической заболеваемости играет эндометриоз.

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).

Наиболее выраженное влияние на фертильную функцию женщин оказывают такие медико-социальные характеристики, как возраст старше 30 лет (78,2% пациенток) и наличие эндометриоза в анамнезе (отношение шансов 5,85).

Однако, согласно полученным нами данным, от года к году увеличивалось не только количество циклов ЭКО, что свидетельствует о возрастающей популярности и востребованности метода, но и их результативность. Позитивная динамика наиболее отчетливо прослеживалась в возрастной группе пациенток до 35 лет. Достоверно более низкий показатель результативности ЭКО в группе женщин старше 35 лет, на наш взгляд, обусловлен худшим состоянием их здоровья.

Положительные результаты достигнуты у пациенток с длительным бесплодием (более 10 лет), где в 2010 году зафиксирована результативность 34,1 ЧКБ, %, а в 2013 – уже 44,3 ЧКБ, %. Неуклонно возрастала и результативность в группе женщин, предпринимающих повторные попытки ЭКО (вторую и более). Если в 2010 году она составляла 38,5 ЧКБ, %, то в 2013 году – 47 ЧКБ, %.

С учетом высокой заболеваемости и важности своевременного выявления внутриматочной патологии определяющую роль при подготовке к ЭКО имеют соно-морфологические исследования, позволяющие сформулировать критерии готовности эндометрия к имплантации. Проведению сонографического исследования и посвящена следующая глава.

КОМПЛЕКСНОЕ УЗИ – ЭТАП ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИН К РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ ЭКО

4.1. Ультразвуковое исследование как метод диагностики внутриматочной патологии

На протяжении ряда лет исследователи пытаются найти критерии готовности эндометрия к имплантации эмбриона. При поиске этих критериев неоценимую роль играют современные методы исследования – как инвазивные, так и неинвазивные. Одним из них является ультразвуковое исследование.

Как известно, УЗИ в обязательном порядке проводится при подготовке бесплодных женщин к экстракорпоральному оплодотворению. При ультразвуковом исследовании органов малого таза выявляется разнообразная патология матки: аномалии ее развития, миомы, эндометриоз, воспалительные заболевания, новообразования и т.д. В нашем исследовании особое внимание врача обращалось на признаки эндометрита как заболевания, которое может препятствовать успешной имплантации эмбриона, при этом зачастую протекая латентно. УЗИ органов малого таза играет важную роль в диагностике хронического эндометрита. Ранняя диагностика заболевания позволяет предотвратить его прогрессирование, своевременно начать терапию, повысить качество жизни женщины и шансы на выполнение ею репродуктивной функции.

По данным литературы, чувствительность ультразвуковой диагностики при хроническом эндометрите может достигать 88%, специфичность – 92% [7].

Ультразвуковое исследование органов малого таза (двухмерная эхография) проводилось пациенткам из всех групп в обе фазы менструального цикла – на 4-6 день менструального цикла (согласно International Endometrial Tumor Analysis (IETA) – консенсусу эхографического описания изменений эндометрия) и 20-24 дни цикла. Рожавшие женщины из группы сравнения проходили

его в плановом порядке (для контроля состояния) или по возникшим показаниям, по назначению врача. Пациентки, имеющие в анамнезе неудачные попытки ЭКО (одну или несколько), проходили эхографию через 1-6 месяцев после процедуры экстракорпорального оплодотворения, при отсутствии гормональной терапии.

Исследование органов малого таза у пациенток всех групп выполняли на аппарате Voluson 760 с использованием абдоминального датчика частотой 3,5 МГц и вагинального датчика частотой 5 МГц по общепринятой методике: обзорное трансабдоминальное сканирование с последующей трансвагинальной детализацией структуры матки с придатками и оценкой степени васкуляризации миометрия, эндометрия и яичника.

Для обеспечения лучшей визуализации мы стремились к тому, чтобы угол между эндометрием и УЗ-волнами находился в пределах 90 градусов [11].

В ходе исследования определяли положение и размеры матки (длину, передне-задний размер, ширину), структуру миометрия, наличие и характер миоматозных узлов. Особое внимание акцентировалось на структуре М-эхо: оценивалась толщина эндометрия, эхоморфология, эхогенность. Определялись размеры и объем яичников, число фолликулов и их максимальный диаметр.

Эхографические критерии хронического эндометрита, впервые разработанные В.Н. Демидовым и соавторами (1993), представлены в главе 1 настоящей работы.

В нашем исследовании основными признаками хронического эндометрита считались:

а) в первую фазу цикла – расширение полости матки, неоднородность структуры эндометрия, асимметрия его передней и задней стенок, гиперэхогенные включения в базальном слое эндометрия, деформация срединной части М-эха;

б) во вторую фазу цикла – истончение эндометрия (толщина менее 7 мм), несоответствие структуры эндометрия фазе менструального цикла, неоднородность эхоструктуры эндометрия, асимметрия его передней и задней стенок, гиперэхогенные включения в базальном слое эндометрия.

4.2. Состояние эндометрия у женщин выделенных групп по данным двухмерной сонографии

На данном этапе исследования нами проанализированы показатели, полученные при двухмерной эхографии и свидетельствующие о наличии у пациенток хронического эндометрита.

Одним из наиболее важных параметров, учитываемых при подготовке к программе ЭКО, является толщина эндометрия. Толщина эндометрия у большинства бесплодных женщин в обе фазы менструального цикла была достоверно меньше, чем у реализовавших репродуктивную функцию пациенток (табл. 14). В первую фазу цикла – на 5-8 день – у бесплодных женщин, впервые готовящихся к ЭКО, она составляла $5,4 \pm 2,3$ мм, а у пациенток с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе – $5,2 \pm 2,1$ мм. У рожавших пациенток толщина эндометрия была достоверно больше – $6,9 \pm 2,7$ мм. Во вторую фазу цикла – на 20-24 день – показатели в первой основной группе составили $7,8 \pm 3,0$ мм, во второй основной группе – $7,4 \pm 2,6$ мм, в группе сравнения – $10,1 \pm 3,5$ мм.

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. Полученные нами данные подтверждают вывод ряда исследователей о том, что истончение эндометрия негативно влияет на исход программы экстракорпорального оплодотворения. Кроме того, по заключению многих авторов, уменьшение толщины эндометрия может быть эхографическим признаком хронического эндометрита, который во многих случаях является главной причиной стойкого бесплодия. Длительный воспалительный процесс вызывает заметное истончение слизистой оболочки матки, поскольку нормальный эндометрий замещается на соединительную ткань.

По нашему мнению, успешный результат ЭКО может быть получен при толщине эндометрия не менее 8 мм. Следовательно, толщина эндометрия свыше 8 мм является одним из критериев готовности эндометрия к процедуре экстракорпорального оплодотворения.

**Эхографические признаки хронического эндометрита
(% к общему числу обследованных в каждой группе)**

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

Эхографическое изображение эндометрия не соответствовало дню менструального цикла у 31 женщины с бесплодием ($35,6 \pm 5,1\%$) из числа впервые планирующих ЭКО и 23 ($27,7 \pm 4,9\%$) бесплодных женщин, имеющих неудачные попытки ЭКО в анамнезе. У них отмечены нарушения секреторной трансформации слизистой полости матки. У рожавших женщин такая картина наблюдалась реже – в 3 ($3,8 \pm 2,1\%$) случаях.

Следует подчеркнуть, что несоответствие эхоструктуры эндометрия фазе менструального цикла – наиболее часто встречающийся маркер сонографического неблагополучия.

Полость матки была расширена у 9 ($10,3 \pm 3,3\%$) женщин из первой основной группы и 11 ($13,3 \pm 3,7\%$) женщин второй основной группы. Расширение полости матки достигало 0,4 – 0,7 мм, в 12 случаях наблюдалась асимметричность расширения полости. Это согласуется с данными В.Н. Демидова, А.И. Гуса [52], которые считали расширение полости матки в первую фазу менструального цикла одним из признаков хронического эндометрита (рис. 8).

Среди пациенток, реализовавших репродуктивную функцию, расширение полости матки определялось лишь в 5 ($6,3 \pm 2,7\%$) случаях. Это было связано с тем, что у пациенток с бессимптомным течением заболевания впервые был диагностирован эндометрит. Он мог развиваться после аборта или какого-либо иного травматического воздействия.

При эхографическом исследовании **неоднородность М-эхо с преобладанием гиперэхогенных участков** отмечалась у 35 ($40,2 \pm 5,3\%$) бесплодных пациенток, впервые планирующих ЭКО, и у 36 ($43,4 \pm 5,4\%$) бесплодных женщин с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе. Этот эхографический признак выявлялся лишь у 10 ($12,5 \pm 3,7\%$) женщин с нормальной фертильностью, что достоверно меньше.

Неоднородная эхоструктура матки, расширение её полости до 0,3 – 0,7 см за счет жидкостного содержимого, неравномерное утолщение эндометрия, наличие участков повышенной и пониженной эхогенности срединной структуры тела матки, а также гиперэхогенных структур в базальном слое эндометрия диаметром до 0,2 см позволяют поставить диагноз «хронический эндометрит».



Рис. 8. Хронический эндометрит. Расширение полости матки
(Пациентка Л., 1984 г.р., вторая основная группа, 6-й день менструального цикла.
Собственное наблюдение)

Наличие в области расположения Мэхо образований различной эхогенности с четкими и ровными контурами, существование четких границ между окружающими тканями и этими образованиями, выявление внутри них кистозных включений, деформация срединной линейной гиперэхогенной части Мэхо являются признаками полипов.

Гиперэхогенные включения в базальном слое – как единичные, так и множественные – зафиксированы у 18 ($20,7 \pm 4,3\%$) женщин, впервые планирующих ЭКО, и 23 ($27,7 \pm 4,9\%$) женщин, имеющих неудачные попытки ЭКО в анамнезе, а также у 5 ($6,3 \pm 2,7\%$) фертильных пациенток, реализовавших репродуктивную функцию.

Гиперэхогенные включения (рис. 9) имеют высокую акустическую плотность и визуализируются на фоне тканей матки как более светлые. Природа гиперэхогенных образований в матке различна. Одна из причин их появления – гиперплазия эндометрия, которая является следствием гормональных нарушений и часто сопровождается бесплодием. При гиперплазии в процессе ультразвукового исследования часто обнаруживаются гиперэхогенные включения

размером 2-7 мм с четкими контурами, включения обычно имеют неправильную форму.

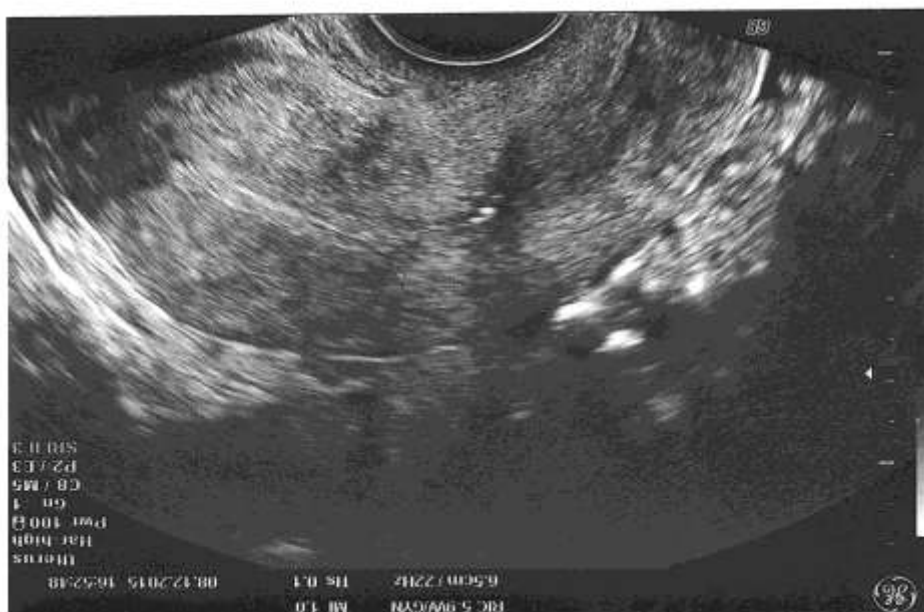


Рис. 9. Гиперэхогенные включения в эндометрии

(Пациентка К., 1983 г. р., первая основная группа, 7-й день менструального цикла.
Собственное наблюдение)

Гиперэхогенные включения в матке могут указывать на полипы фиброзного характера (они состоят из волокнистой плотной ткани и способны хорошо отражать ультразвуковой сигнал) и на хронический эндометрит. При длительном течении ХЭ в полости матки могут возникнуть спайки, которые при ультразвуковом исследовании визуализируются как множественные структуры повышенной эхоплотности.

Гипоэхогенный контур матки отмечен у 35 (40,2±5,3 %) пациенток первой основной группы и 31 (37,3±5,3%) пациентки второй основной группы, а также у 7 (8,8±3,2 %) женщин группы сравнения.

Отметим, что гипоехогенным образованиям свойственна более низкая акустическая плотность. При ультразвуковом исследовании они выглядят на фоне основной ткани матки как более тёмные. Часто гипоехогенное образование – это полость с тонкими стенками, внутри которой находится жидкость. Визуализация жидкости в полости матки может быть маркером острого эндо-

метрита. Кроме того, образование пониженной эхогенности с ровным и не всегда чётким контуром считают основным признаком миомы матки или опухоли. Однако при определении такого образования требуются дополнительные исследования.

Варикозное расширение вен параметрия (рис. 10) выявлено у 35 женщин, впервые планирующих ЭКО ($40,2 \pm 5,3\%$), и у 25 женщин, имеющих безуспешные попытки ЭКО в анамнезе ($30,1 \pm 5,0\%$). Однако число пациенток, реализовавших репродуктивную функцию, у которых визуализирована данная патология, достоверно не отличается от показателей первых двух групп. Таких пациенток в группе сравнения 25 ($31,3 \pm 5,2\%$).

А.Е. Волковым предложена эхографическая классификация варикозного расширения вен малого таза, которое служит одной из главных причин синдрома тазовых болей:

I степень – диаметр вены 5 мм (любого венозного сплетения малого таза);

II степень – диаметр вены 6-10 мм при тотальном типе варикозного расширения, или при рассыпной эктазии яичникового сплетения, или при варикозном расширении параметральных вен;

III степень – диаметр вены > 10 мм [25].

В нашем исследовании диаметр вен параметрия при варикозном расширении у женщин всех групп не превышал 10 мм. В ряде случаев наблюдалось сочетание расширения вен параметрия с гипоэхогенным контуром полости матки.

Указанные признаки хронического эндометрита отсутствовали у $26,4 \pm 4,7\%$ женщин, впервые готовящихся к ЭКО, и у $49,4 \pm 5,5\%$ женщин с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе, а также у $68,8 \pm 5,2\%$ пациенток с нормальной фертильностью.

Итак, анализ эхографических признаков хронического эндометрита показал, что истончение эндометрия достоверно чаще наблюдалось в группах бесплодных женщин по сравнению с уже реализовавшими свою репродуктивную функцию. 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. Возможно, у женщин группы сравнения это стало следствием искусственного прерывания беременности или других инвазивных вмешательств в анамнезе. Гиперэхогенные включения в базальном слое зафиксированы более чем у 20% бесплодных пациенток, гипоэхогенный контур матки – более чем у трети из них.



Рис. 10. Выраженное расширение вен параметрия
(Пациентка Е., 1985 г. р., первая основная группа, 7-й день менструального цикла.
Собственное наблюдение)

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. Вероятно, это можно объяснить тем, что большинство пациенток этой категории на момент

обследования проходило или уже прошло прегравидарную подготовку, предполагающую выявление и терапию хронического эндометрита. Признаки хронического эндометрита были зарегистрированы и у рожавших женщин, у которых заболевание протекало в скрытой форме. Оно могло быть спровоцировано абортom или использованием ВМС, особенно спиралей.

На основании проведённого исследования к критериям готовности эндометрия к ЭКО при экстракорпоральном оплодотворении можно отнести толщину эндометрия свыше 8 мм, соответствие эхоструктуры эндометрия фазе менструального цикла, однородность М-эхо, отсутствие гипер- и гипоехогенных включений.

4.3. Внутриматочная патология, выявленная при двухмерной эхографии у женщин выделенных групп

По данным ультразвукового исследования патология полости матки отмечена у 107 ($62,9 \pm 3,7\%$) всех бесплодных женщин и 18 ($22,5 \pm 4,7\%$) ($p < 0,001$) рожавших пациенток (табл. 14).

Патология эндометрия представлена в первую очередь эндометритом, внутриматочными синехиями и полипами.

У женщин, впервые планирующих ЭКО, и женщин, имевших неудачную попытку ЭКО в анамнезе, эндометрит выявлен в 34 и 43 случаях соответственно ($39,1 \pm 5,2\%$ и $51,8 \pm 5,5\%$). Этот показатель достоверно больше, чем в группе сравнения. Только у 20 пациенток ($25,0 \pm 4,8\%$), реализовавших репродуктивную функцию, при ультразвуковом исследовании диагностирован эндометрит в той или иной форме.

Полиповидные образования полости матки (рис. 11) визуализировались у 13 ($14,9 \pm 3,8\%$) и 10 ($12,0 \pm 3,6\%$) пациенток первой основной и второй основной группы, а также у каждой десятой пациентки группы сравнения.

