

На правах рукописи

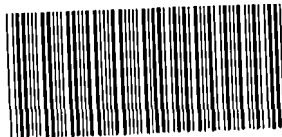
Крутова Виктория Александровна

ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

27 АПР 2016



006648582

Москва – 2016

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Научные консультанты:

заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН,
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Радзинский
Виктор Евсеевич

профессор кафедры общей патологии и патологической физиологии МИ РУДН,
доктор медицинских наук, профессор

Ходорович
Надежда Анатольевна

Официальные оппоненты:

руководитель отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, доктор медицинских наук

Калинина
Елена Анатольевна

генеральный директор Центра лечения бесплодия «ЭКО»,
доктор медицинских наук, профессор

Здановский
Валерий Мстиславович

профессор кафедры семейной медицины ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Серебrenникова
Клара Георгиевна

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20. стр. 1).

Защита состоится 30 июня 2016 г. в 11.00 часов по адресу: 117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 6, на заседании диссертационного совета Д.212.203.01 при Российском университете дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6) и на сайте www.dissovet.rudn.ru.

Автореферат размещен на сайте www.dissovet.rudn.ru “30” марта 2016 г.

Автореферат разослан “___” _____ 2016 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета Д.212.203.01,
кандидат медицинских наук

Лебедева Марина Георгиевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В рамках демографического коллапса последних десятилетий проблема бесплодия приобретает глобальный характер и требует для своего решения задействования масштабных социальных ресурсов (Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., 2013). Ввиду неоднозначности представлений об этиологии, патогенезе и лечебно-диагностических подходах при различных видах бесплодия за сухими цифрами российской статистики бесплодного брака в последние десятилетия сокрыта не только семейная драма 15,0–19,5% пар, но и активная работа специалистов по поиску, выбору и оценке эффективных технологий преодоления инфертильности (Кулаков В.И. и соавт., 2005; Радзинский В.Е., 2006).

При стабильной частоте традиционных вариантов бесплодия – эндокринного, трубно-перитонеального, маточного – в последнее десятилетие существенно возросла роль его сочетанных форм и мужского фактора (Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., 2013). Однако причинно-следственные связи влияния на фертильность миомы матки, полипов эндометрия, хронического эндометрита и ряда других болезней раскрыты не до конца, нередко наличие того или иного заболевания, синдрома как весомой причины бесплодия оспаривается, и появляются не всегда уместные выводы о бесплодии неясного генеза. Именно поэтому остается дискуссионной проблема так называемого идиопатического бесплодия, поиска истинных причин бесплодного брака, оценки адекватности обследования, организации результативной лечебно-профилактической помощи бесплодным парам, направленной на исключение всех известных факторов инфертильности.

Степень научной разработанности темы. Согласно мнению специалистов, адекватность диагностического обследования – полноту его объема и информативность используемых методик – следует рассматривать как основополагающий резерв снижения частоты бесплодия (Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., 2013). Однако данное положение не обходится без контраргументов: наряду с утверждением о недостаточной эффективности стандартных методов оценки фертильности у 15,0–30,0% супружеских пар существует точка зрения о том, что дополнительные исследования имеют большое количество ложноположительных результатов и не могут быть рекомендованы для рутинного скрининга (Gelbaya T.A. et al., 2014).

Palshetkar N., Pai H., Pisat S. (2009) указывают на нецелесообразность рутинной гистероскопии при сомнениях в наличии внутриматочных структурных нарушений. Однако эффективность метода и хирургических манипуляций при субмукозной миоме матки, полипах эндометрия, маточной перегородке как составляющей преодоления бесплодия доказана в целом

ряде исследований (Радзинский В.Е., 2006; Bosteels J. et al., 2013; Jayakrishnan K. et al., 2013; Bakas P. et al., 2013; Makled A.K. et al., 2014). Дискутируется целесообразность биопсии эндометрия с целью морфологической оценки его состояния, в том числе для выявления недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ), диагностируемой у почти 30% фертильных женщин, ввиду отсутствия достоверных критериев данного состояния (Coutifaris C. et al., 2004). Гиподиагностика причин бесплодия может быть обусловлена чрезмерной концентрацией лечебно-диагностических усилий только на одном из супругов (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008).

Невозможность уточнить причину infertility, несмотря на реализацию диагностического максимума, предопределяет идиопатическое бесплодие как категорию, существующую уже более полувека, с частотой в структуре бесплодного брака 15,0–30,0% (Кулаков В.И., 2005; Jasović V., Jasović-Siveska E., 2012; Leanza V. et al., 2014). Несмотря на метаморфозы представлений о причинах идиопатического бесплодия в историческом ракурсе, «белые пятна» этой темы и сегодня остаются предметом научной дискуссии (Nakagawa K., 2007; Siristatidis C., Bhattacharya S., 2007; Gelbaya T.A. et al., 2014).

Отсутствие четких представлений о наличии и характере тонких поломок в эндометрии, обуславливающих репродуктивную дисфункцию при бесплодии неясного генеза, равно как и об их корреляции с морфологическим состоянием слизистой матки, определяют невозможность качественного решения этой «проблемы внутри проблемы» (Taylor E., Gomel V., 2008; Aghajanova L. et al., 2009; Manohar M. et al., 2014). Несмотря на отдельные исследования эндометриальной рецептивности и маточной перфузии в фазу «имплантационного окна», анализ их изолированной причастности к развитию бесплодия не проводился (Бабиченко И.И. и соавт., 2007; Yilmaz N. et al., 2010; El-Mazny A. et al., 2013).

Высокая частота мужского бесплодия (30,0%) делает его весомым фактором в структуре бесплодного брака (Lee H.S., Seo J.T., 2012; Jung J.H., Seo J.T., 2014). В соответствии с канонами доказательной медицины в настоящее время объективизированы показания к андрологическому обследованию, определению антиспермальных антител, с одновременным критическим подходом к изменениям норм количества, подвижности и форм сперматозоидов, что требует пересмотра представлений о субфертильных эякулятах (Devroey P. et al., 2009). Многие вопросы субфертильности и идиопатического бесплодия мужчин остаются открытыми (Hamada A. et al., 2013).

Несмотря на наличие критериев аномальной спермограммы, разработанных ВОЗ (2010), интерпретация патоспермии как идиопатической (олигозооспермия, астенозооспермия, тератозооспермия – до 45,3%) зачастую выступает следствием несовершенного диагностического поиска (Hamada A.J. et al., 2013). С появлением молекулярно-генетического

тестирования открылась перспектива уточнения генеза псевдондиопатического бесплодия, обусловленного тяжелыми нарушениями сперматогенеза – азооспермией или резко выраженной олигозооспермией, причины которых ранее оставались неизвестными (Курило Л.Ф. и соавт., 2011; Lee J.Y. et al., 2011; Safarinejad M.R. et al., 2013), а также возможность реализации эффективных методик вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), нивелирующих передачу дефектных генов потомству (Stahl P.J., Schlegel P.N., 2012; McLachlan R.I., 2013).

Детализация неучтенных причин нарушения фертильности требует изучения причастности к развитию идиопатического бесплодия соматических заболеваний, хронических инфекций и дисбиозов генитального тракта (van Oostrum N., 2013). Представляет научно-практический интерес вовлеченность в патогенез различных форм бесплодия, в том числе идиопатического, иммунных нарушений (Younis A. et al., 2014).

С учетом накопленных данных о значении в возникновении и развитии бесплодия психосоциальных факторов на фоне биологической фертильности, актуален поиск способов коррекции самих причин и инициируемых ими негативных репродуктивных последствий (Кулакова Е.В., 2007; Гончаров Г.В., 2011; Sexton M.B. et al., 2010; Podolska M.Z., Bidzan M., 2011). Активное обсуждение представлений об идиопатическом бесплодии как стресс-индуцированном базируется на данных о психофизиологических особенностях личности и анализе механизмов срыва адаптационных реакций – нейровегетативных и иммунных (Danti O.B. et al., 2008; Faramarzi M. et al., 2010). Интегральная оценка функционального состояния женского организма возможна при изучении variability сердечного ритма (BCP) – анализе сдвигов нейрогуморального равновесия, степени участия симпатического и парасимпатического звеньев в регуляции ритмов сердечных сокращений (Баевский Р.М., Берсенева А.П., 2007; Агаджанян Н.А. и др., 2009). Степень дезадаптационных расстройств при бесплодии неясного генеза вычисляют при анализе регуляторно-адаптивного статуса (РАС) посредством метода сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), в формировании которого участвует многоуровневая модель структур и механизмов нервной системы (Покровский В.М. и соавт., 1985, 2002, 2010).

Решение проблемы бесплодия, оптимизация диагностического поиска и дифференциация его генеза невозможны в отрыве от решения вопросов организационного характера. Реализация рационального объема обследования каждой бесплодной супружеской пары требует устранения разобщенности между базами лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), которая, как и отсутствие алгоритмированного обследования, сопряжена с неадекватными сроками диагностики и начала лечебно-реабилитационных мероприятий, запоздалым направлением на ВРТ (Сухих Г.Т., Назаренко Т.А., 2010). Выбор лечебно-

реабилитационных мероприятий при различных вариантах бесплодия требует конкретизации также и в связи с тем, что при полноценном обследовании ряд больных с идиопатическим бесплодием переходит в категорию «с исходно неуточненным генезом». Отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, посвященных диагностике и лечению бесплодия в браке, объясняет эмпиричность многих назначений: от выжидательной тактики [контролируемая стимуляция овуляции, внутриматочная инсеминация (ВМИ)] до высокотехнологичных схем ВРТ (McLachlan R.I., 2013; Tsuji I. et al., 2009; vanden Boogaard N.M., 2014). Дискутируется эффективность предпочтения инвазивным методам лечения идиопатического бесплодия психокоррекционных техник и лечебно-оздоровительных стратегий (Радзинский В.Е., 2006; Vyas R. et al., 2013; Jung J.H., Seo J.T., 2014).

Таким образом, решение проблемы бесплодия представляется возможным при акцентах на уточнении его генеза за счет разграничения потоков обследуемых по базам ЛПУ в зависимости от уровней оказания медицинской помощи (от I базового до высокотехнологичного III) и соблюдения принципа преемственности в ведении супружеских пар. Все вышесказанное определило выбор научной гипотезы и темы настоящего исследования.

Цель исследования: повысить эффективность преодоления женского бесплодия на основании разработки и внедрения системы дифференцированных мероприятий по выявлению и лечению различных форм бесплодия в браке.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. Установить распространенность различных форм бесплодного брака на региональном уровне.
2. Расширить представления о патогенезе трудно выявляемых форм женского бесплодия в современных условиях.
3. Выявить особенности иммунного гомеостаза, нервно-психического, психофизиологического и вегетативного статусов женщин при идиопатическом бесплодии.
4. Обосновать системный подход к обследованию и лечению бесплодных супружеских пар.
5. Разработать и внедрить алгоритм дифференцированного обследования и лечебно-оздоровительных мероприятий супружеских пар, страдающих различными формами бесплодия.
6. Оценить эффективность предлагаемого системного подхода к восстановлению фертильности бесплодных супружеских пар.

Научная новизна. В результате исследования расширены представления об этиологии и патогенезе различных форм женского и мужского бесплодия. Получены приоритетные данные

о частоте инфертильности у мужчин и женщин, в том числе истинного идиопатического бесплодия. Определены «маски» и уточнены причины бесплодия неясного генеза.

Сформулирована концепция преодоления бесплодия на основе дифференцированного алгоритмированного подхода к обследованию супружеских пар. Дополнены существующие теоретические представления об особенностях репродуктивного здоровья супругов, состоящих в бесплодном браке, уточнена роль экстрагенитальных заболеваний в развитии бесплодия неясного генеза.

Впервые обосновано значение комплексной оценки состояния эндометрия с верификацией патогенетически различных типов хронического эндометрита (ХЭ) при бесплодии неуточненного генеза. Установлена роль нарушений маточной гемодинамики и/или рецепции в период имплантационного окна в качестве ранее не учитываемых причин бесплодия.

Доказана необходимость углубленного обследования мужчин с бесплодием неясного генеза, определена роль генетических нарушений в патогенезе не диагностированного и не леченного латентного воспалительного процесса урогенитального тракта.

Получены новые данные о характере нарушений иммунной регуляции функции репродуктивной системы при бесплодии различного генеза, в том числе при истинном идиопатическом бесплодии.

Дополнены теоретические представления о психофизиологических особенностях состояния женщины при идиопатическом бесплодии, уточнены патогенетические механизмы нейроиммунных нарушений регуляции менструального цикла. Впервые на основании длительной регистрации кардионтервалов методами вариационной пульсометрии и спектрального анализа изучены особенности variability сердечного ритма и уточнены варианты регуляторно-адаптивного статуса.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Установлено, что оптимизация диагностического поиска причин бесплодия базируется на четком распределении объема обследования в зависимости от уровней ЛПУ (I-III). Доказана целесообразность перехода к высокотехнологичной помощи на базе ЛПУ III уровня при неустановленной причине бесплодия и обязательного включения в алгоритм обследования эндоскопических методов (лапароскопия, гистероскопия) и методик оценки морфофункционального состояния эндометрия (гистологическое и иммуногистохимическое исследования, изолированная оценка маточной перфузии в фазу имплантационного окна).

Разработаны практические рекомендации по использованию комплекса методов исследования, позволяющего выявить истинные причины бесплодия, в том числе неясного генеза. Показано, что цитогенетическое и медико-генетическое тестирование дает возможность

уточнить генез тяжелых форм патоспермии и выбрать наиболее оптимальный вариант коррекции мужского идиопатического бесплодия. Установлена прогностическая значимость скрининга иммунных нарушений бесплодных пар, предложена интегральная оценка психоэмоциональных и нейрогуморальных нарушений у больных идиопатическим бесплодием на основании изучения особенностей variability сердечного ритма, нервно-психического и регуляторно-адаптивного статуса. С учетом многофакторности снижения фертильного потенциала научно обоснована психотерапевтическая коррекция как составная часть комплексного метода оздоровления женщин с идиопатическим бесплодием, особенно при верификации нарушений нервно-психического статуса.

Научно обоснована, разработана и апробирована на региональном уровне система дифференцированных лечебно-оздоровительных мероприятий по ведению бесплодных супружеских пар. Предложена система мер по восстановлению репродуктивного здоровья и естественной реализации фертильного потенциала в группах с идиопатическим бесплодием: психотерапевтическая коррекция, оздоровление при экстрагенитальных заболеваниях, коррекция дисбиотических состояний урогенитального тракта, лечение хронических воспалительных заболеваний органов малого таза и повреждений рецепторного аппарата эндометрия. Усовершенствован алгоритм лечебно-реабилитационных мероприятий при бесплодии, в том числе после реконструктивно-пластических оперативных вмешательств на придатках матки и органах малого таза.

Показано, что разработанный алгоритм оптимальной персонифицированной тактики обследования и дифференцированной коррекции выявленных нарушений репродуктивного здоровья способствует реализации естественной фертильности у 70,4% супружеских пар (при мужском бесплодии – у 29,0%) и позволяет сократить направления на экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) до 34,8% (71,0% – при мужском бесплодии).

Методология и методы исследования. Базой исследования был выбран Краснодарский край. Программа исследования предусматривала анализ данных официальной статистики по региону (форма №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», форма №14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях»), а также ретроспективный и проспективный анализ историй болезни пациентов с бесплодием, при сплошной выборке.

В основу диссертационного исследования положен проведенный анализ комплексного обследования и лечения 983 супружеских пар с бесплодием, обратившихся за медицинской помощью в Базовую акушерско-гинекологическую клинику ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России (Клиника) – ЛПУ III уровня, в период 2008-2014 гг.

