

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Останніми роками екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) все частіше використовується у пацієнок з різними варіантами гінекологічної та соматичної захворюваності, причому ефективність цієї процедури постійно підвищується (В. М. Запорожан, В. Г. Дубініна, 2010; М. Г. Грищенко, 2010; И. Ф. Юнда, 2007).

У структурі різної гінекологічної та соматичної патології, що присутня у пацієнок, залучених до процедури ЕКЗ, зросла частота доброякісних захворювань молочної залози (ДЗМЗ) (Т. Ф. Татарчук, 2010 р., М. Є. Яроцький і співавт., 2007; В. А. Потапов и соавт., 2008). При цьому тактика ведення цих пацієнок остаточно не відпрацьована, що може бути однією з причин недостатньої ефективності та безпеки ЕКЗ, подальшою високою частотою прогресування ДЗМЗ.

Незважаючи на чималу кількість наукових публікацій з проблеми ЕКЗ, не можна вважати її повністю розв'язаною, особливо щодо тактики проведення ЕКЗ у пацієнок з ДЗМЗ.

Все вищевикладене стало для нас підставою для проведення даного наукового дослідження, що дозволяє розв'язати важливе наукове завдання сучасної репродуктології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства і гінекології № 1 Одеського національного медичного університету «Оптимізація діагностичних та лікувальних заходів при захворюваннях репродуктивної системи жінки з урахуванням патогенетичних молекулярно-генетичних механізмів» (№ держреєстрації 0107U011173).

Мета і завдання дослідження. Метою дослідження було підвищення ефективності та безпеки допоміжних репродуктивних технологій у жінок з доброякісною патологією молочних залоз за допомогою застосування розроблених алгоритмів контрольованої стимуляції яєчників та підготовки до процедури екстракорпорального запліднення.

Для реалізації поставленої мети було визначено такі *завдання*:

1. Встановити основні причини безплідності у жінок з доброякісною патологією молочних залоз.
2. З'ясувати зв'язок між різними чинниками безплідності та частотою

дифузної та вузлової форм доброякісних захворювань молочної залози.

3. Вивчити фактори ризику розвитку доброякісних захворювань молочної залози у пацієнток з безплідністю.

4. Вивчити характер ендокринологічних і метаболічних порушень у пацієнток з безплідністю і доброякісними захворюваннями молочної залози.

5. Визначити вплив короткого та довгого протоколів контрольованої стимуляції яєчників на стан молочних залоз у пацієнток з вузловою формою мастопатії.

6. Визначити вплив короткого та довгого протоколів контрольованої стимуляції яєчників на стан молочних залоз у пацієнток з дифузною формою мастопатії.

7. Розробити алгоритми контрольованої стимуляції яєчників та підготовки до процедури екстракорпорального запліднення у жінок з доброякісною патологією молочних залоз і оцінити їхню ефективність.

Об'єкт дослідження — безплідність у подружній парі.

Предмет дослідження — порушення репродуктивної функції при ДЗМЗ.

Методи дослідження — клінічні, ехографічні, ендокринологічні, гістологічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше проаналізовано структуру та частоту чинників безплідності в подружній парі з урахуванням форми мастопатії.

(Убран абзац)

Доведений зв'язок між функціональним станом яєчників, характером змін молочних залоз та гормональними особливостями у пацієнток з безплідністю та ДЗМЗ.

Вивчено вплив різних протоколів контрольованої стимуляції яєчників (КСЯ) на стан молочних залоз.

Вивчено особливості стану ендометрія, частоти настання та невиношування вагітності у пацієнток з ДЗМЗ, що лікують безплідність з використанням процедури ЕКЗ.

Проведені дослідження дозволили розширити наявні дані про патогенез безплідності в подружній парі, науково обґрунтувати удосконалення методики ЕКЗ при доброякісній патології молочних залоз.

Практичне значення одержаних результатів. Вивчено особливості

репродуктивного анамнезу, структури, тривалості й особливості лікування безплідності за наявності доброякісної патології молочних залоз. Показано порівняльні аспекти клінічного перебігу безплідності при різних формах мастопатії.

Розроблено вдосконалену методику проведення ЕКЗ при ДЗМЗ на основі використання диференційованого підходу до різних варіантів КСЯ, а також алгоритму підготовки до процедури ЕКЗ у пацієток з ДЗМЗ та оцінено їх ефективність.

Особистий внесок здобувача. Планування й проведення усіх досліджень виконано за період з 2009 по 2012 рр. Автором самостійно проведено клініко-параклінічне обстеження 132 пацієток з безплідністю, з яких 88 (основна група) — з різними формами ДЗМЗ і 44 — без патології молочних залоз (контрольна група).

Автор особисто проводив програми ЕКЗ, ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого тазу та молочних залоз, дослідження клініко-анамнестичних даних, взяття і підготовку біологічного матеріалу при виконанні аспіраційної біопсії ендометрія. Автор сформулював мету і завдання дослідження, висновки, розробив практичні рекомендації щодо оптимізації проведення ЕКЗ при ДЗМЗ, а також розробив методологію і дизайн дисертаційної роботи, підготовку матеріалів до публікації. Статистична обробка отриманих результатів виконана безпосередньо автором.

Апробація результатів роботи. Основні положення та висновки дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на засіданнях Одеської філії Асоціації акушерів-гінекологів України (2010–2012 рр.) і науковому симпозіумі з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я молоді», 2012 р., Чернівці.