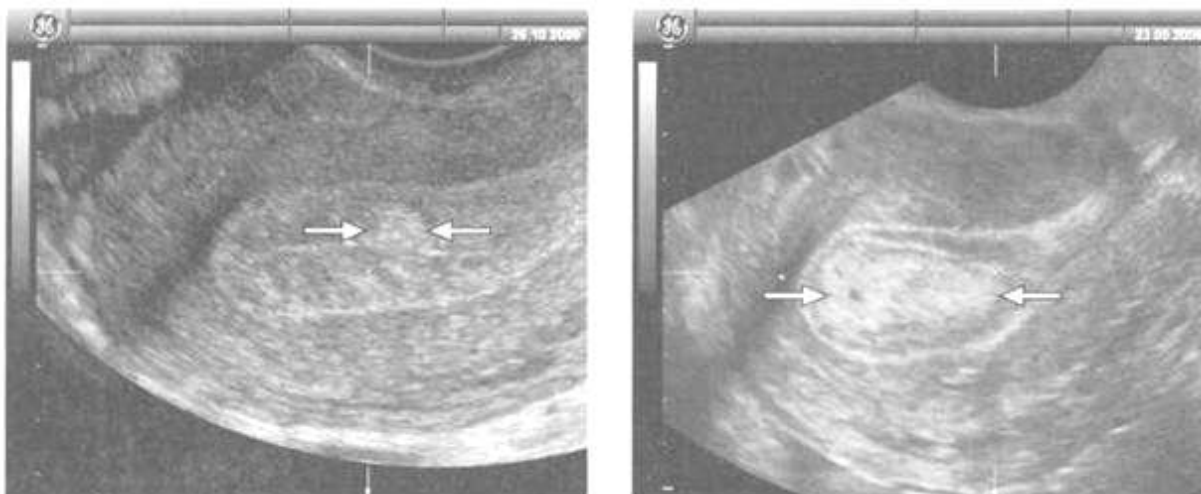


Рис. 11. Полипы в полости матки. ТВ-сканирование
(Пациентка М., 1984 г. р., вторая основная группа, 5-й день менструального цикла.
Собственное наблюдение)

Внутриматочные синехии обнаружены у 5 бесплодных женщин в первой основной группе, что составляет $5,7 \pm 2,5\%$ от их общего числа, и у 7 женщин во второй основной группе ($8,4 \pm 3,0\%$), в то время как в группе фертильных пациенток эта патология была зарегистрирована лишь у 3 ($3,8 \pm 2,1\%$). Гипоплазия и атрофия эндометрия отмечена у $31,0 \pm 5,0\%$ пациенток, впервые планирующих ЭКО, и у $28,9 \pm 5,0\%$ женщин, имеющих неудачи ЭКО в анамнезе. Достоверно меньше доля женщин с нормальной фертильностью, у которых диагностирована гипоплазия, – $3,8 \pm 2,1\%$.

Несколько реже при ультразвуковом исследовании выявлялась такая внутриматочная патология, как гиперплазия эндометрия, аденомиоз, аномалии развития матки (табл. 15). Подчеркнем, что по частоте встречаемости гиперплазии эндометрия достоверных различий между выделенными группами нет.

Следует отметить, что в ряде случаев при ультразвуковом исследовании диагноз хронического эндометрита оказался под вопросом либо ХЭ был не распознан, «замаскировавшись» под другое заболевание. Это объясняется тем, что схожую ультразвуковую картину с эндометритом имеют, например, фиброзные полипы. Иногда воспалительный процесс в полости матки трактуют как очаговую гиперплазию. В таких случаях необходимо проведение дифференциальной

диагностики, в ходе которой большое значение имеют данные анамнеза (проведенные ранее операции, использование внутриматочных контрацептивов, прерывание беременности), а также клинические данные и жалобы пациентки (нарушение менструального цикла, болевой синдром).

Таблица 15

Внутриматочная патология у бесплодных женщин по данным УЗИ
(% к общему числу женщин в выделенных группах)

Патология эндометрия	Первая основ- ная группа (n= 87)		Вторая основная группа (n= 83)		Группа сравнения (n=80)		P
	M	n±m	M	n±m	M	n±m	
Хронический эндометрит	34	39,1±5,2	43	51,8±5,5	20	25,0±4,8	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05
Внутриматочные синехии	5	5,7±2,5	7	8,4±3,0	3	3,8±2,1	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
Полипы полости матки	13	14,9±3,8	10	12,0±3,6	8	10±3,4	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
Гиперплазия эндометрия	15	17,2±4,0	11	13,3±3,7	12	15,0±4,0	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
Гипоплазия и атрофия эндометрия	27	31,0±5,0	24	28,9±5,0	3	3,8±2,1	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05
Аномалии развития матки	5	5,7±2,5	3	3,6±2,0	2	2,5±1,7	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
Аденомиоз (эндометриоз)	53	60,9±5,23	54	65,1±5,23	18	22,5±4,67	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05
Не выявлено патологии	34	39,0±5,3	29	34,9±5,2	62	77,5±4,7	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05

Примечание:

p₁₋₂ –показатель достоверности различия данных первой основной груп-
пы с данными группы сравнения,

p₁₋₃ – показатель достоверности различия данных второй основной груп-
пы с данными группы сравнения,

p₂₋₃ – показатель достоверности различия данных первой и второй основ-
ной группы

Для более детального изучения изменений, визуализируемых в полости матки, и верификации диагноза необходимо проведение морфологического (гистологического) исследования.

4.4. Допплерометрическое исследование у женщин групп ЭКО и пациенток, реализовавших репродуктивную функцию

Одним из методов оценки состояния эндометрия является доплерометрическое исследование характера кровотока в сосудах эндометрия.

Высокочастотные преобразователи (6,5 – 7,5 МГц), установленные в датчиках для трансвагинального исследования, дают возможность повысить разрешающую способность и визуализацию матки, в том числе эндометрия, а также сочетать исследование в В-режиме с доплерометрией. Допплерометрия кровотока маточных артерий проводится при помощи цветного доплеровского картирования. Допплерографические методики позволяют определить скорость кровотока внутри сосудов, дефицит кровенаполнения, повышение сосудистого тонуса, нарушение капиллярного кровотока, затруднение венозного оттока. Отражающей поверхностью в данном случае служат клетки крови, в первую очередь эритроциты.

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 индекс (ПИ), индекс резистентности (ИР) и систоло-диастолическое отношение (СДО).

Установлено, что доплерометрические показатели пациенток групп ЭКО в зависимости от фаз менструального цикла достоверно не меняются. Так, у пациенток, впервые планирующих, а также имеющих неудачные попытки ЭКО в анамнезе (усредненные показатели для двух групп бесплодных женщин), в

первую фазу цикла в правой маточной артерии $V_{\max}$ составил 9,89 – 14,30 см/с, $V_{\min}$ – 1,54 – 2,59 см/с, ПИ – 2,33 – 2,81, ИР – 0,65 – 0,99, СДО – 4,91 – 8,20. **Во вторую фазу цикла в правой маточной артерии** зафиксированы следующие показатели: $V_{\max}$ – 11,09 – 14,81 см/с, $V_{\min}$ – 1,53 – 2,61 см/с, ПИ – 2,32 – 2,80, ИР – 0,67 – 0,99, СДО – 5,45 – 13,19.

В левой маточной артерии в первую фазу цикла у женщин групп ЭКО отмечены значения: $V_{\max}$ – 10,02 – 14,66 см/с, $V_{\min}$ – 1,42 – 2,88, ПИ – 2,34 – 2,92, ИР – 0,65 – 0,99, СДО – 4,71 – 10,62; **во вторую фазу цикла:** $V_{\max}$ – 11,42 – 14,36 см/с, $V_{\min}$ – 1,38 – 2,70 см/с, ПИ – 2,41 – 2,92, ИР – 0,66 – 0,99, СДО – 4,91 – 12,74.

В зависимости от фазы менструального цикла достоверно не менялись доплерометрические характеристики и у женщин с нормальной фертильностью.

Так, **в первую фазу цикла** у пациенток, реализовавших свою репродуктивную функцию, доплерометрические параметры **в правой маточной артерии** следующие: $V_{\max}$ составляет 10,04 – 15,02 см/с, $V_{\min}$ – 2,47 – 3,53 см/с, ПИ – 2,38 – 3,03, ИР – 0,63 – 0,81, СДО – 3,12 – 4,90. **Во вторую фазу цикла** у этих пациенток $V_{\max}$ находится в диапазоне 10,10 – 15,58 см/с, $V_{\min}$ – в пределах 2,59 – 4,73, ПИ равен 2,40 – 2,73, ИР – 0,60 – 0,78, СДО – 3,03 – 4,48.

В левой маточной артерии в первую фазу цикла $V_{\max}$ 10,52 – 15,03, $V_{\min}$ – 2,33 – 3,69, ПИ – 2,34 – 2,93, ИР – 0,68 – 0,78, СДО – 3,40 – 4,81. **В левой маточной артерии во вторую фазу цикла** показатели составили соответственно 11,14 – 16,64, 2,85 – 3,91, 2,14 – 2,84, 0,65 – 0,76, 3,02 – 4,91.

Отметим, что значения пульсационного индекса у всех женщин из групп ЭКО меньше 3, и лишь у женщин с нормальной фертильностью в первую фазу цикла в одной из маточных артерий незначительно превышают 3.

Визуализация сосудов у фертильных женщин (аркуатных, радиальных, базальных и спиральных артерий) в разные фазы менструального цикла досто-

верных отличий не имела. **В первую фазу** у женщин с нормальной фертильностью аркуатные артерии визуализируются в 100,0% случаев, радиальные – в 93,0%, базальные – в 81,0%, спиральные – в 33,0%. **Во вторую фазу** менструального цикла: аркуатные и радиальные артерии – в 100,0% случаев, базальные артерии – в 85,0%, спиральные артерии – в 43,0%.

Следует подчеркнуть, что у пациенток из основных групп визуализация сосудов миометрия **во вторую фазу менструального цикла** значительно хуже, чем у рожавших женщин: радиальные артерии визуализируются в 56,2% случаев, базальные – в 52,3% ($P < 0,05$), спиральные – в 25,8% ($P < 0,05$).

Анализ полученных данных позволяет констатировать: в первую фазу менструального цикла у женщин групп ЭКО по сравнению с женщинами, реализовавшими репродуктивную функцию, достоверно отличается лишь СДО в обеих маточных артериях ($P < 0,05$). Во вторую фазу менструального цикла у пациенток групп ЭКО достоверно выше значения ИР ($P < 0,05$) и СДО ($P < 0,01$) в обеих маточных артериях. Вместе с тем у бесплодных женщин в обеих маточных артериях во вторую фазу менструального цикла конечная диастолическая скорость кровотока достоверно меньше, чем у женщин с нормальной фертильностью. Всё это мы связываем с наличием у большого количества женщин групп ЭКО выраженных ультразвуковых признаков хронического эндометрита.

При ХЭ индекс резистентности в рассматриваемой зоне повышается, и в секреторную фазу его снижение не наблюдается. Изменения кровотока при проведении исследования у женщин с этим заболеванием в разные фазы менструального цикла отсутствуют. Гемодинамические изменения проявляются преимущественно во вторую фазу менструального цикла. При этом ухудшение визуализации кровотока чаще отмечается у женщин, у которых величина $M_{эха}$ во вторую фазу менструального цикла составляет менее 7,0 мм (табл. 16).

**Допплерометрические характеристики кровотока в маточных артериях
пациенток сравниваемых групп**

Фазы цикла	Показатели доплерометрии	Группа ЭКО (n=170)	Группа сравнения (n=80)	p ₁₋₂
Левая маточная артерия				
I фаза цикла	V _{max} см/с	12,4±0,4	10,4±0,2	<0,001
	V _{min} см/с	1,69±0,4	2,6±0,4	<0,001
	ПИ	2,5±0,1	2,6±0,2	>0,05
	ИР	0,81±0,2	0,71±0,1	>0,05
	СДО	8,1±0,3	3,6±0,3	<0,001
II фаза цикла	V _{max} см/с	12,4±0,1	13,7±0,3	<0,001
	V _{min} см/с	1,9±0,2	3,3±0,6	<0,05
	ПИ	2,6±0,1	2,5±0,2	>0,05
	ИР	0,81±0,1	0,7±0,1	>0,05
	СДО	6,7±0,3	3,8±0,2	<0,001
Правая маточная артерия				
I фаза цикла	V _{max} см/с	10,4±0,8	13,1±0,4	<0,05
	V _{min} см/с	2,12±0,3	3,2±0,2	<0,05
	ПИ	2,47±0,2	2,9±0,2	>0,05
	ИР	0,72±0,1	0,74±0,1	>0,05
	СДО	5,8±1,2	3,8±0,3	>0,05
II фаза цикла	V _{max} см/с	12,7±0,3	13,6±0,5	>0,05
	V _{min} см/с	2,3±0,2	3,4±0,2	<0,001
	ПИ	2,51±0,1	2,5±0,1	>0,05
	ИР	0,71±0,1	0,7±0,1	>0,05
	СДО	7,9±0,2	3,6±0,2	<0,001

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия данных сравниваемых групп

Полученные нами характеристики согласуются с литературными данными о том, что в 73% случаев у пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции выявляются нарушения гемодинамики в сосудах матки и в сосудистом бассейне малого таза [95]. Это выражается в дефиците капиллярных сетей, компенсируется извилистостью сосудов. В результате происходит повышение сопротивления кровотоку. В дальнейшем наблюдается

фиброзирование стромы со склерозом стенок спиральных артерий, формируются множество сосудов капиллярного типа. Клинически это выражается как гипоплазия эндометрия в период «окна имплантации» со снижением показателей гемодинамики в сосудах матки.

Как свидетельствуют результаты исследования, критериями готовности эндометрия к ЭКО 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 (рис. 12).



Рис. 12. Допплерография сосудов параметрия
(Пациентка Л., 1986 г. р., вторая основная группа, 21-й день менструального цикла.
Собственное наблюдение)

Таким образом, анализ полученных данных показал достоверное снижение показателей васкуляризации матки и эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом в сравнении с показателями здоровых фертильных жен-

щин. Это свидетельствовало о наличии выраженных дисциркуляторных расстройств на фоне воспалительного процесса, протекающего в течение длительного времени.

Выводы по главе

Итак, ультразвуковые методы исследования являются безопасными, неинвазивными и довольно информативными. На основании проведенных исследований (2D-эхография, доплерография) мы считаем возможным выделить следующие критерии готовности эндометрия к проведению цикла экстракорпорального оплодотворения: толщину эндометрия свыше 8 мм, соответствие эхоструктуры эндометрия фазе менструального цикла, однородность М-эхо, отсутствие гипер- и гипозехогенных включений, а также отсутствие нарушений гемодинамики в сосудах матки и в сосудистом бассейне малого таза во вторую фазу менструального цикла.

При выполнении данных условий прогноз результативности программы ЭКО для конкретной пациентки может быть благоприятным.

Однако, как уже говорилось ранее, только сонографические показатели не всегда могут служить основанием для постановки диагноза при наличии внутриматочной патологии у пациентки. При недостаточности информации и при наличии сомнений у врача, особенно в процессе подготовки женщин к экстракорпоральному оплодотворению, прибегают к морфологическому исследованию биоптатов эндометрия. Проведению этого исследования посвящена следующая глава.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ГОТОВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ К ИМПЛАНТАЦИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

5.1. Морфологическое исследование эндометрия у пациенток выделенных групп

Одна из целей нашего исследования – оценить морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с неэффективными циклами лечения бесплодия методами ВРТ, а также у бесплодных пациенток, впервые планирующих ЭКО. 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, и мы сочли нецелесообразным подвергать их хотя и малоинвазивному, но всё же травматичному вмешательству.

Исследование проводилось в лаборатории ГБУЗ «Самарская городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова».

Морфологический диагноз хронического эндометрита основывался на выявлении плазматических клеток в строме, очаговой и / или диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрации и фиброза стромы (рис. 13), склеротических изменений стенок спиральных артерий эндометрия.

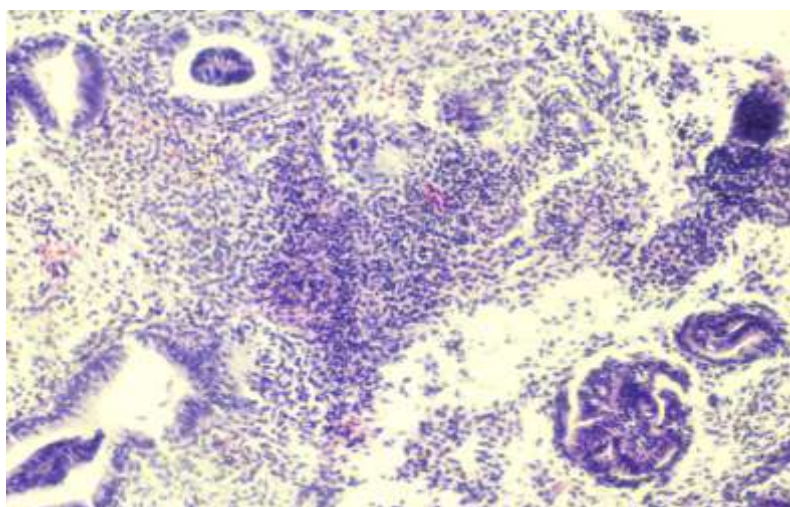


Рис. 13. Очаговый фиброз стромы
(окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

Как показал проведенный анализ, показатели, касающиеся воспалительных изменений, – наличия очаговых инфильтратов лимфоидных клеток (рис. 14), 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 (табл. 17). 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.

