

Добавляет
ценность диагнозуЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

УДК 618.177:616-08

РЫКОВА О.В.

Медицинская лаборатория «Синэво», г. Киев, Украина

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ: ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ Мнение практического комитета Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine)

Резюме. В статье освещены вопросы возможностей лабораторной диагностики недостаточности лютеиновой фазы в соответствии с документом Американского общества репродуктивной медицины «Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion», Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (*Fertil. Steril.* 2015; 103: e27-e32. 2015 by American Society for Reproductive Medicine).

Ключевые слова: недостаточность лютеиновой фазы, прогестерон, бесплодие, невынашивание беременности.

О роли недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) как причины бесплодия написано очень много. Одним из основных методов диагностики данной причины репродуктивных нарушений является лабораторная диагностика. Определяя уровни прогестерона, ожидаем, что они будут низкими. Однако насколько однократная оценка уровня прогестерона во второй фазе цикла соответствует реальности гормонального фона женщины и дает основания для постановки диагноза? На какой день определять данный гормон наиболее оптимально? Какие другие тесты позволяют поставить данный диагноз? В приказе МЗ Украины от 03.11.2008 № 624 относительно данной клинической проблемы есть следующие рекомендации:

Диагностика недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла:

— определение соотношения уровня прогестерона в первую и вторую фазу менструального цикла (менее чем в 10 раз);

— определение реологических свойств цервикальной слизи (неадекватно высокий цервикальный индекс по шкале Marici);

— определение динамики синдрома «зрачка» (закрытие цервикального канала после 21-го дня цикла);

— гиполютеиновый тип мазка по данным гормональной кольпоцитологии: сохраняется высокий кариопикнотический индекс при снижении эозинофильного индекса);

— определение разницы базальной температуры (разница между наименьшим значением в первую фазу и наибольшим — во вторую фазу должна составлять более 0,4 °С);

— двукратное гистологическое исследование пайпель-биоптатов эндометрия на 22–24-й день

© Рыкова О.В., 2016

© «Международный эндокринологический журнал», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

цикла (трехдневное отставание эндометрия от фазы цикла).

Таким образом, в арсенале практического врача есть несколько лабораторных тестов, позволяющих поставить диагноз: определение уровня прогестерона в крови, кольпоцитологическое исследование и гистологическое исследование биопсийного материала. В 2015 году Практический комитет Американского общества репродуктивной медицины опубликовал свое мнение относительно клинической значимости, принципов диагностики и лечения НЛФ «Клиническая значимость недостаточности лютеиновой фазы: мнение комитета» [1]. Этот документ заменил предыдущий, действующий с 2012 года [2]. Какова позиция специалистов данного общества относительно диагностики и лечения?

НЛФ на сегодняшний день описана как у здоровых женщин с нормальным менструальным циклом, так и в ассоциации с другими заболеваниями. И хотя факт ключевой роли прогестерона в процессах имплантации и эмбрионального развития несомненен, специалисты Американского общества репродуктивной медицины отмечают, что доказательной базы НЛФ как одной из причин невынашивания беременности и бесплодия на сегодняшний день нет.

Нормальное развитие и прогрессирование беременности требует продукции прогестерона желтым телом после овуляции и на протяжении первого триместра, пока не установится нормальное функционирование плаценты. Понимая важность овариальной продукции прогестерона в процессах имплантации и развития беременности, следует ожидать, что недостаточная продукция прогестерона играет ключевую роль в причинах невынашивания и бесплодия. Однако, как показали исследования, не менее важной для имплантации является ранняя адекватная продукция хорионического гонадотропина (ХГЧ).

Термин «недостаточность лютеиновой фазы» введен для описания состояний, при которых уровень эндогенного прогестерона не обеспечивает функциональную секреторную активность эндометрия, что приводит к нарушению процессов имплантации и развития эмбриона. Первое описание было сделано в 1949 г., однако до сегодняшнего дня сохраняется полемика о клинической значимости НЛФ, и частично это обусловлено сложностями диагностики данного состояния, а именно отсутствием достоверного диагностического маркера. НЛФ сейчас рассматривают как состояние, связанное с бесплодием, прерыванием беременности в первом триместре, короткими циклами, предменструальными изменениями, анорексией, голоданием, физическими нагрузками, стрессом, ожирением, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), эндометриозом, возрастом, неадекватным лечением врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) по 21-гидроксилазе, патологией щитовидной железы и гиперпролактинемией,

стимуляцией яичников, индукцией овуляции с гонадотропин-релизинг агонистами или без таковых, использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

НЛФ может встречаться в послеродовой период, при значительном снижении веса, чрезмерных физических нагрузках и в случайных циклах женщин с нормальными менструальными циклами. Несмотря на то, что данное состояние часто ассоциируется с бесплодием, нет установленного факта, что персистенция НЛФ приводит к бесплодию. Более того, как отмечается в документе, для клинической реализации НЛФ необходима персистенция данных изменений в гормональном фоне в большинстве менструальных циклов.