Публікації. За темою кандидатської дисертації опубліковано 7 наукових робіт у фахових виданнях, із них тез доповідей — 1 робота, у співавторстві — 1 робота.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 137 сторінках комп'ютерного друку, складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень та їх обговорення, висновків і списку використаних джерел, який включає 266 джерел кирилицею та латиницею. Робота ілюстрована 7 таблицями і 13 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи досліджень. Для досягнення поставленої мети і розв'язання завдань у дослідження включено 132 жінки, що знаходилися на лікуванні безплідності з використанням ЕКЗ, віком від 26 до 40 років. Усім пацієнткам проведено повне клінічне обстеження згідно зі стандартами ВООЗ щодо обстеження жінок з діагнозом безплідність, а також згідно з Наказом МОЗ України № 771 від 23.12.2008 р. «Про затвердження інструкції про порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій». Було сформовано дві групи пацієнток залежно від стану молочних залоз: 1-ша (контрольна) група (n=44) — пацієнтки без патології молочних залоз, 2-га (основна) група (n=88) — пацієнтки з вузловою та дифузною фіброзно-кістозною мастопатією). Було вивчено фактори ризику розвитку ДЗМЗ та особливості стану пацієнток з цією патологією

(убран абзац)

Половині пацієнток основної групи була застосована підготовка до процедури ЕКЗ (якщо визначалася абсолютна або відносна гіперестрадіолемія, то проводили аспіраційну біопсію ендометрія; при виявленні гіперплазії ендометрія виконували гістероскопію з вишкрібанням слизової оболонки матки), другій половині пацієнток основної групи процедура ЕКЗ проводилася без підготовки. Було вивчено вплив запропонованої підготовки до спроби ДРТ на частоту настання та невиношування вагітності.

2-гу (основну) групу розподілено на підгрупи залежно від форми мастопатії: підгрупа 2.1 (n=44) – пацієнтки з вузловою фіброзно-кістозною мастопатією, підгрупа 2.2 (n=44) – пацієнтки з дифузною фіброзно-кістозною мастопатією. Половині пацієнток 1-ї групи, підгрупи 2.1 та підгрупи 2.2 КСЯ проводили за допомогою довгого протоколу, решті пацієнток — за допомогою короткого протоколу. Для оцінки впливу на стан молочних залоз довгого та короткого протоколів КСЯ у 1-й групі, підгрупі 2.1 та підгрупі 2.2 залишено тільки пацієнток з неефективною спробою ЕКЗ (n=32; n=31; n=30 відповідно).

(Убрана вся етапність досліджень)

УЗД молочних залоз проводилося за допомогою апарата “*Esaote My-Lab*” (Італія) з використанням лінійного датчика з частотою сканування 7,5 МГц. Ультразвукове дослідження було виконане всім жінкам, що звернулися з приводу безплідності, на 8–10-й день менструального циклу.

Оцінювали такі показники: товщина (у міліметрах) молочної залози (між двома листками поверхневої фасції); у середньому відділі кожного квадранта визначали товщину функціональної тканини. Під функціональною тканиною розуміли сукупність часточок низької ехогенності, яка була залозистою тканиною, оточеною перигландулярною стромою. При цьому суб'єктивно визначали об'ємне відношення функціональної та жирової тканин у досліджуваній ділянці квадранта порівняно з симетричною ділянкою інших квадрантів. Для «уточнювальної діагностики» визначали розміри і стан контурів утворень, здійснювали візуалізацію передньої та задньої стінок, оцінювали характер додаткових акустичних ефектів, стан регіонарних лімфатичних вузлів.

Через 2–3 міс. після проведеної КСЯ обстежуваним пацієнткам проводили повторне УЗД молочних залоз на 8–10-й день менструального циклу, при цьому датчик повертали в зону атипової будови тканин, визначаючи розміри та контури утворень, появу нових.

Гормональний фон досліджували у всіх жінок, що звернулися з приводу безплідності, на 2–3-й день менструального циклу визначалися рівні фолікулостимулювального гормону (ФСГ), пролактину (ПЛР), естрадіолу (E_2) в сироватці крові, а на 20–22-й день менструального циклу визначався рівень прогестерону (П) в сироватці крові імуноферментним методом за загальноприйнятими методиками (Н. М. Подзолкова, 2004).

Рівень інсуліноподібного фактора росту-1 (ІПФР-1) у сироватці крові визначали у жінок напередодні КСЯ і через 2–3 міс. після проведеного лікування безплідності. Дослідження проводили імуноферментним методом з використанням набору фірми DRG (Німеччина).

(Убран абзац)

Інформацію про фактори ризику збирали за допомогою обробки спеціально розроблених анкет. Анкета складалася з 60 питань, включаючи вік жінки, особливості харчування, сімейний стан, наявність професійних шкідливостей, шкідливих звичок, соматичних і гінекологічних захворювань, гінекологічний і родинний анамнез.

Отримані в результаті обстеження 132 жінок фактичні матеріали у вигляді кількісних і якісних клінічних та параклінічних ознак реєстрували у тематичній карті та склали комп'ютерну базу даних.

Обробку результатів дослідження виконували методами описової статистики з обчисленням таких параметрів: середня арифметична (M), дисперсія (D), середнє квадратичне відхилення (σ), помилка середньої арифметичної (m). Для порівняння середніх значень показників, що вивчаються, якщо поширення ознаки підкорялося нормальному закону, використовували критерій Стьюдента (t). Нульова гіпотеза приймалася $p < 0,05$. У разі якщо параметри розподілу відрізнялися від нормального закону, використовували непараметричні критерії χ^2 , Крускала — Уоліса, медіанний критерій та критерій Вілкоксона (А. П. Мінцер, 2008).

Результати досліджень та їх обговорення. Результати проведених досліджень свідчать, що вік пацієнток коливався від 26 до 40 років з переважанням жінок від 34 до 38 років (49,2 %) порівняно з віком до 33 (21,2 %) і після 39 років (29,6 %).

