

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЛУТЕИНОВОЙ ФАЗЫ: ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ

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

О.В. РЫКОВА

руководитель клинического направления лабораторной диагностики медицинской лаборатории «Синэво»

ORCID: 0000-0003-0766-2907

Контакты:

Рыкова Ольга Васильевна
Медицинская лаборатория «Синэво»
03142, Киев, пр. Палладина, 46/2
тел.: +38 (044) 20 500 20
e-mail: info@synevo.com.ua

ВВЕДЕНИЕ

О роли недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) как причины бесплодия написано и сказано очень много. Одним из основных методов диагностики этой причины репродуктивных нарушений является лабораторная диагностика. Определяя концентрацию прогестерона, мы ожидаем его низкие уровни. Однако насколько однократная оценка уровня прогестерона во второй фазе менструального цикла (МЦ) 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 г. № 624 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15.12.2003 р. № 582 “Про затвердження клінічних протоколів із акушерської та гінекологічної допомоги”, наказу МОЗ від 31.12.2004 р. № 676 “Про затвердження клінічних протоколів із акушерської та гінекологічної допомоги”» относительно этой клинической проблемы даны следующие рекомендации.

«Диагностика НЛФ МЦ:

- определение соотношения уровня прогестерона в первую и вторую фазу МЦ (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 дня МЦ);
- гиполутеиновый 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 МЦ должна составлять более 0,4 °C);
- двукратное гистологическое исследование пайпель-биоптатов эндометрия на 22–24 день

МЦ (трехдневное отставание эндометрия от фазы МЦ)».

Таким образом, в арсенале практического врача есть несколько лабораторных тестов, позволяющих поставить диагноз НЛФ:

- определение уровня прогестерона в крови;
- кольпоцитологическое исследование;
- гистологическое исследование материала биопсии эндометрия.

В 2015 году Практический комитет Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproduction Medicine, ASRM) опубликовал свое мнение относительно клинической значимости, принципов диагностики и лечения НЛФ “Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion” [1], заменив предыдущий документ, действовавший с 2012 года [2]. Какова позиция специалистов данного общества относительно принципов диагностики?

На сегодняшний день НЛФ описана как у здоровых женщин с нормальным МЦ, так и в ассоциации с другими заболеваниями. И хотя факт ключевой роли прогестерона в процессах имплантации и эмбрионального развития несомненен, специалисты ASRM отмечают отсутствие доказательств того, что НЛФ может быть одной из причин невынашивания беременности и бесплодия.

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 человека (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. Частично это обусловлено сложностями диагностики данного состояния, а именно отсутствием достоверного диагностического маркера. Сегодня НЛФ рассматривают как состояние, связанное с бесплодием, прерыванием беременности в первом триместре, короткими МЦ, предменструальными изменениями, анорексией, голоданием, физическими нагрузками, стрессом, ожирением, синдромом поликистозных яичников, эндометриозом, возрастом, неадекватным лечением врожденной дисфункции коры надпочечников, вызванной дефектом фермента 21-гидроксилазы, патологией щитовидной железы и гиперпролактинемией, стимуляцией яичников, индукцией овуляции с или без агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов (ГнРГ), использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

НЛФ может встречаться в послеродовой период, при значительном снижении веса, чрезмерных физических нагрузках и в случайных циклах женщин с нормальными МЦ. 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 ASRM, для клинической реализации НЛФ необходима персистенция данных изменений в гормональном фоне в большинстве циклов.

КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, НАРУШАЮЩИЕ 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 МЦ приводят к снижению уровней эстрогена и прогестерона в лютеиновую фазу. Однако учитывая, что короткая лютеиновая фаза может встречаться у молодых здоровых девушек с регулярными МЦ, клинические последствия короткой лютеиновой фазы остаются до конца неясными, отмечается в документе.

Нарушения секреции ГнРГ, ФСГ и пульсирующего характера выброса ЛГ при гипоталамической аменорее может привести к нарушению секреции эстрогенов и прогестерона в лютеиновую фазу МЦ. 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 изменяют секрецию ГнРГ и могут привести к нарушениям в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе: повышенная

секреция тиреотропного рилизинг-гормона при гипотиреозе может обусловить гиперпролактинемия, 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 синтеза уровня прогестерона, относятся трансплантация почки, повышенные уровни β -эндорфина и период лактации. Условия, которые изменяют нормальную секрецию гонадотропина, приводят к нарушению развития фолликулов и, в конечном счете, к нарушению функционирования желтого тела, а полученные изменения как уровня, так и продолжительности секреции половых стероидов в лютеиновую фазу могут нарушить процессы нормального развития эндометрия. При коррекции этих изменений восстанавливается нормальная секреция эстрогенов и прогестерона в лютеиновую фазу МЦ.

