

# ОТ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ К ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ЯИЧНИКОВОЙ ДИСФУНКЦИИ\*

## ВВЕДЕНИЕ

В 1949 году Г. Джонс, доктор медицинских наук, впервые описал дефицит лютеиновой фазы (ДЛФ) [2]. В отечественной литературе данное состояние обычно определяется как недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) [1].

После введения в медицинскую литературу этого определения Джонса среди специалистов в области репродуктивной эндокринологии ДЛФ (НЛФ) был предметом многочисленных дискуссий. Отмечают, что ДЛФ был диагностирован у 3–20% пациенток, которые являются бесплодными, и у 5–60% пациенток с невынашиванием беременности [3]. Считают, что у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности в результате недостаточной выработки прогестерона происходит неадекватная секреторная трансформация эндометрия [4, 5].

В отечественной литературе описание основных патогенетических механизмов менструального цикла (МЦ) сводится к тому, что НЛФ является наиболее частой функциональной патологией яичников и выражается в гипофункции желтого тела [2]. Гипофункция желтого тела возникает вследствие недостаточности синтеза прогестерона, что определяет нарушение секреторной трансформации эндометрия [6].

Сегодня во многих источниках и статьях на территории СНГ и в Украине НЛФ рассматривают как самостоятельное состояние, а то и заболевание [6–8]. Его основными симптомами и критериями диагностики являются:

- базальная температура;
- низкий уровень прогестерона во вторую фазу цикла;
- биопсия эндометрия;
- УЗИ органов малого таза.

Согласно приказу МОЗ Украины № 624 от 03.11.2008 г. [9], критерии диагностики НЛФ таковы:

- определение разницы базальной температуры (разница между наиболее низким значением в первую фазу и наиболее высоким во вторую фазу составляет менее 0,4 °С);
- определение соотношения уровней прогестерона в первую и во вторую фазу МЦ (менее чем в 10 раз);
- определение реологических свойств цервикальной слизи (неадекватно высокий цервикальный индекс по шкале Marici);

- определение динамики симптома «зрчка» (закрытие канала шейки матки после 21-го дня цикла);

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

- двукратное гистологическое исследование пайпель-биоптатов эндометрия на 22–24 день цикла (трехдневное отставание эндометрия от фазы цикла).

Таким образом, арсенал диагностических возможностей, позволяющих выявить НЛФ, базируется на анализе результатов тестов функциональной диагностики, уровня прогестерона и гистологического исследования эндометрия.

В качестве же основных методов лечения НЛФ [1] предлагается использовать препараты, поддерживающие лютеиновую фазу (ЛФ), – хорионический гонадотропин и препараты прогестерона (инъекционные формы, микронизированный прогестерон, ретропрогестерон).

В связи с накоплением важных научных сведений такой несколько упрощенный подход к проблеме требует пересмотра и более глубокого научного осмысления с учетом имеющихся современных научных данных.

Некоторые хронологические вехи в изучении эндокринологии размножения у особей женского пола [10]:

- 1932 год – высказано предположение о регуляции секреции гипофизарных гонадотропинов по механизму обратной связи – Мур (Moore) и Прайс (Price);

- 1932 год – высказано предположение об участии ЦНС в регуляции секреции гонадотропинов по механизму обратной связи – Холвег (Hohlweg), Юнкманн (Junkmann).

## *Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось*

Гормоны, высвободившиеся из гипоталамуса, гипофиза и яичников, зависят друг от друга, формируется так называемая гипоталамо-гипофизарно-яичниковая (ГГЯ) ось (рис. 1). Секреция гормонов из этих желез изменяется через механизм обратной связи, работающей через эту ось.