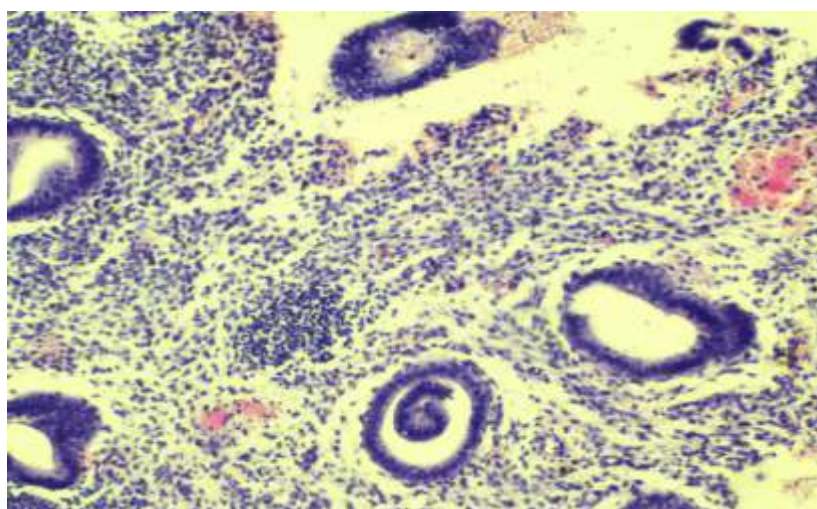


Рис. 14. Очаговая лимфоидная инфильтрация в строме (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)

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. При этом в большинстве случаев при морфологическом исследовании у фертильных женщин был верифицирован храни-

ческий эндометрит, признаки которого впервые отмечены при ультразвуковом исследовании.

Таблица 17

**Данные морфологического исследования эндометрия
у пациенток выделенных групп
(% к общему числу женщин в группах)**

Патология эндометрия	Первая основная группа (n= 87)		Вторая основная группа (n= 83)		Группа сравнения (n=80)		Р
	М	n±m	М	n±m	М	n±m	
Очаговые инфильтраты лимфоидных клеток	31	35,6±5,1	19	22,9±4,6	3	3,8±2,1	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Диффузные инфильтраты лимфоидных клеток	23	26,4±4,7	21	25,3±4,8	2	2,5±1,8	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Наличие плазматических клеток в строме	26	29,9±4,9	-	-	4	5,0±2,5	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
Склеротические изменения стенок спиральных артерий	44	50,6±5,3	33	39,7±5,4	1	1,25±1,25	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
НЛФ (асинхронное развитие желез в стадии поздней пролиферации)	17	19,5±4,3	15	18,1±4,2	1	1,25±1,25	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05
Гиперплазия эндометрия	15	17,2±4,0	6	7,2±2,8	5	6,25±2,7	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
Полипы эндометрия	16	18,4±4,1	12	14,5±3,9	6	7,5±3,0	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ >0,05
Атрофия эндометрия	11	12,6±3,6	9	10,8±3,4	-	-	p ₁₋₂ >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

У 2 ($5,0 \pm 3,4\%$) женщин контрольной группы морфологически подтвержден хронический эндометрит после искусственного аборта на фоне остатков плацентарной или хориальной ткани. У них выявлена распадающаяся децидуальная ткань. В этой группе находились и 2 пациентки после индуцированного позднего выкидыша. Для них был характерен гравидарный эндометрий.

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 (НЛФ), проявлявшаяся в асинхронном развитии желез в позднюю пролиферативную фазу, отмечена почти у пятой части пациенток обеих основных групп и лишь у 1 женщины из группы сравнения ($2,5 \pm 2,5\%$).

Гиперплазия эндометрия (рис. 15), по данным морфологического исследования, наиболее часто встречалась у женщин, впервые планирующих ЭКО, – показатель достоверно выше, чем у женщин с неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Вместе с тем у пациенток из второй основной группы гиперплазия отмечается реже, чем у пациенток из группы сравнения. Это можно объяснить тем, что неудачная имплантация скорее имеет место у женщин с тонким эндометрием, чем с эндометрием избыточной толщины.

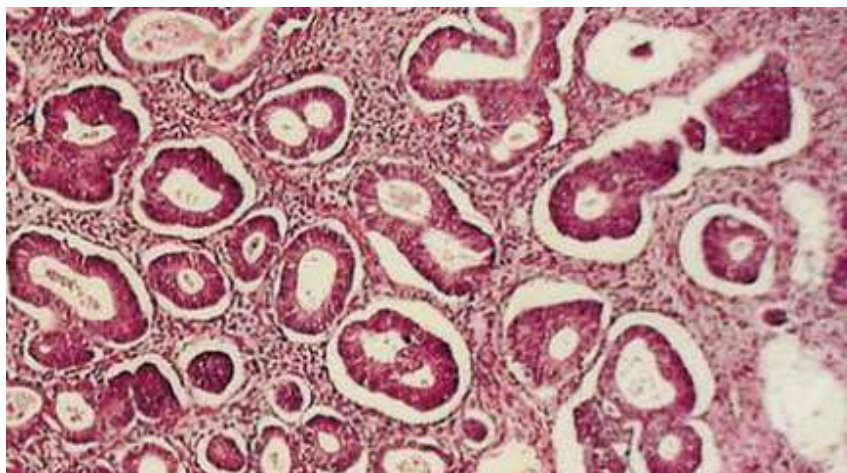


Рис. 15. Гиперплазия эндометрия (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

Во всех трех группах женщин нет достоверной разницы по количеству случаев выявления полипов. Причем при морфологическом исследовании полиповидные образования (рис. 16) обнаруживались несколько чаще, чем при ультразвуковом.

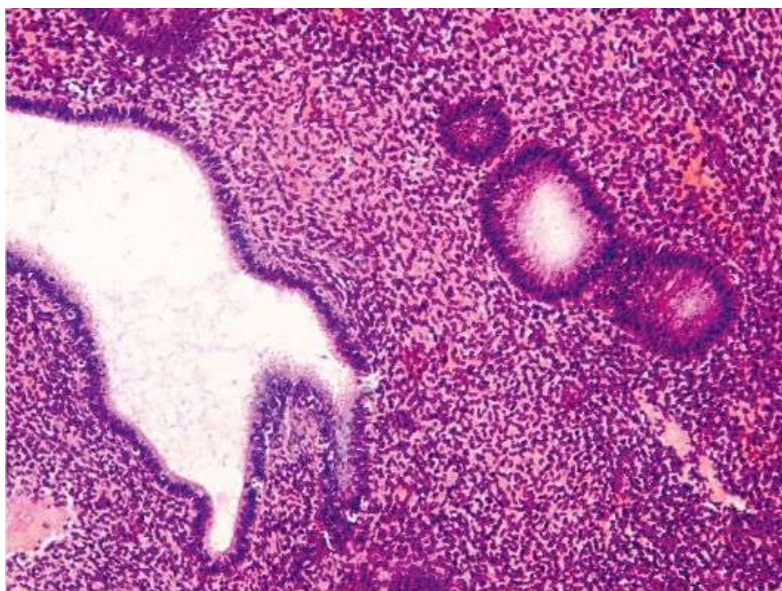


Рис. 16. Полип эндометрия (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

Атрофия тканей эндометрия наблюдалась лишь в группах бесплодных женщин и не была зарегистрирована у тех, кто имел беременность в анамнезе.

Итак, хронический эндометрит морфологически характеризовался очаговой (рассеянной) лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией (рис. 17), наличием лимфоидных фолликулов, фиброзом стромы (рис. 13), увеличением ее плотности, поверхностным отеком, очаговыми кровоизлияниями, склерозом спиральных артерий функционального слоя эндометрия. Гемокапилляры артериального типа сужены за счет пролиферации эндотелиальных элементов и склероза.

Следует отметить, что у пациенток выделенных групп, у которых гистологически подтверждался хронический эндометрит, указанные в таблице признаки хронического эндометрита не всегда отмечались в совокупности. Так, у 23 ($26,4 \pm 4,7\%$) женщин в первой основной группе, 21 ($25,3 \pm 4,8\%$) женщин во второй основной группе и 2 ($2,5 \pm 1,8\%$) женщин группы сравнения зарегистрированы лишь 1-2 признака. Однако это давало основание для детального обследо-

дования пациентки (при необходимости с помощью дополнительных методов) и назначения ей соответствующего лечения.

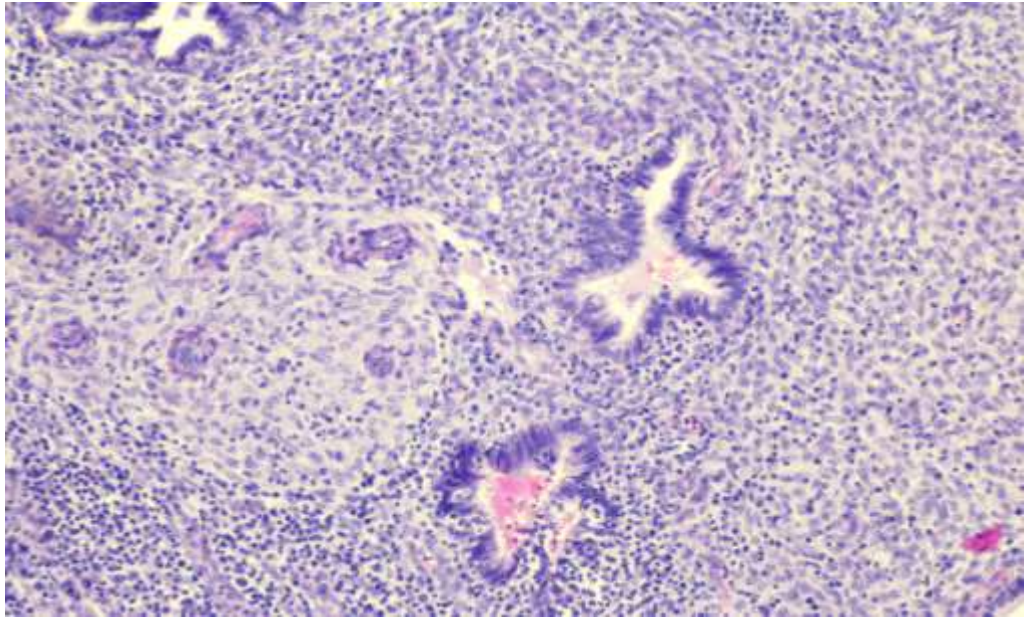


Рис. 17. Рассеянная лимфоидная инфильтрация в строме в сочетании с очаговым периваскулярным фиброзом (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

При морфологическом исследовании были обнаружены также полипы эндометрия (в большинстве случаев зафиксированные также при ультразвуковом исследовании), гиперплазия эндометрия.

Интересно, что хронический эндометрит преобладал у пациенток с вторичным бесплодием. У них также чаще по сравнению с пациентками с первичным бесплодием выявлялись полипы и гиперплазия.

По нашему мнению, к числу морфологических критериев готовности эндометрия к имплантации следует отнести 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 можно считать наличие у пациентки в период «окна имплантации» развитых пиноподий, занимающих 50 и более процентов поверхности эндометрия. В рамках нашего исследования не проводилось определения наличия и степени зрелости пиноподий у бесплодных пациенток в период «окна имплантации», 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 при возможности мы считаем необходимым определение наличия и степени зрелости пиноподий у пациенток с неудачными, особенно неоднократными попытками ЭКО в анамнезе.

5.2. Комплексное обследование пациенток групп ЭКО

В процессе обследования при подготовке к ЭКО в Центре планирования семьи и репродукции г.о. Самара пациенткам основных групп проведено ультразвуковое исследование, а также аспирационная биопсия эндометрия. Гистологическое заключение в большинстве случаев подтвердило диагноз, поставленный при УЗИ. После назначенного лечения у многих пациенток наступила беременность.

Так, пациентка У., 32 года, имела в анамнезе 2 искусственных аборта, последний из которых спровоцировал бесплодие, продолжавшееся 5 лет. При ультразвуковом исследовании выявлены признаки хронического эндометрита (рис. 18). Гистологически подтвержден диагноз «хронический эндометрит». Пациентке было назначено лечение, по окончании которого она вступила в программу ЭКО. После экстракорпорального оплодотворения наступила беременность.



Рис. 18. Признаки хронического эндометрита
(Пациентка У., 32 года, вторая основная группа, 5-й день менструального цикла.
Собственное наблюдение)

В анамнезе 34-летней пациентки Р. (рис. 19) 1 искусственный аборт, 1 неразвивающаяся беременность. Продолжительность бесплодия составила 6 лет. При сонографическом исследовании диагностирован хронический эндометрит. Диагноз подтвержден гистологически. Пациентка прошла два курса лечения и забеременела в результате ЭКО.



Рис. 19. Хронический эндометрит, диагностированный
при сонографическом исследовании
(Пациентка Р., 34 года, 7-й день менструального цикла. Собственное наблюдение)

Пациентка О., 28 лет, страдала бесплодием 4 года. В 2012 году была произведена полипэктомия, гистероскопия. В 2014 году по показаниям проведена биопсия эндометрия. Гистологическое исследование биоптата позволило диагностировать хронический эндометрит. В процессе УЗИ, предшествующего реализации программы экстракорпорального оплодотворения, выявлен полип эндометрия (рис. 20). Пациентка была направлена на полипэктомию. Назначено лечение.



Рис. 20. Полип эндометрия, выявленный в ходе УЗИ
(Пациентка О., 28 лет, 7-й день менструального цикла. Собственное наблюдение)

В анамнезе пациентки Г., 27 лет, 2 выскабливания полости матки по поводу неразвивающихся беременностей в 2014 году и в январе 2015 года. В августе 2015 года проведена гистероскопия, обнаруженные синехии удалены. Гистологический диагноз – хронический эндометрит – подтвердил данные ультразвукового исследования (рис. 21). После трехлетнего периода бесплодия проведено лечение и подготовка к ЭКО. После получения результатов морфологического исследования проведен сравнительный анализ ультразвуковых данных и данных о морфоструктурных изменениях эндометрия. В ряде случаев зафиксировано несовпадение заключений врача, проводившего УЗИ, и врача-морфолога. Несовпадение результатов исследований обнаруживалось при вы-

явлении хронического эндометрита, гиперплазии и полипов эндометрия и свидетельствовало о большей точности данных морфологического исследования. При сонографическом исследовании картину воспалительного процесса в слизистой матки порой трактовали как полиповидное образование или очаговую гиперплазию. Это происходило чаще на фоне остатков плацентарной ткани после выкидыша или искусственного аборта у женщин с вторичным бесплодием или фертильных пациенток.



Рис. 21. Диагноз «хронический эндометрит» подтвержден гистологически (Пациентка Г., 27 лет, 5-й день менструального цикла. Собственное наблюдение)

Подчеркнем, что в нашем исследовании диагноз хронического эндометрита по результатам гистологии выставлялся на 13% чаще, чем по результатам УЗИ.

Как показывает анализ, комплексное проведение сонографического и морфологического исследований позволяет повысить информативность и точность диагностики эндометрита, что особенно важно для женщин, готовящихся к процедуре экстракорпорального оплодотворения. Это дает возможность поставить окончательный диагноз и своевременно определить тактику наблюдения и лечения в ходе прегравидарной подготовки. Терапия ХЭ должна быть комплексной, этиологически и патогенетически обоснованной, обеспечивающей элиминацию широкого спектра патогенных микроорганизмов. Она должна

включать антибактериальную метаболическую, антиоксидантную, иммуномодулирующую терапию и физиолечение. Наиболее важными критериями эффективности проведенной терапии являются купирование клинических симптомов, снижение активности инфекционного агента, восстановление нормальной эхографической картины эндометрия и восстановление морфологической структуры ткани.

5.3. Гистероскопия и иммуногистохимическое исследование – вспомогательные методы для уточнения диагноза ХЭ

Следует отметить, что для диагностики внутриматочной патологии также широко используется гистероскопия, которая позволяет обнаружить такие признаки воспалительного процесса в эндометрии, как его неравномерная толщина, полипы, неравномерная окраска и гиперемия слизистой оболочки, точечные кровоизлияния, очаговая гипертрофия.

Трудности гистероскопической интерпретации данных связаны с отсутствием типичных макроскопических признаков хронического эндометрита, с очаговым характером воспалительного процесса и тем, что заболевание часто имеет «стертые» формы. Гистероскопия по макроскопическим признакам позволяет точно идентифицировать хронический эндометрит только в 16 – 35% случаев (L. Cravello, 1997; F. Polisseni, 2003). Однако гистероскопия является хорошим вспомогательным методом уточнения диагноза ХЭ при сомнительной морфологической или сонографической картине.

Ряд исследователей считает, что морфологический анализ следует сочетать с иммуногистохимическим исследованием эндометрия для выявления таких патологических изменений рецепторного статуса, как снижение уровня экспрессии ПР и ЭР α , не соответствующее морфологической структуре эндометрия, и гиперэкспрессия ЭР α в фазу секреции. Так, Е.В. Дюжева с соавторами заключают: «Основными прогностически благоприятными критериями наступления беременности в программе ЭКО являются соотношение прогестеро-

новых и α -эстрогеновых рецепторов (ПР/Эра), наличие развитых (зрелых) пиноподий в период «окна имплантации» [54].

Наиболее неблагоприятным прогностическим признаком исследователи называют персистирующую гиперэкспрессию ЭРа в среднелютеиновую фазу менструального цикла и считают необходимым проводить морфологическое и иммуногистохимическое исследования пациенткам с неудачными попытками имплантации в анамнезе перед очередным циклом экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов для определения необходимых мероприятий индивидуальной подготовки.

Наши выводы согласуются с выводами авторов.

Выводы по главе

Таким образом, морфологическое исследование продолжает оставаться наиболее точным и информативным методом, позволяющим диагностировать хронический эндометрит и другую внутриматочную патологию на разных стадиях развития. В рамках нашей работы диагноз ХЭ по результатам гистологии выставлялся на 13% чаще, чем по результатам УЗИ.

