

Добавляет  
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ  
ДИАГНОСТИКЕ

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

## Недостаточность лютеиновой фазы: лабораторные аспекты диагностики

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

О недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) как причины бесплодия написано и сказано очень много. Лабораторная диагностика является одним из основных методов выявления данных репродуктивных нарушений. Определяя уровни прогестерона, мы ожидаем увидеть его низкие показатели. Однако полученные результаты вызывают ряд вопросов: насколько однократная оценка уровня прогестерона во второй фазе цикла соответствует реальности гормонального фона женщины; дает ли такая оценка основания для постановки диагноза; на какой день определение уровня данного гормона наиболее оптимально; какие другие тесты позволяют поставить диагноз.

В приказе МОЗ Украины от 03.11.2008 № 624 «Нормальные роды» относительно данной клинической проблемы есть следующие рекомендации по диагностике недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла:

- определение соотношения уровня прогестерона в 1 и 2 фазы менструального цикла (менее чем в 10 раз);
- определение реологических свойств цервикальной слизи (неадекватно высокий цервикальный индекс по шкале Maricci);
- определение динамики синдрома «зрачка» (закрытие цервикального канала после 21-го дня цикла);
- гиполутеиновый тип мазка по данным гормональной кольпоцитологии – сохраняется высокий кариопикнотический индекс при снижении эозинофильного индекса);

• определение разницы базальной температуры (разница между наименьшим значением в 1-ю фазу и наибольшим во 2-ю фазу 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 и гистологическое исследование биопсийного материала. В 2015 г. 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, действовавший с 2012 г. [2]. Какова же позиция специалистов данного общества относительно диагностики и лечения НЛФ?

На сегодняшний день НЛФ описана как у здоровых женщин с нормальным менструальным циклом, так и у женщин с различными его нарушениями. И хотя факт ключевой роли прогестерона в процессах имплантации и эмбрионального развития не вызывает сомнений, специалисты Американского общества репродуктивной медицины отмечают, что доказательной

базы НЛФ в качестве одной из причин невынашивания беременности и бесплодия на сегодняшний день не существует.

Физиологическое развитие и прогрессирование беременности требует достаточного продуцирования прогестерона желтым телом после овуляции и в течение I триместра, пока плацента сама не начнет нормально функционировать. 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, что частично обусловлено сложностями диагностики данного состояния, а именно отсутствием достоверного диагностического маркера. В настоящее время НЛФ рассматривают как состояние, связанное с бесплодием, прерыванием

Продолжение на стр. 64.

## Що більше підходить Вам?



Made in USA



Світовий лідер з виробництва одягу для лікарів. 40 років успіху у всьому світі. Віднедавна — в Україні.

cherokee



Made in Ukraine



Пошито з інноваційних матеріалів за модними та зручними фасонами на сучасному устаткуванні.

Doktoram

Одеса, вул. Середньофонтанська, 19г, ТЦ «Кристал», тел.: (068) 337-87-32

Київ, вул. Басейна, 4-10, ТЦ «Бессарабський квартал», тел.: (044) 209-49-86

Интернет-магазин — [www.doktoram.com](http://www.doktoram.com)  
тел.: (098) 106-03-03



Doktoram.com

сучасний медичний одяг

Місце, де можна придбати  
найкращий медичний одяг  
американського  
та українського брендів

Переваги для лікарів

- ☑ Дихаючі тканини
- ☑ Великий вибір фасонів
- ☑ Широка палітра кольорів
- ☑ Регулярне оновлення колекцій
- ☑ До 200 прань
- ☑ Якість і комфорт для лікарів
- ☑ Доставка по всій Україні
- ☑ Зручна та безпечна покупка



# Недостаточность лютеиновой фазы: лабораторные аспекты диагностики

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

Продолжение. Начало на стр. 63.