### **В.А. ЗАБОЛОТНОВ**

д. мед. н., профессор,  
заведующий кафедрой  
«Сестринское дело»  
Житомирского института  
медсестринства  
(КВУЗ «Житомирский  
медицинский институт»)

### **В.И. ШАТИЛО**

д. мед. н., профессор,  
ректор Житомирского  
института медсестринства  
(КВУЗ «Житомирский  
медицинский институт»)

### **А.М. РЫБАЛКА**

д. мед. н., профессор, академик  
Крымской АН, заведующий  
кафедрой акушерства,  
гинекологии и перинатологии  
Крымского государственного  
медицинского университета  
им. С.И. Георгиевского,  
г. Симферополь

### **А.В. КУПРИЯНЕНКО**

ассистент кафедры «Сестринское  
дело» Житомирского института  
медсестринства (КВУЗ  
«Житомирский медицинский  
институт»)

Контакты:

**Заболотнов Виталий**

**Александрович**

Житомирский медицинский

институт, кафедра

«Сестринское дело»

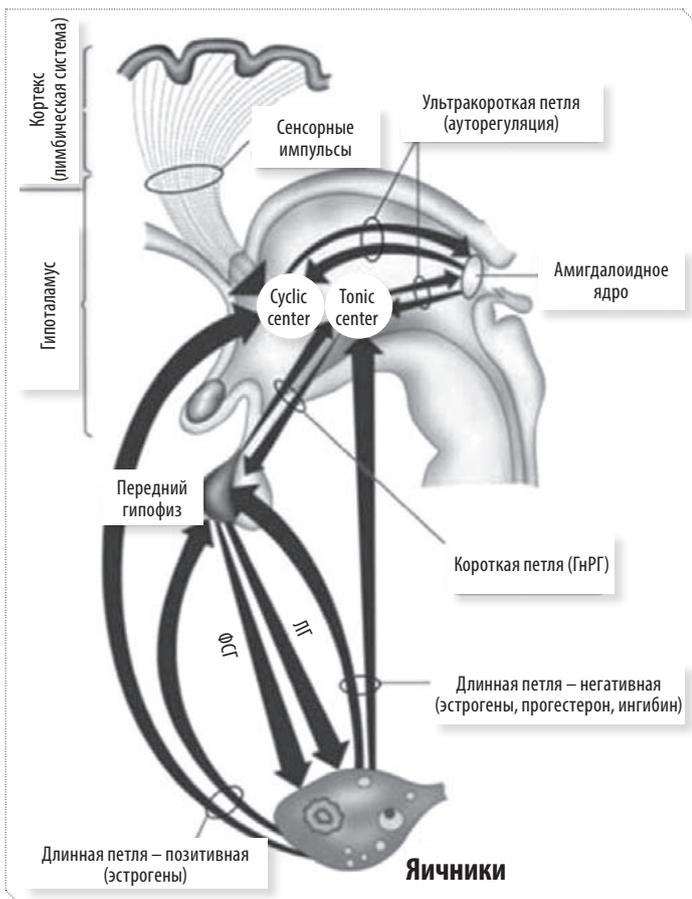
10002, Житомир, Большая

Бердичевская, 46/15

тел.: +38 (0412) 43 08 91, 46 19 81

e-mail: zhitomir.nursing@gmail.com

\* Оригинальная статья опубликована в журнале «Здоровье женщины» № 8 (124), 2017 г.



**Рисунок 1. Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось**

Цепи обратной связи различаются по местам и характеру ответа (ингибирующей или стимулирующей). Длинная петля обратной связи относится к обратным эффектам овариальных стероидов на гипоталамус и на гипофиз. Это, как правило, ингибирующее (отрицательное) влияние, но оно может быть и стимулирующим (положительным – преовуляторным). Короткая петля обратной связи относится к обратным эффектам гонадотропинов (фолликулостимулирующего гормона – ФСГ, лютеинизирующего гормона – ЛГ и т. д.) на секрецию гонадолиберина путем взаимодействия между нейротрансмиттерами и гипофизарными гонадотропинами. ФСГ и ЛГ оказывают негативное влияние обратной связи на производство гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) гипоталамусом. Ультракороткая петля обратной связи относится к ауторегуляции высвобождающихся гормонов гипоталамуса.

На ось ГГЯ оказывают влияние ожирение или, наоборот, значительное снижение массы тела, чрезмерные физические нагрузки и т. д.

Ось ГГЯ может быть также модифицирована гормонами, высвобождаемыми из щитовидной железы или надпочечников. Изменения в секреции тиреоидных гормонов и пролактина нарушают секрецию ГнРГ и приводят к нарушениям в оси ГГЯ: повышенная секреция тиреотропин-рилизинг-гормона (ТРГ) при гипотиреозе может привести к гиперпролактинемии, стимулируя синтез и секрецию пролактина лактотрофами. Гиперпролактинемия может, в свою очередь, ингибировать секрецию ГнРГ непосредственно

путем воздействия на пролактиновые рецепторы или косвенно за счет повышения уровней гипоталамического дофамина и опиоидных пептидов [11, 12].