Критериями включения в исследование служили: женское бесплодие неуточненное (N97.9); женское бесплодие, связанное с мужскими факторами (N97.4); возраст супругов до 43 лет; информированное согласие пациентов на участие в исследовании. Критериями исключения были определены психические болезни; острые и подострые воспалительные гинекологические и экстрагенитальные заболевания; эндокринные и системные заболевания в стадии декомпенсации; злокачественные новообразования; антифосфолипидный синдром; сниженный овариальный резерв; женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции (N97.0); абсолютное мужское бесплодие.

После комплексного проспективного обследования были сформированы:

I группа (n=117) – с женским бесплодием трубного происхождения (N97.1). В нее включали пациенток с диагностированным перитубарным спаечным процессом, с непроходимостью одной или обеих маточных труб, при регулярном овуляторном менструальном цикле. Супруг фертилен.

II группа (n=89) – с женским бесплодием маточного происхождения (N97.2). В эту группу были включены женщины с субсерозной/субсерозно-интерстициальной миомой матки. Супруг фертилен.

III группа (n=76) – с другими формами женского бесплодия (N97.8) – больные с верифицированным диагнозом генитального эндометриоза (аденомиоз и наружный генитальный эндометриоз, включая малые формы). Супруг фертилен.

IV группа (n=293) – с другими формами женского бесплодия (N97.8) – пациентки с сочетанным бесплодием, за счет наличия нескольких факторов, причастных к развитию инфертильности – структурных изменений маточных труб, доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников (ДООЯ). Супруг фертилен.

V группа (n=284) – с женским бесплодием неуточненным (идиопатическим) (N97.9), при котором на фоне сохранения всех структур и функций репродуктивной системы супружеской пары беременность не наступала в течение одного года и более регулярной половой жизни без использования контрацепции.

VI группа (n=124) – с женским бесплодием, связанным с мужскими факторами (N97.4), репродуктивно здоровые женщины в бесплодном браке.

Деление женщин с бесплодием на когорты – с первичным (Б I) и вторичным (Б II) – оказалось следующим. Количество женщин с Б I: в I группе – 45 (38,5%), во II – 61 (68,5%), в III – 50 (65,8%), в IV – 168 (57,3%), в V – 182 (64,1%), в VI группе – 72 (58,1%) пациентки. Количество женщин с Б II: в I группе – 72 (61,5%), во II – 28 (31,5%), в III – 26 (34,2%), в IV – 125 (42,7%), в V – 102 (35,9%), в VI группе – 52 (41,9%) пациентки.

Ряд подсчетов осуществляли, выделяя совокупно когорту женщин с установленным гинекологическим диагнозом (УГД), в которую вошли представительницы I, II, III и IV групп

(n=575), из которых 324 пациентки были с Б I и 251 – с Б II. Психотерапевтическое консультирование проводили женщинам V группы, у которых в результате комплексного обследования были исключены гинекологические нарушения, связанные с infertility (n=70).

Лечебно-оздоровительные мероприятия начинали после уточнения причины женского бесплодия, у 280 женщин оценивали эффективность по завершении I этапа реабилитации (применяли традиционную терапию); у остальных 631 пациенток – после всех этапов реабилитации (комплексное лечение). Суммарно эффект комплексной реабилитационной терапии в группе с УГД был оценен у 389 женщин, традиционной – у 186.

В объем общих лечебных мероприятий включали восстановление биоценоза гениталий, гормонального гомеостаза, устранение цервикальных факторов бесплодия.

I этап реабилитации (традиционная терапия) – курсовое патогенетическое лечение, направленное на профилактику рецидива основного заболевания и развития спаечного процесса после оперативных вмешательств, оптимизацию структурно-функциональной состоятельности эндометрия у женщин. Комплексная (многоэтапная) реабилитация (КР), в отличие от традиционной (I этап), предусматривала отсроченную реабилитацию после оперативных вмешательств и курс лечения, направленный на улучшение обменных процессов в эндометрии при его повреждении или при хроническом воспалительном заболевании матки. На II этапе проводили иммуномодулирующее, рассасывающее, санаторно-курортное лечение. Длительность терапии (от 3-х до 6 месяцев) определяли в зависимости от исходной структурно-функциональной несостоятельности эндометрия и объема сопутствующих нарушений.

Отправным документом изучения особенностей состояния репродуктивной системы и диагностики причин бесплодия в браке являлся стандартизированный протокол обследования бесплодной пары, разработанный группой экспертов ВОЗ для программы исследований по репродукции человека (проект № 84914) (Руководство ВОЗ по стандартизованному обследованию и диагностике бесплодия супружеских пар, 1997). Данные объективного осмотра, специального гинекологического исследования, клинико-лабораторных методов исследования, а также выкопировки из первичной медицинской документации заносили в унифицированную индивидуальную карту обследуемой пары.

Качество жизни женщин, социально-психологические факторы, влияющие на его содержание, изучали с помощью специальной анкеты (n=70). Для оценки психологического статуса женщин с идиопатическим бесплодием (n=70) до и после психотерапии использовали: шкалу оценки уровня реактивной (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) по Ч.Д. Спилбергеру и Ю.Л. Ханину; методику дифференциальной диагностики депрессивных состояний Зунге в

адаптации Т.И. Балашовой; опросник диагностики состояния агрессии Баса-Дарки, опросник нервно-психического напряжения, астении, сниженного настроения Т.А. Немчина; методику личностного дифференциала Е.Ф. Бажина, А.М. Эткинда; тест-опросник удовлетворенности браком В.В. Столина, Т.Л. Романова, Г.П. Бутенко.

Интегративные методы количественной оценки функционального состояния организма были применены у 70 женщин. Для оценки ВСР использовали компьютерный электрокардиограф «ВНС-Микро» производства ООО «Нейрософт» (Россия, г. Иваново), в течение 5 минут регистрировали электрокардиограмму в трех стандартных отведениях с последующим анализом ВСР программным модулем «Поли-Спектр-Ритм». Дополнительно определяли ВСР по алгоритму обработки программы «Кардиомонитор» Бабунца И.В. с соавт. (2002).

Для оценки РАС по параметрам пробы сердечно-дыхательного синхронизма после наложения электрокардиографических электродов на конечности пациентки и укрепления дыхательного датчика в области ноздрей на приборе «ВНС-Микро» по созданной компьютерной программе «Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека» (Покровский В.М. с соавт., 2009) выбирали параметры профиля. По параметрам СДС определяли индекс РАС (ИРАС). ИРАС рассчитывали по формуле: $ИРАС = ДС/ДлРмин. гр. \times 100^*$, а по нему оценивали регуляторно-адаптивные возможности организма следующим образом: высокие – > 100 , хорошие – 50–99, удовлетворительные – 25–49, низкие – 10–24, неудовлетворительные – < 9 (Покровский В.М., 2010).

Эхографическое исследование органов малого таза с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) пациенткам всех групп ($n=983$) выполняли при помощи прибора «Алока 4000» (Hitachi Aloka Medical, Япония) абдоминальным и трансвагинальным датчиками (3,5 и 6,0 МГц) на 5-7-й и на 21-24-й дни менструального цикла (МЦ). При ЦДК оценивали характер маточной перфузии (пульсационный индекс – PI, индекс резистентности – IR).

Как обязательный скрининговый метод была использована расширенная кольпоскопия ($n=983$) на кольпоскопе Olympus OCS-500 (Olympus, Япония) на 5-7 день МЦ.

Эхогистеросальпингоскопию ($n=983$) для оценки состояния полости матки и маточных труб проводили на 5-7 день МЦ. Для верификации диагноза и оперативного лечения, выступавшего в ряде случаев первым патогенетически обоснованным этапом терапии женского бесплодия ($n=983$), осуществляли эндоскопическую диагностику (эндоскопическое оборудование Karl Storz, Германия) – гистероскопию и лапароскопию с хромосальпингоскопией (ХСС), по общепринятой методике на 7-11 день МЦ.

При визуализации структурных изменений слизистой матки проводили диагностическое выскабливание слизистой тела матки и последующее гистологическое исследование соскоба;

гистерорезектоскопические вмешательства – разделение внутриматочных синехий (n=29), внутриматочных перегородок (n=10), удаление субмукозных миоматозных узлов (n=16).

Определение гормонов (n=983) в сыворотке крови (ЛГ, ФСГ, тестостерона свободного, Е₂, Прл, 17-ОН, ДЭА-сульфата, ТТГ, Т4 свободного – на 2-5 день МЦ; эстрадиола и прогестерона – на 20-22 день МЦ) осуществляли с помощью тест-систем (Roche Diagnostics, Швейцария).

Оценку клеточного звена иммунитета (n=326) проводили на основании изучения абсолютного и процентного содержания лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+, CD16+, CD20+, прямой реакции иммунофлуоресценции с мечеными ФИТЦ мышинными моноклональными антигенами. Для иммунотипирования клеток применяли панель моноклональных антител (ООО «Сорбент», Москва).

Гуморальный иммунитет (n=326) оценивали по содержанию в плазме уровней иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA методом радикальной иммунодиффузии по Манчини (г/л) с использованием анализатора Kopelab 30 (Thermo Scientific, Финляндия). Для определения количества циркулирующих иммунных комплексов применяли тест по Хашкову (1978) в модификации Гриневича Ю.А. и Алферовой И.А. (1981) методом селективной преципитации в 4,16% ПЭГ 6000 (Serva, Германия). Бактерицидную активность лейкоцитов (БА) определяли в процентах, используя метод, разработанный в лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии Минздрава РФ (Мазуров Д.В., 2000). Проводили оценку бактерицидной функции фагоцитов (НСТ-тест спонтанный – проба с нитросиним тетразолием и НСТ-тест индуцированный – в присутствии антигенного раздражителя).

Морфологическое исследование биоптатов эндометрия (n=983), соскобов (в ходе выявленных при гистероскопии изменений, n=468), макропрепаратов, удаленных интраоперационно, производили на базе кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России (зав. кафедрой – проф. Славинский А.А.).

При отсутствии структурных изменений в полости матки при гистероскопии (эндоскопическое оборудование Karl Storz, Германия) выполняли биопсию эндометрия на 7–10 день МЦ (для исключения ХЭ) и на 20-22 день МЦ – для оценки его состоятельности в период окна имплантации.

Иммуногистохимическое исследование ткани эндометрия (n=326) осуществляли в секреторную фазу МЦ на 6-8 день после овуляции и забора ткани эндометрия с помощью пайпель-биопсии. Оценивали уровень экспрессии рецепторов стероидных гормонов – прогестероновых (ПР) и эстрогеновых (ЭР) в железах и клетках стромы эндометрия пероксидазно-антипероксидазным методом с демаскировкой антигенов в СВЧ-печи

(производитель антител фирма Dako, Дания). Содержание эндометриального белка АМГФ (n=326) в менструальной крови определяли на 2-3 день МЦ. Все образцы в отдельных пробирках замораживали при температуре -40°C .

Инфекционный скрининг (n=983) включал: микроскопию вагинального мазка на микрофлору (окраска по Граму), посев вагинального отделяемого для выявления и оценки факультативно-анаэробной группы микроорганизмов и микроаэрофилов. Микробиологическое исследование отделяемого цервикального канала и биоптата эндометрия производили в аэробных, микроаэрофильных и анаэробных условиях культивирования с определением чувствительности к антибиотикам. Исследования проводили в клинико-диагностической лаборатории Клиники (зав. лабораторией – Егорова И.А.) и лаборатории ООО «Три-3-СитиЛаб» (директор – Аргатенко И.В.).

Обследование мужчин (n=124) включало: анализ клинико-anamnestических данных, спермиологическое исследование с микробиологическим скринингом (мазок из уретры на инфекции, передаваемых половым путем (ИППП), бактериологический анализ спермы), гормональное исследование крови (ФСГ, ЛГ, тестостерон) для определения типа и этиологии азооспермии, кариотипирование.

Молекулярно-генетическое исследование проводили методом ПЦР на программируемом термоциклере МС2 ("ДНК-технология", Россия) с использованием дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК)-полимераз *Ternus aquaticus* и *Biotaq*. Для поиска делеций локуса AZF (фактора азооспермии), AR (андрогенового рецептора), CFTR (трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза) применяли методику мультиплексной ПЦР, в основе которой лежит принцип одновременной амплификации нескольких фрагментов ДНК.

Положения, выносимые на защиту:

1. Недостаточная эффективность преодоления бесплодного брака определяется длительным и неполным обследованием на I и II уровнях ЛПУ с ориентиром на малоинформативные методы диагностики, отсутствием рационального оздоровления супружеских пар и несвоевременным направлением на ЭКО, что влечет за собой поспешное заключение об идиопатическом типе infertility и непреодолимом мужском факторе.

2. Патогенетической основой бесплодия неясного генеза у женщин следует считать малые формы эндометриоза, дистальный и перитубарный спаечный процесс при анатомической сохранности маточных труб, несостоятельность архитектоники и рецепции эндометрия в фазу имплантационного окна, воспалительные и дисбиотические состояния нижнего отдела генитального тракта, у мужчин – дестабилизацию микробного континуума половых органов, ассоциированную с латентными формами урогенитальных инфекций, а также генетические поломки как причины дефектного сперматогенеза.

3. Несбалансированность иммунного гомеостаза при идиопатическом бесплодии определяется нефизиологичной инверсией иммунных показателей с дефицитом продукции факторов резистентности (натуральных киллеров, лейкоцитов и бактерицидной активности) с флюктуацией IgG и IgA, нейтрофилов и факторов фагоцитоза на протяжении менструального цикла при недостаточном для успешной имплантации росте супрессоров (CD20+, CD8+); при установленном генезе – избыточной активностью эффекторных систем защиты с пиковой их активностью к середине лютеиновой фазы.

4. Нарушение механизмов регуляции фертильности при бесплодии неясного генеза сопряжено с дезадаптацией, обусловленной нейроиммуногуморальными (снижение индекса регуляторно-адаптивного статуса), вегетативными (снижение вариабельности сердечного ритма при избыточной симпатической активности ВНС) и психофизиологическими сдвигами (типы психических реакций и акцентуаций при высоком уровне тревожности, нервно-психического напряжения и астении).

5. Резервом оптимизации качества ведения бесплодных супружеских пар является их углубленное обследование (микробиологическое, гистероскопическое, лапароскопическое, фазы имплантационного окна, дополнение стандартного объема цито- и молекулярно-генетическими методами при тяжелых формах патоспермии, психологическое консультирование), дифференцированное за счет преемственности между базами ЛПУ различных уровней (I-III).

6. Разработанный алгоритмированный подход к ведению бесплодных супружеских пар, основанный на дифференцированной коррекции причин различных видов бесплодия, включая идиопатическое, и реализации оптимальных лечебно-реабилитационных мероприятий для восстановления естественной фертильности позволяет сократить направления на ЭКО до 34,8% при женском бесплодии и 71% – при мужском.

Степень достоверности и апробация результатов. Для статистической обработки результатов исследования в качестве основного программного обеспечения использовали пакет прикладных программ STATISTICA for Windows, Release 9.0 компании StatSoft Inc., США (2010). С учетом нормальности распределения вариант внутри каждой группы до и после лечения полученные данные и расчетные величины обрабатывали параметрическими методами вариационной статистики (определение средней арифметической, вычисление среднего квадратичного отклонения, средней ошибки). Для определения достоверности результатов исследования использовали параметрические методы (критерий Стьюдента) при разности средних – $p < 0,05$ ($T > 2$), критерии Пирсона (χ^2), дисперсионный анализ, регрессионный анализ. Меру ассоциации маркеров с риском развития бесплодия в группе с бесплодием, изначально трактуемым как «идиопатическое», оценивали в значениях показателя отношения шансов (odds

ratio, OR). Показатель OR выше 1,0 расценивали как положительный эффект воздействия риск-фактора. На основе дискриминантного анализа определяли показатели чувствительности и специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов отдельных диагностических методов.

Настоящая работа проведена в рамках основного направления научной деятельности кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России (тема «Фундаментальные аспекты репродуктивного здоровья женщины», № гос. регистрации 01201271525) и кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712), в соответствии с основными направлениями «Концепции демографического развития Российской Федерации на период до 2025 года», приоритетных национальных проектов «Здоровье» и «Образование» РФ и инновационно-образовательной программы РУДН.

Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на: XXI Международном конгрессе с курсом эндоскопии и роботехирургии «Технологии XXI века в гинекологии» (Москва, 2008), XII Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2011), V Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2011), VI Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2012), XXVI Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2013), VIII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2014), региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы сохранения репродуктивного здоровья» (Краснодар, 2015).

Участие автора в сборе первичного материала – более 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Все представленные в работе научные положения получены автором лично. По материалам диссертации в России и за рубежом опубликовано 60 печатных работ, в том числе 23 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Отдельные материалы диссертации изложены в двух методических пособиях, монографии «Междисциплинарный анализ репродуктивного и соматического здоровья женской популяции» (2007). Получен патент на изобретение «Способ диагностики воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин», № 2485504 от 20.06.2013 г.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение. Пациенты всех групп оказались сопоставимы по основным анализируемым признакам, сравнение показателей состояния

органов репродуктивной системы пациенток с бесплодием проводили с таковыми у здоровых женщин VI группы. Анализ характерных клинических проявлений и преобладающих анамнестических особенностей позволил выявить среди них те, которые можно рассматривать как маркеры различных форм бесплодия.

В I группе ими оказались: хронические воспалительные заболевания органов малого таза (61,1%, $p<0,05$), ХЭ (35,2%, $p<0,05$); раннее (до 18 лет) начало половой жизни (33,3%, $p<0,05$); меноррагии (27,3%, $p<0,05$); неразвивающаяся беременность (18,8%, $p<0,05$) и аборт (39,3%, $p<0,05$); оперативные вмешательства на органах брюшной полости (аппендэктомия – 12,8%, $p<0,05$) и малого таза (лапароскопический адгезиолизис – 20,5%, $p<0,05$); сочетание заболеваний нижних отделов генитального тракта (вагинозов и вагинитов) и ИППП (33,3%, $p<0,05$).

Во II группе были выделены: длительное (более года) становление менструальной функции (42,7%, $p<0,05$); меноррагии (38,2%, $p<0,05$); раннее начало половой жизни (34,8%, $p<0,05$); практика внутриматочной контрацепции (20,2%, $p<0,05$).

В III группе отмечены: доброкачественные заболевания шейки матки (60,5%, $p<0,05$); длительное (более года) становление менструальной функции (36,8%, $p<0,05$); дисменорея (38,2%, $p<0,05$); многократное использование внутриматочной контрацепции (25,0%, $p<0,05$); высокая частота (3 и более) абортов (28,9%, $p<0,05$); трихомонадная инфекция в анамнезе (14,5%, $p<0,05$).

В IV группе были выделены: нарушения менструального цикла (70,9%, $p<0,05$), меноррагии (27,3%, $p<0,05$); практика внутриматочной контрацепции – 50% ($p<0,05$), (многократно – 30,0%, $p<0,05$); болезни органов пищеварения (38,6%, $p<0,05$); хронические воспалительные заболевания придатков матки (60,1%, $p<0,05$), ХЭ (33,4%, $p<0,05$), доброкачественные заболевания шейки матки (46,1%, $p<0,05$), хронический цервицит (55,4%, $p<0,05$); лапароскопический адгезиолизис (24,6%, $p<0,05$); бактериальный вагиноз (24,2%, $p<0,05$).

В V группе установлены: продолжительность бесплодия 1–3 года (при первичном бесплодии – 67,0%, $p<0,05$); дисменорея (45,1%, $p<0,05$); преобладание в анамнезе болезней органов пищеварения (45,4%, $p<0,05$), мочеполовой системы (37,3%, $p<0,05$); доброкачественные заболевания шейки матки (25,7%, $p<0,05$); рецидивирующие вагинозы (26,4%, $p<0,05$); эпизоды инфекций генитального тракта в анамнезе (у 79,2%, $p<0,05$) с преобладанием герпетической инфекции (ВПГ-2 – 26,1%, $p<0,05$), микст-инфекций (21,5%, $p<0,05$).

Интерес к состоянию здоровья женщин в супружеских парах с мужским бесплодием (VI группа) обоснован констатацией необоснованного сокращения объема их обследования при

выявлении патоспермии, что доказывают характеристики их преморбидного фона: болезни органов пищеварения (31,4%, $p<0,05$), наличие в анамнезе хламидийной (14,5%, $p<0,05$), уреа- и микоплазменной (26,6%, $p<0,05$), герпетической инфекций (ВПГ-2 – 20,2%, $p<0,05$). Частота нарушений менструального цикла была невысокой (13,7%, $p<0,05$), однако это не исключало наличия недиагностированных нарушений нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы.

Совокупными признаками инфертильности для бесплодных женщин с установленным гинекологическим диагнозом оказались: более длительное бесплодие ($4,3\pm 1,9$ лет – при Б I и $6,5\pm 1,3$ лет – при Б II, $p<0,05$), которое можно связать с неэффективным лечением до поступления в ЛПУ III уровня; наличие в анамнезе многократных внутриматочных и оперативных вмешательств на органах малого таза, высокая частота хронических воспалительных заболеваний генитального тракта. Свойственную этим пациенткам высокую частоту соматического нездоровья следует трактовать в разрезе его фоновой значимости для реализации фертильности как основы диссоциативных регуляторных нарушений в репродуктивной системе, в том числе эндокринно-метаболического характера.

Изучение микробиологических характеристик генитального тракта всех бесплодных женщин показало, что факт инфицированности нижних отделов причислять к причине бесплодия не следует, однако имеются свидетельства взаимосвязи нарушений микробной колонизационной резистентности с локальной иммунной перестройкой, обуславливающих, в итоге, снижение имплантационного потенциала. Несомненна корреляция дисбиоза гениталий с нарушениями инфекционной защиты, усугубляющимися при наличии койлоцитоза влагалища (23,7% в III группе, 22,3% во II I, 14,6% в V и IV).

В группе бесплодных женщин с УГД высокий индекс инфицированности был определен: в 66,5% наблюдений обсемененностью цервикального канала (в высоком титре выделяли кишечную палочку, β -гемолитический стрептококк, энтерококк, стрептококк эпидермальный), что не противоречит полученным нами данным о преобладании в выборке воспалительных заболеваний тазовых органов в анамнезе; преобладанием ИППП (35,9%, $p<0,05$), при Б I – в 1,5 раза больше, чем в VI группе (25,0%), в два – в V (21,4%), преимущественно за счет I и IV групп, что соотносимо с заключением о взаимосвязи осложнений хламидийной и гонорейной инфекции с развитием женской инфертильности; контаминацией эндометрия (52,8%, $p<0,05$) при выявлении кишечной палочки, β -гемолитического стрептококка, что коррелировало с развитием ХЭ, лейкоцитарной инфильтрацией эндометрия.

При оценке микробной инфицированности женщин с идиопатическим бесплодием (V группа) выявлены: низкая частота нормоценоза (34,6% – при Б I, 27,4% – при Б II), койлоцитоз влагалища (16,2%, $p<0,05$), хронический цервицит (31,3%, $p<0,05$), дисбиоз

влагалища (20,4%, $p < 0,05$), бактериальная обсемененность цервикального канала (25,3%, $p < 0,05$), из них ИППП – у 19,4% ($p < 0,05$).

Клинико-anamnestические характеристики бесплодных мужчин указывали на гетерогенность нарушений их репродуктивного здоровья за счет: никотиновой зависимости (41,9%); наличия в анамнезе оперативных вмешательств (в группах с азооспермией и астенотератозооспермией – по 50,0%), что обосновывало необходимость реабилитации после операций на органах мошонки и лечения в специализированных центрах при наличии хронических заболеваний урогенитального тракта в детстве; болезней органов пищеварения (33,9%, $p < 0,05$). Полученные данные не исключают опосредованного влияния этих факторов на характеристики спермы, в том числе за счет нарушений биоценоза мочеполовой системы.

Согласно результатам комплексного обследования бесплодных женщин, были определены патогенетические особенности различного генеза бесплодия. В I группе с женским бесплодием трубного происхождения ими оказались: спаечный процесс в малом тазу (65,0%, $p < 0,05$), с преобладанием III–IV степени его распространенности (58,7%, $p < 0,05$), чаще при длительности бесплодия более 5 лет; хронический сальпингоофорит (53,0%, $p < 0,05$), гидросальпинксы (35,0%, $p < 0,05$); перитубарные спайки (трубы проходимы с трудом или частично – 41,0%, $p < 0,05$); сактосальпингс (16,2%, $p < 0,05$); несоответствие толщины слизистой эндометрия фазе менструального цикла (41,0%, $p < 0,05$); неравномерная толщина (35,0%, $p < 0,05$) и окраска эндометрия (27,4%, $p < 0,05$), очаговая или диффузная гиперемия (33,3%, $p < 0,05$), истончение слизистой (23,1%, $p < 0,05$) и ее бледность (22,2%) ($p < 0,05$), внутриматочные синехии (11,1%, $p < 0,05$), верификация гипопластического типа ХЭ (35,0%, $p < 0,05$); ХЭ (50,4%, $p < 0,05$); очаговая воспалительная инфильтрация в базальном слое и во всех отделах (26,5%, $p < 0,05$), очаговый фиброз стромы и стенок спиральных артерий (24,8%, $p < 0,05$); дисхроноз пролиферации железистого эпителия (29,9%, $p < 0,05$), дистрофически-атрофические повреждения базального и железистого слоев эпителия (28,2%, $p < 0,05$). В фазу имплантационного окна было отмечено обеднение сосудистого рисунка и затруднение визуализации спиральных артерий, чаще при фиброзе эндометрия и наличии синехий (80,4%, $p < 0,05$); сочетание нарушений маточной перфузии и ХЭ (38,5%, $p < 0,05$); гипопластичный эндометрий (46,2%, $p < 0,05$); умеренные нарушения экспрессии рецепторов к эстрогенам при трубэктомии по поводу гидросальпинкса в анамнезе ($p < 0,05$) и значительные – прогестероновых в строме ($p < 0,05$). Снижение рецепторной стероидной активности при двусторонней окклюзии маточных труб ($p < 0,05$) контрастировало с приближенными к показателям здоровых женщин значениями при перитубарном спаечном процессе.

Патогенетическими маркерами снижения репродуктивного потенциала больных II группы с женским бесплодием маточного происхождения (женщины с субсерозной/субсерозно-

интерстициальной мномой матки) были определены: мноматозные узлы размером 3–5 см (80,0%, $p < 0,05$), в количестве от 2 до 5 (47,6%, $p < 0,05$), субсерозно-интерстициальные (33,3%, $p < 0,05$) и субсерозные (39,0%, $p < 0,05$). При оценке состояния эндометрия выявлено сочетание отека стромы с гиперемией слизистой и микрополипами (12,4%, $p < 0,05$); диффузная лимфоцитарная инфильтрация стромы и клеток эндометрия (28,1%, $p < 0,05$); полипы эндометрия (16,9%, $p < 0,05$), ГППЭ (24,7%, $p < 0,05$), гиперпластический тип ХЭ (22,5%, $p < 0,05$) (морфологическая верификация). Особенности фазы имплантационного окна: дисхронизм (неполноценная фаза секреции с асинхронным развитием желез в стадии поздней пролиферации и начала ранней секреции) (35,9%, $p < 0,05$); не соответствующая норме вариабельность экспрессии рецепторов к стероидным гормонам ($p < 0,05$).

В III группе с другими формами женского бесплодия (пациентки с верифицированным диагнозом генитального эндометриоза) были выявлены: сонографическое несоответствие толщины слизистой фазе МЦ (65,8%, $p < 0,05$); морфологическая верификация аденомиоза (68,4%, $p < 0,05$), его сочетания с полипом эндометрия (10,5%, $p < 0,05$) и ГППЭ (10,5%, $p < 0,05$), гиперпластическим типом ХЭ (2,6%, $p < 0,05$); сочетания ХЭ с ГППЭ (5,3%, $p < 0,05$); в фазу имплантационного окна: нарушение маточной перфузии с обеднением кровотока в эндо- и миометрии с затруднением визуализации базальных сосудов (23,7%, $p < 0,05$); сочетание структурной несостоятельности эндометрия секреторной фазе МЦ (по толщине и экзогенности) и снижения маточной перфузии (28,9%, $p < 0,05$); несоответствие морфоструктуры эндометрия фазе цикла (100,0%, $p < 0,05$) с преобладанием поздней стадии фазы пролиферации (44,7%, $p < 0,05$); аномальная рецепторная активность эндометрия (100,0%, $p < 0,05$).

Патогенетическими особенностями в IV группе с другими формами женского бесплодия (пациентки с сочетанным бесплодием, за счет наличия нескольких факторов, причастных к развитию инфертильности – структурных изменений маточных труб, доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников) стали: спасенный процесс в малом тазу (79,2%, $p < 0,05$), в том числе III–IV степени (66,3%); перитубарные спайки (трубы проходимы с трудом или частично – 22,9%, $p < 0,05$), проходима только одна из двух труб (27,0%, $p < 0,05$); несоответствие толщины эндометрия фазе МЦ при сонографии (61,1%, $p < 0,05$); гистероскопические признаки ХЭ (25,3%, $p < 0,05$) (полиповидные разрастания эндометрия (25,3%, $p < 0,05$), их сочетание с отеком и гиперемией слизистой матки (18,4%, $p < 0,05$), подтверждаемые гистологически; морфологические стигмы ХЭ (диффузная лимфоцитарная инфильтрация стромы и клеток эндометрия (23,2%, $p < 0,05$), очаговая гиперплазия базального слоя эндометрия (19,8%, $p < 0,05$); изолированное нарушение кровотока в матке (40,6%, $p < 0,05$), с наибольшим возрастанием угол-независимых индексов кривых скоростей кровотока на уровне всего сосудистого бассейна матки (преимущественно за счет показателей IR, $p < 0,05$) с

визуализацией базальных артерий только у 18,4%; дисхронизм пролиферации (47,1%, $p < 0,05$); аномальная экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону ($p < 0,05$).

Системные нарушения репродуктивного здоровья в обобщенной выборке бесплодных женщин с УГД оказались выражены в различной степени: спаечный процесс в малом тазу (55,1%); морфологическая несостоятельность эндометрия (81,4%, из них с Б I – 72,8%, с Б II – 92,4%, $p < 0,05$) на фоне высокой частоты ХЭ (39,4%, $p < 0,05$). В фазу имплантационного окна: возрастание индексов сосудистого сопротивления, обеднение маточного кровотока – изолированное или в сочетании с ХЭ; с несоответствием толщины и эхоструктуры эндометрия фазе МЦ. Значительные нарушения маточной перфузии при гипопластическом типе ХЭ соответствовали морфологически диагностируемому стромальному фиброзу эндометрия и периваскулярным склеротическим изменениям. Структурная несостоятельность эндометрия во II фазе МЦ с ухудшением маточного кровотока указывала на патогенетическую значимость следующих маркеров дефицита кровоснабжения эндометрия и субэндометриального слоя в генезе нарушений имплантации: морфологическое несоответствие эндометрия фазе МЦ (90,8%, $p < 0,05$); аномальная экспрессия рецепторов эндометрия к стероидным гормонам (71,7%, $p < 0,05$) – маркер утраты тонких молекулярно-клеточных эндометриальных взаимодействий.

Получены данные о разнонаправленности изменений рецепторной стероидной активности в эндометрии бесплодных женщин. У пациенток с УГД установлена разнонаправленность изменений экспрессии в зависимости от соответствия гистологической структуры эндометрия фазе МЦ: в фазу секреции – повышенная экспрессия рецепторов к эстрогенам в эпителии желез и в строме, умеренное возрастание прогестероновой экспрессии – в эпителии желез и нормальная – в строме (6,6%, $p < 0,05$); при дисхронизме пролиферации – достоверное возрастание экспрессии эстрогеновых рецепторов, в эпителии желез – в большей степени, чем в строме, прогестероновых – достоверно меньше в сравнении со значениями здоровых женщин (38,6%, $p < 0,05$); при гипоплазии эндометрия – резкое снижение экспрессии рецепторов к гормонам обоих типов в строме и эпителии желез (24,7%, $p < 0,05$); при поздней стадии фазы пролиферации экспрессия рецепторов к гормонам была несколько выше, чем при гипоплазии эндометрия, за исключением прогестероновой в строме, уровень которой был снижен (24,5%, $p < 0,05$).