беременности в I триместре, короткими циклами, предменструальными изменениями, анорексией, голоданием, физическими нагрузками, стрессом, ожирением, синдромом поликистозных яичников, эндометриозом, возрастом, неадекватным лечением врожденной дисфункции коры надпочечников по 21-гидроксилазе, патологией щитовидной железы и гиперпролактинемией, стимуляцией яичников, индукцией овуляции с или без гонадотропин-рилизинг агонистов, использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий.

НЛФ может встречаться в послеродовой период, при значительном снижении массы тела, чрезмерных физических нагрузках и в случайных менструальных циклах у здоровых женщин. Несмотря на то что данное состояние часто ассоциируется с бесплодием, не установлен факт персистенции НЛФ, приводящей к бесплодию. Более того, как отмечается в документе, для клинической манифестации НЛФ необходима персистенция указанных нарушений в гормональном фоне в большинстве менструальных циклов.

## Клинические состояния, которые могут нарушать функциональную активность яичников в лютеиновую фазу

Длительность короткой лютеиновой фазы изначально определялась интервалом до 8 дней от пика лютеинизирующего гормона (ЛГ). Такая фаза ассоциируется с низкими уровнями фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), нарушениями выброса ФСГ и ЛГ или их соотношения. 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 — как отмечается в документе.

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

Нарушения секреции тиреоидных гормонов и пролактина приводят к снижению выработки ГнРГ и могут вызвать нежелательные изменения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси: повышенная продукция тиреотропного релизинг-гормона при гипотиреозе может привести к развитию гиперпролактинемии, стимулируя синтез и секрецию пролактина лактотрофами. В свою очередь гиперпролактинемия может ингибировать секрецию ГнРГ непосредственно путем воздействия на пролактиновые рецепторы или косвенно за счет увеличения уровней гипоталамического допамина и опиоидных пептидов.

К другим состояниям, связанным с нарушением уровня прогестерона в лютеиновую фазу, относятся трансплантация почки, повышенные уровни β-эндорфина и лактация. Условия, изменяющие нормальную секрецию гонадотропина, приводят к нарушению развития фолликулов и, в результате, к дисфункции желтого тела, а полученные изменения секреции половых стероидов в лютеиновую фазу (как уровня, так и продолжительности) могут нарушить процессы нормального развития эндометрия. Предположительно, проведение коррекции этих изменений позволит восстановить нормальную секрецию эстрогенов и прогестерона в лютеиновую фазу.

Ожирение связано со снижением фертильности и увеличением количества прервавшихся беременностей, особенно это отмечается при морбидном ожирении. При определении секреции ЛГ и уровней метаболитов прогестерона в моче 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 неизученной.

Возраст яичников (овариальный резерв) также связан с гормональными нарушениями в лютеиновую фазу: в исследованиях было показано, что с увеличением возраста происходит снижение секреции прогестерона и эстрадиола. В то же время в документе отмечается, что значимость этого фактора в снижении уровня наступления беременности и повышения частоты ее прерывания остается до конца неясной.

Использование методов экстракорпорального 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

продолжительной супрессией секреции ЛГ (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, может наблюдаться 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 ЛГ и нарушение синтеза прогестерона с преждевременным лютеолизом.

## Какие диагностические критерии используются для постановки диагноза НЛФ?

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

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

В настоящее время существует большое количество методов диагностики НЛФ, большинство из которых относится к лабораторным:

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

На сегодняшний день специалисты Американского общества репродуктивной медицины предлагают рассматривать определение базальной температуры в качестве устаревшего критерия, учитывая все сложности точности оценки и удобства для пациентки.