Клинические состояния, которые потенциально могут нарушать функциональную активность лютеиновой фазы

Короткая лютеиновая фаза первично была описана как интервал ≤ 8 дней от пика лютеинизирующего гормона (ЛГ). Она ассоциируется с низкими уровнями фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), нарушениями выброса ФСГ и ЛГ или соотношения ФСГ/ЛГ. Именно эти нарушения в фолликулярной фазе приводят к снижению уровней эстрогена и прогестерона в лютеиновую фазу. Однако, учитывая, что короткая лютеиновая фаза может встречаться у молодых здоровых девушек с регулярным менструальным циклом, клинические последствия короткой лютеиновой фазы остаются до конца неясными, отмечается в документе.

Нарушения секреции гонадотропин-релизинг гормона (ГнРГ), ФСГ и пульсирующего характера выброса ЛГ при гипоталамической аменорее могут привести к нарушению секреции эстрогенов и прогестерона в лютеиновую фазу. Снижение пульсирующей секреции ЛГ, приводящее к нарушению секреции прогестерона, может также определить проблемы в циклах индукции овуляции у женщин с гипоталамической аменореей.

Изменения в секреции тиреоидных гормонов и пролактина нарушают секрецию ГнРГ и могут привести к нарушениям в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси: повышенная секреция тиреотропного релизинг-гормона при гипотиреозе может привести к гиперпролактинемии, стимулируя синтез и секрецию пролактина лактотрофами. Гиперпролактинемия может, в свою очередь, ингибировать секрецию ГнРГ непосредственно путем воздействия на пролактиновые рецепторы или косвенно за счет повышения уровней гипоталамического допамина и опиоидных пептидов.

К другим состояниям, которые были связаны с нарушением лютеинового уровня прогестерона, относятся трансплантация почки, повышенные уровни бета-эндорфина и период лактации. Условия, которые изменяют нормальную секрецию

гонадотропина, приводят к нарушению развития фолликулов и в конечном счете — функционирования желтого тела, а полученные изменения в секреции половых стероидов в лютеиновую фазу (как уровня, так и продолжительности) могут нарушить процессы нормального развития эндометрия. Предположительно, проводя коррекцию этих изменений, мы будем восстанавливать нормальную секрецию эстрогенов и прогестерона в лютеиновую фазу.

Ожирение связано со снижением фертильности и увеличением количества прервавшихся беременностей, особенно это отмечается при морбидном ожирении. Было проведено определение секреции ЛГ и уровня метаболитов прогестерона в моче у женщин с ожирением и с нормальным весом. Как и в случаях анорексии, у женщин с ожирением отмечается изменение характера секреции ЛГ (снижение амплитуды выброса гормона) и снижение секреции в лютеиновую фазу одного из основных метаболитов прогестерона — прегнандиола глюкуронида. Однако на сегодняшний день клиническая значимость данных гормональных изменений в снижении фертильности остается до конца неизвестной.

Возраст яичников (овариальный резерв) также связан с гормональными нарушениями в лютеиновую фазу, и в исследованиях было показано, что с возрастом происходит снижение секреции прогестерона и эстрадиола в лютеиновую стадию. Однако в документе отмечается, что значимость этого фактора в снижении вероятности наступления беременности и увеличении уровня потерь остается до конца неясной.

Использование циклов экстракорпоральных методов оплодотворения может приводить к нарушениям лютеиновой фазы. В циклах с использованием агонистов или антагонистов ГнРГ наблюдается дефицит продукции гормонов в лютеиновую фазу. При использовании агонистов ГнРГ это обусловлено пролонгированной супрессией секреции ЛГ (т.е. супрессия может наблюдаться до трех недель после прекращения приема). При использовании антагонистов ГнРГ также выявляется значительное снижение уровня наступления беременностей. И хотя происходит быстрое восстановление уровня секреции ЛГ после прекращения поступления антагонистов, мы можем наблюдать негативное влияние на лютеиновую фазу. Одной из гипотез данного влияния является предположение о супрессии продукции ЛГ под воздействием высокого уровня гонадотропинов в фазу стимуляции. В результате происходит неадекватная стимуляция желтого тела лютеинизирующим гормоном и нарушение синтеза прогестерона с преждевременным лютеолизом.