Рецепторный профиль бесплодных женщин с различными типами ГППЭ и ХЭ отличался следующими признаками: при ГППЭ – высокой экспрессией эстрогеновых и низкой – прогестероновых рецепторов в эпителии желез и строме ($p < 0,05$); при гипопластическом типе ХЭ – достоверным снижением экспрессии всех рецепторов в эпителии желез и в строме ($p < 0,05$); при гиперпластическом типе ХЭ – достоверным возрастанием уровня эстрогеновых рецепторов в эпителии желез, при низких показателях в строме в сравнении со здоровыми

фертильными женщинами ($p < 0,05$), снижением прогестероновых – в большей степени в строме ($p < 0,05$); при сочетании ХЭ и ГППЭ – снижением уровня эстрогеновой экспрессии, при этом в строме в 2 раза ($p < 0,05$); прогестероновой – значительно больше в эпителии желез ($p < 0,05$).

Обращение к проблеме мужского бесплодия (группа VI – репродуктивно здоровые женщины, страдающие женским бесплодием, связанным с мужскими факторами) возвращает к его полиэтиологичности, трудностям диагностики, дифференциации выбора коррекции инфертильности и лечебно-реабилитационных мероприятий.

Спермиологическое исследование бесплодных мужчин показало качественные и количественные дефекты сперматогенеза: астенозооспермия – более чем у трети (37,9%), олигозооспермия – у 15,3%, астенотератозооспермия – у 12,9%, олигоастенотератозооспермия (OAT) – у 19,3%, азооспермия – у 14,5%. Лейкоспермия преобладала у трети мужчин с OAT (33,3%) и у 27,8% – с азооспермией, некрозооспермия – у 12,5% пациентов с астенотератозооспермией.

Сокращение доли мужского бесплодия идиопатического генеза с выделением патогенетических маркеров было достигнуто в результате комплексного обследования:

- микробиологического: инфекционно-воспалительные процессы в урогенитальном тракте выявлены у 50,8% мужчин со сниженным фертильным потенциалом (лейкоспермия у 33,3% с OAT и у 27,8% – с азооспермией, некрозооспермия – у 12,5% с астенотератозооспермией); положительные ПЦР-тесты на микробную ДНК – у 37,9%; уретропростатит – у 82,5% мужчин с высокой бактериальной обсемененностью уретры (41,1%), преимущественно за счет энтерококка (19,4%) и кишечной палочки (16,9%).

- цитогенетического: с выявлением нарушения обеспечения генетического контроля сперматогенеза, аномального кариотипа (суммарно – 17,7%, $p < 0,05$). Наибольшее количество отклонений выявлено в кариотипе мужчин с азооспермией (77,8%). Полиморфизм хромосом (чаще всего 46 XY 9p11+ – 8,2%) обнаружен в кариотипе 21,0% мужчин с олигозооспермией, у трети – с азооспермией (33,3%) и у 16,7% – с OAT. Численные и структурные аномалии кариотипа определены у 27,8% мужчин с азооспермией: у 16,7% с полной формой синдрома Клайнфельтера; с транслокациями хромосом Робертсоновских (16,7%) и реципрокных (11,1%).

- генетического тестирования при тяжелых формах патоспермии – анализ микроделеций Y-хромосомы (фактор азооспермии AZF), мутаций и полиморфизмов генов трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза CFTR и андрогенового рецептора AR): у мужчин с азооспермией (94,4%) и выраженной олигозооспермией (37,5%). При азооспермии чаще, чем при OAT, выявляли: микроделеции в локусе AZF хромосомы Y – в 4 раза (16,7% и 4,2%), мутации в гене CFTR [delF508 и 5T(IVS8-5T)] – в 2 раза (55,5% и 25,0%), в гене AR (22,2% и 8,3%) – в 2,7 раза.

Патоспермии сопутствовали и другие причины бесплодия – обструктивная азооспермия (3,2%) и варикоцеле (14,5%), по поводу которых выполнены микрохирургические вмешательства.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности расширения объема обследования бесплодных мужчин с тяжелыми формами патоспермии, показавшее наличие генных (только при азооспермии 16,7%) и хромосомных (27,8%) мутаций.

Маркеры, характеризующие нарушения репродуктивного здоровья у женщин, бесплодие которых было исходно расценено как неясного генеза (V группа), включали: нарушение маточной перфузии с обеднением кровотока в эндо- и миометрии у 118 женщин (у 53 – как изолированный вариант и у 65 – в сочетании со структурной несостоятельностью эндометрия – несоответствие секреторной фазе МЦ по толщине и структуре); возрастание индексов кривых скоростей кровотока, в большей степени – IR: правой ($0,84 \pm 0,02$) и левой ($0,83 \pm 0,01$) маточной артерии, аркуатной ($0,74 \pm 0,01$), радиальной ($0,68 \pm 0,02$), базальной артериях ($0,57 \pm 0,01$) в сравнении со здоровыми женщинами VI группы ($p < 0,05$); незначительное возрастание экспрессии рецепторов к эстрадиолу в эпителии желез (72,2%, $p < 0,05$) и сопоставимое – в строме (соответствие норме) при умеренном повышении прогестероновой экспрессии для эпителия желез ($p < 0,05$), в меньшей степени – для стромального компонента (соответствие норме) ($p < 0,05$).

Интерпретация результатов клинико-anamnestического и микробиологического исследований женщин, бесплодие которых трактовалось как идиопатическое, представлена на Рисунке 1.

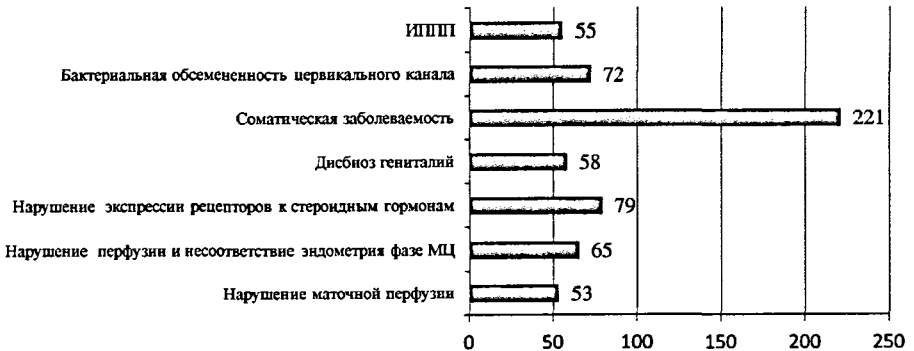


Рисунок 1 – Выявленные патологические состояния у пациенток V группы

Вероятность постановки ложного диагноза бесплодия неясного генеза отражена в расчете относительного риска (OR; 95% границы ДИ; p) на основании ассоциированности со следующими признаками: нарушение экспрессии рецепторов к стероидным гормонам

(OR=7,34)(3,94; 11,5; p=0,001); нарушение маточной перфузии (OR=5,6) (3,37; 8,73; p=0,005); нарушение маточной перфузии и несоответствие эндометрия фазе МЦ (OR=4,75)(2,64; 8,5; p=0,002); ИППП (OR=4,2) (2,45; 6,8; p=0,001); бактериальная обсемененность цервикального канала (OR=2,36)(1,36; 4,4; p=0,03); дисбиоз влагалища (OR=3,34) (2,36; 7,4; p=0,001); высокий индекс соматической заболеваемости (OR=1,17) (0,64; 2,14; p=0,06); сочетанные причины (OR=1,7) (0,87; 2,8; p=0,05).

Масками бесплодия неясного генеза оказались: перитубарный или дистальный спаечный процесс при проходимости маточных труб; малые формы генитального эндометриоза, что позволило уточнить природу бесплодия (трубно-перитонеальное и ассоциированное с эндометриозом, соответственно) и отказаться от необоснованного диагноза. Очевидно, что анатомическая сохранность органа может не соответствовать его микроскопической и функциональной характеристике.

Отсутствие после комплексного обследования у 70 из 284 женщин из группы с бесплодием неясного генеза (V группа) каких-либо нарушений репродуктивного здоровья явилось основанием для тестирования их психофизиологических особенностей, исходя из утверждений о возможной взаимосвязи психоэмоциональных сдвигов (тревоги, внутреннего дискомфорта, невротизации, депрессивных и прочих реакций) с бесплодием.

Спектр психических реакций женщин с идиопатическим бесплодием, выявленный совместно с психотерапевтом, оказался следующим: невротические (27,6%), тревожно-депрессивные (26,4%), тревожные (42,5%), депрессивные – только у 3,4%. Типы акцентуации выявлены у 69 женщин: сенситивный (36,8%), истероидный (28,7%), эпилептоидный (13,8%).

По результатам анкетирования, нацеленного на изучение состояния психической сферы бесплодных женщин в динамике МЦ, выявлена аномальная вариабельность показателей психофизиологического статуса: высокий уровень тревожности как реактивной – ситуационной, так и личностной в лютеиновую фазу МЦ при тестировании по шкале Ч.Д. Спилберга и Ю.Л. Ханина; возрастание уровня агрессии (по шкале опросника Баса-Дарки), различная степень депрессии невротического генеза (по шкале Зунге в адаптации Т.И. Балашовой), нервно-психического напряжения и астении (по шкале Т.А. Немчина); низкий уровень мобилизации приспособительных механизмов, направленных на усиление функциональной деятельности организма человека, при анализе личностного дифференциала по шкале Е.Ф. Бажина, А.М. Эткинда; эмоциональная нестабильность при обработке ответов по тесту-опроснику «удовлетворенности браком» В.В. Столина, Т.Л. Романовой, Г.П. Бутенко с пиковым уровнем негативных комментариев о «неблагополучном» отношении к браку, преобладавших именно в лютеиновую фазу МЦ.

Параметры РАС женщин с идиопатическим бесплодием отличались от таковых у здоровых женщин на протяжении всего МЦ. Выявленные изменения – снижение значений

индекса PAC (в фолликулярную фазу – на 60%, в лютеиновую – на 77,8%) и диапазона СДС (30,5% и 63,4% соответственно), большая длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона (73,4% и 64,4% соответственно) – свидетельствовали о снижении функциональных резервов, максимальном – в лютеиновую фазу МЦ.

Установлено, что нарушение вегетативного контроля сердечной деятельности при идиопатическом бесплодии реализуется в снижении показателей ВСП за счет векторизации в сторону симпатикотонии одновременно с подавлением активности парасимпатического (ПС) звена ВНС, преимущественно в лютеиновую фазу МЦ, за счет снижения дисперсии R–R (D) – в 2,3 раза ($p < 0,05$), среднего квадратичного отклонения (σ) – в 1,5 раза ($p < 0,05$), коэффициента вариации (V%) – в 1,3 раза ($p < 0,05$); временных показателей – квадратного корня суммы разностей последовательных R–R интервалов (rMSSD) – в 1,6 раза ($p < 0,05$), доли последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс (PNN50%) – в 1,5 раза ($p < 0,05$); вариационной пульсометрии – моды (M_0) – на 5,1%, снижения амплитуды моды (AMo) – на 20,1% ($p < 0,05$), индекса напряжения регуляторных систем (ИН) – на 42,8% ($p < 0,05$); спектрального анализа (TP – в 1,8 раза ($p < 0,05$), HF% - на 9% , LF% - 11,6% ($p < 0,05$), VLF% - 7,3%).

Известно, что оценка последовательности кардиоинтервалов определяет не только характеристики автоматии сердца, но и адаптации организма в целом. Можно предположить, что у женщин с идиопатическим бесплодием нарушено соотношение нервного и гуморального звеньев в регуляции не только ритма сердечных сокращений, но и менструального цикла, особенно в лютеиновой фазе. Предположительно, развитие идиопатического бесплодия может стать «результатирующей» реализации патологического стресс-индуцированного приспособительного ответа и срыва адаптационных механизмов с вовлечением нейровегетативных и эндокринных механизмов регуляции МЦ, что отражается в присущих индивидууму психофизиологических особенностях.

Диагностированное при идиопатическом бесплодии иммунодефицитное состояние с монотонной на протяжении МЦ продукцией факторов специфической и неспецифической резистентности и сниженным синтезом молекулярных маркеров фертильности соответствует концепции дезинтеграции функциональных систем в организме. Сдвигам эндокринно-иммунного равновесия, реализуемым у больных с идиопатическим бесплодием на фоне избыточной активации симпатической ВНС, сопутствовало нарушение активного обеспечения процесса имплантации – синтеза секретов, продуцируемых железами эндометрия, в частности, АМГФ, как проявления следующего за каждым эмоциональным стрессом длительного биохимического шлейфа.

Несмотря на доказанную вовлеченность иммунологических факторов в регуляцию процессов имплантации, адгезии и инвазии трофобласта, изучение патофизиологии нарушений нейроиммуногенеза процессов репродукции при бесплодии, в том числе неясного генеза, представляется значимой детализация отклонений клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев как кофакторов патогенеза с уточнением вариабельности иммунного ответа по фазам МЦ.

В когорте женщин с УГД иммунные сдвиги проявлялись в подавлении лейкоцитарной активности на протяжении всего МЦ, снижении содержания к 21-му дню количества Т-лимфоцитов и кластеров CD8+, CD20+; одновременно с поляризацией к периоду имплантационного окна иммунорегуляторного индекса (возрастание показателя в 3 раза) в сторону Th-1 варианта и возрастания бактерицидной активности лейкоцитов и фагоцитарного звена на протяжении всего МЦ выявлено преобладание уровня естественных киллеров (CD16+), напряженность гуморального иммунитета (IgA, IgG, IgM), спонтанного и стимулированного НСТ-теста; активация моноцитарно-макрофагального звена – ключевого вектора противoinфекционной защиты – одновременно со снижением уровня полиморфноядерных лейкоцитов при пиковых значениях факторов эффекторной системы защиты к 21-му дню МЦ указывало на возможную персистенцию инфекционных агентов с затрудненной способностью к их элиминации, возможно, по причине интермиттирующего течения воспаления, либо нерациональной антибиотикотерапии. Подобные факты еще раз доказывают необоснованность традиционных подходов лечения бесплодия у женщин с хроническими воспалительными процессами в матке и придатках и усугублении иммунных нарушений.

При бесплодии неясного генеза (V группа) отсутствию свойственных здоровым женщинам физиологических колебаний отдельных параметров иммунитета (при устойчивом уровне натуральных киллеров, лейкоцитов и бактерицидной активности и сохранности функциональных резервов – высокой общей численности Т-лимфоцитов на протяжении всего МЦ) сопутствовало возрастание в самую критическую фазу для имплантации уровней факторов неспецифической резистентности. Флюктуация содержания IgG и IgA, нейтрофилов (НСТ-теста спонтанного и стимулированного) и факторов фагоцитоза к 21-му дню МЦ с некоторым приростом CD20+, CD8+ (однако меньшим, чем у здоровых женщин) свидетельствовала о функциональных, но не глубинных поломках в репродуктивной системе обследуемых женщин с идиопатическим бесплодием. Очевиден обратный характер подобной иммунной перестройки, индуцированной, скорее, некорректируемыми нейрогуморально-вегетативными или психофизиологическими сдвигами.