Представленные выше данные свидетельствуют о том, что яичники и производство ими гормонов не являются автономными, а находятся под сложным регулирующим влиянием других органов (гормонов) с формированием оси ГГЯ.

Основой гормональных нарушений при НЛФ не является относительная или абсолютная недостаточность прогестерона. Данное состояние связано с абсолютной недостаточностью половых гормонов (эстрогенов, прогестерона), нарушением физиологической секреции гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ, пролактина и пр.) либо нарушением их соотношения [13].

Мы разделяем позицию практического комитета Американского общества репродуктивной медицины (The American Society of Reproductive Medicine, ASRM), опубликовавшего в 2015 году свое мнение относительно клинической значимости, принципов диагностики и лечения НЛФ [12].

**СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ  
О МЕТОДАХ ДИАГНОСТИКИ НЛФ**

Динамика базальной температуры признается, с одной стороны, устаревшим методом, но с другой – помогает определить, произошла ли овуляция и когда. Метод не очень точный, зато доступный и простой. Графики могут демонстрировать ановуляторные циклы. Если овуляции нет, о НЛФ говорить не приходится. Нормальная ЛФ продолжается от 12 до 14 дней.

При НЛФ наблюдаются укорочение ЛФ (если в норме она длится 14 дней, то при патологии сокращается до 10 дней в среднем), маленькая разница температур до и после овуляции [14].

Короткая ЛФ первично была описана как интервал 7–8 дней от пика ЛГ. Она ассоциируется с низкими уровнями ФСГ, нарушениями выброса ФСГ и ЛГ или соотношения ФСГ/ЛГ. Именно эти нарушения в фолликулярной фазе приводят к снижению уровней эстрогена и прогестерона в ЛФ.

Однако учитывая, что короткая ЛФ может диагностироваться у молодых здоровых девушек с регулярным МЦ, клинические последствия короткой ЛФ остаются до конца неясными, отмечается в документе ASRM [11, 12].

**Измерение концентрации гормонов в крови**

Другой общепринятой методикой, используемой для выявления НЛФ, является измерение уровней прогестерона в сыворотке крови. При НЛФ определяется низкий уровень прогестерона (в соответствующие дни цикла).

Важным является то, что прогестерон секретируется импульсивно и отражает импульсы ЛГ, при этом его уровни могут колебаться до восьмикратного изменения в течение 90 мин [15]. В отсутствие беременности уровни прогестерона достигают максимума спустя 6–8 дней после овуляции [16]. Чтобы определить пиковые уровни прогестерона, необходимо определить время овуляции, но это, как правило, проблематично. Для определения овуляции можно использовать тесты на ЛГ в моче, но ложноположительный скачок ЛГ выявляют более чем у 7% женщин с регулярными МЦ [17].

К сожалению, сегодня нет никакой стандартной характеристики секреции прогестерона во время ЛФ у нормальных фертильных женщин [18]. Никакая минимальная концентрация прогестерона в сыворотке крови не определяет «фертильность» лютеиновой функции. Кроме того, функция желтого тела изменяется от цикла к циклу у нормальных фертильных женщин. Поэтому определение случайных уровней прогестерона в сыворотке крови не является эффективным клиническим диагностическим инструментом для оценивания соответствия ЛФ. Как только беременность наступает, желтое тело стимулируется хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ), чтобы производить прогестерон.

Таким образом, на основании определения уровня прогестерона в сыворотке крови нельзя установить точный диагноз, так как уровни гормонов и в норме могут значительно колебаться, и мы не можем опираться на данное исследование в диагностике НЛФ.

### Биопсия эндометрия

Распространено мнение, что биопсия эндометрия (БЭ) – золотой стандарт для диагностики лютеиновой недостаточности. Тем не менее, проспективные слепые рандомизированные клинические испытания свидетельствуют о том, что БЭ является неточным инструментом для дифференциации фертильных женщин детородного возраста и женщин с НЛФ (бесплодием).