Путем измерения уровня ЛГ в моче устанавливается пик его секреции с последующим определением длительности лютеиновой фазы: 11-13 дней — нормальный менструальный цикл; 8 дней и менее — короткий. 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 прогестерона в крови. Однако, необходимо учитывать, что секреция прогестерона происходит в импульсном режиме, отражая секрецию ЛГ и в течение 90 мин может отмечаться 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 проведения исследования данного гормона: при отсутствии беременности его пик отмечается на 6-8-й день после овуляции. Именно это обуславливает необходимость строгого определения дня овуляции. Также может быть рекомендована оценка уровня ЛГ в моче, однако данные исследования показывают возможные ложно-положительные результаты этого теста овуляции, что следует учитывать при его интерпретации.

Если говорить о диагностике НЛФ, то в документе отмечается, что на сегодняшний день нет стандартизации уровня прогестерона, позволяющей определять фертильность женщины (не установлен минимально необходимый уровень), поэтому измерение случайного уровня прогестерона не может быть использовано для диагностики адекватности лютеиновой фазы. Кроме того, в процессе секреции прогестерона при наступлении овуляции важную роль играет адекватная продукция ХГЧ, обеспечивающая необходимый для нормального развития беременности уровень синтеза прогестерона желтым телом. В документе указывается, что низкие уровни прогестерона на момент установления беременности не могут быть использованы в качестве показателя к назначению экзогенного прогестерона, учитывая все вышеперечисленные особенности лабораторной оценки данного гормона.

## Биопсия эндометрия

Выявление нарушений созревания эндометрия на сегодняшний день традиционно рассматривается как один из золотых стандартов диагностики НЛФ. Теоретически нарушение нормального синтеза гормонов в лютеиновую фазу должно приводить к нарушению процессов имплантации и раннего развития беременности. При исследовании материала эндометрия следует ориентироваться на микроскопические признаки изменений эндометрия, характерные для лютеиновой фазы. Однако, проспективные рандомизированные клинические исследования показали, что данный метод 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% случаев с высокой вариабельностью этих изменений [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, позволяющих провести дифференциальную диагностику между женщинами с нормальной фертильностью и недостаточностью лютеиновой фазы.

## Что делать в случае невозможности проведения диагностики НЛФ, какое лечение является более предпочтительным?

В первую очередь необходимо исключить возможные причины НЛФ — провести диагностику наличия нарушений 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 лютеиновую фазу, индукцией овуляции при стимуляции с кломифеном или гонадотропинами.

## Выводы

Нарушения лютеиновой фазы могут наблюдаться при целом ряде заболеваний (гиперпролактинемии, патологии щитовидной железы) и выступать в качестве причины невынашивания беременности и бесплодия. В настоящее время является актуальным целый ряд методов диагностики данного состояния: определение базальной температуры, длительности лютеиновой фазы (определение пика уровня ЛГ с последующей оценкой длительности этой 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 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 (8-кратное колебание уровня в течение 90 мин), об отсутствии мировой стандартизации в отношении минимально необходимого для обеспечения фертильности его уровня, а также о возможности колебаний уровня данного гормона в разных циклах и строгом определении дня проведения исследования (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)».

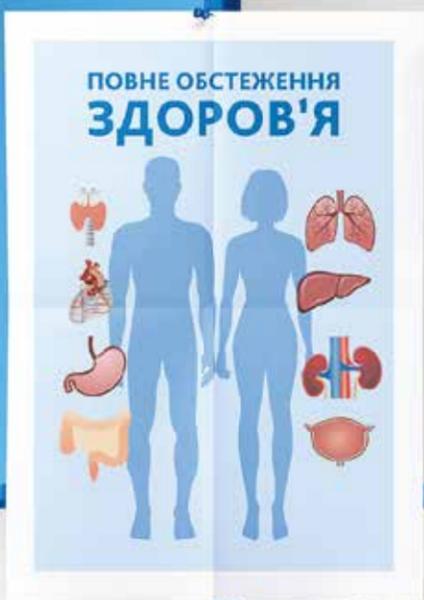
## Литература

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.



# 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

0 800 50 70 30 безкоштовно з усіх номерів

044 20 500 20

[www.synevo.ua](http://www.synevo.ua)

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