

Недостаточность лютеиновой фазы (критерии диагностики и методы коррекции)

Л.А. Марченко^{1,2}, Л.М. Ильина²

Научный центр АгиП им. В.И. Кулакова

Российская ассоциация гинекологов-эндокринологов

Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) обычно характеризуется, как отложенное по времени или нарушенное секреторное превращение эндометрия вследствие недостаточной продукции прогестерона corpus luteum (желтым телом (ЖТ)). НЛФ является частой причиной бесплодия или потерь беременности на ранних сроках вследствие нарушения имплантации плодного яйца или преждевременного лютеально-плацентарного «перехода». В этом информационном материале представлены ключевые звенья нормальной функции ЖТ, а также различные аспекты НЛФ, включая этиопатогенез и механизмы ее неблагоприятного воздействия на репродуктивную функцию (фертильность и исходы беременности), а также методы диагностики и лечения этого нарушения.

Нормальная функция ЖТ

ЖТ – переходящая структура, периодически формирующаяся и подвергающаяся инволюции, является последней стадией дифференцировки примордиального фолликула и одним из главных эндокринных компонентов яичника. Процесс формирования, функционирования и регресса ЖТ находится под строгим контролем гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (ГЯС), иммунной системы и некоторых факторов роста. Любое нарушение высоко координированного и тонко сбалансированного механизма деятельности ГЯС негативно влияет на развитие фолликула и его качество в целом. В результате нарушение может быть не столь значительным, чтобы привести к ановуляции, но при этом способствовать неполному завершению развития фолликула, что отрицательно сказывается на качестве и продолжительности функционирования ЖТ. В этом контексте НЛФ можно рассматривать как одну из форм дисфункции яичников. Биологическая целесообразность ЖТ заключается в секреции стероидов и пептидов, необходимых для пролонгирования беременности.

Качественные характеристики ЖТ включают число и функциональную активность лютеиновых клеток, что всецело зависит от *нормального развития предовуляторного фолликула*. Клеточный состав ЖТ неоднороден, в нем выделяют имеющие гранулезное происхождение истинные лютеиновые клетки, расположенные в его центре и продуцирующие прогестерон и ингибин А, а также имеющие текальное происхождение парaluteиновые клетки, расположенные по периферии и в основном секретирующие андрогены. Различают два типа желтых клеток: большие и маленькие. Большие клетки продуцируют пептиды, они активнее малых участвуют в процессе стероидогенеза, и в них синтезируется основное количество прогестерона. Возможно, в процессе жизнедеятельности ЖТ маленькие клетки становятся большими, т.к. последние по мере его «старения» теряют способность к стероидогенезу. Часть клеток ЖТ транзитом попадает из кровеносного русла: паренхиматозные клетки (текалютеиновые и гранулезолутеиновые), фибробласты, эндотелиальные и иммунные клетки, макрофаги, перитциты и др.

С гистологической точки зрения в формировании и развитии ЖТ различают *четыре стадии*: 1) пролиферация и васкуляризация (ангиогенез); 2) собственно лютеинизация (железистое превращение); 3) расцвет; 4) обратное развитие, или регресс.

Формирование уникальной сети кровеносных сосудов происходит в течение 3–4 дней после овуляции, а пик *васкуляризации* отмечается между 8-м и 9-м днями от момента овуляции и коррелирует с пиком секреции прогестерона и эстрадиола. Обширная васкуляризация лютеиновой ткани крайне важна, т.к. стероидогенез в яичнике зависит от поступления в нее с током крови холестерина (ХС) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – субстрата, необходимого для синтеза прогестерона. Результаты многих доказательных исследований свидетельствуют о том, что продолжительность существования ЖТ и его функциональная активность, в том числе связывание рецепторов с ЛПНП, в значительной степени зависят от тонического уровня ЛГ. Стимуляция рецепторов ЛПНП возникает в клетках гранулы уже на ранних этапах лютеинизации в ответ на овуляторный выброс ЛГ. ЖТ может синтезировать холестерин *de novo*, хотя главным источником являются все же липиды, поглощенные из плазмы. Транспорт ХС в клетку осуществляется с помощью уникальных липопротеиновых рецепторов, формирование которых стимулируется гонадотропинами, регулирующими образование в нем половых стероидов.