По нашему мнению, наряду с наличием развитых (зрелых) пиноподий в период «окна имплантации» к числу морфологических критериев готовности эндометрия к имплантации следует отнести 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 у пациентки, готовящейся к ЭКО, всех трёх этих признаков или хотя бы одного-двух из них успех имплантации подвергается сомнению, а пациентка нуждается в назначении адекватной терапии.

При сомнительной морфологической картине мы рекомендуем дополнять полученную информацию данными гистероскопии и иммуногистохимического исследования.

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ СИСТЕМА ОЦЕНКИ ГОТОВНОСТИ ПАЦИЕНТОК К ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМУ ОПЛОДОТВОРЕНИЮ

Полученные нами в процессе диссертационного исследования данные стали основой для разработки компьютерной программы оценки готовности пациенток к реализации программы ЭКО (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Автоматизированная система готовности пациентов к экстракорпоральному оплодотворению» № 2017615821).

Данная программа представляет собой компьютерный анализатор антропометрических параметров пациента 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.

Основной концепцией данного компьютерного продукта послужил трехступенчатый подход к определению готовности эндометрия к имплантации. Обследование пациентов начинается с уточнения общих сведений и данных анамнеза, включенных в первый уровень параметров программы (возраст, рост, вес, определение индекса массы тела, наличие в анамнезе детских инфекций, заболеваний дыхательной и эндокринных систем). После оценки этих параметров компьютерная программа выявляет пациенток с максимальными рисками получения негативного результата при реализации программы ЭКО. Этой категории женщин рекомендуется воздержаться от имплантации. Остальным пациенткам рекомендуется проведение неинвазивных исследований, включенных во второй уровень параметров компьютерной программы, – сонографическое исследование на 22-24-й день менструального цикла и доплерометрическое исследование во второй фазе менструального цикла. В случае выявления у пациентки сонографических признаков внутриматочной патологии и значительного снижения доплерометрических показателей васкуляризации матки и эндомет-

рия программа также рекомендует воздержаться от имплантации. Остальным пациенткам для уточнения степени готовности к ЭКО рекомендуется проведение инвазивного исследования третьего уровня (морфологическое исследование эндометрия).

Компьютерная программа ретроспективно применялась нами по отношению ко всем 170 пациенткам групп ЭКО – как впервые планирующим экстракорпоральное оплодотворение, так и уже имеющим неудачные попытки ЭКО в анамнезе.

Автоматизированная система оценки готовности пациентов к экстракорпоральному оплодотворению оформлена в виде автоматизированного рабочего места врача акушера-гинеколога. В системе предусмотрены два пользователя – врач и администратор. При запуске системы необходимо пройти процедуру аутентификации, после ввода личных данных программа настраивает интерфейс пользователя в соответствии с его правами. Разделение ролей обеспечивает защиту информации: так как каждый пациент приписан к определенному лечащему врачу, врачи – пользователи системы получают возможность работать только с данными своих пациенток и не могут изменять другую хранящуюся в базе данных информацию.

Один из пользователей обладает статусом администратора: он может управлять учетными записями, добавляя, изменяя или удаляя пользователей-врачей, а также распределять между ними пациентов, кроме того, он может редактировать параметры обследования и состав рекомендаций.

Навигация по системе осуществляется через меню главного окна программы. В главном окне находится список пациентов, закрепленных за текущим пользователем, а также форма поиска, которая позволяет отбирать больных по различным параметрам, таким как возраст, диагноз, место проживания и прочие (рис. 22).

Система обладает широкими возможностями по настройке состава обследования, позволяя добавлять новые либо изменять и удалять текущие параметры в любом из трех уровней. Число уровней фиксированное, но их наименования поддаются изменению.

Автоматизированная система оценки готовности пациентов к экстракорпоральному оплодотворению

ПАЦИЕНТЫ | РАСЧЕТ | НАСТРОЙКИ | РЕЗУЛЬТАТЫ

ПОИСК ПАЦИЕНТОВ

Фамилия: Страна:
 Имя: Город:
 Отчество: ☐ г. Сомеро
 Возраст: ☐ Иногородные
 ИИН: ☐ Иностранцы
 СНИПС: ☐ Россия

Тип лечения:
 Основной диагноз:
 Сопутст диагноз:
 Схема лечения:
 Операция:
 Номер полюса: Тип полюса: QMC
 Поступил: 11.03.2017 Выписан: 11.03.2017

ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТАХ

ФАМИЛИЯ	ИМЯ	ОТЧЕСТВО	ВОЗРАСТ
ГЛУХОВА	РАИСА	КОНСТАНТИНОВНА	
ИШАНОВА	ВАЛЕНТИНА	ПЕТРОВНА	
ПЕСНИКОВА	ВИСЛЕТТА	МИХАЙЛОВНА	
МИРОШНИКОВА	ПАРИСА	НИКОЛАЕВНА	
ГЛАДЫШЕВА	ЭЛПА	ИВАНОВНА	
ПЕДОВСКИХ	НИНА	ИВАНОВНА	
ШАМАЕВА	ВИКТОРИЯ	ВЛАДИМИРОВНА	
СИНЬКОВА	ТАТЬЯНА	ВЛАДИМИРОВНА	
КВАРТАЛЬНОВА	ЕЛЕНА	ИВАНОВНА	
ДАНИЕЛЯН	НАРИНЕ	БЕГПАРОВНА	

ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ

ОСНОВНОЙ ДИАГНОЗ	Номер	Поступил
Бесплодие		

Добавить Изменить Удалить Поиск Добавить Изменить Удалить

Рис. 22. Главная экранная форма автоматизированной системы оценки готовности пациентов к экстракорпоральному оплодотворению

Экранная форма, отражающая состав обследований и их результаты, представлена на рис. 23.

После проведения текущего обследования в систему вводятся данные о полученных параметрах, при этом указываются нормативные значения и допустимые отклонения. Система автоматически выдает текстовую рекомендацию по дальнейшему обследованию (к примеру, «степень готовности к ЭКО низкая, требуется специфическое лечение» или «возможен благоприятный исход программы ЭКО, требуется сонографическое исследование»). Текст рекомендаций доступен для редактирования.

Автоматизированная система оценки готовности пациентов к экстракорпоральному оплодотворению

ПАЦИЕНТЫ РАСЧЕТ НАСТРОЙКИ РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациент: ПЛУХОВА РАЙСА КОНСТАНТИНОВНА
История болезни: Бесплодие

Группа признаков исследования: УРОВЕНЬ 1: ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ И ДАННЫЕ АНАМНЕЗА

Признаки:

- Наименование:
- Возраст (лет)
- Рост и вес (ИМТ=масса(кг)/рост(м)²)
- Датские инфекции
- Заболевания дыхательной системы
- Заболевания эндокринной системы

Дата внесения данных: 01.03.2017

Выбранные признаки:

Наименование	Показание
Возраст (лет)	30
Рост и вес (ИМТ=масса(кг)/рост(м) ²)	50
Датские инфекции	Да
Заболевания дыхательной системы	Нет
Заболевания эндокринной системы	Да
Толщина эндометрия (мм)	10
Несоответствие структуры эндометрия фазе менструаль...	Да
Неоднородность М-эхо с преобладанием гиперэхогенных уч...	Нет
Гиперэхогенные включения в базальном слое	Нет
Гипоэхогенный контур матки	Да
Миома матки	Нет
Эндометрит	Нет

Данные пациента

Показание: 30 Да Нет Удалить

Расчет

Период: 11.03.2017 11.03.2017 Расчет

Рис. 23. Экранная форма автоматизированной системы оценки готовности пациенток к экстракорпоральному оплодотворению, отражающая данные проведенных обследований

В системе не только фиксируются профильные данные, но и ведется учет общей информации о пациентках, динамике их обследования. В единой базе данных, работающей под управлением Oracle 11.2 Express Edition, хранятся все личные карточки. Форма личной карточки приведена на рис. 24. Для повышения эффективности и удобства работы пользователей в системе имеются также территориальные (страны, области, города, районы, улицы) и медицинские (диагнозы, операции, консервативные схемы лечения) справочники. При необходимости личную карточку пациента можно экспортировать в текстовый процессор MS Word.

Автоматизированная система оценки готовности пациентов к экстракорпоральному оплодотворению

ПАЦИЕНТЫ | РАСЧЕТ | НАСТРОЙКИ | РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациент: ФИО: ГЛУХОВА РАИСА КОНСТАНТИНОВНА
 История болезни: Бесплодие
 Период: 01.03.2017 - 11.03.2017 [Вывести]

Динамика в разрезе групп признаков

Наименование группы признаков	Дата1	Дата2	Дата3	Дата4	Дата5
УРОВЕНЬ 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ И ДАННЫЕ АНАМНЕЗА	01.03.2017 0:00...	02.03.2017 0:00...	04.03.2017 0:00...	06.03.2017 0:00...	09.03.2017
УРОВЕНЬ 2. СОНОТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ. УЗИ 22-24 ДНЯ М.Ц.	01.03.2017 0:00...	02.03.2017 0:00...	04.03.2017 0:00...	06.03.2017 0:00...	09.03.2017
УРОВЕНЬ 3. СОНОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ. ДОППЛЕРОМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИ...	01.03.2017 0:00...	02.03.2017 0:00...	04.03.2017 0:00...	06.03.2017 0:00...	09.03.2017
УРОВЕНЬ 4. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ (7-10 ДЕНЬ М.Ц.)	01.03.2017 0:00...	02.03.2017 0:00...	04.03.2017 0:00...	06.03.2017 0:00...	09.03.2017

Признаки, отклонившиеся от нормы

Дата	Наименование признака	Усл.	Норма	Показание
01.03.2017	Рост и вес (ИМТ - индекс массы тела) (вес/рост²)	>	20	60
01.03.2017	Датские инфекции			Да
01.03.2017	Заболевания эндокринной системы			Да
04.03.2017	Датские инфекции			Да
04.03.2017	Возраст (лет)	>	35	60

Рекомендации

Дата	Наименование признака
01.03.2017	Степень готовности к ЭКО низкая, необходимо дополнительное и консультативное УЗИ специалистов
02.03.2017	Возможен положительный результат ЭКО, требуется ультразвуковое исследование (УЗИ)
04.03.2017	Степень готовности к ЭКО низкая, необходимо дополнительное и консультативное УЗИ специалистов
06.03.2017	Возможен положительный результат ЭКО, требуется ультразвуковое исследование (УЗИ)

Графики

Рис. 24. Личная карточка пациента в автоматизированной системе оценки готовности пациентов к экстракорпоральному оплодотворению

Система внедрена в работу ГБУЗ «МЦ Династия» и гинекологического отделения ГБУЗ СО ГБ № 8 и прошла проверку в реальных условиях, получив положительные отзывы специалистов. Внедрение автоматизированной системы оценки готовности пациенток к экстракорпоральному оплодотворению позволило автоматизировать и оптимизировать деятельность акушеров-гинекологов, значительно сократив объем бумажной работы, арифметических расчетов и затраченного на это времени. 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

Отмечаемая в России устойчивая тенденция к росту частоты женского бесплодия является не только медицинской, но и серьезной социально-демографической проблемой. Вспомогательные репродуктивные технологии позволили в значительной степени решить проблемы, связанные с нарушением оплодотворения и гаметогенеза, однако результативность ВРТ составляет лишь около 30% из расчета на один перенос эмбриона. Эффективность метода ЭКО и ПЭ в среднем по России находится в пределах 25 – 45%.

Многие ученые считают нарушение рецептивности эндометрия одной из основных причин неудач при применении вспомогательных репродуктивных технологий. 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 предгравидарной подготовки. При этом могут использоваться как инвазивные, так и неинвазивные методы. К числу неинвазивных относятся УЗИ и доплерометрия, инвазивным методом является, в частности, клинико-морфологическое исследование биоптатов функционального слоя эндометрия.

Однако, несмотря на устойчивое внимание ученых к проблемам рецептивности эндометрия, у них до сих пор нет единства мнений по ряду вопросов, как не существует и четко сформулированных соно-морфологических критериев готовности эндометрия к имплантации. Это 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 репродук-

тивных технологий и оценку перспективности лечения бесплодия в каждом конкретном случае» (А.А. Амирова, 2011).

В связи с этим разработка соно-морфологических критериев готовности эндометрия к имплантации имеет большое значение для практического здравоохранения. Это и обусловило теоретические и практические задачи нашего исследования.

Диссертационное исследование проводилось в период с 2013 по 2016 год на базе Центра планирования семьи и репродукции г.о. Самара. Нами 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 2223 бесплодные женщины, из них 1453 женщины, впервые планирующие ЭКО, и 770 женщин, имевших неудачные попытки ЭКО в анамнезе.

Следует отметить, что 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%.

В период с 2009 по 2014 год все 2223 женщины прошли процедуру экстракорпорального оплодотворения, из них с первой попытки забеременели 1453 пациентки (65,4%), со второй попытки – 523 пациентки (23,5%), с третьей – 164 (7,4%). Четыре и более попыток, последняя из которых завершилась беременностью, предприняли 83 женщины (3,7%).

Для проведения обследования в рамках подготовки к циклу ЭКО мы выделили три группы женщин. Пациентки распределялись в группы рандомизированным методом. В первую основную группу вошли 87 бесплодных женщин, впервые планирующих ЭКО, во вторую основную группу – 83 женщины, имевшие неудачные попытки ЭКО в анамнезе (отсутствие беременности при удовлетворительном качестве перенесенных эмбрионов). Третью, контрольную

группу составили 80 женщин с нормальной фертильностью, уже имевших хотя бы однажды беременность и роды, обратившихся в поликлинику по поводу различных симптомов внутриматочной патологии или в порядке профилактического осмотра.

Женщины всех сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту, имели овуляторный менструальный цикл. Средний возраст женщин, прибегнувших к экстракорпоральному оплодотворению, составил 32,6 года. Из них более чем треть пациенток предпринимала попытку забеременеть во второй раз и более.

Проведенное нами анкетирование позволило получить клинико-социальные характеристики женщин в группах – сведения об их возрасте, образовании, социальном и семейном статусе, особенностях менструальной функции, перенесенных гинекологических и соматических заболеваниях и т.д. Кроме того, нами были изучены анамнестические данные о состоянии здоровья женщин выделенных групп.

Известно, что на формирование стойкого бесплодия оказывают влияние гинекологические, эндокринные и прочие заболевания. Риск возникновения этих заболеваний, по мнению многих исследователей, в значительной степени зависит от возраста пациентки, уровня её образования, профессии, трудового стажа, социального статуса, семейного положения и ряда других факторов.

Средний возраст женщин, прибегавших к экстракорпоральному оплодотворению на протяжении шести лет, составил 32,6 года. При этом в 2009 году данный показатель был наименьшим и равнялся 31,7 лет, а затем ежегодно возрастал и достиг 33,4 года в 2014 году.

Среди пациенток, вступающих в программу экстракорпорального оплодотворения, не было женщин в возрасте 20-25 лет, что легко объясняется: при отсутствии желанной беременности в молодом возрасте пациентка либо надеется на спонтанное разрешение проблемы, либо прибегает к другим, не столь радикальным методам лечения бесплодия. Кроме того, диагностическим критерием бесплодия является двухлетний срок, в течение которого предпринимаются попытки забеременеть, заканчивающиеся неудачей. К 25 годам это условие выполняется далеко не всегда.

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.

Следует отметить, что возраст женщины имеет большое значение для наступления беременности: 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 женщин 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. Пациентки старше 35 лет составляют незначительную долю тех, кто предпринимает попытки забеременеть методом ЭКО. Это обусловлено снижением эффективности данной процедуры после 35-летнего возраста и отсутствием у многих женщин данного возраста устойчивой мотивации к рождению ребенка.

По данным многих исследований, практически любая профессиональная деятельность негативно отражается на репродуктивной функции женщины: на неё воздействуют негативные факторы рабочей среды. При этом риск профессионально обусловленных гинекологических заболеваний увеличивается при стаже работы более 5 лет. Следовательно, возрастает и риск возникновения бесплодия.

Общий трудовой стаж свыше 5 лет к моменту обследования имели 58 ($66,7 \pm 5,05\%$) пациенток первой основной группы, 65 ($78,3 \pm 4,52\%$)

пациенток второй основной группы и 59 ($73,8 \pm 4,92\%$) женщин группы сравнения. Трудовой стаж от 3 до 5 лет имели 26 ($29,9 \pm 4,91\%$), 17 ($20,5 \pm 4,43\%$) и 21 ($26,3 \pm 4,92\%$) женщина соответственно. Менее трех лет (по официальной статистике) работали на производстве 3 ($3,4 \pm 1,94\%$) пациентки, впервые планирующие ЭКО, и 1 ($2,4 \pm 1,68\%$) пациентка, предпринимающая повторную попытку. При этом продолжительность трудовой деятельности пациенток, впервые готовящихся к ЭКО и уже имевших неудачные попытки ЭКО в анамнезе, не имела достоверных отличий от аналогичного показателя женщин с нормальной фертильностью.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что женщины более старшего возраста, имеющие большую продолжительность трудовой деятельности, чаще страдают длительным бесплодием.

Уровень образования в двух основных группах женщин, вступающих в программу ЭКО, выше, чем в группе сравнения. Здесь достоверно больше пациенток, получивших высшее образование: 47 ($54,0 \pm 5,34\%$) среди впервые планирующих ЭКО и 45 ($54,2 \pm 5,47\%$) среди имеющих неэффективные попытки ЭКО в анамнезе. Из группы женщин с нормальной фертильностью только 38 ($47,5 \pm 5,58\%$) окончили вузы. Численность пациенток со средним профессиональным образованием в группах достоверно не отличалась, а численность женщин, имеющих среднее общее образование, в группе сравнения была в несколько раз больше.