На сучасному етапі причини жіночої безплідності широко обговорюються в літературі (Т. А. Юзько, 2005; В. М. Запорожан і співавт., 2010). Згідно з отриманими нами результатами, у 50 (37,9 %) жінок діагностована ановуляція, у 45 (34,1 %) пацієнток — менструальні цикли були овуляторними, але присутній трубний або чоловічий чинники безплідності, а у 37 (28,0 %) жінок було поєднання кількох чинників (чоловічий + ендокринний, трубно-перитонеальний + ендокринний, чоловічий + трубно-перитонеальний + ендокринний).

У контрольній групі жінок переважали трубний або чоловічий чинники безплідності, тимчасом як поєднаний чинник й ановуляція траплялися рідше і достовірно не відрізнялися між собою. У жінок із патологією молочних залоз (основна група) частішою причиною безплідності була відсутність овуляції, також частіше виявлявся поєднаний чинник порівняно з контрольною групою, що підтверджує результати інших авторів (В. С. Корсак, 2007; E. Bresnick et al., 2009).

Пацієнткам проводили КСЯ за коротким протоколом без попередньої десенситизації гіпофіза і за довгим протоколом з попередньою десенситизацією гіпоталамо-гіпофізарної системи агоністами гонадотропін-рилізінг гормону (аГнРГ) згідно з сучасними рекомендаціями (Г. В. Стрелко, 2004; Т. А. Юзько, 2005).

Після залишення у 1-й групі, підгрупі 2.1 та підгрупі 2.2 тільки пацієнток з неефективною спробою ЕКЗ було отримано такі дані стосовно про-

токолів КСЯ. У контрольній групі 14 (43,8 %) жінкам проводили КСЯ з використанням короткого протоколу; 18 (56,2 %) жінкам здійснювали КСЯ за довгим протоколом. У підгрупі 2.1 за коротким протоколом проводили КСЯ 15 (48,4 %) жінкам, а 16 (51,6 %) жінкам КСЯ виконували за довгим протоколом. У підгрупі 2.2 15 (50 %) пацієнткам проводили КСЯ за коротким протоколом і 15 (50 %) жінкам — за довгим протоколом.

У доступній нам літературі виявлена вкрай мала кількість досліджень щодо захворювань молочних залоз у жінок із різними чинниками безплідності (А. Я. Сенчук и соавт., 2011; W. Buckett et al., 2010). Незважаючи на підвищений інтерес гінекологів до проблеми захворювань молочних залоз, досі не існує стандартів ефективної діагностики.

Відомо, що одним із шляхів підвищення ефективності діагностичних заходів є формування груп підвищеного ризику (С. П. Польова і співавт., 2006; J. Cohen, 2009).

Особливий інтерес становлять дані про наявність взаємозв'язку між причинами безплідності та формою доброякісної патології молочних залоз.

Так, серед пацієток з ановуляцією у 17 (34,0 %) жінок діагностована дифузна форма фіброзно-кістозної мастопатії, у 21 (42,0 %) — вузлова форма фіброзно-кістозної мастопатії і у 12 (24 %) пацієток при УЗД молочних залоз патології не виявлено.

При обстеженні пацієток із поєднаними чинниками безплідності дифузна форма фіброзно-кістозної мастопатії спостерігалася у 13 (35,1 %) жінок, вузлова форма фіброзно-кістозної мастопатії — у 13 (35,1 %), не було виявлено патології молочних залоз у 11 (29,8 %) жінок.

Серед жінок з трубним або чоловічим чинниками безплідності дифузна форма фіброзно-кістозної мастопатії діагностована у 14 (31,1 %) осіб, вузлова форма фіброзно-кістозної мастопатії — у 10 (22,2 %), патології не було виявлено у 21 (46,7 %) пацієтки.

Отже, вузлова форма мастопатії найчастіше виявляється у жінок із відсутньою або нерегулярною овуляцією, які страждають на порушення гормонального фону.

За даними УЗД, при переважанні залозистого компонента виразно спостерігалися гіпертрофовані залозисті часточки з середньою або дещо підвищеною інтенсивністю ехо-сигналів візуалізувалися трохи розширені молочні протоки у вигляді лінійних структур, позбавлених ехо-сигналів.

За наявності фіброзної мастопатії виявлялася фіброзна тканина у вигляді нерівномірної тяжистості, представлена відбиттям ультразвукових хвиль з високою інтенсивністю ехо-сигналів.

При дифузній мастопатії з переважанням кістозного компонента кісти визначалися у вигляді ізольованих округлих або овальних ехонегативних утворень, в неускладнених випадках — позбавлених внутрішніх ехо-сигналів. Мінімальний розмір виявлених кіст становив 2 мм. За наявності кіст відзначався ефект дистального посилення ультразвуку. При дифузній фіброзно-кістозній мастопатії з переважанням кістозного компонента визначалися множинні кісти, які локалізувалися переважно у верхньозовнішніх квадрантах.

Отримані нами результати при клінічній характеристиці пацієнток свідчать, що надмірна маса тіла перед лікуванням методом ЕКЗ зафіксована в основній групі у 63 (71,6 %) випадках, у контрольній групі — у 7 (15,9 %) жінок ($p < 0,05$; $\chi^2 = 23,735$; $VP = 2,91$).

Соматичні захворювання не лише безпосередньо впливають на репродуктивне здоров'я жінки, але і є тим фоном, на якому розвиваються зміни в молочних залозах (М. В. Попова, 2009; С. Stan et al., 2007).

При оцінці отриманих результатів нами встановлено, що у структурі захворюваності в основній групі, порівняно з контрольною, достовірно частіше переважали хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, зокрема захворювання печінки і жовчного міхура — у 66 (75,0 %) і 23 (52,3 %) пацієнток відповідно ($p < 0,05$; $\chi^2 = 9,692$; $VP = 2,1$). У спадковому анамнезі на злоякісні пухлини у родичів вказано у 22 (25,0 %) жінок основної групи і 1 (2,3 %) жінки контрольної групи ($p < 0,05$; $\chi^2 = 9,692$; $VP = 1,41$).

