

Недостаточность лютеиновой фазы: лабораторные аспекты диагностики

Мнение Практического комитета Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine)

О.В. Рыкова

Медицинская лаборатория «Синэво», г. Киев

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 и сказано очень много. Одним из основных методов диагностики данной причины репродуктивных нарушений является лабораторная диагностика. Определяя уровни прогестерона, мы ожидаем его низкие уровни. Однако насколько однократная оценка уровня прогестерона во 2-й 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 установить данный диагноз? В приказе МЗ Украины от 03.11.2008 г. № 624 относительно данной клинической проблемы предложены следующие рекомендации.

Диагностика недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла:

- определение соотношения уровня прогестерона в 1-й и 2-й фазе менструального цикла (менее чем в 10 раз);
- определение реологических свойств цервикальной слизи (неадекватно высокий цервикальный индекс по шкале Marici);
- определение динамики синдрома «зрачка» (закрытие канала шейки матки после 21-го дня цикла);
- гиполитеиновый тип мазка по данным гормональной кольпоцитологии – сохраняется высокий карпопикнотический индекс при снижении эозинофильного индекса;
- определение разницы базальной температуры (разница между наименьшим значением в 1-й фазе и наибольшим во 2-й фазе должна составлять более 0,4 °С);
- двукратное гистологическое исследование пайпель-биоптатов эндометрия на 22–24-й день 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 I 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 НЛФ 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. Частично это обусловлено сложностями диагностики данного состояния, а именно отсутствием достоверного диагностического маркера. НЛФ сейчас рассматривают как состояние, связанное с бесплодием, прерыванием беременности в I 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 или без гонадотропин-рилизинг агонистов, использованием методов ВРТ.

НЛФ может встречаться в послеродовой период, при значительном снижении веса, чрезмерных физических нагрузках и в случайных циклах женщин с нормальным менструальным циклом. 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 уровня эстрогена и прогестерона в лютеиновую фазу. Однако, учитывая, что короткая лютеиновая фаза может встречаться у мо-

лодых здоровых девушек с регулярным менструальным циклом, клинические последствия короткой лютеиновой фазы остаются до конца неясными – как отмечается в документе.

Нарушения секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), ФСГ и пульсирующего характера выброса ЛГ при гипоталамической аменорее может 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.

Нарушения секреции тиреоидных гормонов и пролактина нарушают секрецию ГнРГ и могут привести к нарушениям в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси: повышенная секреция тиреотропного рилизинг-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 увеличения уровней гипоталамического допамина и опиоидных пептидов.

К другим состояниям, которые связаны с нарушением лютеинового уровня прогестерона, относятся трансплантация почки, повышенные уровни бета-эндорфина и период лактации. Поскольку 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 уровни, 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 уровней метаболитов прогестерона в моче у женщин с ожирением и с нормальной массой тела. Как и в случаях женщин с анорексией, у женщин с ожирением отмечается изменение характера секреции ЛГ (снижение амплитуды выброса гормона) и снижение секреции в лютеиновой фазе одного из основных метаболитов прогестерона – прегнандиола глюкоронида. 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 лютеиновой фазе и в исследованиях было показано, что с возрастом происходит снижение секреции прогестерона и эстрадиола в лютеиновой стадии. Однако в документе отмечается, что значимость этого фактора в снижении уровня наступления беременности и увеличении уровня потерь остается до конца неясным.

Использование циклов экстракорпоральных методов оплодотворения могут 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 (то есть супрессия может наблюдаться до 3 нед после прекращения приема). При использовании антагонистов ГнРГ также выявляется значительное снижение уровня наступления беременности. 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 лю-

теинизирующим гормоном и нарушение синтеза прогестерона с преждевременным лютеолизом.

Какие 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.

Различные методы сейчас рассматриваются для диагностики НЛФ, большинство из них – это лабораторная диагностика:

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

Определение базальной температуры предлагается специалистами Американского общества репродуктивной медицины рассматривать сегодня больше как исторический критерий, учитывая все сложности точности 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 мин может быть 8-кратное 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 определяет необходимость строгого определения дня овуляции и оценка уровня ЛГ в моче может быть рекомендована, однако результаты исследований показывают возможные ложноположительные результаты данного теста овуляции, что требует учета 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 прогрессирования беременности уровень его синтеза желтым телом. В документе указывается, что низкие уровни прогестерона на момент установления беременности не могут быть использованы как показание к назначению экзогенного прогестерона, учитывая все перечисленные выше особенности 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, характерных 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, регулярно менструирующих женщин с 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 ограничения 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 более предпочтительно?

В первую очередь необходимо исключить возможные причины недостаточности лютеиновой фазы – провести диагностику возможного наличия у женщины нарушений

Недостатність лютеїнової фази: лабораторні аспекти діагностики. Точка зору Практичного комітету Американського товариства репродуктивної медицини О.В. Рыкова

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, безпліддя, невживання вагітності.

Сведения об авторе

Рыкова Ольга Васильевна – Медицинская лаборатория «Синэво», 03142, г. Киев, пр. Акад. Палладина, 46/2. E-mail: o.rykova@synevo.com.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. Fertil Steril 103 (2015): 27–32.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. Fertil Steril 98 (2012): 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 81 (2004): 1333–43.

в центральном звене регуляции (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 некоторых заболеваниях (гиперпролактинемии, патологии 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 2-й 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. Важно помнить при направлении на данное исследование и последующей интерпретации высокую вариабельность определяемого уровня прогестерона (8-кратное колебание уровня в течение 90 мин), отсутствие мировой стандартизации в отношении минимально необходимого для обеспечения фертильности уровня, возможность колебаний уровня гормона в разных циклах и строгое определение дня для исследования – это 6–8-й день после овуляции.

Insufficient luteal phase: laboratory diagnostic aspects. Opinion of Practice committee of the American society for reproductive medicine O.V. Rykova

The article highlights the issues of laboratory diagnosis of luteal phase deficiency opportunities 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: lack of the luteal phase, progesterone, infertility, miscarriage.

4. Myers E.R., Silva S., Barnhart K., Groben P.A. et al. NICHD National Cooperative Reproductive Medicine Network. Interobserver and intraobserver variability in the histological dating of the endometrium in fertile and infertile women. Fertil Steril 82 (2004): 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 82 (2004): 1264–72.

Статья поступила в редакцию 24.03.2016

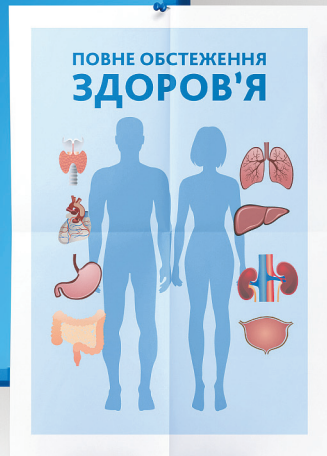
Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво



СІНЕВО
медична лабораторія

СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 20 тисяч
лікарів в Україні



20000
ЛІКАРІВ



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно зі стаціонарних телефонів по території України

044 20 500 20

www.synevo.ua

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)