Иногда врастание сосудов в первичную полость овулирующего фолликула может привести к кровотечению, которое требует срочного хирургического вмешательства по поводу так называемой апоплексии яичника. Риск внутрияичникового кровотечения повышается на фоне терапии антикоагулянтами и у больных с геморрагическими синдромами. Единственным эффективным методом лечения подобных повторяющихся состояний является подавление овуляции с помощью современных комбинированных оральных контрацептивов (КОК).

Процесс лютеинизации – превращение фолликула из эстроген-секретирующего органа, регулируемого преимущественно ФСГ, в орган, функцией которого, главным образом, является секреция прогестерона. С началом продукции этого гормона можно говорить о *стадии расцвета ЖТ*, продолжительность которой ограничивается 10–12 днями в случае, если не произошло оплодотворение. С этого момента ЖТ представляет собой временно существующую железу внутренней секреции диаметром 1,2–2 см, находящуюся под контролем ЛГ. ЖТ продуцирует прогестерон (до 25 мг в сутки) в виде отдельных «выбросов», коррелирующих с пульсаторной секрецией ЛГ – *главного регулятора функции ЖТ*. Этот гормон обладает многоплановым воздействием, при этом его местное и центральное влияние направлено на блокаду роста новых фолликулов, так как в фазе расцвета ЖТ организм запрограммирован на воспроизводство, в связи с чем выход из примордиального пула новых фолликулов нецелесообразен. Снижение уровня простагландинов под влиянием прогестерона обеспечивает безболезненное отторжение эндометрия во время менструации и объясняет *симптомы дисменореи и пацентов с НЛФ*. Прогестерон является предшественником стероидных гормонов плода во время беременности.

Если не произошло оплодотворение яйцеклетки, т.е. беременность не наступила, ЖТ переходит в стадию *обратного развития*, что сопровождается менструацией. Лютеиновые клетки подвергаются дистрофическим изменениям, уменьшаются в размерах, наблюдается пикноз ядер. Соединительная ткань, врастая между распадающимися лютеиновыми клетками, замещает

их и ЖТ постепенно превращается в гиалиновое образование – белое тело (*corpus albicans*). Молекулярно-биологические исследования последних лет показали значение апоптоза в процессе регресса ЖТ. С точки зрения гормональной регуляции период регресса ЖТ характеризуется выраженным снижением уровней прогестерона, эстрадиола и ингибина А. Падение уровня ингибина А устраняет его блокирующий эффект на гипофиз и секрецию ФСГ. В то же время прогрессирующее снижение концентрации эстрадиола и прогестерона способствует быстрому повышению частоты секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и гипофиз освобождается от торможения отрицательной обратной связи. Снижение уровней ингибина А и эстрадиола, а также возрастание частоты импульсов секреции ГнРГ обеспечивают преобладание секреции ФСГ над ЛГ. В ответ на повышение уровня ФСГ окончательно формируется пул антральных фолликулов, из которых в дальнейшем будет выбран доминантный фолликул. Простагландин F_{2α}, окситоцин, цитокины, пролактин и свободные радикалы кислорода обладают лютеолитическим эффектом, поэтому становится понятным *частое развитие НЛФ у пациенток с острыми и хроническими воспалительными процессами придатков матки.*

В последние годы идентифицированы и некоторые другие вещества, образующиеся в процессе жизнедеятельности ЖТ: пептиды (окситоцин и релаксин), ингибин и члены его семейства, эйкозаноиды, цитокины, факторы роста и кислородные радикалы. Пептиды, секретируемые ЖТ, оказывают разнообразные эффекты: окситоцин способствует его регрессу, а релаксин, в основном продуцируемый ЖТ беременности, обладает токолитическим воздействием на миометрий.

Таким образом, главным условием формирования полноценного ЖТ является адекватная стимуляция ФСГ, постоянная поддержка ЛГ, необходимое число гранулезных клеток в преовуляторном фолликуле с высоким содержанием рецепторов к ЛГ. Тем не менее, становится очевидным, что рассматривать ЖТ только как источник секреции прогестерона и эстрогенов, регулируемый исключительно за счет механизма обратной связи с ЛГ, в настоящее время не совсем верно.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ. Как правило, НЛФ является конечным следствием взаимодействия множества предрасполагающих факторов и причин.