Гінекологічні захворювання (лейоміома матки; хронічний сальпінгоофорит; хронічний ендометрит; ендометріоз) достовірно частіше діагностувалися у жінок основної групи — 71 (80,7 %) випадок порівняно з контрольною — у 23 (52,3 %) пацієнток ($p < 0,05$; $\chi^2 = 5,591$; $VP = 2,24$). Діагностичні вишкрібання порожнини матки з приводу порушень менструального циклу за типом мено-, метрорагії внаслідок патології ендометрія (гіперпластичні процеси, поліпоз тощо) відмічені в анамнезі у 17 (19,3 %) жінок основної групи і 1 (2,3 %) жінки контрольної групи ($p < 0,05$; $\chi^2 = 5,468$; $VP = 1,24$). Раннє менархе (до 12 років) спостерігалось у 34 (77,3 %) жінок

контрольної групи і 72 (81,8 %) — основної ($p > 0,05$; $VP = 0,97$). Порухення менструальної функції за типом оліго-, аменореї в анамнезі відмічені у 8 (18,2 %) жінок контрольної групи і 27 (30,7 %) — основної групи ($p > 0,05$; $VP = 0,61$). При цьому порушення гормонального фону (гіперандрогенія різного генезу, недостатність лютеїнової фази, гіперпролактинемія різного генезу, гіпогонадотропний гіпогонадизм, гіпергонадотропний гіпогонадизм) у жінок основної групи діагностовані достовірно частіше, ніж у жінок контрольної групи — у 4 (9,1 %) і 35 (39,8 %) відповідно ($p < 0,05$; $\chi^2 = 7,496$; $VP = 1,48$).

Вторинна безплідність зареєстрована у 23 (52,3 %) жінок контрольної групи і 65 (73,9 %) — основної групи ($p > 0,05$; $VP = 0,73$). Гормональну контрацепцію отримували 40 (90,9 %) жінок контрольної групи і 27 (30,7 %) — основної групи ($p < 0,05$; $\chi^2 = 22,679$; $VP = 1,31$).

Передменструальний синдром (нервово-психічна, набрякла, цефалгічна форми) був виражений у 8 (18,2 %) жінок контрольної і 62 (70,5 %) — основної групи ($p < 0,05$; $\chi^2 = 19,679$; $VP = 2,65$). У 6 (13,6 %) жінок контрольної групи і 40 (45,5 %) — основної групи виявлено синдром передменструального напруження, який виражався в нагрубанні молочних залоз, появі відчуття розпирання, наростанні набрякlostі строми, збільшенні кровонаповнення, появі ущільнень в лютеїнову фазу менструального циклу. Обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез відмічений у 12 (27,3 %) жінок контрольної групи, і 68 (77,3 %) — основної групи, що є статистично достовірним ($p < 0,05$; $\chi^2 = 17,994$; $VP = 2,97$).

Вагітності закінчилися пологами у 15 (34,1 %) жінок контрольної групи і у 30 (34,1 %) — основної групи ($p > 0,05$; $VP = 0,99$).

Регулярне статеве життя відзначали 41 (93,2 %) жінка контрольної групи і 55 (62,5 %) жінок основної групи ($p < 0,05$; $\chi^2 = 9,551$; $VP = 1,53$).

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що групи пацієнток за медико-соціальними характеристиками повністю відповідали поставленій меті та завданням.

У сучасній літературі особлива увага приділяється характеру дисгормональних порушень у пацієнток з різними формами безплідності (В. А. Потапов и соавт., 2008; J. L. Evers, 2008).

Виходячи з отриманих нами результатів, у жінок контрольної групи рівень ФСГ на 5–7-й день менструального циклу коливався в межах від

4,0 до 13,9 мМО/мл, що в середньому становило $(6,82 \pm 2,12)$ мМО/мл. У жінок основної групи рівень ФСТ у сироватці крові коливався від 4,2 до 27,0 мМО/мл, що в середньому дорівнювало $(7,26 \pm 1,20)$ мМО/мл (норма 1,8–10,5 мМО/мл).

При дослідженні рівня E_2 у сироватці крові у жінок контрольної групи значення коливалося в межах від 12,0 до 227,0 пг/мл, середнє значення — $(67,04 \pm 4,80)$ пг/мл. У жінок основної групи рівень E_2 був в межах від 41,0 до 289,7 пг/мл, середнє значення — $(79,21 \pm 5,30)$ пг/мл (норма 57,02 пг/мл), що свідчить про гіперестрогенію.

Діапазон рівня ПРЛ у сироватці крові жінок контрольної групи становив від 96,6 до 1057,4 мМО/л, середнє значення — $(363,37 \pm 12,30)$ мМО/л. У жінок основної групи концентрація ПРЛ коливалася в межах від 202,5 до 2580,0 мМО/л, середнє значення — $(991,25 \pm 22,30)$ мМО/л, тобто у жінок основної групи середнє значення ПРЛ у сироватці крові вище за нормативні значення (норма 72–480 мМО/л) при $p < 0,05$.

У жінок контрольної групи рівень П у сироватці крові коливався в межах від 12,2 до 117,0 нмоль/л, середнє значення — $(55,49 \pm 4,20)$ нмоль/л. В основній групі концентрація П коливалася від 0,4 до 47,9 нмоль/л, середнє значення — $(21,66 \pm 3,50)$ нмоль/л, що достовірно нижче ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою.

У жінок основної групи середні показники рівня ПРЛ — $(991,2 \pm 22,3)$ мМО/л — були достовірно вищими, ніж у жінок контрольної групи — $(363,3 \pm 12,3)$ мМО/л. Висока частота зустрічальності ендокринних захворювань (гіпотиреоз) у структурі екстрагенітальної патології у жінок основної групи певною мірою пояснює підвищення рівня ПРЛ (І. А. Приймак, 2009; R. H. Gray et al., 2007).