По нашему предположению, образовательный уровень в популяции пациенток, прибегающих к ЭКО, несколько выше среднестатистического уровня по региону.

Семейный статус женщины – один из определяющих факторов, оказывающих влияние на принятие женщиной решения о проведении ЭКО. Как показывают полученные нами данные, большинство пациенток, планирующих ЭКО, состоят в официальном или неофициальном (гражданском) браке. Среди обратившихся к репродуктологу по поводу ЭКО число женщин, находящихся в браке, в 22,8 раза превышает число незамужних. Лишь 4,2% женщин, не имеющих мужа, решаются пройти эту процедуру.

В группе фертильных женщин, обратившихся к врачу за помощью по поводу признаков внутриматочной патологии, значительно меньше тех, кто состоит в официальном браке, и больше незамужних женщин. Доля гражданских браков в этой группе в 1,6 раза больше, чем в первой основной группе, и в 2,25 раза больше, чем во второй основной группе.

При подготовке к ЭКО важное значение приобретает сбор анамнестических данных пациентки. Это позволяет обратить особое внимание на хронические заболевания. Мы задались целью определить особенности менструальной и репродуктивной функции обследуемых женщин, а также получить данные о гинекологических и экстрагенитальных заболеваниях в их анамнезе.

По возрасту менархе достоверных отличий между группами не выявлено.

Вместе с тем у пациенток, страдающих бесплодием, чаще наблюдались расстройства становления менструальной функции. На основании этого можно сделать вывод о том, что у многих пациенток обеих основных групп факторы риска бесплодия возникли уже в подростковом возрасте, в период становления менструальной функции. Продолжительность менструального цикла у бесплодных пациенток из двух основных групп отличается от таковой у женщин с нормальной фертильностью. Идеальный цикл (28-30 дней) имели только 52 ($59,8 \pm 5,26\%$) пациентки, впервые планирующие ЭКО, и 54 ($65,1 \pm 5,23\%$) пациентки с неудачными попытками ЭКО в анамнезе, в то время как в группе сравнения женщин с идеальным циклом было 62 ($77,5 \pm 4,67\%$), что достоверно больше.

Нарушения менструальной функции 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 группой пациенток, имеющих 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 вдвое реже.

Альгогипоменорея присутствует в анамнезе 16 ($18,4 \pm 4,15\%$) женщин первой основной и 17 ($20,5 \pm 4,43\%$) женщин второй основной группы, что значительно чаще, чем у пациенток с нормальной фертильностью.

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.

Различия по таким нарушениям менструального цикла, как альгогиперменорея и гиперменорея, альгоменометроррагия, менометроррагия, в выделенных группах женщин не столь существенны.

Выявленные особенности менструального цикла у женщин обеих основных групп свидетельствуют о более низком уровне их репродуктивного здоровья.

Согласно существующей в медицине точке зрения нарушения менструального цикла обусловлены дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Но нарушения менструального цикла могут быть и симптомами внутриматочной патологии, свидетельствуя о наличии таких гормонозависимых заболеваний, как миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, рак матки. Таким образом, нарушения менструального цикла в анамнезе можно расценивать как маркер повышенного риска при подготовке к проведению ЭКО.

Известно, что экстрагенитальные заболевания являются одним из наиболее важных факторов, отрицательно воздействующих на репродуктивную функцию женщины. 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 первой основной и второй основной группах 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, прибегавшие или планирующие прибегнуть к ЭКО, перенесли значительно больше заболеваний, нежели пациентки группы сравнения. Практически все нозологии у них встречались достоверно чаще, чем в группе сравнения. Наиболее распространенной патологией у пациенток из обеих основных групп является эндометриоз, который выявлен у 53 ($60,9 \pm 5,23\%$) пациенток, впервые планирующих ЭКО, и у 54 ($65,1 \pm 5,23\%$) пациенток, имеющих неудачные попытки ЭКО в анамнезе. На втором месте – миома матки, зафиксированная у 31 ($35,6 \pm 5,13\%$) и 32 ($38,6 \pm 5,34\%$) пациенток соответственно. Дисфункциональные маточные кровотечения отмечены соответственно у 19 ($21,8 \pm 4,43\%$) и 16 ($19,3 \pm 4,33\%$) женщин из этих групп. В группе сравнения показатели гинекологической заболеваемости достоверно ниже.

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

Следует отметить, что у всех пациенток, обратившихся по поводу бесплодия в Центр планирования семьи и репродукции городского округа Самара и прошедших процедуру ЭКО, наблюдались разные виды бесплодия.

Среди вступивших в программу ЭКО в 2009 – 2011 годах бесплодных женщин более чем у половины диагностировано первичное бесплодие. В последующие годы женщин с первичным бесплодием стало меньше. Можно предположить, что причиной этого служат успехи репродуктивной медицины, позволившие значительной части женщин с первичным бесплодием забеременеть и обрести радость материнства. Однако эта гипотеза нуждается в уточнении.

Процент пациенток с сочетанным бесплодием, то есть обусловленным наличием нескольких факторов, на которых мы не останавливаемся отдельно, на протяжении шести лет вырос с 29 до 43. Возможно, это связано с тем, что на этапе лечения бесплодия и в процессе подготовки к ЭКО больше внимания стало уделяться обследованию пациенток, предполагающему разносторонний подход и использование современных методов исследования и диагностики.

С учетом высокой заболеваемости и важности своевременного выявления внутриматочной патологии определяющую роль при подготовке к ЭКО имеют соно-морфологические исследования, позволяющие сформулировать критерии готовности эндометрия к имплантации.

Как известно, УЗИ в обязательном порядке проводится при подготовке бесплодных женщин к экстракорпоральному оплодотворению. В нашем исследовании особое внимание врача при проведении ультразвукового исследования обращалось на признаки эндометрита как заболевания, которое может препятствовать успешной имплантации эмбриона, при этом зачастую протекая латентно. Ранняя диагностика заболевания позволяет предотвратить его прогрессирование, своевременно начать терапию, повысить качество жизни женщины и шансы на выполнение ею репродуктивной функции.

Ультразвуковое исследование органов малого таза (двухмерная эхография) проводилось пациенткам из всех групп в обе фазы менструального цикла – на 4-6 день менструального цикла (согласно International Endometrial Tumor Analysis (IETA) – консенсусу эхографического описания изменений эндометрия) и 20-24 дни цикла. Рожавшие женщины из группы сравнения проходили его в плановом порядке (для контроля состояния) или по возникшим показани-

ям, по назначению врача. Пациентки, имеющие в анамнезе неудачные попытки ЭКО (одну или несколько), проходили эхографию через 1-6 месяцев после процедуры экстракорпорального оплодотворения, при отсутствии гормональной терапии.

Исследование органов малого таза у пациенток всех групп выполняли на аппарате Voluson 760 с использованием абдоминального датчика частотой 3,5 МГц и вагинального датчика частотой 5 МГц по общепринятой методике: обзорное трансабдоминальное сканирование с последующей трансвагинальной детализацией структуры матки с придатками и оценкой степени васкуляризации миометрия, эндометрия и яичника.

Одним из наиболее важных параметров, учитываемых при подготовке к программе ЭКО, является толщина эндометрия. Толщина эндометрия у большинства бесплодных женщин в обе фазы менструального цикла была достоверно меньше, чем у реализовавших репродуктивную функцию пациенток. В первую фазу цикла – на 5-8 день – у бесплодных женщин, впервые готовящихся к ЭКО, она составляла $5,4 \pm 2,3$ мм, а у пациенток с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе – $5,2 \pm 2,1$ мм. У рожавших пациенток толщина эндометрия была достоверно больше – $6,9 \pm 2,7$ мм. Во вторую фазу цикла – на 20-24 день – показатели в первой основной группе составили $7,8 \pm 3,0$ мм, во второй основной группе – $7,4 \pm 2,6$ мм, в группе сравнения – $10,1 \pm 3,5$ мм.

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. Полученные нами данные подтверждают вывод ряда исследователей о том, что истончение эндометрия негативно влияет на исход программы экстракорпорального оплодотворения. Кроме того, по заключению многих авторов, уменьшение толщины эндометрия может быть эхографическим признаком хронического эндометрита, который во многих случаях является главной причиной стойкого бесплодия. Длительный воспалитель-

ный процесс вызывает заметное истончение слизистой оболочки матки, поскольку нормальный эндометрий замещается на соединительную ткань.

По нашему мнению, успешный результат ЭКО может быть получен при толщине эндометрия не менее 8 мм.

Эхографическое изображение эндометрия не соответствовало дню менструального цикла у 31 женщины с бесплодием ($35,6 \pm 5,1\%$) из числа впервые планирующих ЭКО и 23 ($27,7 \pm 4,9\%$) бесплодных женщин, имеющих неудачные попытки ЭКО в анамнезе. У них отмечены нарушения секреторной трансформации слизистой полости матки. У рожавших женщин такая картина наблюдалась реже – в 3 ($3,8 \pm 2,1\%$) случаях.

Следует подчеркнуть, что несоответствие эхоструктуры эндометрия фазе менструального цикла – наиболее часто встречающийся маркер сонографического неблагополучия.

Полость матки была расширена у 9 ($10,3 \pm 3,3\%$) женщин из первой основной группы и 11 ($13,3 \pm 3,7\%$) женщин второй основной группы. Расширение полости матки достигало 0,4-0,7 мм, в 12 случаях наблюдалась асимметричность расширения полости. Это согласуется с данными В.Н. Демидова, А.И. Гуса, которые считали расширение полости матки в первую фазу менструального цикла одним из признаков хронического эндометрита.

Среди пациенток, реализовавших репродуктивную функцию, расширение полости матки определялось лишь в 5 ($6,3 \pm 2,7\%$) случаях. Это было связано с тем, что у пациенток с бессимптомным течением заболевания впервые был диагностирован эндометрит. Он мог развиваться после аборта или какого-либо иного травматического воздействия.

При эхографическом исследовании неоднородность М-эхо с преобладанием гиперэхогенных участков отмечалась у 35 ($40,2 \pm 5,3\%$) бесплодных пациенток, впервые планирующих ЭКО, и у 36 ($43,4 \pm 5,4\%$) бесплодных женщин с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе. Этот эхографический признак выявлялся лишь у 10 ($12,5 \pm 3,7\%$) женщин с нормальной фертильностью, что достоверно меньше.

Неоднородная эхоструктура матки, расширение её полости до 0,3 – 0,7 см за счет жидкостного содержимого, неравномерное утолщение эндометрия, наличие участков повышенной и пониженной эхогенности срединной структуры тела матки, а также гиперэхогенных структур в базальном слое эндометрия диаметром до 0,2 см позволяли поставить диагноз «хронический эндометрит».

Гиперэхогенные включения в базальном слое – как единичные, так и множественные – зафиксированы у 18 ($20,7 \pm 4,3\%$) женщин, впервые планирующих ЭКО, и 23 ($27,7 \pm 4,9\%$) женщин, имеющих неудачные попытки ЭКО в анамнезе, а также у 5 ($6,3 \pm 2,7\%$) фертильных пациенток, реализовавших репродуктивную функцию.

Гипоэхогенный контур матки отмечен у 35 ($40,2 \pm 5,3\%$) пациенток первой основной группы и 31 ($37,3 \pm 5,3\%$) пациентки второй основной группы, а также у 7 ($8,8 \pm 3,2\%$) женщин группы сравнения.

Варикозное расширение вен параметрия выявлено у 35 женщин, впервые планирующих ЭКО ($40,2 \pm 5,3\%$), и у 25 женщин, имеющих безуспешные попытки ЭКО в анамнезе ($30,1 \pm 5,0\%$). Однако число пациенток, реализовавших репродуктивную функцию, у которых визуализирована данная патология, достоверно не отличается от показателей первых двух групп. Таких пациенток в группе сравнения 25 ($31,3 \pm 5,2\%$). В ряде случаев наблюдалось сочетание расширения вен параметрия с гипоэхогенным контуром полости матки.

Итак, анализ эхографических признаков хронического эндометрита показал, что истончение эндометрия достоверно чаще наблюдалось в группах бесплодных женщин по сравнению с уже реализовавшими свою репродуктивную функцию. 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. Возможно, у женщин группы сравнения это стало следстви-

ем искусственного прерывания беременности или других инвазивных вмешательств в анамнезе. Гиперэхогенные включения в базальном слое зафиксированы более чем у 20% бесплодных пациенток, гипоэхогенный 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. Вероятно, это можно объяснить тем, что большинство пациенток этой категории на момент обследования проходило или уже прошло прегравидарную подготовку, предполагающую выявление и терапию хронического эндометрита. Признаки хронического эндометрита были зарегистрированы и у рожавших женщин, у которых заболевание протекало в скрытой форме. Оно могло быть спровоцировано абортom или использованием ВМС, особенно спиралей.

Указанные признаки хронического эндометрита отсутствовали у $26,4 \pm 4,7\%$ женщин, впервые готовящихся к ЭКО, и у $49,4 \pm 5,5\%$ женщин с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе, а также у $77,5 \pm 4,7\%$ пациенток с нормальной фертильностью.

Патология эндометрия была представлена в первую очередь эндометритом, внутриматочными синехиями и полипами.

У женщин, впервые планирующих ЭКО, и женщин, имевших неудачную попытку ЭКО в анамнезе, эндометрит выявлен в 34 и 43 случаях соответственно ($39,1 \pm 5,2\%$ и $51,8 \pm 5,5\%$). Этот показатель достоверно больше, чем в группе сравнения. Только у 20 пациенток ($25,0 \pm 4,8\%$), реализовавших репродуктивную функцию, при ультразвуковом исследовании диагностирован эндометрит в той или иной форме.

Полиповидные образования полости матки визуализировались у 13 ($14,9 \pm 3,8\%$) и 10 ($12,0 \pm 3,6\%$) бесплодных пациенток двух групп соответственно, а также у каждой десятой пациентки группы сравнения.

Внутриматочные синехии обнаружены у 5 бесплодных женщин в первой основной группе, что составляет $5,7 \pm 2,5\%$ от их общего числа, и у 7 женщин во второй основной группе ($8,4 \pm 3,0\%$), в то время как в группе фертильных пациенток эта патология была зарегистрирована лишь у 3 ($3,8 \pm 2,1\%$). Гипоплазия и атрофия эндометрия отмечена у $31,0 \pm 5,0\%$ пациенток, впервые планирующих ЭКО, и у $28,9 \pm 5,0\%$ женщин, имеющих неудачи ЭКО в анамнезе. Достоверно меньше доля женщин с нормальной фертильностью, у которых диагностирована гипоплазия, – $3,8 \pm 2,1\%$.

Несколько реже при ультразвуковом исследовании выявлялась такая внутриматочная патология, как гиперплазия эндометрия, аденомиоз, аномалии развития матки. По частоте встречаемости гиперплазии эндометрия достоверных различий между выделенными группами нет.

В ряде случаев при ультразвуковом исследовании диагноз хронического эндометрита оказался под вопросом либо ХЭ был не распознан, «замаскировавшись» под другое заболевание. Это объясняется тем, что схожую ультразвуковую картину с эндометритом имеют, например, фиброзные полипы. Иногда воспалительный процесс в полости матки трактуют как очаговую гиперплазию. В таких случаях проводилась дифференциальная диагностика, в ходе которой большое значение имели данные анамнеза (проведенные ранее операции, использование внутриматочных контрацептивов, прерывание беременности), а также клинические данные и жалобы пациентки (нарушение менструального цикла, болевой синдром).

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 индекс (ПИ), индекс резистентности (ИР) и систоло-диастолическое отношение (СДО).

Установлено, что доплерометрические показатели пациенток групп ЭКО в зависимости от фаз менструального цикла достоверно не меняются. В зави-

симости от фазы менструального цикла достоверно не меняются доплерометрические характеристики и у женщин с нормальной фертильностью.

Отметим, что значения пульсационного индекса у всех женщин из групп ЭКО меньше 3, и лишь у женщин с нормальной фертильностью в первую фазу цикла в одной из маточных артерий незначительно превышают 3.

Визуализация сосудов у фертильных женщин (аркуатных, радиальных, базальных и спиральных артерий) в разные фазы менструального цикла достоверных отличий не имела.

У пациенток из обеих основных групп визуализация сосудов миометрия во вторую фазу менструального цикла значительно хуже, чем у рожавших женщин: радиальные артерии визуализируются в 56,2% случаев, базальные – в 52,3% ($P < 0,05$), спиральные – в 25,8% ($P < 0,05$).

В первую фазу менструального цикла у женщин групп ЭКО по сравнению с женщинами, реализовавшими репродуктивную функцию, достоверно отличается лишь СДО в обеих маточных артериях ($P < 0,05$). Во вторую фазу менструального цикла у пациенток групп ЭКО достоверно выше значения ИР ($P < 0,05$) и СДО ($P < 0,01$) в обеих маточных артериях. Вместе с тем у бесплодных женщин в обеих маточных артериях во вторую фазу менструального цикла конечная диастолическая скорость кровотока достоверно меньше, чем у женщин с нормальной фертильностью. Всё это мы связываем с наличием у большого количества женщин групп ЭКО выраженных ультразвуковых признаков хронического эндометрита.

Гемодинамические изменения проявляются преимущественно во вторую фазу менструального цикла. При этом ухудшение визуализации кровотока чаще отмечается у женщин, у которых величина $M_{\text{эха}}$ во вторую фазу менструального цикла составляет менее 7,0 мм.