Ожирение, особенно морбидное, связано со снижением фертильности и увеличением количества прервавшихся беременностей. Определение секреции ЛГ и уровней метаболитов прогестерона в моче у женщин с ожирением и с нормальным весом показывает, что как у женщин с анорексией, так и у женщин с ожирением наблюдается изменение характера секреции ЛГ (снижение амплитуды выброса гормона), а также уменьшается секреция в лютеиновую фазу МЦ одного из основных метаболитов прогестерона – прегнандиола глюкуроида. Однако на сегодняшний день клиническая значимость этих гормональных изменений в снижении фертильности до конца не выяснена.

Возраст яичников (овариальный резерв) также связан с гормональными нарушениями в лютеиновую фазу. С возрастом снижается секреция прогестерона и эстрадиола в лютеиновую фазу МЦ. Вместе с тем в документе ASRM отмечается, что значимость этого фактора в уменьшении частоты наступления беременности и увеличении уровня потерь беременности остается до конца неясной.

Использование экстракорпоральных методов оплодотворения может приводить к нарушениям лютеиновой фазы МЦ. В циклах с применением агонистов или антагонистов ГнРГ наблюдается дефицит продукции гормонов в лютеиновую фазу. При использовании агонистов ГнРГ это обусловлено пролонгированной супрессией секреции ЛГ, которая может наблюдаться до 3 недель после прекращения приема. При применении антагонистов ГнРГ также выявляется значительное снижение частоты наступления беременностей. И хотя после прекращения поступления антагонистов уровень секреции ЛГ быстро восстанавливается, наблюдается негативное влияние на лютеиновую фазу. Предположительно, это происходит в том числе и из-за супрессии продукции ЛГ под воздействием высокого уровня гонадотропинов в фазу стимуляции, следствием чего является неадекватная стимуляция желтого тела ЛГ и нарушение синтеза прогестерона с преждевременным лютеолизом.

Добавляет
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ



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 день после овуляции;
- секреция прогестерона происходит в пульсирующем режиме;
- изменения эндометрия являются результатом воздействия эстрогенов в фолликулярную фазу МЦ и эстрогена и прогестерона в лютеиновую фазу МЦ;
- 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.

Для диагностики НЛФ сегодня рассматриваются различные методы, большинство из них – это лабораторная диагностика:

- определение базальной температуры;
- определение уровня ЛГ в моче и оценка продолжительности лютеиновой фазы;
- оценка концентрации прогестерона в крови;
- биопсия эндометрия с патогистологическим исследованием.

Определение базальной температуры специалисты ASRM предлагают рассматривать больше как исторический критерий, учитывая все сложности с точностью оценки и удобством для пациентки.

При определении уровня ЛГ в моче необходимо определить пик его секреции (овуляции), а также длительность лютеиновой фазы. При ее длительности в 11–13 дней подтверждается нормальный МЦ, 8 дней и менее – короткая лютеиновая фаза МЦ. Однако в документе отмечается, что 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 уровня прогестерона в крови. При этом необходимо учитывать, что секреция прогестерона происходит в импульсном режиме, отражая секрецию ЛГ, и его концентрация может в течение 90 минут измениться 8-кратно. Кроме того, уровень синтеза прогестерона может значительно колебаться в различных циклах. Поэтому поставить диагноз НЛФ на основе однократного определения содержания прогестерона в крови очень сложно.

Другим немаловажным фактором является определение дня исследования данного гормона: при отсутствии беременности пик его уровня отмечается на 6–8 день после овуляции. Именно это обуславливает необходимость строгого определения дня овуляции, для чего может быть рекомен-

дована оценка уровня ЛГ в моче. Вместе с тем этот тест может дать ложноположительные результаты, что необходимо учитывать при интерпретации результатов для оценки дня овуляции.

Если говорить об уровне прогестерона для диагностики НЛФ, то в документе ASRM говорится, что на сегодняшний день отсутствует стандарт минимально необходимого уровня прогестерона для определения фертильности женщины, поэтому определение его случайного уровня не может быть использовано для диагностики адекватности лютеиновой фазы. Кроме того, в секреции прогестерона важную роль играет адекватная секреция ХГЧ, обеспечивающего необходимый для нормального прогрессирования беременности уровень его синтеза желтым телом после оплодотворения. Специалисты ASRM указывают, что низкие уровни прогестерона на момент установления беременности не могут быть использованы в качестве показателя для назначения экзогенного прогестерона, учитывая все вышеперечисленные особенности лабораторной оценки данного гормона.