Для остаточного підтвердження клінічного діагнозу й уточнення форми захворювання в молочній залозі застосовувалися додаткові методи дослідження. Основним методом об'єктивної оцінки стану молочних залоз є мамографія, яка була проведена за показаннями у 21 пацієнтки основної групи.

Фібroadеноми були виявлені при мамографії у 7 (33,3 %) жінок. Для периканалікулярних фібroadеном (4 жінки) були характерні правильна округла або овальна форма, рівні чіткі контури, однорідна структура вузла, наявність «обідка прояснення». Для фібroadеноми інтраканалікулярної

і змішаної будови (3 пацієнтки) характерніша часточкова будова, горбкуваті нечіткі контури, частіше без «обідка прояснення», неоднорідна структура вузла, частіше без вапняних включень.

Для залозистої форми мастопатії характерна наявність множинних тіней неправильної форми з нечіткими розпливчастими контурами, яка була діагностована у 8 (38,1 %) жінок. У сукупності осередки затемнення дають неоднорідну нерівномірну тінь, нерівномірну тінь, що займає майже всю молочну залозу.

Для дифузної фіброзно-кістозної мастопатії (3 (14,3 %) пацієнтки) з переважанням фіброзного компонента було характерне інтенсивне затемнення з вузькою смужкою прояснення, зумовленою підшкірно-жировою клітковиною.

Для дифузної фіброзно-кістозної мастопатії (3 (14,3 %) пацієнтки) з переважанням кістозного компонента був характерний строкатий неоднорідний рисунок, зумовлений чергуванням жирової, сполучної та залозистої тканини, на тлі якого визначаються округлі, овальні або з втисненням від суміжних кіст ущільнення.

Попри те, що КСЯ як метод лікування безплідності широко застосовується в клінічній практиці більше 30 років, досі залишається нез'ясованим питання про вплив цього методу лікування на розвиток змін молочних залоз. Це питання стало ще актуальнішим у зв'язку із застосуванням методу ЕКЗ (М. І. Козуб і співавт., 2009).

Застосування індукторів овуляції в методі ЕКЗ порушує нормальні механізми відбору і дозрівання яєчникових фолікулів. Рівень естрадіолу у фолікулінову фазу менструального циклу, що стимулюється, у кілька разів вищий, ніж у спонтанних циклах, і зберігається таким протягом довгого часу. КСЯ приводить до збільшення кількості клітин гранульози і, як наслідок, до підвищення рівня сироваткового П, який у 5–7 разів перевищує показник у жінок при фізіологічному менструальному циклі. Застосування індукторів суперовуляції в програмі ЕКЗ призводить до збільшення кількості жінок із надлишковим рівнем естрогенів, що розглядається як можливий етіопатогенетичний чинник розвитку патології молочних залоз.

При проведенні циклів КСЯ прямими індукторами в преовуляторний період рівень естрогенів збільшується в 10 разів, тому можна передбачити їхній вплив на розвиток патологічних змін у молочних залозах, зумовле-

них зміною гормонального фону при повторних циклах КСЯ (Г. В. Стрелко, 2011; E. Bresnick et al., 2009).

У нашому дослідженні пацієнткам, що звернулися для лікування безплідності методом ЕКЗ, застосовано два основні протоколи КСЯ. Лікування за довгим протоколом починалося з 19-21 дня менструального циклу і передбачало застосування аГнРГ для досягнення десенситизації гіпоталамо-гіпофізарної системи, після чого починали введення гонадотропінів. КСЯ за коротким протоколом проводилася з 1-2 дня менструального циклу з одночасного використання гонадотропінів і аГнРГ.

У всіх пацієнток контрольної групи, яким проводили КСЯ за довгим протоколом, при УЗД молочних залоз після лікування патології виявлено не було.

При ультразвуковому обстеженні молочних залоз у жінок контрольної групи, яким проводили КСЯ за коротким протоколом, зміни за типом дифузної форми фіброзно-кістозної мастопатії спостерігалися у 2 (14,3 %) осіб.

Після КСЯ за коротким протоколом у 4 (26,7 %) пацієнток підгрупи 2.1 з вузловою формою фіброзно-кістозної мастопатії спостерігалася поява нових вузлових утворень або збільшення розмірів вже наявних ($p < 0,05$).

При застосуванні КСЯ за довгим протоколом в 1 (6,25 %) жінки підгрупи 2.1 діагностовано нове ущільнення тканини молочних залоз.

При обстеженні жінок підгрупи 2.2 у 2 (13,3 %) випадках спостерігалася поява вузлових утворень після КСЯ за коротким протоколом, у жодної пацієнтки не змінилася ультразвукова картина стану молочних залоз після КСЯ за довгим протоколом.

Отже, найбільша кількість вузлових форм фіброзно-кістозної мастопатії після КСЯ розвинулася у жінок підгрупи 2.1, яким був застосований короткий протокол (26,7 %), з'явилися нові вузлові утворення в молочних залозах або збільшилися в розмірах вже наявні вузли, тимчасом як при застосуванні довгого протоколу вузлові форми розвинулися лише у 6,25 % жінок ($p < 0,05$).

У 13,3 % жінок підгрупи 2.2, яким був застосований короткий протокол, на тлі дифузної мастопатії з'явилися осередкові утворення у структурі молочних залоз. При застосуванні довгого протоколу у жодної жінки з

дифузною фіброзно-кістозною мастопатією не виникло вузлових утворень у структурі молочних залоз за даними УЗД.