Несмотря на более чем 50-летнюю историю использования БЭ, ее стандартизация для оценки гистологических критериев не была создана, и недавние исследования ставят под сомнение ценность данного метода. На основании проведенных исследований сделан вывод, что клиническая полезность БЭ в качестве рутинного теста сомнительна [19–24].

Данные о высокой распространенности НЛФ в некоторых отчетах понятны, учитывая изменчивость гистологии эндометрия как у разных женщин, так и у одной и той же в последующих циклах. Добавьте к этому вариации в сроках биопсии, и меж- и внутри-наблюдаемые изменения в интерпретации гистологии. Очевидно, реальное значение БЭ для оценки ЛФ имеет только исторический интерес [19].

В то же время у 6–10% женщин, которые являются здоровыми, имеются перечисленные выше клинические симптомы дефицита ЛФ. И хотя факт ключевой роли прогестерона в процессах имплантации и эмбрионального развития несомненен, специалисты ASRM отмечают, что доказательной базы НЛФ как одной из причин невынашивания беременности и бесплодия на сегодня нет [11]. Это подтверждает необходимость более глубокого понимания физиологических изменений в МЦ и в вариациях, которые могут быть патологическими [3].

Подводя итог сказанному выше, напрашивается однозначный вывод. На сегодня в клинической практике **не существует повторяющихся, патофизиологических соотношений и стандартов для диагностики НЛФ**, чтобы различать фертильных женщин и бесплодных. Роль определения базальной температуры, уровня ЛГ, лютеинового уровня прогестерона, БЭ и другие диагностические критерии не установлены и не могут быть рекомендованы для диагностики НЛФ [12].

Учитывая отсутствие клинических критериев для установления диагноза НЛФ, от этого определения в настоящее время целесообразно отказаться.

При бесплодии (невынашивании) часто не выявляют явных причин бесплодия, но определяют критерии, свидетельствующие об эндокринных нарушениях. В таких ситуациях **диагностируют ГГЯ дисфункцию**. Это согласуется с МКБ-10 и отражает суть патофизиологических нарушений в генезе бесплодия (невынашивания).

При наличии бесплодия (невынашивания) и симптомокомплекса, свидетельствующего об эндокринологических нарушениях, диагноз формулируется следующим образом:

- I. Бесплодие (невынашивание беременности).
- II. ГГЯ дисфункция.

### ЛЕЧЕНИЕ

Поскольку синдром ГГЯ дисфункции – это не отдельное заболевание, а только проявление серьезных эндокринных нарушений в организме, то и лечить его нелегко. Зачастую этиологию эндокринных форм бесплодия (невынашивания беременности) однозначно установить не представляется возможным. Поэтому выбор лечебных средств для коррекции ГГЯ дисфункции проводят эмпирически. К лечению ГГЯ дисфункции целесообразно подходить комплексно, воздействуя на организм в целом, пытаясь помочь восстановить физиологическое функционирование эндокринной системы [13].

Лечение ГГЯ дисфункции при бесплодии (невынашивании) имеет свои особенности и подходы.

**Первый подход:** коррекция любого основного заболевания при установленной этиологии – гиперпролактинемии, дисфункции гипоталамуса, щитовидной железы и т. д.

**Второй подход:** эмпирическое лечение ГГЯ дисфункции (на основе ограниченных достоверных данных):

- содействие внутриматочному созреванию эндометрия;
- повышение имплантационных качеств эндометрия;
- поддержка и развитие ранней беременности.

Индукция овуляции:

- улучшение предовуляционной фолликулярной динамики;
- улучшение функции желтого тела;
- использование агентов, которые вызывают овуляцию, улучшают функцию желтого тела и исходы зачатия [12].

Важным аспектом является то, что недостаточно просто назначить препараты прогестерона – это малоэффективно. Не доказана эффективность (полезность) назначения прогестерона в течение двух недель после овуляции в цикле без вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [12]. Никакого лечения ГГЯ дисфункции (НЛФ) не было показано, чтобы улучшить исходы беременности в естественных, не стимулированных циклах [12].

Лютеиновая поддержка после процедур ВРТ с прогестероном или ХГЧ улучшает исходы беременности. В то же время ХГЧ повышает риск развития гиперстимуляции яичников.

Низкий уровень прогестерона, определенный во время или после установления диагноза ранней беременности, не должен использоваться, чтобы начать терапию с применением прогестерона.