Биопсия эндометрия

Выявление нарушений созревания эндометрия сегодня традиционно рассматривается как один из стандартов диагностики НЛФ. Теоретически нарушение нормального синтеза гормонов в лютеиновой фазе МЦ должно приводить к расстройствам 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 данная диагностика 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% МЦ, и вариабельность этих изменений от цикла к циклу была высокой [3, 4]. Ограничения данного метода в диагностике НЛФ показал и целый ряд других исследований [5]. Были предложены дополнительные биохимические, морфологические и молекулярные маркеры функционирования эндометрия, однако на сегодня отсутствуют достоверные маркеры его восприимчивости, позволяющие провести дифференциальную диагностику между женщинами с нормальной фертильностью и с НЛФ.

ЕСЛИ НЕВОЗМОЖНО ПРОВЕСТИ ДИАГНОСТИКУ НЛФ, КАКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНО?

В первую очередь необходимо исключить вероятные причины НЛФ, определив возможные нарушения в центральном звене регуляции (гипоталамо-гипофизарной системе), заболевания щитовидной железы, гиперпролактинемия. Исключив эти эндокринные причины, можно рассматривать эмпирическое лечение, которое будет способствовать улучшению процессов имплантации, повышению восприимчивости эндомет-



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



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн сервіси
для лікарів і пацієнтів

рия, поддерживать развитие беременности на ранних этапах. Данные диагностические задачи могут быть решены путем назначения прогестерона, в том числе вместе с эстрогенами, введением ХГЧ в лютеиновой фазе МЦ, индукцией овуляции в цикле стимуляции с кломифеном или гонадотропинами.

ВЫВОДЫ

НЛФ может наблюдаться при целом ряде заболеваний (гиперпролактинемии, патологии щитовидной железы) и быть причиной невынашивания беременности и бесплодия. Сегодня рассматривается целый ряд методов диагностики данного состояния: определение базальной температуры, длительности лютеиновой фазы МЦ (определение пика уровня ЛГ с последующей оценкой длительности второй фазы МЦ), уровня прогестерона в крови и патогистологическое исследование материала биопсии эндометрия. Каж-

дый из методов имеет свои возможности и ограничения в диагностике НЛФ, которые необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов. В первую очередь это относится к одному из наиболее распространенных маркеров диагностики – определению концентрации прогестерона в крови. При направлении на данное исследование и последующей интерпретации важно помнить о:

- ✦ высокой вариабельности уровня прогестерона (8-кратное колебание его концентрации в течение 90 мин);
- ✦ отсутствию мировой стандартизации в отношении уровня прогестерона, минимально необходимого для обеспечения фертильности;
- ✦ возможности колебаний содержания гормона в разных МЦ;
- ✦ строгому определению дня исследования прогестерона – 6–8 день после овуляции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

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.

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. □

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЛУТЕИНОВОЙ ФАЗЫ: ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ Мнение Практического комитета Американского общества репродуктивной медицины

О.В. Рыкова, руководитель клинического направления лабораторной диагностики медицинской лаборатории «Синево»

Недостаточность лютеиновой фазы сегодня рассматривается как одна из причин невынашивания беременности и бесплодия. Традиционные методы диагностики данного состояния базируются в основном на лабораторных методах. В статье освещены возможности лабораторной диагностики недостаточности лютеиновой фазы, основанные на обновленном мнении Практического комитета Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) от 2015 года.

Для диагностики недостаточности лютеиновой фазы сегодня рассматриваются различные методы, большинство из них – это лабораторная диагностика: определение базальной температуры (специалисты Американского общества репродуктивной медицины предлагают рассматривать это уже как исторический критерий, учитывая все сложности с точностью оценки и удобством для пациентки); определение уровня лютеинизирующего гормона в моче и оценка продолжительности лютеиновой фазы; оценка уровня прогестерона в крови; биопсия эндометрия с патогистологическим исследованием. Каждый из методов имеет свои возможности и ограничения в диагностике недостаточности лютеиновой фазы, которые необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов.

Одним из самых распространенных методов, используемых для постановки диагноза недостаточности лютеиновой фазы, является определение уровня прогестерона в крови. При этом важно помнить о высокой вариабельности уровня прогестерона (8-кратное колебание его концентрации в течение 90 мин); отсутствию мировой стандартизации в отношении уровня прогестерона, минимально необходимого для обеспечения фертильности; возможности колебаний содержания гормона в разных менструальных циклах; строгому определению дня исследования прогестерона – 6–8 день после овуляции.