Виявлений під час досліджень рівень ІПФР-1 у сироватці крові мав розкид у тривалому числовому діапазоні значень. При цьому показники у 1-й групі, підгрупі 2.1 і 2.2 перед КСЯ не відрізнялися один від одного ($p > 0,05$). Для жінок контрольної групи були характерні середні значення згідно з нормативами для даного показника у відповідних статевовікових когортах — $(27,3 \pm 3,5)$ нг/мл, і всі визначені показники знаходилися у межах від 12 до 50 нг/мл.

У підгрупі 2.1 показники ІПФР-1 знаходилися в діапазоні від 12 до 65 нг/мл. Настільки широкий розкид показників пояснюється різним ступенем вираженості змін у молочних залозах і давності захворювання. Середнє значення дорівнювало $(29,9 \pm 3,8)$ нг/мл, що зовсім не відрізняється від аналогічного показника у групі контролю ($p > 0,05$). У підгрупі 2.2 значення ІПФР-1 знаходилися в діапазоні від 12 до 68 нг/мл. Середнє значення дорівнювало $(30,3 \pm 9,6)$ нг/мл, що достовірно не перевищувало аналогічний показник у групі контролю ($p > 0,05$). Аналізуючи наведені дані, можна зробити висновок, що початкові значення ІПФР-1 у сироватці крові жінок 1-ї групи, підгрупи 2.1 і 2.2 статистично достовірно не відрізняються.

У жінок підгрупи 2.1 через 3 міс. після проведеної КСЯ значення ІПФР-1 коливалося від 24 до 97 нг/мл. Середнє значення дорівнювало $(54,1 \pm 8,8)$ нг/мл. Такий показник є достовірно відмінним від початкового рівня ІПФР-1 у жінок підгрупи 2.1 до КСЯ, а також від жінок 1-ї групи та підгрупи 2.2.

Значення ІПФР-1 у жінок підгрупи 2.2 через 3 міс. після КСЯ коливалося від 24 до 68 нг/мл. Середнє значення становило $(43,0 \pm 11,9)$ нг/мл. Даний показник достовірно відрізняється від початкового рівня ІПФР-1 у жінок підгрупи 2.2 до початку КСЯ.

При вивченні рівня ІПФР-1 у жінок із патологією молочних залоз через 3 міс. після КСЯ виявлено, що він залишається достовірно підвищеним порівняно з контрольною групою і при цьому достовірно ($p < 0,05$) відрізняється залежно від форми мастопатії — $(35,8 \pm 0,8)$, $(54,1 \pm 1,2)$, $(43,0 \pm 0,9)$ нг/мл відповідно, середнє значення вище у жінок з вузловою формою мастопатії.

Отже, у жінок з патологією молочних залоз виявлено достовірно зна-

чуще підвищення рівня ІПФР-1 у сироватці крові ($p < 0,05$) через 3 міс. після проведеної КСЯ порівняно з контрольною групою. Проте це значення залежить від тяжкості патологічних змін у тканині молочних залоз. Тому роль ІПФР-1 у проліферативних процесах в тканині молочних залоз очевидна, що потребує подальшого вивчення.

Частота настання вагітності у пацієток, яким була проведена підготовка до спроби ЕКЗ, сягала 34,1 % (15 із 44 жінок), у пацієток без підготовки — 27,3 % (12 із 44 жінок). Частота невиношування вагітності у пацієток, яким була проведена підготовка до спроби ЕКЗ, становила 13,3 % (2 із 15 жінок), усі випадки невиношування вагітності трапилися у другому триместрі вагітності. Частота невиношування вагітності у пацієток, яким не була проведена підготовка до спроби ЕКЗ, дорівнювала 25 % (3 із 12 жінок), два випадки переривання вагітності відбулися у першому триместрі, один — у другому.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про необхідність використання запропонованих нами алгоритмів діагностичних і лікувально-профілактичних заходів при проведенні ЕКЗ у жінок з патологією молочних залоз.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведені дані та нове розв'язання наукового завдання сучасної репродуктології — оптимізації проведення екстракорпорального запліднення у жінок із доброякісними захворюваннями молочної залози за допомогою застосування розроблених алгоритмів контрольованої стимуляції яєчників та підготовки до спроби екстракорпорального запліднення.

1. У жінок із доброякісними захворюваннями молочної залози основною причиною безплідності є хронічна ановуляція як ізольований фактор безплідності: 47,7 % — при вузловій формі мастопатії та 38,6 % — при дифузній формі мастопатії.

2. Дифузна форма мастопатії найчастіше виявляється при поєднаному чиннику безплідності (35,1 %), а вузлова — при хронічній ановуляції як ізольованому фактору безплідності (42 %).

3. Виявлені достовірні відмінності між пацієтками із доброякісними захворюваннями молочної залози та відсутністю патології молочних залоз за низкою показників, що можуть вважатися факторами ризику розвитку доброякісних захворювань молочної залози, найбільш значущими з яких

були надмірна маса тіла (зафіксована в основній групі у 63 (71,6 %) випадках, у контрольній групі — у 7 (15,9 %) жінок ($p < 0,05$; $\chi^2 = 23,735$; $VP = 2,91$)), передменструальний синдром (був виражений у 8 (18,2 %) жінок контрольної і 62 (70,5 %) — основної групи ($p < 0,05$; $\chi^2 = 19,679$; $VP = 2,65$)), обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез (відмічений у 12 (27,3 %) жінок контрольної групи, і 68 (77,3 %) — основної групи ($p < 0,05$; $\chi^2 = 17,994$; $VP = 2,97$)).

4. Ендокринологічні та метаболічні порушення у пацієток з безплідністю та доброякісними захворюваннями молочної залози характеризуються достовірним збільшенням вмісту естрадіолу ($p < 0,05$), пролактину ($p < 0,05$) та інсуліноподібного фактора росту-1 ($p < 0,05$) при одночасному зниженні рівня прогестерону ($p < 0,05$).

