

©В. Г. Дубініна, О. В. Лук'янчук, Д. А. Кошик, О. В. Вододюк, В. Ю. Вододюк, О. В. Заволока  
**ПАТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ ПІСЛЯ НЕЕФЕКТИВНИХ ЦИКЛІВ  
ЗАПЛІДНЕННЯ IN VITRO ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ**

*Одеський національний медичний університет*

ПАТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ ПІСЛЯ НЕЕФЕКТИВНИХ ЦИКЛІВ ЗАПЛІДНЕННЯ IN VITRO ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ  
Проведено диференціальний аналіз впливу різних протоколів стимуляції супероуляції на стан молочних залоз у пацієнок з безпліддям після нерезультативних спроб ЗІВ. Оцінено ефективність реабілітації монофазним низькодозованим комбінованим оральним контрацептивом.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ НЕЭФЕКТИВНЫХ ЦИКЛОВ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ IN VITRO И ИХ КОРЕКЦИЯ. Проведен дифференциальный анализ влияния различных протоколов стимуляции супероуляции на состояние молочных желез у пациенток с бесплодием после нерезультативных попыток ЭКО. Оценена эффективность реабилитации монофазным низкодозированным комбинированным оральным контрацептивом.

PATHOLOGICAL CHANGES BREAST AFTER INEFFICIENT CYCLE IN VITRO FERTILIZATION AND CORRECTION A differential analysis of the effect of different stimulation of superovulation protocols on the mammary glands condition in patients with infertility after unsuccessful IVF attempts was conducted. The effectiveness of rehabilitation by low-dose monophasic combined oral contraceptives.

**Ключові слова:** Стимуляція супероуляції, мастопатія, реабілітація.

**Ключевые слова:** Стимуляция супероуляции, мастопатия, реабилитация.

**Key words:** Superovulation stimulation, breast, rehabilitation.

**ВСТУП.** Метою лікування непліддя є не тільки настання вагітності і народження здорової дитини, але й збереження здоров'я пацієнтки. ЗІВ – один з провідних методів допоміжних репродуктивних технологій, який використовується для вирішення проблеми безпліддя в наш час. Особливістю програми ЗІВ є використання гормональних препаратів для індукції супероуляції, що робить необхідним вивчення механізмів їх впливу не тільки на систему: гіпоталамус-гіпофіз-яєчники-матка, але й на інші органи й системи, зокрема на молочні залози.

Відповідно до сучасної статистики рак молочної залози займає провідне місце за захворюваністю та смертністю серед жіночого населення в усьому світі [1]. Злоякісні утворення молочних залоз зустрічаються в 3-5 разів частіше на тлі їх доброякісних захворювань. Доброякісні зміни молочних залоз відносяться до найбільш поширених захворювань у жінок різних вікових груп [2,3]. Мастопатія або фіброзно-кістозна хвороба є найпоширенішим доброякісним захворюванням молочних залоз. Частота мастопатії в популяції становить 30-35 % [4,5]. У пацієнок з безпліддям частота дифузної фіброзно-кістозної мастопатії в залежності від чинника безпліддя в середньому складає 51,6 % [6].

Серед факторів росту і гормонів, що мають прямий або непрямий вплив на функціональний стан і будову молочних залоз, одну з провідних позицій займають естрогени, рівень яких значно (у десять разів) підвищується під час введення тригера при індукції супероуляції прямими індукторами. Враховуючи, що при дисгормональній патології молочних залоз рівень естрадіолу і співвідношення естрадіолу і прогестерону достовірно вище, ніж у жінок з нормальним станом молочних залоз або інволютивними процесами, можливо припустити погіршення стану молочних за-

