

МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

О.С. Филиппов, С.С. Селезнева

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, зав. — д.м.н., проф. О.С. Филиппов; ООО «Красноярский центр репродуктивной медицины», директор — А.В. Светлаков)

Резюме. В работе изучается влияние различных видов стимуляции суперовуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий на молочные железы. 93-м женщинам с диагнозом бесплодие проведено ультразвуковое исследование молочных желез, лазерная доплеровская флоуметрия, определение уровня инсулиноподобного фактора роста (ИПФР-1) в динамике. Все обследуемые были разделены на группы по выявленной патологии молочных желез и распределены по видам стимуляции суперовуляции. В результате получены данные о высокой распространенности патологии молочных желез у женщин с бесплодием; у женщин с выявленной патологией молочных желез протокол стимуляции суперовуляции с предварительной десенсибилизацией гипофиза агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) не оказывает отрицательного влияния на состояние молочных желез; уровень ИПФР-1 остается достоверно повышенным через 2-3 месяца на фоне стимуляции суперовуляции.

Ключевые слова. Мастопатия, стимуляция суперовуляции, лазерная доплеровская флоуметрия, инсулиноподобный фактор роста, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона.

В настоящее время известно, что злокачественные образования молочных желез встречаются в 3-5 раз чаще на фоне доброкачественных заболеваний и в 30% случаев — при узловых формах мастопатии с явлениями пролиферации [1]. Известно также, что в последние годы значительно возрос интерес к доброкачественным заболеваниям. Изучение физиологических процессов, происходящих в молочных железах здоровых женщин, показало, что они тесно связаны с циклическими изменениями функции репродуктивной системы [2]. Очевидна взаимосвязь возникновения патологических изменений молочных желез при эндокринных гинекологических заболеваниях, развивающихся в результате нарушения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Многочисленные клинические наблюдения подтверждают наличие мастопатии у женщин с дисфункциональными маточными кровотечениями, ановуляторным бесплодием, миомой матки, эндометриозом и т.д., т.е. с заболеваниями, сопровождающимися гиперэстрогенией [3]. Влияние гормональных нарушений на структуру молочных желез демонстрируют результаты рентгенологического исследования, полученные Л.М. Бурдиной (1998), согласно которым при нейроэндокринных заболеваниях молочная железа вовлекается в патологический процесс в 97,8% случаев [4]. При проведении циклов индукции овуляции прямыми индукторами в преовуляторный период уровень эстрогенов увеличивается в 10 раз, в связи с чем закономерно предположение, что патология молочных желез обусловлена изменением гормонального фона при повторных циклах индукции овуляции.

Несмотря на то, что индукция суперовуляции как метод лечения бесплодия широко применяется в клинической практике более 30 лет, до сих пор остается невыясненным вопрос о влиянии этого метода лечения на развитие изменений молочных желез. Этот вопрос стал еще более актуальным в связи с применением методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Для правильной оценки перспектив здоровья популяции в целом необходимо обследование состояния молочных желез у женщин с различными факторами бесплодия, исследование состояния молочных желез в динамике при использовании различных схем ВРТ с помощью современных методов, в частности, лазерной доплеровской флоуметрии.

Материалы и методы

В Красноярском Центре репродуктивной медицины было проведено обследование 93-х женщин с бесплодием. Возраст женщин колебался от 25-ти до 42-х лет. При осмотре молочных желез учитывались степень развития молочной железы, состояние кожных покровов, соска, ареоларной области. Проводилось пальпаторное исследование молочных желез путем легкого поглаживания молочных желез по периферии к центру по ходу часовой стрелки. Определялась степень формирования молочных желез, оценивались консистенция железы, однородность, наличие и характер уплотнений, форма, размеры, состояние кожных покровов, соска; наличие кожных рубцов; выявлялись возможные участки уплотнений. Вторым этапом проводилась пальпация подмышечной области с целью определения состояния регионарных лимфоузлов. Путем надавливания на околососковое поле исследовалось наличие выделений из соска молочной железы.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез проводилось на 5-9-й день менструального цикла у всех женщин, вступающих в программу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ). УЗИ проводилось в динамике до проведения стимуляции, через 2-3 месяца после проведенной стимуляции суперовуляции.