Полученные нами характеристики согласуются с литературными данными о том, что в 73% случаев у пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции выявляются нарушения гемодинамики в сосудах матки и в сосудистом бассейне малого таза. Это выражается в дефиците

капиллярных сетей, компенсируется извилистостью сосудов. В результате происходит повышение сопротивления кровотоку. В дальнейшем наблюдается фиброзирование стромы со склерозом стенок спиральных артерий, формируется множество сосудов капиллярного типа. Клинически это выражается как гипоплазия эндометрия в период «окна имплантации» со снижением показателей гемодинамики в сосудах матки.

Анализ полученных данных показал достоверное снижение показателей васкуляризации матки и эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом в сравнении с показателями здоровых фертильных женщин. Это свидетельствовало о наличии выраженных дисциркуляторных расстройств на фоне воспалительного процесса, протекающего в течение длительного времени.

На основании проведенных исследований (2D-эхография, доплерография) мы выделили следующие критерии готовности эндометрия к проведению цикла экстракорпорального оплодотворения: толщину эндометрия свыше 8 мм, соответствие эхоструктуры эндометрия фазе менструального цикла, однородность М-эхо, отсутствие гипер- и гипозэхогенных включений, а также отсутствие нарушений гемодинамики в сосудах матки и в сосудистом бассейне малого таза во вторую фазу менструального цикла.

При выполнении данных условий прогноз результативности программы ЭКО для конкретной пациентки может быть благоприятным.

Однако только сонографические показатели не всегда могут служить основанием для постановки диагноза при наличии внутриматочной патологии у пациентки. При недостаточности информации и при наличии сомнений у врача, для верификации диагноза, особенно в процессе подготовки женщин к экстракорпоральному оплодотворению, прибегают к морфологическому исследованию биоптатов эндометрия.

Морфологическое исследование слизистой тела матки продолжает оставаться «золотым стандартом» для определения состояния эндометрия и выявления его патологических изменений и является наиболее точным методом диагностики хронического эндометрита.

Нами было оценено морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с неэффективными циклами лечения бесплодия методами ВРТ, а также у бесплодных пациенток, впервые планирующих ЭКО. 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, и мы сочли нецелесообразным подвергать их хотя и малоинвазивному, но всё же в некоторой степени травматичному вмешательству.

Морфологический диагноз хронического эндометрита основывался на выявлении плазматических клеток в строме, очаговой и / или диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрации и фиброза стромы, склеротических изменений стенок спиральных артерий эндометрия.

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. При этом в большинстве случаев при морфологическом исследовании у фертильных женщин был верифицирован хронический эндометрит, признаки которого впервые отмечены при ультразвуковом исследовании.

У 2 ($5,0 \pm 3,4\%$) женщин контрольной группы морфологически подтвержден хронический эндометрит после искусственного аборта на фоне остатков плацентарной или хориальной ткани. У них выявлена распадающаяся децидуальная ткань. В этой группе находились и 2 пациентки после индуцированного позднего выкидыша. Для них был характерен гравидарный эндометрий.

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 (НЛФ), проявлявшаяся в асинхронном развитии желез в позднюю пролиферативную фазу, отмечена почти у пятой части пациенток обеих основных групп и лишь у 1 женщины из группы сравнения ($2,5 \pm 2,5\%$).

Гиперплазия эндометрия, по данным морфологического исследования, наиболее часто встречалась у женщин, впервые планирующих ЭКО, – показатель достоверно выше, чем у женщин с неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Вместе с тем у пациенток из второй основной группы гиперплазия отмечается реже, чем у пациенток из группы сравнения. Это можно объяснить тем, что неудачная имплантация скорее имеет место у женщин с тонким эндометрием, чем с эндометрием избыточной толщины.

Во всех трех группах женщин нет достоверной разницы по количеству случаев выявления полипов. Причем при морфологическом исследовании полиповидные образования обнаруживались несколько чаще, чем при ультразвуковом. Атрофия тканей эндометрия наблюдалась лишь в группах бесплодных женщин и не была зарегистрирована у тех, кто имел беременность в анамнезе.

Хронический эндометрит морфологически характеризовался очаговой (рассеянной) лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией, наличием лимфоидных фолликулов, фиброзом стромы, увеличением ее плотности, поверхностным отеком, очаговыми кровоизлияниями, склерозом спиральных артерий функционального слоя эндометрия. Гемокапилляры артериального типа сужены за счет пролиферации эндотелиальных элементов и склероза.

Следует отметить, что у пациенток выделенных групп, у которых гистологически подтверждался хронический эндометрит, морфологические признаки хронического эндометрита не всегда отмечались в совокупности. Так, у 23 ($26,4 \pm 4,7\%$) женщин в первой основной группе, 21 ($25,3 \pm 4,8\%$) женщин во второй основной группе и 2 ($2,5 \pm 1,8\%$) женщин группы сравнения зарегистрированы лишь 1-2 признака. Однако это давало основание для детального обследования пациентки (при необходимости с помощью дополнительных методов) и назначения ей соответствующего лечения.

В рамках нашего исследования не проводилось определения наличия и степени зрелости пиноподий у бесплодных пациенток в период «окна имплантации», что обусловлено объективными причинами. Однако наличие у пациентки в период «окна имплантации» развитых (зрелых) пиноподий, занимающих 50 и более процентов поверхности эндометрия, исследователи сегодня считают одним из главных морфологических маркеров рецептивности эндометрия. Наше мнение согласуется с этим утверждением. Наряду с наличием в период «окна имплантации» развитых пиноподий к числу морфологических критериев готовности эндометрия к имплантации мы относим отсутствие в эндометрии воспалительных изменений, таких как очаговые и диффузные инфильтраты лимфоидных клеток, плазматические клетки в строме, а также склеротических изменений стенок спиральных артерий. В случае присутствия всех трёх этих признаков или хотя бы одного-двух из них успех имплантации подвергается сомнению.

После получения результатов морфологического исследования проведен сравнительный анализ ультразвуковых данных и данных о морфоструктурных

изменениях эндометрия. В ряде случаев зафиксировано несовпадение заключений врача, проводившего УЗИ, и врача-морфолога. Несовпадение результатов исследований обнаруживалось при выявлении хронического эндометрита, гиперплазии и полипов эндометрия и свидетельствовало о большей точности данных морфологического исследования. При сонографическом исследовании картину воспалительного процесса в слизистой матки порой трактовали как полиповидное образование или очаговую гиперплазию. Это происходило чаще на фоне остатков плацентарной ткани после выкидыша или искусственного аборта у женщин с вторичным бесплодием или фертильных пациенток.

Подчеркнем, что в нашем исследовании диагноз хронического эндометрита по результатам гистологии выставлялся на 13% чаще, чем по результатам УЗИ.

Итак, комплексное проведение сонографического и морфологического исследований позволяет повысить информативность и точность диагностики эндометрита, что особенно важно для женщин, готовящихся к процедуре экстракорпорального оплодотворения. Это дает возможность поставить окончательный диагноз и своевременно определить тактику наблюдения и лечения в ходе прегравидарной подготовки. Терапия ХЭ должна быть комплексной, этиологически и патогенетически обоснованной, обеспечивающей элиминацию широкого спектра патогенных микроорганизмов. Она должна включать антибактериальную метаболическую, антиоксидантную, иммуномодулирующую терапию и физиолечение. Наиболее важными критериями эффективности проведенной терапии являются купирование клинических симптомов, снижение активности инфекционного агента, восстановление нормальной эхографической картины эндометрия и восстановление морфологической структуры ткани.

Хорошими вспомогательными методами, позволяющими уточнить диагноз ХЭ при сомнительной морфологической или сонографической картине, служат гистероскопия и иммуногистохимическое исследование эндометрия.

Полученные в ходе исследования данные послужили основой для разработки компьютерной программы «Автоматизированная система готовности па-

циентов к экстракорпоральному оплодотворению». Программа представляет собой компьютерный анализатор антропометрических параметров пациента 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 проводится анализ совокупности исследуемых параметров и формируется прогноз исхода программы ЭКО.

Внедрение автоматизированной системы оценки готовности пациенток к экстракорпоральному оплодотворению позволило автоматизировать и оптимизировать деятельность акушеров-гинекологов, значительно сократив объем бумажной работы, арифметических расчетов и затраченного времени. 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.

Следует отметить также, что профилактика хронического эндометрита, который часто является причиной вторичного бесплодия и препятствием для выполнения женщиной в дальнейшем репродуктивной функции, должна быть тесно взаимосвязана с профилактикой абортов. Только активная профилактическая работа на всех уровнях позволит снизить процент заболеваемости хроническим эндометритом и уменьшить число неудачных попыток ЭКО.

ВЫВОДЫ

1. Как свидетельствует медико-социальный анализ, факторы риска бесплодия у многих бесплодных пациенток возникли уже в подростковом возрасте, в период становления менструальной функции. До диагностирования бесплодия пациентки групп ЭКО болели достоверно чаще, чем пациентки группы сравнения. Бесплодные пациентки 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 – при выявлении хронического эндометрита, гиперплазии и полипов эндометрия – 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 гипоехогенных 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 проведению ЭКО.

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.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абоян, И.А. Терапевтические возможности агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов при гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте [Текст] / И.А. Абоян и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – № 2. – С. 121-124.
2. Агаджанова, Л. Эндометриальные пиноподии как маркеры имплантации человека (обзор литературы) / Л. Агаджанова // Проблемы репродукции. – 2004. – № 3. – С. 6-11.
3. Адамян, Л.В. Эндометриозы [Текст]: руководство / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2006. – 416 с.
4. Айламазян, Э.К. Ко-культивирование эмбриона человека с эндометрием: оптимизация экстракорпорального оплодотворения [Текст] / Э.К. Айламазян, А.О. Дурнова, В.О. Полякова, М.Н. Судалина, И.М. Кветной // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – № 4. – С. 16-22.
5. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии [Текст] / Под ред. Е.В. Коханевич. – М.: Триада-Х, 2006. – 480 с.
6. Акушерство и гинекология [Текст] / пер. с англ.; под общ. ред. Г.М. Савельевой, Л.Г. Сичинава. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 1997. – 722 с. (Рук. для врачей и студ.).
7. Акушерство и гинекология [Текст]: клин. рек. / Под ред. В.И. Кулакова. – Вып. 2. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 542 с.
8. Алиева, К.У. Современные подходы к комплексной оценке и подготовке эндометрия у пациенток программы ЭКО / К.У. Алиева, В.Ю. Смольникова, Е.В. Дюжева, М.В. Ипатова, Е.А. Калинина // Гинекология. – 2012. – Том 14. – № 3. – С. 16-18.
9. Алиева, К.У. Возможности низкочастотной магнитотерапии для восстановления функции эндометрия в программе экстракорпорального оплодотворения [Текст] / К.У. Алиева и др. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2011. – № 1. – С. 36-40.
10. Алимова, О.А. Клинико-морфологическая характеристика хронического эндометрита различной этиологии [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01, 14.03.02 / О.А. Алимова; Челяб. гос. мед. акад. – Челябинск, 2011. – 22 с.
11. Алтынник, Н.А. Скрининговое ультразвуковое исследование в 11-14 недель беременности: учебное пособие / Н.А. Алтынник, М.В. Медведев. – М.: Реал Тайм, 2016. – 172 с.
12. Амирова, А.А. Анализ взаимосвязи между клинико-анамнестическими, клинико-лабораторными данными, особенностями индукции суперовуляции и исходами

- ЭКО и ЭКО/ИКСИ / А.А. Амирова, Т.А. Назаренко, Т.В. Колесниченко, Н.Г. Мишиева // Проблемы репродукции. – 2011. – Том 17. – № 1. – С. 73-77.
13. Амирова, А.Ф. Особенности повторной попытки экстракорпорального оплодотворения у пациенток с предыдущей неудачей / А.Ф. Амирова // Проблемы репродукции. – 2010. – Т. 16. – № 4. – С. 44-46.
 14. Арутюнян, К.Н. Клинико-микробиологические особенности современного течения пуэрперального эндометрита [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01, 03.00.07 / К.Н. Арутюнян; Сам. гос. мед. ун-т. – Самара, 2008. – 25 с.
 15. Афанасова, Е.А. Информативные и прогностические социально-экономические факторы риска острого эндометрита [Текст] / Е. А. Афанасова // Известия Юго-Западного государственного университета. Сер. Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. – 2014. – № 4. – С. 63-69.
 16. Афанасова, Е.П. Математическое моделирование и диагностика острого эндометрита с использованием компьютерных технологий [Текст] / Е.П. Афанасова // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. – 2014. – № 3. – С. 94-100.
 17. Афян, А.И. Тонкий эндометрий в клинике вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) [Текст] / А.И. Афян, Н.В. Долгушина // Гинекология. – 2014. – № 5. – С. 78-83.
 18. Балханов, Ю.С. Возможности восстановления морфофункциональной способности эндометрия у женщин с невынашиванием беременности [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Ю.С. Балханов; Перм. гос. мед. акад. им. акад. Е.А. Вагнера. – Пермь, 2009. – 22 с.
 19. Баскаков, В.П. Клиника и лечение эндометриоза [Текст] / В.П. Баскаков. – 2-е изд., перераб. и доп. – Л.: Медицина, 1990. – 239 с.
 20. Бессмертная, В.С. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометрия при бесплодии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.С. Бессмертная. – М., 2009. – 26 с.
 21. Бирюкова, Л.А. Оптимизация диагностики и лечения послеродового эндометрита с использованием методов экстракорпоральной гемокоррекции [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Л.А. Бирюкова; Перм. гос. мед. акад. им. акад. Е.А. Вагнера. – Пермь, 2009. – 21 с.
 22. Биштави, А.Х. Современные представления о гиперплазии эндометрия и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии (обзор литературы) [Текст] / А.Х. Биштави, И.Б. Манухин, Ю.Ю. Табакман // Проблемы репродукции. – 2010. – № 6. – С. 52-58.

23. Богданова, М.А. Особенности диагностики внутриматочной патологии при подготовке к ЭКО: дис. ... канд. мед. наук / М.А. Богданова. – Самара, 2013.
24. Богданова, М.А. Менструальная функция у женщин, прибегающих к ЭКО / М.А. Богданова, Р.Б. Балтер, Т.В. Иванова, О.В. Тюмина, И.В. Моисеева, Н.С. Калюжная, О.М. Пшевская // Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья: сб. науч. тр., посвящ. 40-летию кафедры акушерства и гинекологии № 2 СамГМУ. – Самара, 2014. – С. 81-83.
25. Бодяжина, В.И. Неоперативная гинекология [Текст]: руководство / В.И. Бодяжина, В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – М.: Медицина, 1990. – 544 с.: ил.
26. Бойчук, Н.В. Особенности предгравидарной подготовки, течение беременности и родов у женщин с привычным невынашиванием на фоне хронического эндометрита [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Н.В. Бойчук; Науч. центр мед. экологии Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН. – Иркутск, 2008. – 25 с.
27. Братчикова, О.А. Ультразвуковая диагностика послеродового эндометрита [Текст] / О.А. Братчикова, М.Л. Чехонацкая, Н.Е. Яннаева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 65-69.
28. Буланов, М.Н. Ультразвуковая гинекология [Текст]: курс лекций. Ч. 1. Гл. 1-13 / М.Н. Буланов. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Видар, 2012. – 560 с.
29. Буланов, М.Н. Ультразвуковая гинекология [Текст]: курс лекций. Ч. 2. Гл. 14-24 / М.Н. Буланов. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Видар, 2012. – 456 с.
30. Бурлев, В.А. Функциональная активность эндометрия влияет на результаты ЭКО и перенос эмбрионов: молекулярные механизмы регуляции фертильности / В.А. Бурлев, Л.Н. Кузьмичев, А.С. Онищенко, Н.А. Ильясова, Н.С. Щетинина. // Проблемы репродукции. – 2010. – Т. 16. – № 2. – С. 41-52.
31. Вартанян, Э.В. Предсказание без кофейной гущи. Неинвазивные методы оценки шансов на успех ЭКО / Э.В. Вартанян, Е.А. Девятова // Status Praesens. – 2016. – № 6. – С. 74-81.
32. Вартанян, Э.В. Причины неудач ЭКО (обзор литературы) / Э.В. Вартанян, И.В. Айзикович, А.Р. Антонов // Проблемы репродукции. – 2010. – № 3. – С. 57-61.
33. Вартанян, Э.В. Роль сочетанной патологии в неудачных протоколах ЭКО / Э.В. Вартанян, Е.Ю. Мартышкина, К.А. Цатурова // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2011. – Т. 5, № 4. – С. 40-43.
34. Васюхина, А.А. Особенности диагностирования внутриматочной патологии в рамках подготовки к ЭКО / А.А. Васюхина, И.В. Моисеева, О.А. Кравцова, М.А. Богданова, О.К. Югина // Высшее сестринское образование в системе российского здравоохранения. – 2014. – С. 19-24.