Гипоталамо-гипофизарная дисфункция. Безусловно, яичник вовлечен в нарушение лютеиновой функции, но главными причинами НЛФ служит нарушение деятельности ГЯС. Как показали результаты сравнительных исследований, в отличие от женщин с нормальной функцией яичников у пациенток с короткой лютеиновой фазой наблюдаются:

- более низкое соотношение уровней ФСГ/ЛГ в течение фолликулиновой фазы, а снижение концентрации ФСГ в фолликулиновую фазу цикла предрасполагает к последующему нарушению функции ЖТ;

- снижение концентрации как иммуноактивного, так и биоактивного ЛГ во время овуляторного «пика» в середине цикла. Принимая во внимание важнейшую роль ЛГ в лютеинизации фолликула и в регуляции секреции прогестерона в лютеиновой фазе цикла, понятно, что эти нарушения приводят к НЛФ. По сути, снижение амплитуды пульсаторной секреции прогестерона является следствием уменьшения амплитуды пульсаторных «выбросов» ЛГ и биоактивности этого гонадотропного гормона.

В клинических и экспериментальных исследованиях было показано, что для нормального развития фолликула и последующей нормальной функции ЖТ необходимо, чтобы частота пульсаторных выбросов ГнРГ находилась в относительно узких рамках. Принимая во внимание, что эта частота находится под модулирующим влиянием сигналов обратной связи с периферии, а также со стороны высших регулирующих центров головного мозга, на которые оказывают воздействие различные внеш-

ние стимулы, можно заключить, что причиной развития НЛФ могут явиться самые разнообразные экзогенные и эндогенные воздействия.

Огромное значение в генезе НЛФ имеет гиперандрогения яичникового и надпочечникового генеза. Принимая во внимание наличие в ЖТ рецепторов к пролактину (ПРЛ), он может оказывать прямой эффект, кроме того, при повышении уровня этого гормона нарушается/подавляется пульсаторная секреция ГнРГ вследствие увеличения содержания дофамина и опиоидных пептидов – ингибиторных модуляторов ГнРГ в гипоталамусе. Хотя у женщин с НЛФ редко выявляется нарушение содержания ПРЛ, эту возможность следует исключить.

Влияние эндокринопатий на нарушение функции ЖТ.

Нарушение функции щитовидной железы оказывает негативное влияние на многие механизмы поддержания гомеостаза в организме, в свою очередь, оказывающие модулирующее воздействие на активность ГЯС и предрасполагающие к развитию НЛФ. Как гипер-, так и гипотиреоз нередко встречаются у женщин репродуктивного возраста. При обоих нарушениях наблюдается изменение уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), меняется метаболический клиренс эстрогенов, в результате которого повышается уровень общих и свободных эстрогенов, что, в свою очередь, ведет к подавлению выброса ГТ в результате механизма обратной связи. Первичный гипотиреоз может быть причиной вторичной гиперпролактинемии, т.к. повышение секреции тиреотропин-рилизинг-гормона напрямую стимулирует активность лактотрофов, а также вследствие снижения метаболического клиренса ПРЛ у лиц с таким нарушением. Как известно, у пациенток с гиперпролактинемией часто наблюдается нарушение менструального цикла, наличие короткой лютеиновой фазы или другие ее нарушения.

Функция эндометрия у пациенток с НЛФ.

Прогестерон – ключевой фактор развития рецептивности эндометрия. Под его влиянием происходит секреторная трансформация пролиферативного эндометрия и начинается синтез и секреция протеинов, играющих важнейшую роль в подготовке эндометрия к инвазии трофобласта, обеспечивается «покой» матки за счет снижения синтеза простагландинов и окситоцина. Кроме того, этот гормон обладает значительным иммуномодулирующим эффектом. В течение лютеиновой фазы высокий уровень прогестерона способствует превращению секреторной стромы эндометрия в высокоспециализированную децидуальную ткань, продуцирующую экстрацеллюлярный матрикс, цитокины и ростовые факторы, и позволяет сохранить баланс между активацией и ингибированием инвазии трофобласта в эндометрий.