Иммунный профиль здоровых женщин (VI группа) указывал на снижение иммунной активности к моменту возможной имплантации оплодотворенной яйцеклетки с поляризацией индекса CD4+/CD8+ в сторону Т-супрессоров. Снижение количества лейкоцитов, CD3+, CD4+, CD16+, уровней IgG и IgA, подавление активности лейкоцитарного метаболизма (НСТ-тест спонтанный и стимулированный) и бактерицидной активности лейкоцитов, АФ моноцитов и нейтрофилов дополняло монотонно умеренное на протяжении всего цикла содержание IgM. Совокупно с указанными изменениями возрастание к 21-му дню МЦ показателей CD8+, CD20+ следует рассматривать как предусмотренное физиологически в рамках необходимых для успешного прогрессирования беременности определенных иммуно-эндокринных взаимоотношений.

Содержание эндометриального протеина гликоделина – участника процессов локальной фертилизации – варьировало при бесплодии различного генеза: при УГД его монотонно низкое содержание было обусловлено подавлением функциональной активности маточных желез при длительно некомпенсируемых растратах метаболических запасов. Подобная гипофункция рассматривается также как следствие ХЭ, сопровождающегося истощением ресурсов при одновременной дистрофии рецепторного аппарата; при идиопатическом бесплодии (V группа) дефицит АМГФ довольно условен – при сохранности физиологичных колебаний его содержание было несколько сниженным в обе фазы МЦ, очевидно, по причине стресс-индуцированного угнетения его продукции и преобладания реакций катаболизма.

Следовательно, рассуждая о генезе истинного идиопатического бесплодия и базируясь на указании о причинно-следственных связях нарушений нейроиммунноэндокринной регуляции, можно высказаться о его психосоматической природе.

В качестве ятрогенных аспектов патогенеза необоснованного утверждения об идиопатическом бесплодии могут выступать выявленные особенности диагностического этапа: необоснованное удлинение сроков обследования, недостаточный его объем, сокращение протокола обследования одного из партнеров супружеской пары при наличии риск-факторов у другого, ориентация на результаты малоинформативных методов исследования, что будет доказано ниже. Полагаем, что основной причиной необдуманной врачебной тактики следует считать отсутствие маршрутизации контингента с бесплодием в ЛПУ I, II и III уровней по мере выявляемых нарушений репродуктивного здоровья.

Неадекватный объем обследования определял выбор необоснованной стратегии лечения больных с бесплодием идиопатического генеза (бездействие, запоздалое или, наоборот, раннее направление на ЭКО). Принимая за основу значимость комплексного подхода при обследовании супружеских пар с неэффективным лечением infertility до обращения в

Клинику (ЛПУ III уровня), мы сочли целесообразным уточнение диагностической точности спектра методик в определении нарушений репродуктивного здоровья и патогенетических маркеров бесплодия различного генеза. Подобная тактика позволила сократить количество случаев бесплодия идиопатического генеза.

Сравнительный анализ информативности различных диагностических методов показал, что ориентация на изолированное применение сонографического исследования органов малого таза, вне гистероскопической визуализации и гистологической оценки соскобов слизистой матки определяют гиподиагностику ряда нарушений и гинекологических заболеваний, причастных к развитию инфертильности.

В отношении всей выборки бесплодных женщин установлено, что частота диагностических упущений (сопоставление с морфологическим заключением о состоянии эндометрия) составила при эхографии органов малого таза: ложноположительных – 11,3%, ложноотрицательных – 19,4%, что определяло потребность в систематизации отдельных маркеров. Сонографическая гиподиагностика внутриматочных синехий, типов ХЭ, сочетания аденомиоза с ГППЭ коррелировала с необоснованно высокой (выше в 1,7 раза) частотой заключений о неизменной слизистой матки, подтверждая целесообразность включения в протокол обследования бесплодных пациенток гистероскопии; при гистероскопии – 3,2% и 3,5% соответственно. Кроме того, необходим акцент на дифференциации типов ХЭ, патогенетически отличных (гипо- и гиперпластический) и требующих разных лечебно-реабилитационных мероприятий; при гистологическом исследовании эндометрия – за счет гиподиагностики ХЭ при его неполной морфологической картине, нередко не принимаемой во внимание патоморфологами; прицельный забор материала – более информативный в сравнении с нередко практикуемым «слепым» забором при кюретаже слизистой матки.

Обоснование включения в протокол обследования бесплодных больных гистероскопии: оптимизация интерпретации сонографически неоднозначных относительно состояния эндометрия данных, выделение эндоскопически различных типов ХЭ. Составляющие характеристики гиперпластического типа ХЭ: неравномерная толщина (72,6%, $p < 0,05$) и окраска (55,8%, $p < 0,05$) эндометрия, очаговая или диффузная гиперемия (69,0%, $p < 0,05$), полиповидные разрастания эндометрия (90,3%, $p < 0,05$), сочетание микрополипов с отеком стромы и гиперемией слизистой (66,4%, $p < 0,05$); гипопластического типа ХЭ: истончение слизистой (80,2%, $p < 0,05$), бледность (73,3%, $p < 0,05$), точечные кровоизлияния (58,4%, $p < 0,05$), внутриматочные синехии (21,8%, $p < 0,05$).

Была установлена 100% диагностическая точность морфологической диагностики в подтверждении ХЭ с выделением его различных патоморфологических критериев.

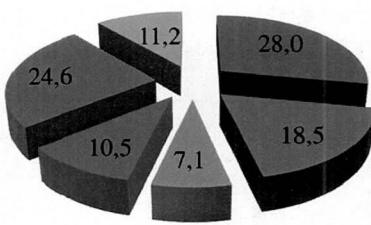
Гипопластическому типу ХЭ соответствовало наличие очаговой (62,4%, $p<0,05$) лейкоцитарной инфильтрации слизистой матки, фибропластической трансформации стромы очагового характера наряду со склерозом стенок спиральных артерий (75,2%, $p<0,05$), дистрофически-атрофического повреждения базального слоя эндометрия (87,1%, $p<0,05$), дисхроноза пролиферации железистого эпителия (78,2%, $p<0,05$). Подобную реакцию слизистой матки полагают следствием значительного подавления ее клеточной активности на фоне многочисленных внутриматочных манипуляций (нередко – травматичного характера и истощением пластических ресурсов слизистой). Маркерами гиперпластического типа ХЭ служили диффузная (74,3%, $p<0,05$) лейкоцитарная инфильтрация слизистой матки, продуктивные васкулиты в строме эндометрия (32,7%, $p<0,05$), очаговая гиперплазия базального слоя эндометрия (78,8%, $p<0,05$).

Таким образом, предложена и обоснована концепция диагностического поиска ХЭ у больных с бесплодием: в результате сопоставительного анализа сонографических, гистероскопических и морфологических характеристик эндометрия выделены маркеры, ассоциированные с различными типами хронического воспалительного процесса слизистой матки.

Совершенствование лечебно-диагностического алгоритма ведения женщины с бесплодием позволило установить малую информативность эхогистеросальпингоскопии (ЭГСС) в диагностике изменений маточных труб за счет большого количества ложноположительных ($n=51$) и ложноотрицательных результатов ($n=49$). Сопоставление достоверности выявления структурных изменений маточных труб при использовании различных методов исследований показало, что по данным ЭГСС ложноотрицательный результат выявлен в диагностике перитубарных спаек у 16 пациенток, проходимости единственной трубы – у 12, проходимости одной из двух труб – у 12, двусторонней проходимости – у 9. Ложноположительный результат обнаружили при диагностике непроходимости обеих труб у 37 женщин, единственной трубы – у 14. Эффективность метода обуславливают чувствительность 67,3%, специфичность – 81,6%, диагностическая точность – 78,2%.

Обоснованием необходимости лапароскопического обследования при бесплодии неустановленного генеза выступают следующие факты: наличие в группах факторов риска ТПБ (воспалительных заболеваний органов малого таза, трубной беременности и тазовой хирургии в анамнезе); подозрение на окклюзию маточных труб по данным ЭГСС, потребность в дифференциации истинной их непроходимости и ложного спазма в проксимальных отделах; ложная информативность доли результатов ЭГСС.

Результаты оценки состояния маточных труб в I и IV группах представлены на Рисунке 2.



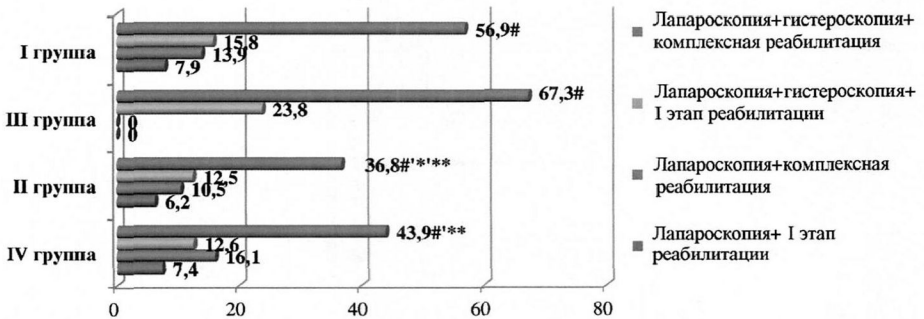
- Трубы частично проходимы
- Трубы непроходимы
- Единственная труба непроходима
- Обе трубы проходимы
- Проходима одна из двух труб
- Единственная труба непроходима

Рисунок 2 – Оценка состояния маточных труб пациенток I и IV групп, %

Экстраполяция данных на всю выборку показала наличие непроходимых маточных труб (одной или обеих) у 20,9%, проходимых с трудом – у 11,7% женщин.

В результате лапароскопической визуализации при изначально постулируемом идиопатическом бесплодии перитубарные спайки были выявлены у 163 женщин, малые формы эндометриоза – у 21 женщины. Следовательно, диагностируемые при лапароскопии заболевания органов малого таза определили перевод 184 женщин из категории с необъяснимым бесплодием в группу с УГД. Очевиден вывод, что без диагностической лапароскопии с ХСС половина случаев ТПБ не выявляется и классифицируется как бесплодие неясного генеза.

Частота наступления беременности после выполнения реабилитационных мероприятий представлена на Рисунке 3.



Достоверность различий ($p < 0,05$) # – внутригрупповые отличия, * – от показателя в I группе, ** – в III группе, *** – во II группе

Рисунок 3 – Частота наступления беременности после реабилитации

Анализ полученных в ходе исследования результатов обследования и лечения бесплодных пациенток позволил обосновать необходимость разработки концепции преодоления бесплодия в браке (Рисунки 4, 5).

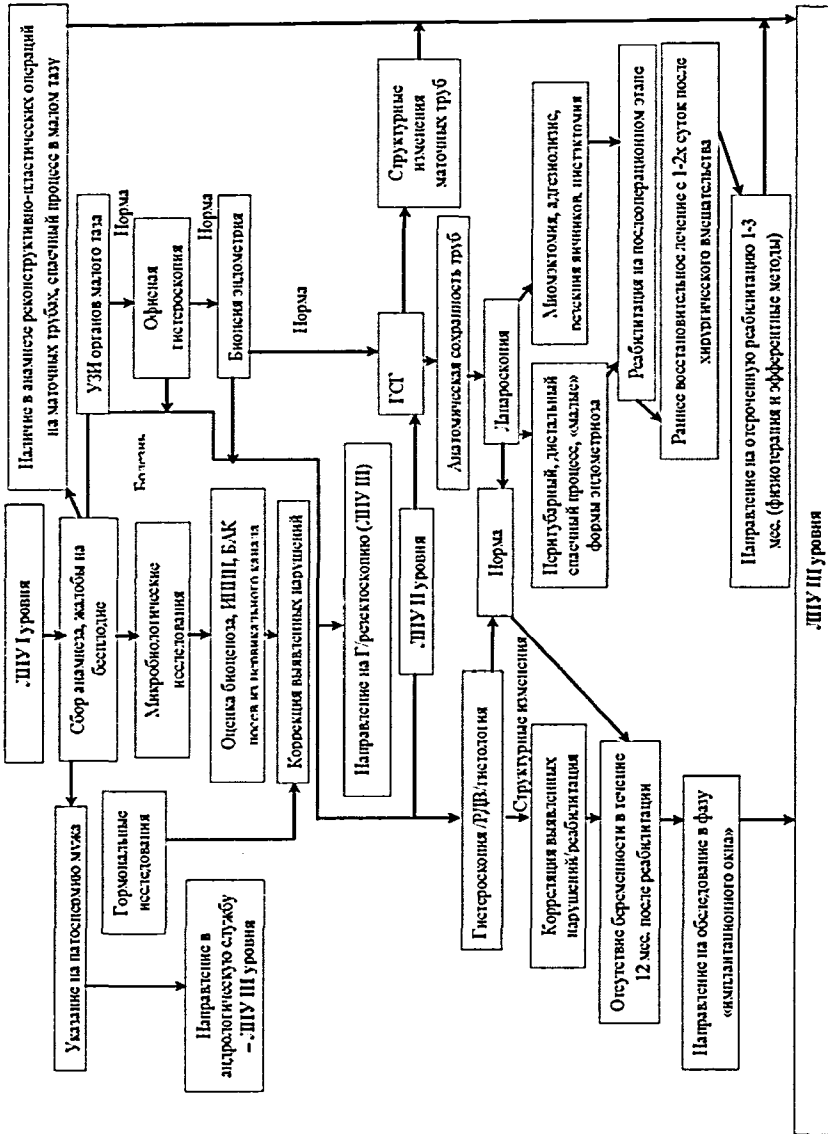


Рисунок 4 – Алгоритм обследования контингента с бесплодием на базах ЛПУ I-II уровней

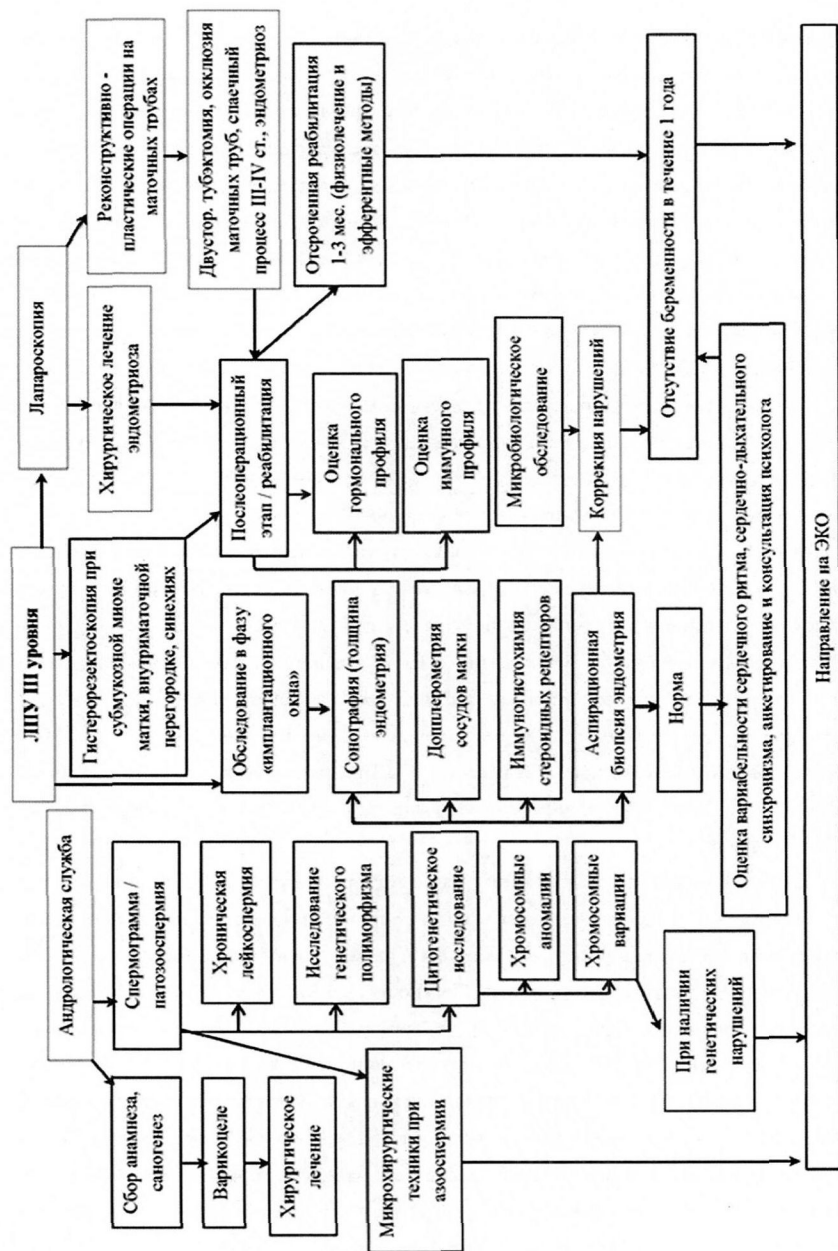


Рисунок 5 – Алгоритм обследования контингента с бесплодием на базах ЛПУ III уровня

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги проведенного исследования, можно заключить, что в современных условиях ведение бесплодных пар должно базироваться на дифференцированном алгоритмированном системном подходе к организации мер по выявлению причин инфертильности и ее преодолению. В протокол обследования женщин, наряду с традиционной макро- и микроскопической диагностикой, следует обязательно включать гистеро- и лапароскопическую визуализацию органов малого таза наряду с изучением состоятельности фазы имплантационного окна (доплерометрия маточных сосудов, сонография, аспирационная биопсия эндометрия, иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов стероидных гормонов). Обязательно микробиологическое исследование на предмет инфицированности нижних и верхних отделов генитального тракта. Необходимо практиковать полный объем обследования, включая комплексный анализ структурно-функциональной состоятельности эндометрия в период окна имплантации у женщин с бесплодием не только при установленном гинекологическом диагнозе, но и в его отсутствие (при отрицательных результатах сонографии, ЭГСС, гистеро - и лапароскопии).