Все больные с диагностированной узловой и кистозной формами мастопатии были осмотрены онкологом, где им была проведена аспирационная пункционная биопсия с цитологическим исследованием. У всех женщин были исключены злокачественные новообразования.

Оценка микроциркуляции в ткани молочных желез проводилась методом лазерной доплеровской флоуметрии до начала введения гонадотропинов, на пике уровня эстрадиола (накануне забора яйцеклеток) и через 2-3 месяца после проведенной стимуляции суперовуляции. Исследование выполнялось с помощью аппарата BLF-21 (фирма «Transonic Systems, Inc», США). С целью оптимизации получаемых результатов измерения базального кровотока осуществлялось у больной в положении лежа на спине с помощью кожного датчика в 3-х точках (околососковая, верхнее-внутренний и нижне-внутренний квадранты). Все измерения проводились в едином тепловом режиме помещения, в одно и то же время суток, исключался прием спазмолитиков и вазоактивных препаратов. После подсчета среднестатистических показателей оценивалась скорость базального кровотока в трех точках в течение 5 минут.

Определение уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1) в сыворотке крови проводилось у женщин накануне стимуляции суперовуляции и через 2-3 месяца после проведенного лечения. Исследование проводилось иммуноферментным методом с использованием набора реактивов фирмы Elisa (Германия).

Всем обследуемым при лечении бесплодия проводилась стимуляция суперовуляции гонадотропинами (меногон, пурегон) без предшествующей десенсибилизации гипоталамо-гипофизарной системы а-ГнРГ и с предшествующей десенсибилизацией гипофиза а-ГнРГ (диферелин).

Исследуемые женщины были разделены на 3 группы.

В контрольную группу вошли 32 больных, у которых в ходе обследования первоначально не было выявлено патологии молочных желез. В первую группу вошли 30 женщин с узловой и кистозной формами мастопатии, во вторую — 31 с диффузной формой мастопатии.

Из исследуемых женщин 47 стимулировались гонадотропинами без предварительной десенсилизации гипофиза и 46 — с предшествующей десенсилизацией гипофиза а-ГнРГ.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с определением средней величины (M) и средней ошибки (m) для каждой группы с оценкой t -критерия Стьюдента при парных сравнениях. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$. Математическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ «Statistica».

Результаты и обсуждения

В процессе обследования у 36 женщин (37,9%) диагностирована ановуляция, у 32 (34%) — трубный или мужской факторы бесплодия, а у 25 (28,1%) — имелось сочетание нескольких факторов (мужской + эндокринный, трубно-перитонеальный + эндокринный, мужской + трубно-перитонеальный + эндокринный).

Среди больных с ановуляцией у 25 (64,1%) диагностирована диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии, у 5 (12,8%) — узловатая форма мастопатии и у 12 (30,8%) — при УЗИ молочных желез патологии выявлено не было.

При обследовании больных с сочетанными факторами бесплодия диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии наблюдалась у 15 женщин (42,9%), узловатая форма — у 2 (5,7%), не было выявлено патологии молочных желез — у 11 (31,4%).

У женщин с трубным или мужским факторами бесплодия диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии диагностирована — у 25 (86,4%), узловатая форма — у 1 (3,5%), УЗ-патологии не было выявлено у 15 (51,7%) (рис. 1).

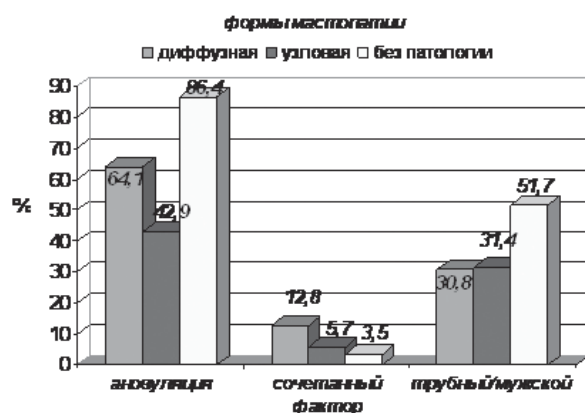


Рис. 1. Распространенность заболеваний молочных желез у женщин с различными факторами бесплодия.