Последствия НЛФ для эндометрия включают несколько аспектов. Одним из важных механизмов воздействия прогестерона является селективное подавление самих прогестероновых рецепторов (ПР). В ходе лютеиновой фазы постепенно снижается концентрация ПР в эпителиальных клетках, но она остается высокой в децидуальных клетках. Это событие является *ключевым* в развитии эндометрия – происходит переход от превалирования активности эпителия к активизации стромальной/децидуальной функции. Иммуногистохимические исследования, в которых изучалась экспрессия ПР в ткани эндометрия, показали, что недостаточная продукция прогестерона может привести к подавлению ПР в эпителиальных клетках эндометрия, в результате чего наблюдается снижение или полная потеря его рецептивности к моменту имплантации плодного яйца. Эти факторы имеют огромное значение, поскольку существует «окно имплантации», располагающееся в достаточно узком временном интервале: между 20 и 24 днями цикла (от 6-го до 10-го дня с момента овуляции). Именно в этом промежутке отмечается выраженная экспрессия важнейших молекул (интегринов), способствующих прикреплению (адре-

зии) плодного яйца. У пациенток с бесплодием выявляются отличия временных характеристик экспрессии эпителиальных интегрин по сравнению с женщинами с нормальной репродуктивной функцией.

В последние годы появилось много работ об иммунологической роли прогестерона. В середине лютеиновой фазы цикла и при наступлении беременности на лимфоцитах появляются рецепторы к прогестерону. Т-хелперные лимфоциты (CD4+) под влиянием прогестерона начинают продуцировать прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ) (англ. progesterone-induced blocking factor (PIBF), который ингибирует цитотоксичность естественных киллеров (ЕК), которые принимают активное участие в процессах децидуализации эндометрия, имплантации, роста и развития трофобласта. Содержание ПИБФ повышается с увеличением срока беременности. Этот фактор имеет полигенную природу и обладает универсальным механизмом действия: 1) связываясь с фосфолипидом А4, подавляет выработку арахидоновой кислоты, что ведет к нарушению синтеза простагландинов; 2) направляет иммунную реакцию организма матери в сторону образования менее активных ЕК, смещая баланс цитокинов в сторону продукции не провоспалительных, а регуляторных цитокинов, эффективно защищающих плод от иммунной агрессии со стороны материнского организма. При снижении уровня прогестерона у женщин с НЛФ, связанной как с гормональными расстройствами, так и с нарушениями рецептивности эндометрия, увеличивается агрессивный клон клеток и продукция провоспалительных цитокинов, что ведет к прерыванию беременности. Таким образом, прогестерон обладает иммуномодулирующей и иммуносупрессивной активностью, поэтому играет важную роль для защиты «инородного» плодного яйца от неблагоприятного влияния некоторых материнских иммунологических факторов.

По-видимому, отложенное по времени развитие эндометрия является одной из главных причин снижения фертильности у женщин с НЛФ, как, впрочем, и нарушение взаимосвязи эндокринных и иммунологических изменений, происходящих на ранних сроках развития беременности. Это подтверждается данными экспериментальных исследований, согласно которым при применении препаратов прогестерона наблюдается нарастание уровней ПИБФ и так называемых регуляторных цитокинов – Th 2-цитокинов, а также уменьшение продукции провоспалительных Th 1-цитокинов. *С этих позиций представляется оправданным использование прогестерона для поддержки лютеиновой фазы на ранних сроках беременности.*

Нельзя забывать о роли прогестерона в качестве токолитика (теория «прогестеронового блока»), благодаря ингибирующим эффектам на окситоцин и простагландины.

Несмотря на большой интерес исследователей к этой проблеме и множество новых данных, четкая причинная взаимосвязь между НЛФ и снижением фертильности или рецидивирующими потерями беременности на ранних сроках окончательно не раскрыта.

НЛФ и беременность ранних сроков. В экспериментальных исследованиях было показано, что лютеотомия до 7-й недели гестации (5-й недели от момента оплодотворения) ведет к резкому снижению уровня прогестерона и самопроизвольному выкидышу, в то время как назначение прогестерона позволяет сохранить беременность. В случае лютеотомии после 9-й недели гестации отмечается постепенное снижение уровня прогестерона и беременность продолжает развиваться нормально. Исследования уровней гормонов в успешных циклах донации яйцеклетки пролили свет на эндокринные механизмы лютеально-плацентарного перехода. Продукция половых гормонов в ткани хориона начинается примерно на 5-й неделе гестации (3-й неделе от момента оплодотворения), однако уровни эстрогенов и прогестерона до 7-й недели гестации повышаются незначительно.