35. Верясов, В.Н. Новые клеточные технологии восстановления эндометрия (научный обзор) [Текст] / В.Н. Верясов, Э.В. Вартамян // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 4. – С. 9-14.
36. Виноградова, Л.В. Влияние преждевременной лютеинизации фолликулов на исходы программ ВРТ в циклах с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона [Текст] / Л.В. Виноградова, Н.Г. Мишиева, М.В. Сорвачева, А.Н. Абубакиров // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 3. – С. 21-25.
37. Волкова Е.Ю. Влияние физиотерапии на гемодинамику матки у женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием [Текст] / Е.Ю. Волкова и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 3. – С. 50-54.
38. Волкова, Е.Ю. Прегравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Е.Ю. Волкова; Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации. – М., 2014. – 145 с.
39. Волкова, Е.Ю. Роль маточной гемодинамики в оценке рецептивности эндометрия [Текст] / Е.Ю. Волкова, И.Е. Корнеева, Е.С. Силантьева // Проблемы репродукции. – 2012. – № 2. – С. 57-62.
40. Волкова, Л.В. Клинико-диагностическое значение сосудисто-эндотелиального фактора роста при неудачных попытках ЭКО / Л.В. Волкова, О.С. Аляутдина // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 126-129.
41. Востриков, В.В. Предикторы неудач ЭКО у пациенток с хроническим эндометритом и различными группами крови [Текст] / В.В. Востриков и др. // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 4. – С. 33-38.
42. Галлямова, Е.М. Современные подходы к ведению лютеиновой фазы в программе экстракорпорального оплодотворения / Е.М. Галлямова, С.Г. Перминова, Э.Р. Дуринян, Е.В. Митюрина // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 1. – С. 15-22.
43. Галлямова, Е.М. Рецептивность эндометрия в программе экстракорпорального оплодотворения / Е.М. Галлямова, Е.В. Митюрина, С.Г. Перминова, Т.А. Демура // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 2. – С. 14-20.
44. Гинекология [Текст]: практикум: учеб. пособие / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: РУДН, 2006. – 577 с.
45. Глухов, Е.Ю. Использование низкочастотного ультразвука в лечении пациенток с хроническим эндометритом, страдающих различными формами бесплодия / Е.Ю. Глухов, А.М. Богданов, Е.Н. Козырева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – № 1. – С. 32-37.

46. Глухов, Е.Ю. Применение низкочастотного ультразвука в комплексном лечении послеродового эндометрита / Е.Ю. Глухов, Т.А. Обоскалова, Ю.В. Игнатова, И.В. Лаврентьева // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 3 (108).
47. Глухова, Е.В. Микроэкологическая характеристика биотопов репродуктивного тракта женщин при эндометрите [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.07, 14.00.01 / Е.В. Глухова; Оренбург. гос. мед. акад. – Оренбург, 2009. – 22 с.
48. Гогсадзе, Л.Г. Предгравидарная подготовка и особенности течения беременности и родов у пациенток с хроническим эндометритом [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Л.Г. Гогсадзе; Моск. гос. мед.-стоматолог. ун-т им. А.И. Евдокимова. – М., 2014. – 25 с.
49. Горбачева, Т.И. Предикторы эффективности экстракорпорального оплодотворения у пациенток с хроническим эндометритом [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Т.И. Горбачева; Кемер. гос. мед. акад. МЗ РФ. – Кемерово, 2013. – 23 с.
50. Городецкая, О.С. Общая магнитотерапия в комплексном лечении хронического эндометрита [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / О.С. Городецкая; Иван. науч.-исслед. ин-т материнства и детства им. В.Н. Городкова МЗ РФ. – Иваново, 2013. – 24 с.
51. Гулиева, Н.Ч. Дифференцированный выбор метода лечения гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном периоде [Текст] / Н.Ч. Гулиева // Проблемы репродукции. – 2011. – № 2. – С. 35-38.
52. Демидов, В.Н., Гус, А.И. Патология полости матки и эндометрия. ВМК: практическое пособие / В.Н. Демидов, А.И. Гус. – М., 2001.
53. Дубиле, П.М. Атлас по ультразвуковой диагностике в акушерстве и гинекологии [Текст] = Atlas of ultrasound in obstetrics and gynecology / П.М. Дубиле; пер. с англ.; под общ. ред. В.Е. Гажоновой. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 328 с.
54. Дюжева, Е.В. Гормональная подготовка эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе: дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Дюжева. – М., 2010. – 119 с.
55. Есипова, И.А. Эхографические критерии внутриматочной патологии при трехмерной ультразвуковой визуализации: дис. ... канд. мед. наук / И.А. Есипова. – М., 2015.
56. Железнов, Б.И. Генитальный эндометриоз [Текст] / Б.И. Железнов, А.Н. Стрижаков. – М.: Медицина, 1985. – 160 с. (Б-ка практ. врача. Актуал. вопр. акушерства и гинекологии).

57. Занько, С.Н. Гиперплазия эндометрия: возможности ультразвуковой и морфологической диагностики / С.Н. Занько, О.В. Лысенко // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 11. – С. 41-47.
58. Зароченцева, Н.В. Применение препарата Аллокина-альфа в комплексной терапии пациенток с хроническим эндометритом и привычным невынашиванием беременности [Текст] / Н.В. Зароченцева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 4. – С. 70-84.
59. Зароченцева, Н.В. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение [Текст] / Н.В. Зароченцева и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 5. – С. 22-27.
60. Ищенко, Л.С. Клинико-морфологические аспекты и пути оптимизации терапии хронического эндометрита [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01, 14.00.15 / Ищенко Людмила Станиславовна; Челяб. гос. мед. акад. – Челябинск, 2007. – 22 с.
61. Казачков, Е.А. Морфофункциональная характеристика нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите / Е.А. Казачков, Э.А. Казачкова, Е.Е. Воропаева, Л.Е. Мирошниченко, И.Г. Хелашвили // Архив патологии. – 2014. – № 3. – С. 53-58.
62. Калинина, Е.А. Гормональная подготовка эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий [Текст] / Е.А. Калинина, Е.А. Коган, Е.В. Дюжева // Гинекология. – 2012. – № 3. – С. 4-7.
63. Каменецкий Б.А. Допплерометрия кровотока в сосудах матки как прогностический фактор при лечении бесплодия // Проблемы репродукции. – 2001. – № 4.
64. Каткова, Н.Ю. Дифференцированные подходы к лечению пациенток с разными вариантами хронического эндометрита [Текст] / Н.Ю. Каткова, Е.С. Купцова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 6. – С. 25-28.
65. Келлэт, Е.П. Роль эндометрия в неудачах репродуктивной функции [Текст] / Е.П. Келлэт, А.В. Шуршалина, И.Е. Корнеева // Проблемы репродукции. – 2010. – № 2. – С. 16-20.
66. Ким, А.А. Роль панорамной и микрогистероскопии в диагностике хронического эндометрита [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / А.А. Ким // Моск. обл. науч.-исслед. ин-т акушерства и гинекологии. – М., 2005. – 24 с.
67. Кириченко, А.К. Сосудистая сеть эндометрия у женщин с гидросальпинксом [Текст] / А.К. Кириченко, В.А. Хоржевский // Архив патологии. – 2014. – № 3. – С. 59-64.

68. Кирющенко, П.А. Ультразвуковая оценка роли «маточного фактора» и особенности предгестационной подготовки женщин с привычным невынашиванием беременности I триместра / П.А. Кирющенко, Д.М. Белоусов // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 1.
69. Клинышкова, Т.В. Клинико-морфологическое обоснование оптимизации лечения больных с гиперплазией эндометрия [Текст] / Т.В. Клинышкова, Н.Б. Фролова, С.И. Мозговой // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 3. – С. 16-20.
70. Ковязин, В.А. Иммуногистохимическое исследование пролиферативных, гиперпластических и неопластических процессов в эндометрии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.А. Ковязин. – М., 2005. – 19 с.
71. Коган, Е.А. Молекулярные и морфологические аспекты нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите / Е.А. Коган, Т.А. Демура // Архив патологии. – 2012. – Т. 3. – С. 15-17.
72. Коган, Е.А. Морфологические и молекулярно-биологические особенности эндометрия в период «окна имплантации» у пациенток с бесплодием, сочетающимся с наружно-генитальным эндометриозом 1-2 стадии [Текст] / Е.А. Коган, А.В. Колотовкина и др. // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 9. – С. 35-40.
73. Коган, Е.А. Морфофункциональное состояние эндометрия у больных миомой матки репродуктивного возраста [Текст] / Т.А. Коган и др. // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 8. – С. 46-51.
74. Кондриков, Н.И. Патология матки / Н.И. Кондриков. – М.: Практическая медицина, 2008. – 334 с.
75. Корсак, В.С. Исследование эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием на этапе подготовки к ЭКО / В.С. Корсак, О.В. Забелкина, Э.В. Исакова, А.А. Кирсанов, Э.Н. Попов, А.М. Савичева // Проблемы репродукции. – 2005. – № 2. – С. 39-43.
76. Корсак, В.С. Значение морфологического и микробиологического исследований эндометрия в программе ЭКО / В.С. Корсак, А.М. Савичева, В.Н. Парусов, Э.В. Исакова, А.С. Бодюль, А.Б. Логинов. – http://www.mcrm.ru/experts/useful_publications/10.pdf
77. Корсак, В.С. К вопросу о роли эндометрия в имплантации эмбрионов / В.С. Корсак // Проблемы репродукции. – 2016. – № 2. – С. 33-36.
78. Котиков, А.Р. Патологическая анатомия и иммуногистохимический анализ эндометрия женщин с бесплодием неясного генеза и привычным невынашиванием беременности при хроническом эндометрите / А.Р. Котиков: дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2005. – 182 с.

79. Котиков, А.Р. Экспрессия рецепторов эндометрия к эстрогенам и прогестерону при бесплодии, обусловленном хроническим эндометритом / А.Р. Котиков и др. // Проблемы репродукции. – 2006. – № 2. – С. 7-10.
80. Корхов, В.В. Гестагены в акушерско-гинекологической практике [Текст]: руководство / В.В. Корхов, Н.И. Тапильская. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2005. – 142 с.
81. Краснова, Н.В. Медико-социальные и ультразвуковые аспекты скрининговых исследований гиперпластических процессов эндометрия [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.33, 14.00.19 / Н.В. Краснова // Кемеров. гос. мед. акад. МЗ РФ. – Кемерово, 2004. – 25 с.
82. Краснопольская, К.В. Использование диеногеста (Визанны) при подготовке к повторной попытке ЭКО у пациентов с гиперплазией эндометрия [Текст] / К.В. Краснопольская и др. // Проблемы репродукции. – 2013. – № 2. – С. 53-56.
83. Кузнецова, А.В. Морфологические аспекты диагностики хронического эндометрита / А.В. Кузнецова // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2014. – № 3. – С. 73-75.
84. Кузьмина, И.Ю. Способ подготовки эндометрия к имплантации у женщин с эндокринной формой бесплодия [Текст] / И.Ю. Кузьмина и др. // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 63-67.
85. Кузьмичев, Л.Н. Принципы комплексной оценки и подготовки эндометрия у пациенток программ вспомогательных репродуктивных технологий / Л.Н. Кузьмичев и др. // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 5. – С. 32-36.
86. Кулаков, В.И. Бесплодный брак / В.И. Кулаков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
87. Кулаков, В.И. Гинекология: учебник / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, А.С. Гаспаров. – М.: МИА, 2006. – 614 с.
88. Кулаков, В.И. Хронический эндометрит / В.И. Кулаков, А.В. Шуршалина // Гинекология. – 2005. – Том 7, № 5-6. – С. 302-304.
89. Лазарев, А.П. Клиническое значение структурно-функционального состояния эндометрия в программе экстракорпорального оплодотворения / А.П. Лазарев: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 24 с.
90. Левиашвили, М.М. Оценка рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе / М.М. Левиашвили, Т.А. Демура, Н.Г. Мишиева, Н.М. Файзуллина, Т.А. Назаренко, Е.А. Коган // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4. – С. 65-69.
91. Лузин, А.А. Оптимизация врачебной тактики у пациенток репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями, ассоциированными с хроническим эндометритом [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01, 14.00.15 / А.А. Лузин; Омск. гос. мед. акад. – Омск, 2009. – 22 с.

92. Лысенко, О.В. Применение трехмерной эхографии с опцией энергетического доплера в диагностике гиперпластических процессов в эндометрии [Текст] / О.В. Лысенко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 5. – С. 70-74.
93. Лысенко, О.В. Цитокины и sFas-лиганд при гиперпластических процессах и полипах эндометрия [Текст] / О.В. Лысенко, С.Н. Занько // Проблемы репродукции. – 2010. – № 5. – С. 31-35.
94. Лысенко, О.Н. Иммуногистохимические исследования экспрессии рецепторов к стероидным гормонам при гиперпластических процессах в эндометрии / О.Н. Лысенко и др. // Архив патологии. – 2004. – Т. 66, № 2. – С. 7-11.
95. Лысенко, О.В. Использование цитологического и морфологического методов исследования при проведении аспирационной биопсии эндометрия: новый подход к диагностике гиперпластических процессов эндометрия / О.В. Лысенко, С.Н. Занько, Е.Д. Кожар // Охрана материнства и детства. – 2014. – № 2.
96. Манухин, И.Б. Перспективы использования комплексной оценки клинικο-морфологических данных в диагностике и предгравидарной подготовке пациенток с хроническим эндометритом [Текст] / И.Б. Манухин и др. // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 9. – С. 98-102.
97. Мартынов, С.А. Возможности электротерапии в подготовке пациенток с хроническим эндометритом к программам вспомогательной репродукции / С.А. Мартынов // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 1. – С. 44-48.
98. Мартынова, М.В. Влияние предварительной подготовки на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий в протоколах с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона [Текст] / М.В. Мартынова, Н.Г. Мишиева и др. // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 8. – С. 9-11.
99. Мартынова, А.Е. Эффективность программы ЭКО у женщин с миомой матки с учетом маркеров рецептивности эндометрия – пиноподий, LIF, VEGF-A, клаудина-5 / А.Е. Мартынова, В.Ю. Смольникова, Т.А. Демура, Е.А. Коган // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 8. – С. 40-45.
100. Марченко, Л.А. Современный взгляд на отдельные аспекты патогенеза эндометриоза (обзор литературы) [Текст] / Л.А. Марченко, Л.М. Ильина // Проблемы репродукции. – 2011. – № 1. – С. 61-66.
101. Мелкозерова, О.А. Энергия низкочастотного ультразвука в восстановлении рецепторного поля эндометрия после неразвивающейся беременности [Текст] / О.А. Мелкозерова и др. // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 7. – С. 61-67.
102. Митюрин, Е.В. Влияние повышенных концентраций прогестерона в день введения триггера овуляции на исходы циклов ЭКО в протоколах с агонистами

- ГнРГ / Е.В. Митюрина, С.Г. Перминова, Э.Р. Дуринян, Т.Ю. Иванец, А.Н. Абубакиров // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 6. – С. 53-59.
103. Митюрина, Е.В. Преждевременная лютеинизация в программах вспомогательных репродуктивных технологий в протоколах с аналогами гонадотропин-рилизинг гормона [Текст] / Е.В. Митюрина, С.Г. Перминова, Э.Р. Дуринян // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 8, вып. 2. – С. 16-20.
 104. Митюрина, Е.В. Морфофункциональное состояние эндометрия в стимулированных циклах программы экстракорпорального оплодотворения [Текст] / Е.В. Митюрина, С.Г. Перминова, Т.А. Демура, Е.М. Галлямова // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 11. – С. 80-87.
 105. Моисеева, И.В. Результативность инвестиций в репродуктивное здоровье населения Самарской области / И.В. Моисеева, Л.Н. Беляева, О.В. Тюмина // Управление качеством медицинской помощи. – 2015. – № 1-2. – С. 17-21.
 106. Ниаури, Д.А. Иммуногистохимическая характеристика рецептивности эндометрия в циклах ЭКО / Д.А. Ниаури, А.М. Гзгзян, И.М. Кветной, И.Ю. Коган, Л.Х. Джемлиханова, И.О. Крихели и др. // Акушерство и гинекология – 2014. – № 9. – С. 44-50.
 107. Ниаури, Д.А. Факторы роста как прогностические критерии наступления беременности в циклах ЭКО / Д.А. Ниаури, А.М. Гзгзян, И.Ю. Коган и др. // Акушерство и гинекология – 2014. – № 10. – С. 41-47.
 108. Новый негормональный метод лечения тонкого эндометрия в процессе подготовки пациенток к программе экстракорпорального оплодотворения (проект информационного письма) [Текст] // Гинекология. – 2014. – № 4. – С. 32-33.
 109. Озерская, И.А. Комплексное ультразвуковое исследование матки у женщин после неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения / И.А. Озерская, М.И. Агеева, В.В. Заева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2006. – № 6. – С. 41-50.
 110. Озерская, И.А. Эхографические и морфологические корреляции гиперпластических процессов эндометрия / И.А. Озерская, М.А. Белоусов и др. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – № 2. – С. 157.
 111. Ольховская, М.А. Комплексная оценка состояния эндометрия в программе экстракорпорального оплодотворения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.А. Ольховская. – М., 2007.
 112. Онищенко, А.С. Бесплодие трубного происхождения: клинический анализ успешов и неудач программы ЭКО / А.С. Онищенко, В.А. Бурлев, Н.А. Ильясова, Л.Н. Кузьмичев // Проблемы репродукции. – 2013. – Том 19. – № 2. – С. 57-62.