лоз у пацієнок після індукції супероуляції в програмі ЗІВ, особливо при повторних спробах [2,7,8,9]. Незважаючи на успіхи репродуктивної медицини, ефективність допоміжних репродуктивних технологій залишається низькою і становить у середньому 30 -35% (настання біохімічної вагітності на один перенос ембріонів). Великій кількості пацієнок необхідні повторні спроби ЗІВ з індукцією супероуляції для отримання вагітності.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** З метою реабілітації після невдалої спроби ЗІВ можливе використання комбінованих оральних контрацептивів у контрацептивному режимі протягом 4-6 місяців [11]. В даний час препаратами вибору для лікування передменструального синдрому, лютеїнової недостатності, дисменореї, гіперпластичних процесів ендометрію в поєднанні з фіброзно-кістозною мастопатією є низько- і мікродозовані монофазні препарати, що містять гестагени III покоління (гестоден і дезогестрел). Вважають, що саме ці прогестагени, які характеризуються високим ступенем спорідненості до рецепторів прогестерону, знижують проліферативну активність клітин молочної залози [12,13]. Як засіб для реабілітації після невдалої спроби ЗІВ нами був обраний низькодозований комбінований оральний контрацептив, кожна таблетка якого містить 0,15 мг дезогестрелу і 0,03 мг етинілестрадіолу (КОК з дезогестрелом).

Метою роботи було вивчення впливу різних схем індукції супероуляції і варіантів ведення пацієнок після невдалої спроби ЗІВ на стан молочних залоз у пацієнок з безпліддям. Для індукції супероуляції застосовували: довгий протокол (Диферелін, Гонал-Ф), протокол із застосуванням антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (антГнРГ) (Гонал-Ф, Цетротід). Після невдалої спроби ЗІВ проводили реабілітацію КОК з

дезогестрелом у контрацептивних режимі протягом 4-6 місяців, а також не виконували реабілітацію.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** У дослідженні брали участь 105 пацієнок з непліддям, яким проводилося ЗІВ у відділенні репродуктивної медицини Університетської клініки ОН-МедУ в 2010-2011 рр.. Середній вік пацієнок склав  $34 \pm 1,5$  року. Пацієнки були розділені на дві групи. У першу групу ввійшли пацієнки з нормальним станом молочних залоз ( $n = 42$ ). У другу групу увійшли пацієнки з дифузною фіброзно-кістозною мастопатією ( $n = 63$ ). У кожній з груп було по чотири підгрупи: А) індукція суперовуляції по довгому протоколу, реабілітація КОК з дезогестрелом, Б) індукція суперову-

ляції із застосуванням антГнРГ, реабілітація КОК з дезогестрелом, В) індукція суперовуляції по довгому протоколу, без реабілітації, Г) індукція суперовуляції із застосуванням антГнРГ, без реабілітації. Діагноз мастопатії виставлявся, враховуючи широкий спектр клінічних проявів, дані анамнезу, гормонального, неврологічного та гінекологічного статусу, психоемоційного стану жінки, а також результатів ультразвукового дослідження і мамографії. Оцінка стану молочних залоз проводилася перед проведенням індукції суперовуляції і через 4-6 місяців після невдалої спроби ЗІВ. Кількість пацієнок по підгрупах і результати дослідження молочних залоз через 4-6 місяців після невдалої спроби ЗІВ представлені в таблиці 1.

Таблиця 1.

Підгрупи	1 група (n=42)	2 група (n=63)
А) індукція суперовуляції по довгому протоколу, реабілітація КОК з дезогестрелом	(n=11) стан молочних залоз без змін	(n=16) стан молочних залоз покращився – з'явилося два випадки (13%) норми
Б) індукція суперовуляції із застосуванням антГнРГ, реабілітація КОК з дезогестрелом	(n=11) стан молочних залоз без змін	(n=16) стан молочних залоз без змін
В) індукція суперовуляції за довгим протоколом, без реабілітації	(n=11) стан молочних залоз без змін	(n=16) стан молочних залоз без змін
Г) індукція суперовуляції із застосуванням антГнРГ, без реабілітації	(n=9) стан молочних залоз погіршився – з'явився один випадок (11%) мастопатії	(n=15) стан молочних залоз погіршився – в двох пацієн-ток (13%) явища мастопатії стали прогресувати

Кількість пацієнок по підгрупах і результати дослідження молочних залоз через 4-6 місяців після невдалої спроби ЗІВ представлені в таблиці 1. У ході дослідження були отримані наступні результати: в підгрупах А, Б, В обох груп погіршення стану молочних залоз відмічено не було, а в групі 2А у двох пацієнок (13%) стан молочних залоз став нормальним. У групі 1Г стан молочних залоз погіршився - з'явився один випадок (11%) мастопатії. У групі 2Г також погіршився стан молочних залоз - у двох пацієнок (13%) явища мастопатії стали прогресувати (спостерігалось поява нових кістозних утворень).