5. При використанні короткого протоколу контрольованої стимуляції яєчників у жінок із вузловою формою мастопатії у 26,7 % випадків з'являються нові вузли або збільшуються розміри тих, що раніше існували. При застосуванні довгого протоколу це відбувається набагато рідше — у 6,25 % ($ZVP = 0,21$; ДІ 95 % 0,19–0,23).

6. У жінок з безплідністю та дифузною формою мастопатії при використанні короткого протоколу в 13,3 % спостережень з'являється вузлова форма, а при застосуванні довгого протоколу це ускладнення відсутнє. У жінок з безплідністю та відсутністю патології молочних залоз при використанні короткого протоколу у 14,3 % спостережень розвивається дифузна фіброзно-кістозна мастопатія, при застосуванні довгого протоколу це ускладнення відсутнє.

7. Застосування запропонованої підготовки до спроби екстракорпорального запліднення у пацієток із доброякісними захворюваннями молочної залози дозволило підвищити частоту настання вагітності з 27,3 до 34,1 % і знизити частоту невиношування вагітності з 25 до 13,3 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При використанні екстракорпорального запліднення у жінок із доброякісною патологією молочних залоз необхідно враховувати форму мастопатії, характер дисгормональних і дисметаболічних порушень.

2. У пацієток перед застосуванням екстракорпорального запліднення для поліпшення якості діагностики доброякісної патології молочних залоз необхідно враховувати наявність факторів ризику цієї патології для фор-

мування групи пацієнок для більш детального обстеження молочних залоз.

3. При проведенні контрольованої стимуляції яєчників у пацієнок з різними формами доброякісної патології та відсутністю патології молочних залоз необхідно віддавати перевагу довгому протоколу.

4. З метою контролю за безпечністю екстракорпорального запліднення необхідне проведення динамічних досліджень молочних залоз при використанні короткого протоколу контрольованої стимуляції яєчників у всіх пацієнок, навіть у тих, які не мали патології молочних залоз до спроби.

5. Для підвищення ефективності екстракорпорального запліднення у пацієнок із доброякісними захворюваннями молочної залози слід застосовувати алгоритм підготовки до спроби екстракорпорального запліднення (при виявленні відносної чи абсолютної гіперестрадіолемії проводити аспіраційну біопсію ендометрія, при встановленні гіперплазії ендометрія проводити гістероскопію з вишкрібанням слизової облонки матки).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кошик Д. А. Влияние вспомогательных репродуктивных технологий на клиническое течение беременности / Д. А. Кошик // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики : зб. наук. праць. — К. ; Луганськ, 2011. — Вип. 21. — С. 51—57.

2. Кошик Д. А. Актуальные аспекты невынашивания после вспомогательных репродуктивных технологий / Д. А. Кошик // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. — К., 2011. — Вип. 20, кн. 4, ч. 1. — С. 60—65.

3. Кошик Д. А. Медико-социальные особенности пациенток с бесплодием и патологией молочных желез / Д. А. Кошик // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. — К., 2012. — Вип. 21, кн. 5, ч. 1. — С. 305—310.

4. Кошик Д. А. Влияние различных факторов бесплодия на частоту диффузной и узловой форм доброкачественных заболеваний молочных желез / Д. А. Кошик // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. — К., 2012. — Вип. 21, кн. 5, ч. 2. — С. 169—172.

5. Кошик Д. А. Оптимизация проведения вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с доброкачественной патологией молочных желез / Д. А. Кошик // Здоровье женщины. — 2012. — № 10. — С. 189—192.

6. Кошик Д. А. Патологічні зміни молочних залоз після неефективних циклів запліднення *in vitro* та їх корекція / В. Г. Дубініна, О. В. Лук'янчук, Д. А. Кошик, О. В. Вододюк, В. Ю. Вододюк, О. В. Заволока // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. — 2012. — № 1 (9). — С. 162—164. *(Дисертанту належать набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка даних.)*

7. Кошик Д. А. Особенности вспомогательных репродуктивных технологий и профилактика невынашивания у пациенток с доброкачественной патологией молочных желез / Д. А. Кошик // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. — К., 2011. — Вип. 20, кн. 4, ч. 1. — С. 178—179. *(Перинатальна медицина — безпечне материнство : 4-й міжнарод. симп. Харків, 2–3 червня 2011 г. : тез. докл.)*.

АНОТАЦІЯ

Кошик Д. А. Оптимізація проведення допоміжних репродуктивних технологій у жінок з доброякісною патологією молочних залоз. — На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 — акушерство та гінекологія. — Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2013.

Наукова робота присвячена підвищенню безпечності та ефективності допоміжних репродуктивних технологій у пацієнок з доброякісною патологією молочних залоз шляхом застосування удосконалених алгоритмів підготовки до проведення допоміжних репродуктивних технологій та індукції суперовуляції. Показано роль різних форм доброякісної патології молочних залоз у розвитку жіночої безплідності. Наведено структуру та частоту чинників безплідності у подружній парі з врахуванням форми мастопатії. Наведено особливості репродуктивного здоров'я жінок і характер дисгормональних порушень за наявності безплідності на тлі доброякісної патології молочних залоз. Встановлено взаємозв'язок між функціональ-

ним станом яєчників, характером змін у молочних залозах і варіантами протоколів стимуляції суперовуляції. Це дозволило розширити наявні дані про патогенез безплідності в подружній парі, а також науково обґрунтувати необхідність удосконалення методики допоміжних репродуктивних технологій при доброякісній патології молочних залоз. Запропоновані методи контролю за ефективністю проведення допоміжних репродуктивних технологій у пацієнток з різними формами доброякісної патології молочних залоз.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, доброякісна патологія молочних залоз.