113. Организация направления граждан Российской Федерации для проведения процедуры ЭКО [Текст] // Главный врач. – 2013. – № 7. – С. 28-30.
114. Охрименко, М.А. Локальное повреждение эндометрия как фактор, способствующий имплантации [Текст] / М.А. Охрименко, В.Ю. Смольникова // Гинекология. – 2014. – № 1. – С. 54-57.
115. Патологоанатомическая диагностика состояния эндометрия по биопсиям: метод. рекомендации / Под ред. проф. О.К. Хмельницкого. – Л., 1968.
116. Пересада, О.А. Клиника, диагностика и лечение эндометриоза [Текст]: учеб. пособие / О.А. Пересада. – Минск: Беларусская наука, 2001. – 276 с.
117. Пестрикова, Т.Ю. Дифференцированный подход к терапии больных с хроническим эндометритом на этапе предгравидарной подготовки [Текст] / Т.Ю. Пестрикова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 6. – С. 107-111.
118. Петров, Ю.А. Сонографические аспекты диагностики хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях / Ю.А. Петров // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, № 4. – С. 522-525.
119. Петров, Ю.А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Ю.А. Петров; ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов». – М., 2012. – 47 с.
120. Петров, Ю.А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Ю.А. Петров; ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов». – М., 2012. – 289 с.
121. Побединская, О.С. Хронический эндометрит в генезе невынашивания беременности (спонтанные и неразвивающиеся беременности) [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / О.С. Побединская; ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов». – М., 2011. – 116 с.
122. Порубова, Я.П. Иммуногистохимическое исследование эндометрия как метод мониторинга в программах подготовки эндометрия у женщин с неудачами вспомогательных репродуктивных технологий в анамнезе [Текст] / Я.П. Порубова, Т.Ю. Пестрикова // Молодой ученый. – 2014. – № 6. – С. 322-327.
123. Порубова, Я.П. Клинико-лабораторные и морфологические особенности состояния эндометрия при бесплодии у пациенток с неудачами вспомогательных репродуктивных технологий в анамнезе: дис. ... канд. мед. наук / Я.П. Порубова. – Хабаровск, 2014.

124. Радзинский, В.Е. Хронический эндометрит в современной перспективе / В.Е. Радзинский, Ю.А. Петров, М.Л. Полина // Казанский медицинский журнал – 2012. – Т. 93. – № 1. – С. 178-181.
125. Рецептивность эндометрия у пациенток с эндометриозассоциированным бесплодием [Текст]: обзор лит. / Е.А. Калинина и др. // Проблемы репродукции. – 2012. – № 4. – С. 55-62.
126. Рудакова, Е.Б. Внутриматочная патология у женщин, прошедших первую попытку экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов / Е.Б. Рудакова, П.В. Давыдов, В.В. Давыдов // Лечащий врач. – 2012. – № 11. – С. 6-11.
127. Рудакова, Е.Б. Хронический эндометрит в аспекте результативности программ экстракорпорального оплодотворения [Текст] / Е.Б. Рудакова, О.А. Лобода // Лечащий врач. – 2012. – № 11. – С. 22-24.
128. Рымашевский, Н.В. Варикозная болезнь и рецидивирующий флебит малого таза у женщин / Н.В. Рымашевский, В.В. Маркина, А.Е. Волков и др. – Ростов-на-Дону, 2000. – 164 с.
129. Самойлова, А.В. Особенности экспрессии рецепторов к эстрадиолу и прогестерону при гиперплазиях эндометрия у женщин с эндокринным бесплодием [Текст] / А.В. Самойлова, Е.В. Кострова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – № 1. – С. 38-43.
130. Серова, О.Ф. Клиническое значение морфофункционального состояния эндометрия при нарушениях репродуктивной функции [Текст] / О.Ф. Серова, Г.В. Тамазян, Н.И. Соваев, И.А. Трифонова, Э.Н. Елисеев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – № 4. – С. 43-48.
131. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология [Текст]: руководство / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – 2-е изд., перераб. – М.: МИА, 1997. – 591 с.
132. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология [Текст]: руководство. Кн. 2. / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – 2-е изд., перераб. – Санкт-Петербург: Сотис, 1995. – 202 с.
133. Спирина, Ю.В. Комбинированная терапия хронического эндометрита у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Ю.В. Спирина; Сиб. гос. мед. ун-т МЗ РФ. – Томск, 2009. – 23 с.
134. Стрижаков, А.Н. Доброкачественные заболевания матки [Текст] / А.Н. Стрижаков и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 288 с. (Б-ка врача-специалиста. Акушерство. Гинекология).
135. Стрижаков, А.Н. Трансвагинальная эхография: 2Д и 3Д-методы / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов. – М.: ОSLN, 2006. – 159 с.

136. Стрижова, Т.В. Повторные потери беременности: роль хронического эндометрита (патогенез и диагностика) [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Стрижова. – М., 2012. – 105 с.
137. Судома, И.А. Аутологические жировые стволовые клетки в лечении атрофии эндометрия у пациенток с бесплодием и использованием ВРТ [Текст] / И.А. Судома и др. // Здоровье женщины. – 2013. – № 4. – С. 149.
138. Супрун, Л.Я. Эндометриоз: патогенез, лечение / Л.Я. Супрун. – Минск: Беларусь, 1987. – 128 с.
139. Сухих, Г.Т. Иммуно-морфологические особенности эндометрия у женщин с хроническим эндометритом / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина, В.Н. Верясов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – № 1. – С. 113-115.
140. Сухих, Г.Т. Хронический эндометрит [Текст] / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 64 с. (Б-ка врача-специалиста. Гинекология).
141. Таболова, В.К. Влияние хронического эндометрита на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий: морфо-функциональные и молекулярно-генетические особенности [Текст] / В.К. Таболова, И.Е. Корнеева // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 17-22.
142. Таболова, В.К. Профиль локальной экспрессии генов ростовых факторов и цитокинов в эндометрии периода «имплантационного окна» при хроническом эндометрите [Текст] / В.К. Таболова и др. // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 12. – С. 74-78.
143. Тамазян, Г.В. Оптимизация тактики ведения пациенток в программе экстракорпорального оплодотворения [Текст] / Г.В. Тамазян и др. // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 38. – С. 18-23.
144. Таюкина, И.П. Состояние эндометрия при простой типичной гиперплазии, хроническом эндометрите и лечении с использованием Индол-3-карбинола и интерферона: клинко-морфологическое исследование [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01, 03.03.04 / И.П. Таюкина; Сиб. гос. мед. ун-т МЗ РФ. – Томск, 2010. – 23 с.
145. Титченко, Ю.П. Применение ультразвуковых методов исследования в оценке состояния эндометрия у пациентов с хроническим эндометритом и невынашиванием беременности [Текст] / Ю.П. Титченко, Н.В. Зароченцева, А.К. Аршакян, Н.С. Меньшикова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 1. – С. 55-58.

146. Трифонова, И.А. Клиническое значение морфофункционального состояния эндометрия при бесплодии трубно-перитонеального генеза / И.А. Трифонова: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 20 с.
147. Топчиева, О.И. Биопсии эндометрия / О.И. Топчиева, В.А. Прянишникова, З.П. Жемкова. – М.: Медицина – 1978. – 232 с.
148. Топчиева, О.И. Гистологическая диагностика по соскобам эндометрия [Текст] / О.И. Топчиева. – Л.: Медицина, 1967. – 136 с. (Б-ка практ. врача).
149. Трунченко, Н.В. Особенности течения хронического эндометрита в стадии ремиссии и возможности их коррекции с применением пелоидотерапии [Текст] / Н.В. Трунченко // Наука и мир. – 2014. – № 9 (13). – С. 146-147.
150. Тюмина, О.В. Медико-организационные мероприятия для улучшения здоровья женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием / О.В. Тюмина, И.В. Моисеева, О.Б. Чертухина // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2016. – № 2 (22). – С. 132-141.
151. Федорова, Е.В. Возможности трансвагинальной эхографии, цветного доплеровского картирования и доплерометрии в диагностике гиперпластических процессов эндометрия и оценке эффективности проводимого лечения: дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Федорова. – М., 2000.
152. Феськов, А.М. Гистологические особенности эндометрия у женщин с эндокринным бесплодием / А.М. Феськов // Украинский медицинский журнал. – 2000. – № 1 (15). – С. 120-123.
153. Феськов, О.М. Индукция овуляции и морфологическая структура эндометрия у женщин с ановуляторным бесплодием / О.М. Феськов // Украинский медицинский журнал. – 1999. – № 2. – С. 10.
154. Фомина, М.Н. Эндо- и интраутеральная лимфотропная иммунотерапия в комплексном лечении хронического эндометрита [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17, 14.01.01 / М.Н. Фомина; Моск. гос. мед.-стоматол. ун-т им. А.И. Евдокимова. – М., 2013. – 25 с.
155. Фэн, И. Гиперплазия эндометрия на фоне хронического эндометрита: особенности патогенеза, лечения и профилактики [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / И. Фэн; Первый моск. гос. мед. ун-т. им. И.М. Сеченова. – М., 2013. – 24 с.
156. Хмельницкий, О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний / Под ред. О.К. Хмельницкого. – СПб.: СОТИС, 1994.
157. Хоржевский, В.А. Морфологическая характеристика хронического эндометрита при гидросальпинксе [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.15 / В.А. Хоржевский; Новосиб. гос. мед. ун-т. – Красноярск, 2009. – 20 с.

158. Царькова, М.А. Новый подход к комплексной терапии патологии эндометрия [Текст] / М.А. Царькова, Н.А. Семенцова // Гинекология. – 2014. – № 5. – С. 47-50.
159. Цвелев, Ю.В. Эндометриоз: современные взгляды на этиологию, терминологию и классификацию [Текст] / Ю.В. Цвелев, В.Г. Абашин, А.А. Шмидт // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2007. – № 4. – С. 42-47.
160. Целкович, Л.С. Особенности менструальной функции пациенток, прибегающих к ЭКО / Л.С. Целкович, Р.Б. Балтер, Д.В. Михайлов, И.А. Вершинин, М.А. Богданова // Междисциплинарный подход к сохранению репродуктивного здоровья: сб. науч. тр., посвящ. 30-летию кафедры акушерства и гинекологии ИПО СамГМУ. – Самара, 2013. – С. 249-251.
161. Чистякова, Г.Н. Особенности состояния иммунной системы у женщин в ранние сроки беременности, наступившей в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий [Текст] / Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева, И.И. Ремизова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 5. – С. 9-12.
162. Шагербиева, Э.А. Применение бегущего магнитного поля при подготовке к беременности пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Э.А. Шагербиева; Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова РАМН. – М., 2008. – 25 с.
163. Шешукова, А.С. Молекулярно-биологические особенности гиперпластических процессов эндометрия [Текст] / А.С. Шешукова и др. // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 8. – С. 52-55.
164. Шешукова, Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом / Н.А. Шешукова, И.О. Макаров, Т.В. Овсянникова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – № 3. – С. 10-15.
165. Шилимова, М.А. Беременность после ЭКО [Текст] / М.А. Шилимова, Е.М. Романова // Справочник фельдшера и акушерки. – 2010. – № 7. – С. 20-26.
166. Шнейдерман, М.Г. Новое об имплантации эмбриона в эндометрий [Текст] / М.Г. Шнейдерман, И.А. Аполихина, Е.А. Калинина и др. // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 11. – С. 75-78.
167. Шнейдерман, М.Г. Новый способ прегравидарной подготовки «тонкого» эндометрия – альтернатива гормональному лечению / М.Г. Шнейдерман, Л.А. Левков, Е.А. Калинина и др. // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1. – С. 51-56.

168. Шуршалина, А.В. Иммуномодулирующая терапия в программе реабилитации пациенток с хроническим эндометритом / А.В. Шуршалина, Л.В. Дубницкая // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 1. – С. 36-38.
169. Шуршалина, А.В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / А.В. Шуршалина; ГУ «Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН». – М., 2007. – 38 с.
170. Шуршалина, А.В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / А.В. Шуршалина; ГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН». – М., 2007.
171. Шуршалина, А.В. Морфо-функциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации» / А.В. Шуршалина, Т.А. Демурa // Акушерство и гинекология. – 2011. – Т. 7(2). – С. 9-12.
172. Achache, H. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation / H. Achache, A. Revel // Hum Reprod Update. – 2006. – Vol. 12(6). – P. 731-746.
173. A pilot study to prevent a thin endometrium in patients undergoing clomiphene citrate treatment [Text] / A. Takasaki et al. // J Ovarian Res. – 2013. – Vol. 6. – P. 94.
174. Acosta, A.A. Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women / A.A. Acosta, L. Elberger, M. Borghi et al. // Fertil Steril. – 2000. – Vol. 73, (4). – P. 788-798.
175. Baggish, M.S. Atlas of pelvic anatomy and gynecologic surgery [Текст] = Атлас анатомии таза и оперативная гинекология / M.S. Baggish, M.M. Karram. – 2nd ed. – Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006. – 1171 p.
176. Bradley, L.D. Hysteroscopy: office evaluation and management of the uterine cavity [Текст] = Гистероскопия: оценка состояния в условиях врачебного кабинета и лечение полости матки / L.D. Bradley, T. Falcone. – Philadelphia: Mosby Elsevier, 2009. – P. 265-276.
177. Diedrich K., Fauser B.C., Devroey P., Griesinger G. Evian Annual The role of the endometrium and embryo in human implantation // Hum Reprod Update. – 2007. – Vol. 13. – № 4. – P. 365-377.
178. Dilated Thin-Walled Blood and Lymphatic Vessels in Human Endometrium: A Potential Role for VEGF-D in Progesterone-Induced Break-Through Bleeding Jacqueline / F. Donoghue et al. // Rogers PLoS One. – 2012. – Vol. 7(2).

179. Endometriosis: Survey of Current Diagnostic and Therapeutic Options and Latest Research Work [Text] / I. Juhasz-Böss et al. // *Ulrich Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2014. – Vol. 74(8). – P. 733-742.
180. Follicular HCG endometrium priming for IVF patients experiencing resisting thin endometrium. A proof of concept study [Text] / E.G. Papanikolaou et al. // *J Assist Reprod Genet.* – 2013. – Vol. 30. – P. 1341-1345.
181. Goswamy R.K., Steptoe P.C. Doppler ultrasound studies of the uterine artery in spontaneous ovarian cycles // *Hum Reprod.* – 1988; 3: 721-726.
182. Goswamy R.K., Williams G., Steptoe P.C. Decreased uterine perfusion – a cause of infertility // *Hum Reprod.* – 1988; 3: 955-959.
183. Gynecology: Low-Dose Aspirin for Infertile Women with Thin Endometrium Receiving Intrauterine Insemination: A Prospective, Randomized Study [Text] / Yao-Yuan Hsieh et al. // *J Assist Reprod Genet.* – 2000. – Vol. 17(3). – P. 174-177.
184. Hatch, K.D. Laparoscopy for gynecology and oncology [Текст] = Лапароскопия в гинекологии и онкологии: procedures DVD and manual / K.D. Hatch. – Philadelphia [etc.]: Wolters Kluwer: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. – P. 77-82.
185. Lédée-Bataille N. Detectable levels of interleukin-18 in uterine luminal secretions at oocyte retrieval predict failure of the embryo transfer / N. Lédée-Bataille et al. // *Hum. Reprod.* – 2004. – Vol. 19. – P. 968-973.
186. Lessey B.A., Yeh I., Castelbaum A.J. et al. Endometrial progesterone receptors and markers of uterine receptivity in the window of implantation // *Fertil Steril.* – 1996; 65: 3: 477-483.
187. Levi-Setti P.E., Rognoni G., Bozzo M. et al. Color-Doppler velocimetry of uterine arteries in pregnant and nonpregnant patients during multiovulation induction for IVF // *J Ass Reprod Genet.* – 1995; 12: 7: 413-417.
188. Mazur, M.T. Diagnosis of endometrial biopsies and curettings: a practical approach [Текст] = Диагностика эндометрия методом биопсии и кюретажа / M.T. Mazur, R.J. Kurman. – 2nd ed. – New York: Springer, 2005. – 296 p.
189. Merz, E. Ultrasound in obstetrics and gynecology [Текст] = Ультразвук в акушерстве и гинекологии. Vol. 2. Gynecology / E. Merz; contributors by F. Bahlmann et al. – 2ed., rev. and upd. – Stuttgart; New York: Thieme, 2007. – P. 300-307.
190. Nikas G. Endometrial receptivity: change in cell-surface morphology // *Semin Reprod Med.* – 2000. – 18: 229-236.
191. Serafini P., Batzofin J., Nelson J. et al. Sonographic uterine predictors of pregnancy in women undergoing ovulation induction for assisted reproductive treatments // *Fertil Steril.* – 1994; 62: 815-822.

192. Serafini P., Nelson J., Batzofin J. et al. Preovulatory sonographic uterine receptivity index (SURI): usefulness as an indicator of pregnancy in women undergoing assisted reproductive treatments // *J Ultrasound Med.* – 1995; 14: 10: 751-755.
193. Shufaro, Y. Thin unresponsive endometrium – a possible complication of surgical curettage compromising ART outcome et al. / Y. Shufaro, N. Laufer, M. Fatum // *J Assist Reprod Genet.* – 2008. – Vol. 25(8). – P. 421-425.
194. Spornol R., Hecher K., Schwarzgruber J. et al. Doppler flow measurements of the uterine artery. A prognostic factor for success in treatment by IVF? // *J Ultrasound Med.* – 1993; 14: 4: 175-177.
195. Tekay A., Jouppila P. Intraobserver variation in transvaginal Doppler blood flow measurements in benign ovarian tumors // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 1997; 9: 2: 120-124.
196. Transvaginal perfusion of G-CSF for infertile women with thin endometrium in frozen ET program: A non-randomized clinical trial [Text] / M. Eftekhar et al. // *Iran J Reprod Med.* – 2014. – Vol. 12(10). – P. 661-666.
197. Use of Granulocyte Colony-Stimulating Factor for the Treatment of Thin Endometrium in Experimental Rats [Text] / J. Zhao [et al.] // *Yanping Li PLoS One.* – 2013. – Vol. 8(12). – P. 82375.
198. Zheng, C. Neuromuscular electrical stimulation and biofeedback therapy may improve endometrial growth for patients with thin endometrium during frozen-thawed embryo transfer: A preliminary report Madafeiton MA Bodombossou-Djobo [Text] / C. Zheng, S. Chen, D. Yang // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2011. – Vol. 9. – P. 122.