У всех женщин контрольной группы, стимулированных гонадотропинами с предшествующей десенсилизацией гипофиза агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (а-ГнРГ), при УЗИ молочных желез после про-

водимого лечения патологии выявлено не было. При УЗИ молочных желез женщин контрольной группы изменения по типу диффузной формы наблюдались у 2-х (12,5%), стимулированных гонадотропинами без применения а-ГнРГ.

После стимуляции гонадотропинами без предшествующей десенсилизации гипофиза у 4-х (26,6%) больных первой группы с узловой и кистозной формами мастопатии наблюдалось появление новых узловых или кистозных образований, либо увеличение размеров уже имеющихся. При применении агонистов ГнРГ у одной женщины (5,5%) диагностировано новое уплотнение ткани молочных желез.

При обследовании женщин второй группы у 2-х (12,5%) наблюдалось появление кистозных образований после стимуляции яичников гонадотропинами без предшествующей десенсилизации гипофиза, и ни у одной не изменилась ультразвуковая картина состояния молочных желез на фоне десенсилизации гипофиза а-ГнРГ.

Таблица 1

Динамика микроциркуляторных изменений у больных исследуемых групп

Вид стимуляции	Группы больных					
	без десенсилизации			с предварительной десенсилизацией		
	контр. (n=16)	1 (n=15)	2 (n=16)	контр. (n=16)	1 (n=15)	2 (n=15)
До стимуляции (мл/мин/100 гр ткани)	4,28±0,3	4,27±0,1	4,65±0,1	4,42±0,3	4,26±0,1	4,65±0,1
После (2-3 мес.) (мл/мин/100 гр ткани)	4,08±0,2	3,81±0,2 ¹	4,19±0,2 ¹	4,36±0,2	4,0±0,1	4,46±0,1

Примечание: ¹ — различия достоверны в сравнении с исходными значениями при $p > 0,05$.

Проведение лазерной флоуметрии у обследуемых всех групп позволило получить объективные данные о состоянии микроциркуляции в ткани молочных желез. У женщин всех групп исследования во время пика эстрогенов отмечалось статистически достоверное замедление кровотока в ткани молочных желез ($p < 0,05$).

Для решения вопроса о влиянии проведенного лечения на состояние микроциркуляции ткани молочных желез у женщин проводили повторное исследование через 2-3 месяца после стимуляции суперовуляции (табл. 1).

У женщин контрольной группы не отмечалось достоверного снижения микрокровотока, все показатели вернулись к нормальному уровню у 85% больных ($p < 0,001$).

У женщин I и II групп при стимуляции гонадотропинами без предшествующей десенсилизации гипофиза сохранялось статистически достоверное замедление микрокровотока в ткани молочных желез у 60% обследуемых ($p < 0,05$).

При стимуляции суперовуляции с предварительной десенсилизацией гипофиза агонистами ГнРГ лишь у 20% и 17% женщин 1 и 2 групп соответственно отмечалось замедление микроциркуляции в ткани молочных желез ($p > 0,05$).

Исследование исходного уровня ИПФР-1 (в среднем 30,9 нг/мл) во всех исследуемых группах не выявило статистически достоверных отличий перед стимуляцией суперовуляции (рис. 2).

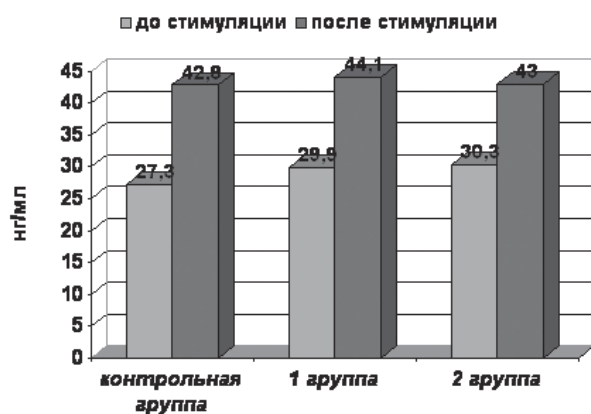


Рис. 2. Показатели концентрации ИПФР-1 у больных исследуемых групп.