Каковы диагностические критерии для постановки диагноза НЛФ?

Диагностические тесты, предлагаемые для постановки диагноза НЛФ, базируются на следующих физиологических особенностях:

- длительность нормальной лютеиновой фазы 12–14 дней;
- пиковый уровень прогестерона при отсутствии оплодотворения яйцеклетки происходит на 6–8-й день после овуляции;
- секреция прогестерона происходит в пульсирующем режиме;
- изменения эндометрия являются результатом воздействия эстрогенов в фолликулярную фазу и эстрогена и прогестерона в лютеиновую;
- в случаях оплодотворения секреция прогестерона происходит в желтом теле и зависит от уровня секреции ХГЧ;
- недостаточный уровень ХГЧ приводит к недостаточной стимуляции секреции прогестерона желтым телом и низким уровням данного гормона.

Сейчас рассматриваются различные методы для диагностики НЛФ, большинство из них — лабораторные:

- определение базальной температуры;
- определение уровня ЛГ в моче;
- уровень прогестерона в крови;
- биопсия эндометрия с патогистологическим исследованием.

Определение базальной температуры специалисты Американского общества репродуктивной медицины предлагают сегодня рассматривать скорее как исторический критерий, учитывая все сложности точной оценки и удобства для пациента.

В отношении определения уровня ЛГ в моче: выявление пика секреции (овуляции) с последующим определением длительности лютеиновой фазы. При длительности лютеиновой фазы 11–13 дней подтверждается нормальный менструальный цикл, 8 дней и менее — подтверждение короткой лютеиновой фазы. Однако, как отмечается в документе, короткая лютеиновая фаза может наблюдаться и у здоровых женщин.

Уровень прогестерона в крови

Одним из самых распространенных методов, используемых для постановки диагноза НЛФ, является определение прогестерона в крови. Однако необходимо учитывать, что секреция прогестерона происходит в импульсном режиме, отражая секрецию ЛГ, и в течение 90 минут может наблюдаться восьмикратное изменение его уровня. Кроме того, уровень синтеза прогестерона может значительно колебаться в различных менструальных циклах. Это определяет все сложности интерпретации однократного определения уровня прогестерона в крови для постановки диагноза НЛФ.

Другим немаловажным фактором является определение дня исследования данного гормона: при отсутствии беременности пик уровня отмечается на 6–8-й день после овуляции. Именно это диктует необходимость строгого определения дня овуляции. Оценка уровня ЛГ в моче может быть рекомендована, однако результаты исследований показывают

возможные ложноположительные результаты данного теста овуляции, что нужно учитывать при интерпретации результатов.

Если говорить об уровне прогестерона для диагностики НЛФ, то в документе отмечается, что на сегодняшний день нет стандартизации уровня прогестерона для определения фертильности женщины (нет минимально необходимого уровня), поэтому определение случайного уровня прогестерона не может быть использовано для диагностики адекватности лютеиновой фазы. Кроме того, в секреции прогестерона при наступлении овуляции важную роль играет адекватная секреция ХГЧ, который обеспечивает необходимый для нормального протекания беременности уровень его синтеза желтым телом. В документе указывается, что низкие уровни прогестерона на момент установления беременности не могут быть показанием к назначению экзогенного прогестерона с учетом всех вышеперечисленных особенностей лабораторной оценки данного гормона.

Биопсия эндометрия

Выявление нарушений созревания эндометрия сегодня традиционно рассматривается как один из золотых стандартов диагностики НЛФ. Теоретически нарушение нормального синтеза гормонов в лютеиновой фазе должно приводить к нарушению процессов имплантации и раннего развития беременности. При исследовании материала эндометрия ориентируются на микроскопические признаки изменений эндометрия, характерные для лютеиновой фазы. Однако проспективные рандомизированные клинические исследования показали, что данное исследование имеет ограничения в определении недостаточности лютеиновой фазы. В двух рандомизированных исследованиях эндометрия у здоровых женщин с регулярным менструальным циклом и нормальной фертильностью нарушения в эндометрии отмечались в 25 % циклов, и вариабельность этих изменений от цикла к циклу была высокой [3, 4]. Целый ряд других исследований также показал ограниченность данного метода в диагностике НЛФ [5]. Были предложены дополнительные биохимические, морфологические и молекулярные маркеры функционирования эндометрия, однако на сегодняшний день нет достоверных маркеров восприимчивости эндометрия, которые позволяют провести дифференциальную диагностику между женщинами с нормальной фертильностью и с недостаточностью лютеиновой фазы.