Эти данные свидетельствуют о том, что *функция ЖТ должна поддерживаться, по крайней мере, до 7-й недели гестации*, после чего повышение продукции половых стероидов в плаценте компенсирует снижение функции ЖТ.

ДИАГНОСТИКА. В норме продолжительность лютеиновой фазы составляет 14 дней, ее укорочение до 13 дней и менее свидетельствует о преждевременном лютеолизе вследствие какой-либо причины. Длительность лютеиновой фазы можно определить с помощью измерения базальной температуры (БТ) – метода, основанного на «термогенных» свойствах прогестерона, а также путем использования специальных тест-систем, подтверждающих наличие пика ЛГ в середине цикла. Долгое время оценка БТ в динамике лютеиновой фазы была наиболее широко распространенным тестом для диагностики НЛФ, однако следует принимать во внимание, что любой уровень этого гормона, превышающий 9,5 нмоль/л, вызывает ее подъем. Повышение БТ, как правило, отмечается через 1–2 дня после пика ЛГ в середине цикла, при этом, если оно продолжается менее 11 дней (начало менструации менее чем через 12 дней после повышения БТ), это свидетельствует о короткой лютеиновой фазе. Кроме того, неравномерное («зигзагообразное») повышение БТ также является отражением нарушения функции ЖТ.

По разным данным, укороченное повышение БТ свойственно 30–80% женщинам с бесплодием и объективно подтвержденной НЛФ. Однако короткая лютеиновая фаза может наблюдаться и у фертильных женщин. Только у 14% женщин с низким уровнем прогестерона отмечается короткая лютеиновая фаза и, наоборот, уровень этого гормона низок в 74% циклов у пациенток с такими нарушениями. Это свидетельствует о том, что использование этого теста позволяет диагностировать резкое нарушение функции ЖТ, но не незначительный ее дефицит, при этом короткая лютеиновая фаза может определяться и у пациенток с бесплодием, и у фертильных женщин.

Уровень прогестерона в сыворотке крови в течение всей лютеиновой фазы некоторые авторы относят к наиболее надежному методу оценки функции ЖТ, но ежедневное определение этого гормона в клинической практике затруднительно и экономически невыгодно. В качестве альтернативы предложено определять сумму значений этого параметра в течение трех дней в середине лютеиновой фазы, хотя, по мнению других авторов, вполне достаточно однократного определения, при этом к пороговым значениям относят уровень прогестерона от 9,5 до 30 нмоль/л. Обращает внимание значительный разброс этих показателей. В действительности, однократное определение уровня этого гормона нельзя считать надежным методом оценки функции ЖТ в связи с пульсаторной природой продукции прогестерона, подчиняющейся циркадному ритму. В течение лютеиновой фазы на протяжении нескольких часов одного дня значения прогестерона могут варьировать в широких пределах. Полагают, что определение прогестерона в утренние часы, когда уровень его выше, а колебания менее значительны, может минимизировать влияние пульсаторной секреции на величину этого показателя. По-видимому, на состояние эндометрия в большей мере оказывает воздействие продолжительность влияния прогестерона, нежели его концентрация.

Гистологическое исследование эндометрия долгое время считалось «золотым стандартом» для диагностики состояния лютеиновой функции, поскольку оно отражает одновременно функциональные возможности ЖТ и качество ответной реакции органа-мишени. Традиционно биопсия эндометрия производится в поздней лютеиновой фазе, когда по данным соскоба эндометрия наилучшим образом отражается функциональное состояние ЖТ. Однако другие авторы рекомендуют проводить биопсию в средней лютеиновой фазе (в период «имплантационного окна»). В последние годы

многими авторами по ряду причин оспаривается значение биопсии эндометрия в качестве наиболее информативного метода диагностики для определения функции ЖТ, поскольку:

- критерии «нормального» эндометрия разработаны на основе проб, полученных у женщин с бесплодием, а не у фертильных женщин;
- корреляция между ожидаемым и полученным гистологическим ответом у женщин с регулярным циклом недостаточно высока, если отчет ведется от дня начала менструации (65%); этот показатель повышается, если отчет ведется от дня овуляции/пика ЛГ (85%) или «разрыва» яичника по данным УЗИ (96%);
- велика роль субъективизма при оценке биоптатов отдельными специалистами (расхождение заключений в 20–40% случаев);
- выявление нормального или отложенного по времени развития эндометрия в цикле, в котором наступила беременность, или в предыдущих циклах не коррелирует с исходами беременности у фертильных женщин и пациенток с бесплодием.