При определении ИПФР-1 в сыворотке крови в динамике через 2-3 месяца после стимуляции суперовуляции у женщин всех исследуемых групп выявлено достоверно значимое повышение уровня инсулиноподобного фактора роста в сыворотке крови ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности патологии молочных желез у женщин с бесплодием, что диктует необходимость включить ультразвуковое исследование молочных желез в обязательный перечень обследования жен-

щин с бесплодием перед вступлением в программу ЭКО и ПЭ и перед назначением гормонотерапии. При наличии узловых или кистозных образований в молочной железе обязательна предварительная консультация онколога или маммолога.

Уровень ИПФР-1 через 2-3 месяца остается повышенным при стимуляции суперовуляции.

Метод лазерной доплеровской флоуметрии имеет важное диагностическое и прогностическое значение в оценке состояния микрокровотока в ткани молочных желез и может быть использован как скрининговый метод выявления и диагностики мастопатии.

У женщин с выявленной патологией молочных желез, особенно с узловой и кистозной формами мастопатии, протокол стимуляции суперовуляции с предварительной десенсибилизацией гипоталамуса не оказывает отрицательного влияния на состояние молочных желез. Агонисты ГнРГ предупреждают преждевременный пик лютеинизирующего гормона, вследствие чего фолликулогенез и функциональная активность желтого тела не нарушаются, тем самым прогестерон-дефицитное состояние не усугубляется.

Включение а-ГнРГ в схему индукции овуляции при лечении бесплодия методами ВРТ является приоритетным и предупреждает развитие дисгормональных гиперплазий молочных желез.

BREAST AND AUXILIARY REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

O.S. Philippov, S.S. Selezneva

(Krasnoyarsk State Medical Academy, Krasnoyarsk Centre for Reproductive Medicine)

In the study, the influence of different methods of stimulating superovulation in ART cycles on breasts is investigated. 93 infertile patients underwent ultrasound examination of breasts, Doppler laser flowmetry, determination of IGF-1 level in dynamics. The studied patients were divided into groups according to the breast pathology found and the method of ovarian stimulation used.

It is revealed that breast pathology is widely spread among infertile women. The protocol of ovarian stimulation with prior pituitary desensitization has no negative influence on the breast condition of those patients with revealed breast pathology. In two-three months, the IGF-1 level remains increased due to ovarian stimulation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдина Л.М., Вайсблат А.В., Веснин С.Г. и др. Применение радиотермометрии для диагностики рака молочной железы // Маммология. — 1998. — №2. — С. 3-25.
2. Бурдина Л.М. Клинико-рентгенологические особенности заболеваний молочных желез у гинекологических больных репродуктивного возраста с нейро-эндокрин-
3. ной патологией: Дисс... д-ра мед. наук. — М., 1993. — 131 с.
4. Семглазов В.Ф. Профилактика опухолей молочной железы. — СПб.: Знание, 1993. — 48 с.
5. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. — М.: МИА, 2001. — С.556-575.
6. El-Hussen E., Tan S. Successful in vitro fertilization and embryo transfer after treatment of invasive carcinoma of the breast // Fertil. Steril. — 1992. — Vol. 58. — P.194-196.

© САЛАГАЙ О.О., ВЯЗЬМИН А.Я., ХОХЛОВ В.П. — 2006

СТАБИЛОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ДИСТАЛЬНЫМ РАСПОЛОЖЕНИЕМ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

О.О. Салагай, А.Я. Вязьмин, В.П. Хохлов

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра патологической физиологии, зав. — д.м.н., проф. И.Ж. Семинский, кафедра ортопедической стоматологии, зав. — д.м.н., проф. А.Я. Вязьмин; ГУЗ Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр, гл. врач — к.м.н. И.В. Ушаков)

Резюме. Современные научные данные позволяют говорить, что постуральная система кооперирует со многими органами и системами организма человека. Полученные нами данные свидетельствуют, что зубочелюстные аномалии, равно как и иная патология стоматогнатической системы predisposing к возникновению болевой дисфункции, могут быть рассмотрены как этиологический фактор возникновения и развития неоптимальной статики тела человека.

Ключевые слова. Дистальное расположение нижней челюсти, постуральная система, стабильнографическое исследование.