В дополнение к обследованию бесплодных мужчин следует рекомендовать выявлять пациентов с генетическими дефектами сперматогенеза (вне должного объема обследования необоснованно причисляемых к группе с идиопатическим бесплодием), сопряженных с риском передачи потомству в программах ВРТ генетических нарушений. Подобный риск указывает на необходимость комплексного обследования до ВРТ: исследования кариотипа, генетических полиморфизмов (микроделеция Y хромосомы, мутации в генах CFTR и AR) и преимплантационной генетической диагностики (ПГД) для переноса только генетически здоровых эмбрионов, что подтверждает данные ряда авторов (Godinjak Z., Idrizbegović E., 2008; Stahl P.J., Schlegel P.N., 2012).

С учетом многоуровневых поражений репродуктивного тракта бесплодных женщин с УГД, алгоритмизация врачебных действий по коррекции выявленных нарушений должна включать как хирургические вмешательства на органах малого таза, так и комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий. Очевидна важность правильного отбора больных для хирургического лечения: в ряде ситуаций реконструктивно-пластические вмешательства затягивают направление на ЭКО (при спаечном процессе в малом тазу III–IV степени, непроходимости единственной трубы, гидросальпинксах). Следует признать, что после устранения анатомических нарушений маточных труб невозможно судить об их функциональной состоятельности, как и об интактности эндометрия, что делает обоснованным утверждение о трубэктомии как первом этапе до ЭКО при гидросальпинксе, окклюзии маточных труб, что подтверждает данные, полученные Виноградским А.М. (2009).

В ходе исследования установлено, что частота хирургических манипуляций при лапароскопических операциях, выполняемых при Б II, таких как сальпингоовариолизис, была в 1,5 раза выше (39,4% и 26,9%, $p < 0,05$), сальпингостомия – в 3,5 раза (18,3% и 5,2%, $p < 0,05$), тубэктомия – в 2,5 раза (33,5% и 13,3%, $p < 0,05$), миомэктомия – в два раза (21,1% и 11,1%, $p < 0,05$), адгезиолизис – в два раза выше (36,3% и 19,8%, $p < 0,05$).

Объем оперативных вмешательств на лечебно-диагностическом этапе оказался следующим: при миоме матки – консервативная миомэктомия в 100,0% (69,7% лапароскопическим доступом, 30,3% – лапаротомным); при генитальном эндометриозе – энуклеация кист яичников (38,2%, $p < 0,05$), коагуляция гетеротопий (100,0%), при малых его формах – у 27,6%; при сочетанном бесплодии – фимбриолизис (22,5%) ($p < 0,05$) и адгезиолизис (45,1%, $p < 0,05$). Частота сальпингоовариолизиса составила в среднем в I и IV группах 44,0%, сальпингостомии – 14,3%, тубэктомии – 32,2%, терминальной сальпингостомии с тубэктомией – 4,0%. Лапароскопическое биполярное воздействие при наличии эндометриодных кист и ДООЯ практиковали для сокращения риска снижения овариального запаса и ухудшения кровоснабжения яичников после хирургических вмешательств.

Потребность в гистероскопической хирургии возникла за счет выявления у 2,8% бесплодных женщин недиагностированных ранее субмукозных миоматозных узлов, у 0,2% – неполной маточной перегородки, внутриматочных синехий (3,8%). Однако рядом авторов высказаны неоднозначные комментарии о целесообразности рутинного гистероскопического скрининга (Palshetkar N. et al., 2009). Гистерорезектоскопию при субмукозной миоме матки выполнили у 4,8% женщин IV группы и 2,6% – III; при неполной перегородке – у 1,4% в среднем в I и IV группах; при синехиях – преимущественно у пациенток I группы (11,1%).

При полипах эндометрия и ГППЭ после их удаления проводили восстановление гормонального гомеостаза с назначением микро- и низкодозированных оральных контрацептивов.

В объем реабилитационных мероприятий входили восстановление нормобиоценоза гениталий, гормонального гомеостаза, устранение цервикальных факторов бесплодия. Практикуемый нами курс лечебно-реабилитационных мероприятий предусматривал лечение хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, в том числе ХЭ с учетом его патогенетического типа, терапию для улучшения трофики эндометрия, маточного кровотока и рецептивности (физиолечение, плазмаферез, антиагреганты, антиоксиданты). На втором этапе лечения при гипопластическом типе ХЭ рекомендовали курс эстроген-гестагенной терапии. При гиперпластическом типе прибегали к назначению гестагенов во вторую фазу МЦ.

Эффективность комплексной реабилитации в сравнении с традиционной доказывает сокращение у бесплодных женщин частоты ХЭ в 2–5 раз в группах с УГД; изолированного

нарушения маточного кровотока – в 3,7–5,6 раза; его сочетания с ХЭ – в 2,6–5,4 раза; несостоятельности эндометрия (по толщине и структуре) в сочетании с гипоперфузией матки – в 1,5–3,5 раза.

У женщин всех групп после комплекса восстановительных мероприятий определили большую частоту восстановления двухфазного менструального цикла и секреции АМГФ, показателей иммунологических параметров в обе фазы МЦ до значений, приближенным к таковым у здоровых женщин.

У бесплодных женщин, комплексный реабилитационный курс которых предусматривал ангиоактивную терапию или ее сочетание с коррекцией морфофункциональной неполноценности эндометрия, было выявлено:

1) сокращение частоты несоответствия толщины слизистой матки значениям секреторной фазы МЦ (<9 мм во вторую фазу МЦ): при сочетанном бесплодии (IV группа) – в 2,5 раза (60,0% и 23,7%, $p < 0,05$); в III группе – в 2 раза (38,1% и 16,4%, $p < 0,05$), во II – в 1,5 раза (26,3% и 40,6%, $p < 0,05$); в V и I группах – в 3 раза (28,7% и 9,6%, $p < 0,05$);

2) снижение нарушений рецепторного профиля: при двусторонней окклюзии маточных труб – практически в 4 раза (19,2% и 4,8%, $p < 0,05$), в 3 раза – при тубэктомии в связи с гидросальпинксом (28,8% и 10,9%, $p < 0,05$), при перитубарном спасечном процессе – в 3 раза (13,7% и 4,0%, $p < 0,05$);

3) уменьшение частоты несоответствия уровня экспрессии рецепторов к стероидным гормонам показателям здоровых женщин: рецепторов к эстрогенам в железах при ХЭ – в 4 раза (в среднем, 36,5% и 8,6%, $p < 0,05$), ГППЭ – в 2,6 раза (19,2% и 7,3%, $p < 0,05$); рецепторов к эстрогенам в строме: при ГППЭ – в 4,6 раз реже (23,1% и 4,9%, $p < 0,05$), сочетании ГППЭ с ХЭ – разница была меньшей (33,3% и 25,0%, $p < 0,05$), ХЭ – в 3 раза (в среднем, 28,5% и 10,7%, $p < 0,05$); рецепторов к прогестерону в железах при ГППЭ – более чем в 5 раз (26,9% и 4,9%, $p < 0,05$); при ХЭ гипо- и гиперпластического типа – в 4 раза (31,7% и 7,2%, $p < 0,05$); рецепторов к прогестерону в строме при гипопластическом типе ХЭ – в 5 раз (43,8% и 8,7%, $p < 0,05$), при сочетании ХЭ с ГППЭ – в 1,3 раза (33,3% и 25,0%, $p < 0,05$), гиперпластическом типе ХЭ – в 4 раза (25,8% и 6,1%, $p < 0,05$) и многократной разнице – при ГППЭ (2,4% и 15,4%, $p < 0,05$).

Восстановление нормоценоза гениталий преобладало после двухэтапной коррекции нарушений флоры (санации при абсолютных или условно-патогенных инфектах в диагностически значимом титре, с последующей дотацией лактобактерий), что подтверждалось возрастанием титра лактобактерий (до 10^{5-7}) с 67,5% ($p < 0,05$) на 7-й день после лечения до 93,7% к концу месяца лечения ($p < 0,05$). После традиционной терапии динамика практически отсутствовала (с 28,0% до 31,1%). Уровень патологической микробной контаминации влагалища сократился в 7 раз (за счет условно-патогенных инфектов в диагностически значимом титре – с 9,4% до 3,6%, $p < 0,05$).

После органосохраняющих операций (миомэктомии, резекции яичников, адгезиолизисе и реконструктивно-пластических вмешательств на маточных трубах) практиковали раннее восстановительное лечение с учетом диагноза и выявленных после комплексной послеоперационной оценки гормонального профиля, иммунного статуса, микробиологического обследования с восстановлением при необходимости нормоценоза гениталий.

В совокупности мероприятий, обеспечивающих восстановление функциональной активности нейроэндокринной системы и обменных процессов в органах малого таза, создание оптимальных условий для заживления ткани, профилактику послеоперационных осложнений были патогенетически значимы для восстановления фертильного потенциала ранняя физиотерапия (внутривенное лазерное и ультрафиолетовое облучение крови (ВЛОК) и (УФО) крови), иммуностропные препараты и гормональная контрацепция (монофазные микро- и низкодозированные препараты). Этап отсроченной реабилитации после оперативных вмешательств при наличии хронических воспалительных заболеваний органов малого таза проводили через 1,5–2 мес (физиотерапевтические и эфферентные методы), санаторно-курортное лечение – через 3 мес.

Сравнительный анализ позволил доказать преимущество комплексной (многоэтапной) реабилитации над традиционной терапией, что, по итогам диагностической лапароскопии с хромосальпингоскопией, после реконструктивно-пластических вмешательств отражалось в сокращении частоты послеоперационных рецидивов гидросальпинксов в IV группе в 6 раз (2,3% и 15,8%, $p < 0,05$), в I группе (3,8% и 15,8%, $p < 0,05$); спаечного процесса в III и в IV группах – в 6,4 раза (5,3% и 34,0% в среднем, $p < 0,05$), в I группе – в 3 раза (6,3% и 18,4%, $p < 0,05$), и степени его распространенности у больных с Б I практически в 8 раз (60,6% и 7,3%, $p < 0,05$), Б II – в 6 раз (55,8% и 9,8%, $p < 0,05$); непроходимости маточных труб в I и IV группах – в 5 раз (7,0% и 35,0% в среднем, $p < 0,05$).

Таким образом, полученные нами результаты противоречат мнениям о нецелесообразности раннего и позднего восстановительного лечения больных с бесплодием, контрольных отсроченных лапароскопий, гормональной эстрогенсупрессирующей терапии (Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., 2013). Очевидно, что назначение многоэтапной реабилитации продиктовано доказанной множественностью повреждения эндометрия, независимо от генеза бесплодия. Реализация репродуктивной функции оказалась возможна не только за счет устранения выявляемых эндоскопически анатомических дефектов, но и одновременной коррекции всех подпороговых дефектов эндометрия, нарушения биоценоза, гормонального дисбаланса. Подобное заключение соотносимо с мнением, что малые формы генитального эндометриоза без сопутствующих спаек в брюшной полости и миомы матки малых размеров отнюдь не являются единственной причиной инфертильности (Адамян Л.В.,

Андреева Е.Н., 2011). Восстановления репродуктивной функции после оперативного лечения всех гиперпластических заболеваний матки (миомы, эндометриоза) удалось добиться благодаря современным хирургическим технологиям и фармакотерапии. Рациональная восстановительная терапия после реконструктивно-пластических вмешательств на маточных трубах, в том числе тубэктомии при гидросальпинксе, обеспечивала нормализацию архитектоники эндометрия и его функциональных свойств, профилактику спайкообразования и ретроклазии маточных труб, восстановление их функции.

Сокращение рецидивов ИППП и урогенитальных дисбиозов у бесплодных мужчин достигалось назначением рациональной элиминационной и санирующей терапии, препятствующей агрессивной колонизации слизистых патогенными штаммами и снижению фертильных параметров спермы.

Мероприятия в группе с идиопатическим бесплодием были направлены на восстановление функциональной активности эндометрия и улучшение его характеристик, оздоровление организма при высоком индексе соматической отягощенности, лечение выявленных урогенитальных инфекций и коррекцию дисбиоза гениталий. В этой группе больных в соответствии с выявленными психофизиологическими особенностями предусматривали нормализацию эмоционального состояния, повышение мотивации и выработку позитивного отношения к лечению, анализ потребностей и установок, неосознанных мотивов, которые могут препятствовать наступлению беременности, с помощью психотерапевтических методик. Эффективность психотерапии была отмечена у 39,4% женщин с акцентуацией по сенситивному типу, у 18,2% – по истероидному типу и у 9,1% – с акцентуацией по эпилептоидному типу.

В целом, восстановление сбалансированности влияния отделов ВНС и ВСР и возрастание адаптационных ресурсов инфертильных женщин после психотерапии оказались вполне ожидаемы, с учетом доказанной в ряде рандомизированных контролируемых исследованиях эффективности когнитивно-поведенческой терапии для лечения стрессового бесплодия (Faramarzi M. et al., 2013).

Однако избирательная эффективность психотерапии позволила сформулировать следующие варианты ответа на лечение контингента с идиопатическим бесплодием: после эффективной терапии (37,9%) за счет обратимых психических реакций на фоне психотерапевтической коррекции достигнута умеренная стрессоустойчивость при незначительных изменениях нейроиммунных параметров; с результатами, близкими к благоприятным (29,9%); неполный эффект обуславливало наличие личностных акцентуаций, пограничной стрессоустойчивости, умеренного дисбаланса в реактивности иммунной и ВНС; отсутствие эффекта от лечения (32,2%) при преобладании личностных акцентуаций, значительных нейроиммунных нарушений.

В отсутствии эффекта от психотерапевтического воздействия у больных с идиопатическим бесплодием убеждались при исходной и неизменной после лечения симпатикотонии. Несмотря на некоторое возрастание гуморально-метаболической активности после лечения, у них имело место устойчивое и некомпенсируемое нарушение адаптационно-компенсаторных механизмов на автономном и на центральном уровнях регуляции ВНС.