#### ВИСНОВКИ:

1. Цикл індукції суперовуляції, що не закінчився репродуктивним результатом, не має негативного впливу на стан молочних залоз у пацієнок при його проведенні по довгому протоколу або з подальшою реабілітацією КОК з дезогестрелом у контрацептивних режимі протягом 4-6 місяців незалежно від протоколу стимуляції.

2. Індукція суперовуляції з використанням антГнРГ погіршує стан молочних залоз після нерезультативного циклу без подальшої реабілітації КОК

4. Для підвищення безпеки пацієнок, особливо з мастопатією, необхідно використовувати довгий протокол індукції суперовуляції.

5. Для підвищення безпеки пацієнок, особливо з мастопатією, при використанні індукції суперовуляції по протоколу із застосуванням антГнРГ в разі невдалої спроби ЕКЗ необхідно провести реабілітацію монофазними КОК з дезогестрелом протягом 4-6 місяців.

#### ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Висока частота змін стану молочних залоз у пацієнок програм ЕКЗ, гормональне навантаження в програмах ЕКЗ, гормон-залежність молочних залоз є безперечним обґрунтуванням необхідності продовження науково-дослідної роботи в цьому напрямку, що дозволить підвищити безпеку пацієнок в програмах ЕКЗ.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бармина Н. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и некоторых стран СНГ. – 1996. – Н.М. Бармина, М.М. Трапезникова. М: РОНЦ РАМН, 1997. – С. 5–7.

2. Бурдина Л.М. Клинико-рентгенологические особен-

ности заболеваний молочных желез у гинекологических больных репродуктивного возраста с нейро-эндокринную патологию. Дисс. ... Докт. мед. наук. М., 1993.

3. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. С-Петербург. – Гиппократ. – 2007. – 432 с.

4. Бурдина Л.М. Диагностика и лечение доброкачественных патологических изменений молочных желез. // Терапия архив. – 1998 – Т. 70 – С. 37 – 41.
5. Летагин В.П. // Мастопатия. Рус. мед.ж. – 2000. – № 11 – С. 468 – 472.
6. Алібахшова Ф.К. Вплив індукторів овуляції на стан молочних залоз у жінок з різними факторами безпліддя. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2010.
7. Hussen E., Tan S. Fertil Steril – 1992; Vol. 58: P. 194 – 196.
8. Пономарьова Н.А., Копосова Т.Л., Чумакова С.С. та ін. Оцінка стану гормонального фону при доброякісних захворюваннях молочних залоз. // Мамологія. – 1996 – № 3 – С. 49 – 50.
9. Сметнік В.П. Статеві гормони та молочна залоза. // Гінекологія. – 2000. – № 2 (5). – С. 13 – 16.
10. Дахно Ф.В., Камінській В.В., Юзько О.М. Допоміжні репродуктивні технології. Лікування безпліддя. Київ, 2010. С. 9 – 17.
11. Юзько Т.А., Реабілітація репродуктивної функції у жінок після невдалої спроби запліднення in vitro. Доповідь на конференції Української асоціації репродуктивної медицини. Київ, 2007.
12. Карахаліс Л.Ю., Федорович О.К. Лікування дисменореї у жінок раннього репродуктивного віку. // Cons. Med. – 2007. – № 6 – С. 3 – 6.
13. Чігін А.А. Контрацепція при дифузних доброякісних захворюваннях молочних залоз. // Мамологія. – 1997. – № 1 – С. 3 – 8.

Отримано 26.11.11