АННОТАЦИЯ

Кошик Д. А. Оптимизация проведения вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с доброкачественной патологией молочных желез. — На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 — акушерство и гинекология. — Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины, Одесса, 2013.

Научная работа посвящена повышению безопасности и эффективности вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с доброкачественной патологией молочных желез путем применения усовершенствованных алгоритмов подготовки к вспомогательным репродуктивным технологиям и индукции суперовуляции. Показана роль разных форм доброкачественной патологии молочных желез в развитии женского бесплодия. Представлены структура и частота факторов бесплодия в супружеской паре с учетом формы мастопатии. Изучены особенности репродуктивного здоровья женщин и характер дисгормональных нарушений при наличии бесплодия на фоне доброкачественной патологии молочных желез. Установлена взаимосвязь между функциональным состоянием яичников, характером изменений в молочных железах и вариантами протоколов стимуляции суперовуляции. Предложены методы контроля за эффективностью проведения вспомогательных репродуктивных технологий

у пациенток с разными формами доброкачественной патологии молочных желез.

У женщин с доброкачественными заболеваниями молочной железы основной причиной бесплодия является монофакторная ановуляция: 47,7 % — при узловой форме мастопатии и 38,6 % — при диффузной форме мастопатии. Диффузная форма мастопатии чаще выявляется при сочетанном факторе бесплодия (35,1 %), а узловая — при монофакторной ановуляции (42 %). Эндокринологические и метаболические нарушения у пациенток с бесплодием и доброкачественными заболеваниями молочной железы характеризуются достоверным увеличением содержания эстрадиола ($p < 0,05$), пролактина ($p < 0,05$) и инсулиноподобного фактора роста-1 ($p < 0,05$) при одновременном снижении уровня прогестерона ($p < 0,05$). Выявлены достоверные различия между пациентками с доброкачественными заболеваниями молочной железы и отсутствием патологии молочных желез по ряду социально-экономических, анамнестических и клиничко-лабораторных показателей, которые могут считаться факторами риска развития доброкачественных заболеваний молочной железы. При использовании короткого протокола индукции суперовуляции у женщин с узловой формой мастопатии в 26,7 % случаев появляются новые узлы или увеличиваются размеры ранее существовавших, что при применении длинного протокола происходит гораздо реже — в 6,25 % (COP=0,21; ДИ 95 % 0,19–0,23). У женщин с бесплодием и диффузной формой мастопатии при использовании короткого протокола в 13,3 % наблюдений появляется узловая форма, а при применении длинного протокола это осложнение отсутствует. У женщин с бесплодием и отсутствием патологии молочных желез при использовании короткого протокола в 14,3% случаев развивается диффузная фиброзно-кистозная мастопатия, при применении длинного протокола это осложнение отсутствует. Применение предложенной подготовки к попытке вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с доброкачественными заболеваниями молочной железы

позволило повысить частоту наступления беременности с 27,3 до 34,1 % и снизить частоту невынашивания беременности с 25 до 13,3 %.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, доброкачественная патология молочных желез.

SUMMARY

Koshik D. A. Optimisation of carrying out assisted reproductive technologies in women with benign breast pathology. – Printed as a manuscript.

Thesis for a degree of PhD of medical sciences in specialty 14.01.01 – obstetrics and gynecology. – The Odessa National Medical University of Ministry of Health of Ukraine. – Odessa, 2013.

Scientific work is dedicated to increasing the safety and efficiency of assisted reproductive technologies in patients with benign breast pathology by using improved algorithms for assisted reproductive technologies preparation and for superovulation induction. The role of various forms of benign breast pathology in development of female infertility is shown. The structure and frequency of infertility factors in a married couple including a mastopatiya form are presented. Features of female reproductive health and nature of hormonal disorders in infertility with benign breast pathology are shown. The correlation between a functional ovary condition, nature of changes in mammary glands and versions of superovulation stimulation protocols is established. It has allowed to expand the available data of pathogenesis of infertility in a married couple, and also scientifically justify the need for improvement of assisted reproductive technologies procedure in patients with benign breast pathology. Methods for monitoring the effectiveness of carrying out assisted reproductive technologies in patients with various forms of benign breast pathology are offered.

Key words: assistant reproductive technologies, benign breast pathology.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КОШИК ДМИТРО АНАТОЛІЙОВИЧ

УДК 618.33-084:616-053.1

**ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОВЕДЕННЯ
ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ
У ЖІНОК З ДОБРОЯКІСНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ
МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Одеса – 2013

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Дубініна Владлена Геннадіївна,
Одеський національний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри онкології
з курсом променевої діагностики і лікування,
м. Одеса

Офіційні опоненти: член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор
Татарчук Тетяна Феофанівна,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології
НАМН України», завідувач відділення
ендокринної гінекології, м. Київ

доктор медичних наук, професор
Грищенко Микола Григорович,
Харківський національний медичний
університет МОЗ України, професор кафедри
акушерства і гінекології № 1, м. Харків

Захист дисертації відбудеться « » травня 2013 року о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02 при Одеському національному медичному університеті МОЗ України (65082, м. Одеса, Валіховський пров., 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського національного медичного університету МОЗ України (65082, м. Одеса, Валіховський пров., 3).

Автореферат розісланий « » квітня 2013 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д.41.600.02
д. мед. н.



Т. В. Стоєва

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- аГнРГ — агоністи гонадотропін-релізінг гормону
ДЗМЗ — доброякісні захворювання молочної залози
(ДРТ поміняно на ЕКЗ)
ЕКЗ — екстракорпоральне запліднення
ІПФР-1 — інсуліноподібний фактор росту-1
КСЯ – контрольована стимуляція яєчників
П — прогестерон
ПРЛ — пролактин
ФСГ — фолікулостимулювальний гормон
Е₂ — естрадіол

Одеський національний медичний університет
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 668 від 13.11.2001.