Обсуждая тот факт, что реабилитационной терапии как важному звену патогенетического воздействия при бесплодии внимания уделяется незаслуженно мало, отметим благоприятное влияние комплекса мероприятий на частоту наступления беременности в сравнении с фрагментарными назначениями, не учитывающими всего спектра репродуктивных поломок: эффективность восстановления естественной фертильности при лечении женского бесплодия составила 70,4%, мужского – 29,0%; разработанная система комплексных реабилитационных мероприятий после органосохраняющих вмешательств на органах малого таза (лапароскопия, лапароскопия+гистероскопия) способствовала наступлению беременности у 86,5%.

Естественное наступление беременности преобладало у женщин III группы: после устранения выявленных при гистероскопическом и лапароскопическом вмешательствах анатомических дефектов и комплексной реабилитации показатель превышал значения во II и IV группах практически в 2 ($p < 0,05$) и в 1,5 ($p < 0,05$).

Неэффективность терапии оказалась обусловлена не только традиционными назначениями, но и недоучетом требующих коррекции нарушений, что и явилось основанием направления на ЭКО (32,9%) за счет безальтернативности выбора, либо на второй этап реабилитации (22,0%), который преобладал вследствие традиционного курса, преимущественно при гипопластическом типе ХЭ, у больных IV группы (43,9%). При эндометриозе (III группа) после коагуляции малых его форм и рекомендаций по планированию беременности без назначения агонистов аГнРГ беременность наступила у всех пациенток (27,6%).

Этиотропное лечение инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта способствовало восстановлению естественной фертильности у 29,0% мужчин. Применение программ ВРТ при тяжелых нарушениях сперматогенеза с целью профилактики наследования дефектных генов оказалось наиболее эффективным после искусственного осеменения спермой донора (71,4%), в 1,7 раза меньше – после ЭКО с использованием донорской спермы (ДС) (42,8%), практически в 3 раза – после ЭКО/ИКСИ/ДС (36,4%).

Проведенное исследование позволяет сделать следующие **выводы**:

1. Распространенность бесплодного брака на территории Краснодарского края достигает 12,0%. В структуре бесплодия преобладают сочетанные формы (29,8%), трубно-перитонеальное

(11,9%) бесплодие, ассоциированное с генитальным эндометриозом (7,7%) и миомой матки (9,0%). На долю идиопатического бесплодия приходится лишь 7,1%, у 92,9% пациенток этот диагноз обусловлен диагностическими дефектами, а истинными причинами инфертильности являются внутриматочная патология (68,1%), спаечный процесс малого таза (28,3%) и малые формы генитального эндометриоза (3,6%).

2. В основе патогенеза трудно выявляемых форм бесплодия лежат: высокая частота неполноценной фазы секреции (90,4%), нарушения гормонального гомеостаза (71,7%), разнонаправленные рецепторные повреждения эндометрия ($p < 0,05$). Предпосылками для снижения фертильного потенциала в фазу имплантационного окна являются: истончение эндометрия (41,0% – при трубно-перитонеальном факторе, 61,8% – в остальных группах), гипоперфузия матки (40,6% – при сочетанном бесплодии, 18,7% – при идиопатическом), ее сочетания с хроническим эндометритом (39,4% – при трубно-перитонеальном факторе и бесплодии, ассоциированном с миомой матки) и несоответствие толщины эндометрия фазе менструального цикла (28,9% – при эндометриозе, 22,9% – при идиопатическом бесплодии).

3. Особенностью иммунного гомеостаза женщин при идиопатическом бесплодии является стрессреализуемая иммуносупрессия. Характеристиками нейродинамической перестройки вегетативного обеспечения метаболических и пластических ресурсов при идиопатическом бесплодии являются ($p < 0,05$): возрастание агрессивного потенциала, депрессии невротического генеза, нервно-психического напряжения и астении, заниженной оценки личностного дифференциала (невротические реакции – 27,1%, тревожно-депрессивные – 25,7%, депрессивные – 4,3%, тревожные – 42,8%) и акцентуации (истероидный – 28,6%, сенситивный – 37,1%, эпилептоидный – 12,8%). Установлен критический уровень напряжения адаптационных механизмов за счет снижения индекса регуляторно-адаптивного статуса (в фолликулярной фазе – на 60,0%, лютеиновой – на 77,8%) и диапазона сердечно-дыхательного синхронизма (30,5% и 63,4%), удлинения синхронизации на минимальной границе диапазона (73,4% и 64,4%), возрастания уровня тревожности, нервно-психического напряжения и астении. Дисбаланс нейровегетативного обеспечения сердечной деятельности реализуется снижением показателей вариабельности сердечного ритма.

4. Алгоритмизированный подход и стратификация супружеских пар с бесплодием по базам ЛПУ с различными уровнями оказания медицинской помощи являются эффективной мерой преодоления инфертильности, прежде всего за счет сокращения доли идиопатического бесплодия. Недостаточно эффективное преодоление бесплодия детерминировано запоздалостью, неполным объемом, использованием малоинформативных методов диагностики, нерациональным оздоровлением супругов (длительное лечение синдромов и болезней, не определяющих фертильность), усугублением нарушений их психологического

статуса и несвоевременным переходом к использованию вспомогательных репродуктивных технологий.

Преодоление бесплодного брака на I-м этапе оказания медицинской помощи (женская консультация в составе ЦРБ) эффективно при ановуляторном бесплодии ($p < 0,05$), но в 30,0% наблюдений требует направления пары в учреждение 2-го уровня. Суммарная эффективность II этапа составляет 37,0%. III этап осуществляется у 17,0% супружеских пар, с достижением 61,0% суммарного эффекта. Вспомогательные репродуктивные технологии применяются у 7,0% супружеских пар с эффективностью 32,0%.

5. Разработанный и апробированный в клинической практике алгоритм лечебно-диагностических мероприятий у пациенток с идиопатическим бесплодием позволяет установить его истинную причину за счет использования рутинной гистероскопии и биопсии эндометрия – маточный фактор (81,4%), в том числе хронический эндометрит (38,5%) и его различные типы: дистрофически-атрофический (17,6%) и гиперпластический (19,7%); при лапароскопической визуализации – окклюзия маточных труб (одна или обе) (20,9%), затруднения их проходимости (11,7%), перитубарный спаечный процесс без окклюзии (7%).

6. Эффективность естественного восстановления фертильности составляет 70,3%, при выявлении субпороговых причин бесплодия – 82,0%, женском бесплодии, связанном с мужскими факторами – 29,0%; при идиопатическом бесплодии – 67,2%. Маршрутизация и оздоровление супружеских пар позволяют более быстро установить причины infertility, использовать патогенетически обоснованную терапию и персонализировать реабилитационные мероприятия, сокращая сроки включения пациентов в программы вспомогательных репродуктивных технологий и повышая их эффективность (количество попыток наступления беременности снизилось с 4 до 1,7).

Полученные результаты дают основание сформулировать следующие **практические рекомендации**:

1. Диагностический этап. При совокупности отрицательных результатов обследования на базах ЛПУ I–II уровней (сонографии органов малого таза, гистероскопии и морфологической оценки эндометрия, ЭГСС, фертильной сперме мужа) и сохраненном овариальном резерве рекомендовать лапароскопию.

При наличии отягощенного анамнеза (реконструктивно-пластические оперативные вмешательства на маточных трубах, спаечный процесс в малом тазу) лапароскопию проводить в ЛПУ III уровня.

Гистерорезектоскопические манипуляции (миомэктомия, синехиолизис, резекцию внутриматочной перегородки) выполнять под ультразвуковым контролем, на базах – ЛПУ III уровня.

В отсутствие заболеваний органов малого таза по данным лапароскопии больных направлять к репродуктологам в ЛПУ III уровня – для обследования в фазу имплантационного окна, на 6-8 день после овуляции проводить аспирационную биопсию эндометрия с последующим патоморфологическим исследованием эндометрия, с оценкой уровня экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону; маточной перфузии; аномальной толщины эндометрия; маточной перфузии и аномальной толщины эндометрия.

При бесплодии неясного генеза у мужчин с патоспермией (обследование на базе ЛПУ III уровня) целесообразно исключать инфицированность урогенитального тракта после комплексного микробиологического исследования, микрохирургические вмешательства при варикоцеле и обструктивной азооспермии. При тяжелых нарушениях сперматогенеза обязателен цитогенетический (хромосомный) анализ по лимфоцитам периферической крови на наличие/отсутствие числовых или структурных хромосомных аномалий и молекулярно-генетическое обследование на наличие микроделаций в AZF-локусе Y-хромосомы, мутаций в гене муковисцидоза (CFTR) или андрогеновых рецепторов (AR). При выявлении генетических нарушений необходимо осуществлять оценку риска неблагоприятного наследования и выбор в пользу ПГД, программ ВРТ с использованием донорской спермы.

2. Лечебно-диагностический этап в полном объеме (выявление и коррекция нарушений репродуктивного здоровья) следует выполнять в ЛПУ III уровня и рассматривать как обязательный для физиологического восстановления фертильности и как подготовительный к ВРТ.

При бесплодии трубно-перитонеального генеза целесообразно выполнение тубэктомии – при наличии гидросальпинксов. Реконструктивно-пластические операции, направленные на восстановление проходимости маточных труб, производить при условии существования здоровой ткани яичника, достаточной для созревания фолликула; наличии ампулярного отдела маточных труб; отсутствии активного воспалительного процесса, спаечного процесса IV степени и распространенного генитального эндометриоза.

При наличии ДООЯ – органосохраняющие хирургические вмешательства с максимально щадящим отношением к тканям (резекция яичника с деструкцией капсулы кисты) с помощью малотравматичной биполярной электрохирургии выполнять в ЛПУ III уровня.

При миоме матки осуществлять миомэктомию преимущественно лапароскопическим доступом с ушиванием ложа узла (размер узла более 3 см) с последующим применением агонистов ГнРГ (3 месяца).

При бесплодии, ассоциированном с малыми формами наружного генитального эндометриоза, аГнРГ в послеоперационном периоде назначать не целесообразно, в остальных случаях – на 4–6 мес. депо-формы аГнРГ. При сохранении бесплодия через 6 мес после эндохирургического лечения применять индукторы овуляции, в отсутствие эффекта – ВРТ.

3. Реабилитационный этап (ЛПУ I-II уровней) после органосохраняющих оперативных вмешательств, ДОЛЖЕН включать устранение цервикальных факторов; лечение хронических сальпингоофоритов и ХЭ (с учетом гипо- и гиперпластического типов); эрадикационную терапию; восстановление нормоценоза влагалища; коррекцию нарушенного иммунного и гормонального гомеостаза; лечение состояний, обусловленных нарушением рецепторной экспрессии стероидных гормонов.

Раннее реабилитационное лечение: с 1–2 суток после операции до 10–15 дней (противовоспалительная, противовоспалительная терапия, физиолечение); отсроченное восстановительное лечение: через 1,5–2 мес (физиотерапевтическое), санаторно-курортное – через 3 мес.

Контроль эффективности лечения: при исходной непроходимости маточных труб с целью контроля эффективности лечения через 6 мес целесообразно выполнять ЭГСС или в отсутствие наступления беременности – контрольную лапароскопию (при спасчном процессе III-IV степени, гидросальпинксах в анамнезе). При отсутствии спонтанной беременности в течение года рекомендовать ВРТ. Повторные реконструктивно-пластические операции при рецидиве гидросальпинксов с целью восстановления естественной фертильности нецелесообразны.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Наиболее эффективным направлением для улучшения результатов оказания медицинской помощи инфертильным пациенткам в ближайшей перспективе является дальнейшее совершенствование алгоритмов ведения пациенток как на этапе диагностики, с применением мининвазивных методов, так и на этапе терапии, с использованием высокотехнологичных методов лечения, в том числе вспомогательных репродуктивных технологий.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ермошенко, Б.Г. Психологические аспекты репродуктивного поведения инфертильных женщин, в ракурсе экзистенциальной проблематики / Б.Г. Ермошенко, В.А. Крутова, Г.Ю. Фоменко // Успехи современного естествознания. – 2007. - №11. - С. 120- 122.
2. Место плазмафереза в комплексном лечении инфертильных пациенток, перенесших хирургическую лапароскопию / С.А. Галустян, Н.В. Белкина, В.А. Крутова, А.В. Ефименко // Успехи современного естествознания. - 2007. - №12. - С. 47- 48.
3. Крутова, В.А. К вопросу лечения воспалительных заболеваний органов малого таза, у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием / В.А. Крутова, С.А. Галустян, Н.В. Белкина, Т.Г. Мелконьянц // Материалы II регионального научного форума «Мать и дитя». - Сочи, 2008. - С. 165-166.

4. Крутова, В.А. Комплексное лечение женщин, страдающих бесплодием, ассоциированным с генитальным эндометриозом / В.А. Крутова, С.А. Галустян, Н.В. Белкина// Российский вестник акушера – гинеколога. - 2008. - № 2. - С. 59-64.
5. Крутова, В.А. Психологические аспекты репродуктивного поведения инфертильных женщин / В.А. Крутова, Б.Г. Ермошенко, Г.Ю. Фоменко // «Проблемы репродукции», специальный выпуск «Технологии XXI века в гинекологии». - 2008. - С. 169-170.
6. Крутова, В.А. Основные факторы риска и причины женского бесплодия в сельской местности / В.А. Крутова, С.А. Галустян, Н.В. Белкина // «Современные проблемы науки и образования» - 2008 - №11 - Приложение №1. - Москва, - С. 234-236.
7. Крутова, В.А. Восстановление репродуктивной функции у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием /В.А. Крутова, С.А. Галустян, Н.В. Белкина// Журнал акушерства и женских болезней. - 2008. – Т. LVII, выпуск 3. - С. 79-86.
8. Восстановление репродуктивной функции при миоме матки /С.А. Галустян, В.А. Крутова, Н.В. Белкина, Т.Г. Мелкопьянц, А.В. Ефименко// Проблемы репродукции, специальный выпуск «III международный конгресс по репродуктивной медицине». - Москва, 2009. - С. 231-232.
9. Диагностическая ценность современных медицинских технологий при внутриматочной патологии у бесплодных пациенток /В.А. Крутова, С.А. Галустян, Н.В. Белкина, А.В. Ефименко, Т.Г. Мелкопьянц, Н.В. Наумова // Проблемы репродукции, специальный выпуск «III международный конгресс по репродуктивной медицине». - Москва, 2009. - С. 38-39.
10. Оптимизация лечения женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием / В.А. Крутова, С.А. Галустян, Н.В. Белкина, С.Г. Лещинская // Проблемы репродукции, специальный выпуск «III международный конгресс по репродуктивной медицине». - Москва, 2009. - С. 283-284.
11. Диагностика и лечение женского бесплодия в условиях Базовой акушерско-гинекологической клиники /В.А. Крутова, Б.Г. Ермошенко, С.А. Галустян, А.Н. Трантин // Всероссийская научно-практическая конференция «Амбулаторно-поликлиническая практика – платформа женского здоровья»: тезисы. - Москва, 2009. - С. 131-132.
12. Крутова, В.А. Комплексное лечение пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия /В.А. Крутова, Б.Г. Ермошенко, С.А. Галустян// Проблемы репродукции. – 2009. – Т. 15. - № 2. - С. 37-44.
13. Ермошенко, Б.Г. Пути преодоления добровольной бездетности /Б.Г. Ермошенко, В.А. Крутова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина. Акушерство и гинекология. – 2009. - № 7. - С. 195-200.
14. Психоэмоциональный статус и вегетативная регуляция у женщин с эндокринным бесплодием /В.А. Крутова, Б.Г. Ермошенко, О.В. Авагимова, А.М. Чулкова, И.Э. Асланян//XXII

международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». - Москва, 2009. - С. 75.

15. Ермошенко, Б.Г. Восстановление репродуктивной функции у пациенток с эндокринным фактором бесплодия /Б.Г. Ермошенко, В.А. Крутова, А.В. Надточий // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. - №3 (108). - С. 46-50.