При определении уровня лютеинизирующего гормона в моче необходимо определить пик его секреции (овуляции), а также длительность лютеиновой фазы. При ее длительности в 11–13 дней подтверждается нормальный менструальный цикл, 8 дней и менее – короткая лютеиновая фаза менструального цикла.

Выявление нарушений созревания эндометрия с помощью биопсии сегодня традиционно рассматривается как один из стандартов диагностики недостаточности лютеиновой фазы.

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

НЕДОСТАТКІ ЛУТЕЇНОВОЇ ФАЗИ: ЛАБОРАТОРНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ Думка Практичного комітету Американського товариства репродуктивної медицини

О.В. Рыкова, керівник клінічного напрямку лабораторної діагностики медичної лабораторії «Синево»

Недостатність лютеїнової фази сьогодні розглядається як одна з причин невиношування вагітності та неплідності. Традиційні методи діагностики даного стану базуються переважно на лабораторних методах. У статті висвітлено можливості лабораторної діагностики недостатності лютеїнової фази, засновані на оновленій думці Практичного комітету Американського товариства репродуктивної медицини (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) від 2015 року.

Для діагностики недостатності лютеїнової фази сьогодні розглядаються різні методи, більшість із них – це лабораторна діагностика: визначення базальної температури (фахівці Американського товариства репродуктивної медицини пропонують розглядати це вже як історичний критерій, з огляду на всі складності з точністю оцінки і зручністю для пацієнтки); визначення рівня лютеїнізуючого гормону в сечі й оцінка тривалості лютеїнової фази; визначення рівня прогестерону в крові; біопсія ендометрія з патогістологічним дослідженням. Кожен із методів має свої можливості та обмеження в діагностиці недостатності лютеїнової фази, які необхідно врахувати під час інтерпретації отриманих результатів.

Одним із найпоширеніших методів, використовуваних для постановки діагнозу недостатності лютеїнової фази, є визначення рівня прогестерону в крові. При цьому важливо пам'ятати про високу варіабельність рівня прогестерону (8-кратне коливання його концентрації протягом 90 хв.); відсутність світової стандартизації щодо рівня прогестерону, мінімально необхідного для забезпечення фертильності; можливість коливань вмісту гормону в різних менструальних циклах; чітке визначення дня дослідження прогестерону – 6–8 день після овуляції. При діагностиці рівня лютеїнізуючого гормону в сечі необхідно визначити пик його секреції (овуляції), а також тривалість лютеїнової фази. При її тривалості в 11–13 днів підтверджується нормальний менструальний цикл, 8 днів і менше – коротка лютеїнова фаза менструального циклу.

Виявлення порушень дозрівання ендометрія за допомогою біопсії сьогодні традиційно розглядається як один зі стандартів діагностики недостатності лютеїнової фази.

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

INSUFFICIENT LUTEAL PHASE: LABORATORY DIAGNOSTIC ASPECTS Opinion of Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine

O.V. Rykova, head of the Clinical Branch of Laboratory Diagnostics, medical laboratory “Synevo”

Insufficient luteal phase is considered today as one of the causes of miscarriage and infertility. Traditional methods of diagnostics of this condition are mainly based on laboratory methods. The article describes the possibilities of laboratory diagnostics of luteal phase deficiency, based on the updated opinion of Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) by 2015.

Various methods are used for the luteal phase deficiency diagnostics, most of them are laboratory tests: evaluation of basal body temperature (experts of the American Society for Reproductive Medicine propose to treat it as already a historical criterion, taking into account all difficulties and convenience for the patient); evaluation of luteinizing hormone level in urine and assessment of the luteal phase duration; evaluation of progesterone levels in the blood; endometrial biopsy with histopathological examination. Each method has its own possibilities and limitations in the diagnostics of luteal phase deficiency that must be considered when results are interpreting.

One of the most common methods used for the luteal phase deficiency diagnostics is test for serum progesterone level. It is important to remember high progesterone variability (8-fold concentration fluctuation within 90 min); no global standardization in the progesterone level, minimum necessary to ensure fertility; possible fluctuations in the hormone content in different cycles; strict definition of the day of progesterone test – 6–8 days after ovulation.

At evaluation of the luteinizing hormone level in urine it is necessary to determine the peak secretion (ovulation) and the luteal phase length. With its duration of 11–13 days confirmed the normal menstrual cycle, 8 days or less – a short luteal phase of the menstrual cycle.

Detection of endometrial maturation disorders by biopsy today is traditionally regarded as one of the standard of luteal phase deficiency diagnostics.

Keywords: insufficient luteal phase, progesterone, infertility, miscarriage.