Что делать в случаях, если невозможно провести диагностику НЛФ, какое лечение предпочтительно?

В первую очередь необходимо исключить возможные причины недостаточности лютеиновой фазы — провести диагностику возможного наличия у женщины нарушений в центральном звене регу-

ляции (гипоталамо-гипофизарное звено), заболеваний щитовидной железы, гиперпролактинемии. После исключения данных эндокринных причин можно рассматривать эмпирическое лечение, которое будет способствовать улучшению процессов имплантации, повышению восприимчивости эндометрия, поддерживать развитие беременности на ранних этапах. Данные диагностические задачи могут быть решены путем назначения прогестерона, прогестерона вместе с эстрогенами, введением ХГЧ в лютеиновой фазе, индукцией овуляции в цикле стимуляции с кломифеном или гонадотропинами.

Выводы

Нарушения лютеиновой фазы могут наблюдаться при целом ряде заболеваний (гиперпролактинемия, патология щитовидной железы) и могут быть причиной невынашивания беременности и бесплодия. Сегодня рассматривается целый ряд методов диагностики данного состояния: определение базальной температуры, длительности лютеиновой фазы (определение пика уровня ЛГ с последующей оценкой длительности второй фазы), уровня прогестерона в крови и патогистологическое исследование биопсийного материала эндометрия. Каждый из методов имеет свои возможности и ограничения в диагностике НЛФ, которые необходимо учитывать практическому врачу при интерпретации полученных результатов. В первую очередь это относится к одному из наиболее распространенных маркеров диагностики — определению уровня прогестерона в крови. При направлении на данное исследование и последующей интерпретации важно помнить о высокой вариабельности определяемого уровня прогестерона (восьмикратное колебание уровня в течение 90 мин), отсутствии мировой стандартизации в отношении минимально необходимого для обеспечения фертильности уровня, возможности колебаний уровня гормона в разных циклах и строгом определении дня для исследования — это 6–8-й день после овуляции.

Медицинская лаборатория «Синэво» предлагает следующие тесты:

- 1010 Прогестерон, 1 день
- 1108 Пакет № 32 «Репродуктивное гормональное женское здоровье» (8 показателей: ЛГ, ФСГ, пролактин, прогестерон, эстрадиол, индекс свободного тестостерона)

Список литературы

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion // *Fertil. Steril.* — 2015. — 103. — 27-32.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase

deficiency: a committee opinion // *Fertil. Steril.* — 2012. — 98. — 1112-7.

3. Murray M.J., Meyer W.R., Zaino R.J. et al. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women // *Fertil. Steril.* — 2004. — 81. — 1333-43.

4. Myers E.R., Silva S., Barnhart K., Groben P.A. et al. NICHD National Cooperative Reproductive Medicine Net-

work. Interobserver and intraobserver variability in the histological dating of the endometrium in fertile and infertile women // *Fertil. Steril.* — 2004. — 82. — 1278-82.

5. Coutifaris C., Myers E.R., Guzick D.S. et al. NICHD National Cooperative Reproductive Medicine Network. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status // *Fertil. Steril.* — 2004. — 82. — 1264-72.

Отримано 09.04.16 ■

Рикова О.В.

Медична лабораторія «Сінево», м. Київ, Україна

НЕДОСТАТНІСТЬ ЛЮТЕЇНОВОЇ ФАЗИ: ЛАБОРАТОРНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ Думка практичного комітету Американського товариства репродуктивної медицини

Резюме. У статті висвітлено питання можливостей лабораторної діагностики недостатності лютеїнової фази відповідно до документа Американського товариства репродуктивної медицини «Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion», Practice Committee of the

American Society for Reproductive Medicine (*Fertil. Steril.* 2015; 103: e27-e32. 2015 by American Society for Reproductive Medicine).

Ключові слова: недостатність лютеїнової фази, прогестерон, неплідність, невиношування вагітності.

Рикова О.В.

Medical Laboratory «Synevo», Kyiv, Ukraine

LUTEAL PHASE DEFECT: LABORATORY ASPECTS OF THE DIAGNOSIS Opinion of the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine

Summary. The article highlights the limitations of laboratory diagnosis of luteal phase defect in accordance with the document of the American Society for Reproductive Medicine «Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion», Practice Committee

of the American Society for Reproductive Medicine (*Fertil. Steril.* 2015; 103: e27-e32. 2015 by American Society for Reproductive Medicine).

Key words: luteal phase defect, progesterone, infertility, miscarriage.