16. Чулкова, А.М. Информативность кольпоскопии в диагностическом комплексе хронических воспалительных заболеваний половых органов /А.М. Чулкова, Б.Г. Ермошенко, В.А. Крутова // Материалы III регионального научного форума «Мать и дитя». - Саратов, 2009. - С. 313.

17. Роль интраоперационной эхографии при хирургическом лечении эндометриоза яичников /Н.В. Наумова, В.А. Крутова, Н.Ю. Ильченко, Т.А. Котлова, С.Л. Арутюнова, А.В. Бабкина // Первый съезд лучевых диагностов Южного Федерального округа: тезисы. - Ростов-на-Дону, 2009. - С. 75-76.

18. Резервы повышения качества оказания амбулаторной помощи женщинам с хроническими воспалительными заболеваниями половых органов по предупреждению бесплодия трубно-перитонеального генеза /В.А. Крутова, А.М. Чулкова, И.Э. Асланян, В.С. Сахно// Проблемы репродукции, специальный выпуск «IV международный конгресс по репродуктивной медицине». - Москва, 2010. - С. 259.

19. Наумова, Н.В. Эхографическое пособие при органосохраняющей хирургии миомы матки /Н.В. Наумова, В.А. Крутова, А.В. Бабкина // Проблемы репродукции, специальный выпуск «IV международный конгресс по репродуктивной медицине». - Москва, 2010. - С. 243-244.

20. Наумова, Н.В. Возможности интраоперационной эхографии при хирургическом лечении эндометриоза яичников /Н.В. Наумова, В.А. Крутова, Н.Ю. Ильченко//Проблемы репродукции, специальный выпуск «IV международный конгресс по репродуктивной медицине». - Москва, 2010. - С. 242.

21. Крутова, В.А. Возможности прогнозирования развития женского бесплодия / В.А. Крутова, Б.Г. Ермошенко, А.М. Чулкова// Кубанский научный медицинский вестник. - 2009. - №9 (114). - С. 73-80.

22. Котлова, Т.Т. Анализ результатов лечения женского бесплодия в условиях специализированного приема женской консультации /Т.Т. Котлова, В.А. Крутова, Т.А. Котлова // Всероссийской конгресс «Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты»: тезисы. – Москва, 2010. – С. 169-170.

23. Крутова, В.А. Качество жизни бесплодных женщин /В.А. Крутова // Всероссийской конгресс «Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты»: тезисы. – Москва, 2010. – С. 172-173.

24. Опыт применения внутриматочной хирургии в гинекологии /В.А. Крутова, Т.Г. Мелконьянц, Н.В. Белкина, В.В. Цветков, А.В. Ефименко// Материалы IV регионального научного форума «Мать и дитя». - Екатеринбург. – 2010. - С. 162.
25. Эмпирическая антимикробная терапия как первый этап лечения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) /А.М. Чулкова, В.А. Крутова, З.М. Милорава, В.В. Цветков, И.А. Фоменко// Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». - Москва, 2010. - С. 552-553.
26. Авагимова, О.В. Пути восстановления репродуктивной функции у пациенток с эндокринным генезом infertility /О.В. Авагимова, В.А. Крутова // «Трудный пациент». – 2010. – Т. VIII. - № 8. – С. 26-29.
27. Опыт применения иммуномодулирующих препаратов в комплексном лечении пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием /Т.Г. Мелконьянц, А.В. Ефименко, В.А. Крутова, С.Г. Лещинская// Материалы краевой научно-практической конференции «Современные проблемы репродуктологии и перинатологии». - Анапа, 2010. - №12. - С.127-128.
28. Научное обоснование методологии применения природных физических лечебных факторов Краснодарского края в охране женского репродуктивного здоровья /К.В. Гордон, В.А. Крутова, И.Э. Асланян, А.М. Чулкова, О.В. Авагимова // Вестник сочинского государственного университета туризма и курортного дела. - 2010. - № 4 (14). - С. 22-28.
29. Информативность кольпоскопии в диагностике воспалительных заболеваний органов малого таза /Д.Л. Ванян, В.А. Крутова, А.М. Чулкова, З.М. Милорава, И.Э. Асланян, О.В. Авагимова// «Материалы V Международного конгресса по репродуктивной медицине». - Москва, 2011. - С. 28-29.
30. Фоменко, И.А. Реабилитационные мероприятия в коррекции спаечного процесса органов малого таза /И.А. Фоменко, А.М. Чулкова, В.А. Крутова // Материалы V Международного конгресса по репродуктивной медицине». - Москва, 2011. - С. 117.
31. Мелконьянц, Т.Г. Реабилитация больных, перенесших органосохраняющие операции на матке /Т.Г. Мелконьянц, А.В. Ефименко, В.А. Крутова// Материалы V Международного конгресса по репродуктивной медицине». - Москва, 2011. - С. 183-184.
32. Научное обоснование возможностей применения климато-бальнеологических ресурсов внутренних курортов Краснодарского края при комплексном лечении патологии женской репродуктивной системы /О.В. Авагимова, В.А. Крутова, А.М. Чулкова, И.Э. Асланян, А.Т. Быков, К.В. Гордон, А.М. Матвеев // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII. - С. 26-29.
33. Влияние климато-бальнеологических факторов курортов Краснодарского края на биохимические и иммунологические показатели гинекологических больных /К.В. Гордон,

В.А. Крутова, А.М. Чулкова, И.Э. Асланян, О.В. Авагимова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII. - № 2. - С. 29-31.

34. Немедикаментозная коррекция системы психонейроэндокринной регуляции у больных с патологией репродуктивной системы в здравницах Краснодарского края / А.М. Чулкова, В.А. Крутова, И.Э. Асланян, О.В. Авагимова, К.В. Гордон, А.Т. Быков, Б.А. Ермаков//Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII. - № 2. - С. 32-34.

35. Наумова, Н.В. Эхографическое пособие при органосохраняющей хирургии миомы матки /Н.В. Наумова, В.А. Крутова, А.В. Бабкина // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». - М., 2011. – С. 243-244.

36. Эндоскопическая хирургия как этап подготовки к вспомогательным репродуктивным технологиям /В.А. Крутова, А.В. Ефименко, Т.Г. Мелконьянц, И.Э. Асланян // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». - М., 2011. – С. 335-336.

37. Ультразвуковые маркеры состояния матки и придатков у подростков с первичной аменореей /В.А. Крутова, Н.В. Наумова, Т.А. Котлова, А.И. Тулендинова // Научно-практический журнал «Репродуктивное здоровье подростков». – М., 2011. - №6. – С. 31-38.

38. Немедикаментозная коррекция гормонального фона и психовегетативного статуса у женщин с патологией репродуктивной системы в здравницах Краснодарского края /В.А. Крутова, И.Э. Асланян, А.М. Чулкова, О.В. Авагимова, К.В. Гордон, А.Т. Быков // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2011.– С. 28-33.

39. К вопросу стандартизации анестезиологического обеспечения и послеоперационной интенсивной терапии в условиях гинекологического стационара / С.В. Чуприн, В.А. Крутова, С.Г. Лещинская, И.В. Горлач, О.В. Сушкова // Журналь акушерства и женских болезней. - 2011. – Т. LX, спецвыпуск. - С. 99

40. Гордон, К.В. Особенности клинического течения патологии и проблемы реабилитации пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза /К.В. Гордон, А.М. Чулкова, В.А. Крутова // Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы и перспективы восстановительной медицины и санаторно-курортного лечения в здравницах России, Сочи. – 2011. – С. 72-73.

41. Роль ультразвукового исследования при проведении офисной гистероскопии у женщин с бесплодием /Т.А. Котлова, В.А. Крутова, Н.В. Наумова, С.Л. Арутюнова, О.В. Авагимова // Материалы VI Международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2012. – С. 35-36.

42. Реабилитация больных, перенесших органосохраняющие операции на матке / Т.Г. Мелконьянц, А.В. Ефименко, В.А. Крутова, Л.В. Макаренко // Материалы VI Международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2012. – С. 189-190.

43. Технологии восстановительной медицины в реабилитации больных с генитальным эндометриозом /Л.В. Макаренко, В.А. Крутова, К.В. Гордон //Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2012. - №3. – С. 26-29
44. Макаренко, Л. В. Послеоперационная реабилитация гинекологических больных с бесплодием и гормонозависимыми заболеваниями репродуктивной системы /Л.В. Макаренко, С.А. Куриленок, В.А. Крутова// V Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»: тезисы. – Сочи, 2012. – С. 81-82.
45. Реабилитация больных бесплодием, перенесших хирургическое лечение наружного генитального эндометриоза /В.А. Крутова, Л.В. Макаренко, О.В. Авагимова, И.И. Кравцов, Н.А. Кравцова, Т.Г. Мелконьянц, А.Н. Титова, Н.С. Тютюнникова, А.П. Сторожук//Кубанский научный медицинский вестник. - 2012. - №4 (133). - С. 60-63.
46. Возможности эхографии в оценке эффективности миомэктомии /А.В. Бабкина, В.А. Крутова, Н.В. Наумова, Т.А. Котлова // VII Международный конгресс по репродуктивной медицине: тезисы. - М., 2013. – С. 376-377.
47. Опыт применения резектоскопии в операционной гинекологии /В.А. Крутова, Т.Г. Мелконьянц, А.В. Ефименко, Т.А. Кравцова, Н.С. Тютюнникова Н.С. // VII Международный конгресс по репродуктивной медицине: тезисы. - М., 2013. – С. 411-412.
48. Особенности цитокинового профиля крови при генитальной и экстрагенитальной патологии у женщин, планирующих беременность /Н.В. Колесникова, В.А. Крутова, И.А. Егорова, В.С. Опышко, Е.И. Кравцова // Российский иммунологический журнал. - 2013. – Т. 7 (16). - № 2-3. - С. 276.
49. Гордон, К.В. Природные и преформированные физические факторы в этапной медицинской реабилитации больных с пубертатными меноррагиями /К.В. Гордон, В.А. Крутова // Европейский медицинский журнал. – 2013. - №2. – С. 84-94.
50. Комплексное лечение инфертильных пациенток с внутриматочными синехиями /В.А Крутова, А.В. Ефименко, Т.Г. Мелконьянц, Н.С. Тютюнникова, И.В. Черникова, Н.А. Кравцова, Е.Г. Пирожник// Материалы XXVI Международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». - М., 2013. – С. 122-124.
51. Информативность психологических методов оценки психокоррекции у женщин с идиопатическим бесплодием /В.А. Крутова, Т.Г. Мелконьянц, Е.А. Горб, А.В. Ефименко// Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. - №5 (140). - С. 115-120.
52. Бабкина, А.В. Алгоритм дифференциальной диагностики простой и пролиферирующей миомы матки на основании данных ультразвукового исследования /А.В. Бабкина, В.А. Крутова, Н.В. Наумова// «Фундаментальные исследования». – 2013.- №11(1). - С. 17-21.

53. Особенности хроноструктуры иммунного профиля при бесплодии /В.А. Крутова, Д.В. Широкова, Е.А. Калинина, М.Л. Полина // VIII Международный конгресс по репродуктивной медицине: тезисы. – М., 2014. – С. 245-246.
54. Этапная персонифицированная реабилитация в профилактике необратимой инфертильности пациенток с воспалительными заболеваниями гениталий / А.М. Чулкова, В.А. Крутова, И.Э. Асланян, Д.Л. Ванян, С.А. Куриленок, И.А. Егорова // Кубанский научный медицинский вестник. - 2014. - №1 (143). - С. 179-183.
55. Бабкина, А.В. Возможности эхографии в дифференциальной диагностике простой и пролиферирующей миомы матки субсерозной локализации /А.В. Бабкина, В.А. Крутова, Н.В. Наумова// «Фундаментальные исследования». - 2014. - №2. - С. 23-27.
56. Крутова, В.А. Вариабельность ритма сердца у женщин с идиопатическим бесплодием до и после психокоррекции /В.А. Крутова, Т.Г. Мелконьянц // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. - №3 (145). - С. 68-72.
57. Бабкина, А.В. Возможности эхографии в дифференциальной диагностике простой и пролиферирующей корпоральной миомы матки /А.В. Бабкина, В.А. Крутова, Н.В. Наумова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. - №4 (146). - С. 15-20.
58. Природные и преформированные физические факторы в лечении гормонозависимых заболеваний женской репродуктивной системы /С.А. Куриленок, В.А. Крутова, О.В. Авагимова, К.В. Гордон // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. - №7 (149). - С. 112-116.
59. Алгоритм диагностики и лечения девочек с врожденными пороками развития органов репродуктивной системы /В.А. Крутова, Н.В. Наумова, Т.А. Котлова, А.И. Тулендинова, И.Э. Асланян // Репродуктивное здоровье подростков. – М., 2015. - №1. – С.30-37.
60. Способ диагностики воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин: пат. 2485504 Российская Федерация: В.А. Крутова, А.М. Чулкова, И.Э. Асланян; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России. - № 2011130868; заявл. 22.07.2011; опубл. 27.01.2013, Бюл. № 17. – 8 с.

ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Крутова Виктория Александровна

(РОССИЯ)

В диссертационной работе обоснован комплекс мероприятий по выявлению и дифференцированному подходу к лечению различных форм бесплодия в браке. На основании разработанного алгоритмированного подхода рекомендовано создание трехуровневой системы комплексного обследования супружеских пар с бесплодием, позволяющее расширить представление о его этиологии и патогенезе и исключить постановку ложного диагноза

«идиопатическое» бесплодие. Доказана целесообразность перехода к высокотехнологичной помощи на базе ЛПУ III уровня при неустановленной причине бесплодия на базе звеньев низшего уровня. Установлено, что выявленные особенности: иммунной регуляции, психофизиологические, вариабельности сердечного ритма и регуляторно-адаптивного статуса позволяют оптимизировать диагностический поиск причин бесплодия и корректировать выявленные нарушения. Доказана обоснованность углубленного обследования мужчин с бесплодием неясного генеза: определена роль генетических нарушений в его патогенезе, недиагностированного и нелеченного латентного воспалительного процесса в урогенитальном тракте. Показано, что разработанная и внедренная система диагностики и лечебно-оздоровительных мероприятий при ведении бесплодных супружеских пар повышает вероятность реализации естественной фертильности. Установлена взаимосвязь между стратегией оздоровления супружеских пар с бесплодием и сокращением частоты необоснованного направления на ЭКО.

WAYS TO OVERCOME FEMALE INFERTILITY

Krutova Victoria Alexandrovna

(RUSSIA)

The dissertation work aims to substantiate complex of arrangements to reveal and approach differentially to the treatment of the different forms of infertility in marriage. On the basis of the developed algorithmized approach the creation of the three-level system infertile married couples complex examination was recommended, permitting to broaden the view of its etiology and pathogenesis and exclude the false diagnosticatation of "idiopathic" infertility. There was proved the reasonability of transfer to the high-technology assistance on the basis of the 3rd level medical and preventive treatment facility with unestablished reason of infertility on the basis of the lowest level health care units. It is established, that the revealed peculiarities: the immune regulation, psychophysiological variabilities of cardiac rhythm and regulatory adaptive status permit to optimize the diagnostic search for the reasons of infertility and correct the revealed disorders. The reasonableness of the thorough examination of males diagnosed to have infertility of "unclear genesis" was proved. The role of genetic disorders in pathogenesis of the male "unclear genesis" infertility was determined. The interrelation of the males' fertile potential disorders under the latent inflammatory process in the urogenital tract was made evident. The developed and introduced system of diagnosing and therapeutic and health-improving measures to advise the infertile married couples increases the probability of the natural fertility realizator

Крутова Виктория Александровна

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Подписано в печать 30.03.2016

Печать трафаретная. Формат 60×84 1/16.

Усл. печ. л. 2,0. Тираж 100 экз. Заказ № 1561.

Отпечатано в ООО «Издательский Дом – ЮГ»
350072, г. Краснодар, ул. Московская 2, корп. «В», оф. В-122,
Тел.: +7(918) 41-50-571

e-mail: olfomenko@yandex.ru

Сайт: www.id-yug.com