В связи с этим в последние годы отношение к этому методу диагностики НЛФ изменилось. К другим методам относят: проведение УЗИ в динамике, позволяющее судить о развитии фолликула и изменении толщины эндометрия; color-flow Doppler УЗИ с целью оценки кровотока в яичнике и ЖТ.

Таким образом, до настоящего времени не существует простого и надежного способа диагностики нарушения функции ЖТ. Фактически, наиболее объективным и менее вариабельным показателем наличия НЛФ остается укорочение лютеиновой фазы, продолжительность которой следует измерять от момента пика ЛГ в середине цикла и до срока последующей менструации.

ЛЕЧЕНИЕ. Принимая во внимание наличие многих потенциальных причин для развития НЛФ, было предложено несколько стратегий терапии. За исключением вышеуказанных эндокринопатий, когда назначается специфическая терапия для их коррекции, в остальных случаях лечение является эмпирическим и включает кломифена цитрат, гонадотропины, заместительную терапию прогестероном и чХГ.

Назначение *кломифена цитрата* (КЦ) представляется логичным у пациенток с короткой лютеиновой фазой, поскольку, как уже упоминалось, это чаще всего связано с низкими концентрациями ФСГ в фолликулиновой фазе цикла и нарушением развития преовуляторного фолликула. Действительно, при применении КЦ отмечаются более высокие концентрации прогестерона в лютеиновой фазе цикла и улучшение показателей состояния эндометрия, чем в спонтанных циклах. Если эта терапия оказывается не эффективной, назначается более мощная стимуляция с использованием гонадотропных гормонов.

Для *заместительной гормональной терапии* вне беременности могут использоваться производные прогестерона: натуральный микронизированный прогестерон (**Утрожестан**) 400–600 мг в сутки перорально или вагинально. Во время беременности проводят терапию Утрожестаном с использованием вагинальных форм до 12-й недели беременности. Трансдермальные формы на практике не используются, т.к. необходима достаточно большая поверхность кожи для достижения физиологических концентраций гормона в крови. Следует помнить о различном влиянии на организм женщин микронизированного прогестерона в зависимости от перорального или вагинального пути введения. Есть данные, что локальное/вагинальное применение прогестерона может иметь преимущества по сравнению с пероральной формой в связи с высокой скоростью метаболизма последней вследствие эффекта «первичного пассажа через печень», тогда как при вагинальном применении удается добиться

более высокой биодоступности гормона и его поступления в матку при минимальном системном воздействии и хорошей переносимости. Как известно, прогестерон, а точнее его активные метаболиты (прегненалон и аллопрегненалон), воздействуя на ГАМК-ергические механизмы, оказывают анксиолитическое действие, сходное с таковым бензодиазепиновых транквилизаторов. За последние годы проведено множество работ, включая те из них, где использовались вспомогательные репродуктивные технологии, в которых не было выявлено неблагоприятного влияния на плод доз прогестерона, применяющихся для лечения НЛФ.

Человеческий хорионический гонадотропин (чХГ) представляет альтернативу двум вышеуказанным методам терапии НЛФ. Назначение чХГ может быть эмпирическим или специфическим при выявлении низкого пика ЛГ или недостаточной секреции этого гормона в лютеиновой фазе. Некоторые клиницисты предлагают назначать чХГ в дозе от 5000 до 10 000 ЕД в период овуляции, а затем дополнительно 5000 ЕД 5–7 дней спустя. Другие авторы рекомендуют более низкие дозы этого гормона – 2500 ЕД с короткими интервалами (3–4 дня) после овуляции. К недостаткам этой терапии можно отнести задержку менструации, ложно-положительный тест на беременность и повышение риска гиперстимуляции яичников в циклах с применением экзогенных гонадотропинов. Добавление экзогенного чХГ возможно на ранних сроках беременности для снижения риска самопроизвольного выкидыша у женщин с привычными потерями беременности ранних сроков, хотя результаты доказательных исследований по этому вопросу отсутствуют.

Агонисты дофамина (например, парлодел) применяются у пациенток с гиперпролактинемией в дозах, необходимых для нормализации уровня этого гормона вплоть до момента объективного подтверждения наступления беременности (регистрация сердцебиения по данным УЗИ). Хотя при применении бромкриптина на ранних сроках беременности не было выявлено тератогенного эффекта, тем не менее, нет необходимости продолжать эту терапию далее. Важен подбор адекватной дозы для того, чтобы избежать возможных побочных эффектов, а также развития состояния гиперпролактинемии, которое, как уже отмечалось, также может приводить к нарушению функции ЖТ.

Итак, подбор терапии НЛФ осуществляется эмпирическим путем. В немногочисленных сравнительных исследованиях не было выявлено преимуществ того или иного метода терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Анализируя сложные закономерности фолликулогенеза и выбора доминантного фолликула, а также механизм формирования ЖТ, можно с уверенностью говорить о том, что овуляция и лютеинизация – это последовательно повторяющиеся процессы дегенерации и роста. Существует точка зрения, что во время овуляции и прежде всего во время разрыва стенки овулирующего фолликула происходит имитация воспалительной реакции. ЖТ подобно «птице феникс» образуется в процессе воспаления из постовуляторного фолликула, чтобы, после кратковременного существования, пройдя все те же стадии развития, что и антральный фолликул, в конце этого пути подвергнуться регрессу. Регресс ЖТ, безусловно, связан с активацией иммунной системы, выбросом воспалительных цитокинов, свободных кислородных радикалов и икозаноидных продуктов, что обуславливает увеличение риска возникновения гинекологической патологии в результате регулярно повторяющихся овуляций и формирования желтых тел, не трансформирующихся в желтые тела беременности. Поэтому не удивительно, что частота риска развития рака яичника коррелирует с частотой овуляторных менструальных циклов и увеличивается на фоне стимуляции суперовуляции. Единственным действенным методом профилактики неопластических процессов яичника является длительное подавление биологически нецелесообразной овуляции без последующего оплодотворения.

Уважаемые коллеги,
компания **Besins Healthcare**
выражает вам свое почтение и информирует о проведении розыгрыша:
поездки на XII Всероссийский научный форум

«Мать и дитя»,

который состоится в г. Москва, 27-30 сентября 2011 г.

Для участия необходимо заполнить и выслать данную анкету:

ФИО _____

Место работы и должность _____

Адрес _____

Контактный телефон _____ Электронная почта _____

Вопросы (выберите только 1 правильный ответ)

1. Утрожестан® – это:

- Масляный раствор прогестерона
- Синтетический гестаген
- Натуральный микронизированный прогестерон

2. Утрожестан при невынашивании беременности можно применять:

- Только вагинально
- Только перорально
- Вагинально и перорально

3. Метаболиты прогестерона необходимы для естественного течения беременности и обладают следующими эффектами:

- Мягким диуретическим, анксиолитическим
- Иммуномодулирующим, токолитическим
- Способны регулировать уровень андрогенов
- Все ответы верны

4. Утрожестан® – единственный прогестерон, показанный для устранения угрозы преждевременных родов в Украине за счет его:

- Высокого профиля безопасности и выраженного токолитического эффекта
- Антиальдостеронового эффекта

5. Утрожестан®:

- Являясь прогестероном, обладает иммуномодулирующим эффектом, способствуя выработке PIBF (прогестерониндуцированного блокирующего фактора) в организме беременной, что обеспечивает физиологическое сохранение беременности
- Это прогестерониндуцированный блокирующий фактор

УСЛОВИЯ РОЗЫГРЫША:

- 1) ответить на вопросы анкеты;
- 2) выслать анкету по адресу: ПП «МБС», а/я 107, Киев-80, 04080;
- 3) в розыгрыше примут участие только те анкеты, которые отвечают следующим требованиям:
 - содержат минимум 4 правильных ответа,
 - заполнены аккуратно и разборчиво графы, содержащие контактные данные (телефон, адрес), что в дальнейшем позволит связаться с участником в случае его выигрыша
 - будут получены на наш а/я до 10 августа 2011 г.;
- 4) розыгрыш состоится в период с 15 по 20 августа 2011 г. путем случайно выбранного конверта в присутствии комиссии;
- 5) результаты розыгрыша и заметка о поездке будут опубликованы в журнале «Здоровье Женщины» №10;
- 6) победитель будет подробно информирован в день розыгрыша сразу после оглашения результата (по телефону и в письменном виде на указанный в анкете адрес)

Желаем удачи!

С уважением,
коллектив компании *Besins Healthcare*