Трейси Джонсон [25] считает лучшей стратегией при лечении эндокринного бесплодия следующее:

1. Уменьшение уровня стресса, который является очень важным фактором, способствующим низкому уровню прогестерона. Организм «крадет» прогестерон, чтобы синтезировать больше кортизола во время сильного стресса.

2. Моно- или комплексное использование компонентов для поддержания уровня прогестерона:

- экстракта Витекса священного (Мастодион®, Циклодинон®);
- мелатонина (обычно назначают по 1–2 таблетке непосредственно перед сном);
- витамина В6 (50 мг (1 таблетка) 1–2 раза в сутки, курс лечения 1–2 мес).

3. Если нет существенных изменений после 2-х циклов, может быть полезным применение акупунктуры.

Для тех, кто выбирает более естественный способ повышения уровня прогестерона, решением может быть применение экстрактов *Vitex agnus-castus* – VAC (иначе известного как Chasteberry или Chaste tree). Небольшое дерево, произрастающее в Средиземноморье, используется на протяжении веков для лечения многих видов женских проблем, включая бесплодие. В век доказательной медицины предпочтение следует отдавать стандартизированным по содержанию циклических дитерпенов экстрактам VAC. Таким экстрактом является BNO 1095 – действующее вещество препаратов Мастодион® и Циклодинон®. Исследования установили, что он влияет на удлинение ЛФ. Данный экстракт является наиболее изученным как в преclinical экспериментах, так и в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. Его применение приводит к ликвидации гиперпролактинемии и повышению продукции ЛГ (способствуя возникновению овуляции), что, в свою очередь, повышает уровни прогестерона во время лютеиновой фазы цикла [26–29].

В связи с проведенными научными исследованиями в фитотерапии отдают предпочтение экстракту VAC (Мастодион®, Циклодинон®), результатом действия которого является восстановление уровня гормонов, регулирующих овуляцию и продукцию эстрогенов (рис. 2).

Терапия специальным экстрактом VAC – BNO 1095 (Мастодион®, Циклодинон®) нормализует метаболизм эстрогенов, приводя к увеличению уровня 2-гидроксиэстрогена и снижению уровня токсичного метаболита эстрогенов 16 $\alpha$ -гидроксиэстрогена. Под действием препарата Мастодион® происходит нормализация соотношений фракций 2ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1 – с 1,24 до 2,35, тогда как терапия плацебо сопровождается тенденцией к ухудшению данных параметров – с 1,23 до 1,12 [30]. Кроме того, эффективность данного экстракта была доказана в ходе рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Они подтвердили его высокую эффективность при нарушениях, ассоциированных с предменструальным синдромом и НЛФ.

### ВЫВОДЫ

Учитывая, что диагностические критерии для диагностики НЛФ отсутствуют, а само понятие «НЛФ» при бесплодии (невынашивании) не отражает суть патофизиологических изменений, так как яичники не функционируют изолированно, а работают под взаимным влиянием с гипоталамусом и гипофизом, формируя ГГЯ ось, от понятия «НЛФ» в настоящее время необходимо отказаться.

При бесплодии (невынашивании), когда не ясны этиологические факторы, но определяются симптомы, свидетельствующие об эндокринных нарушениях, целесообразно диагностировать ГГЯ дисфункцию.

Лечение ГГЯ дисфункции при бесплодии (невынашивании) должно быть направлено на коррекцию любого

основного заболевания, вызвавшего дисфункцию, а именно: гиперпролактинемии, патологию гипоталамуса, щитовидной железы, синдром поликистозных яичников, стимуляцию овуляции.

При бесплодии (невынашивании), имея ограниченные достоверные данные о причине патологии, следует проводить комплексное эмпирическое лечение ГГЯ дисфункции: уменьшить уровень стресса, использовать растительные лекарственные средства – *Vitex agnus-castus* (Мастодион®, Циклодинон®), мелатонин, витамин В6, применяя акупунктуру, стимуляцию овуляции.

**ОТ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЛУТЕИНОЙ ФАЗЫ К ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ЯИЧНИКОВОЙ ДИСФУНКЦИИ**  
**В.А. Заболотнов**, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой «Сестринское дело» Житомирского института медсестринства (КВУЗ «Житомирский медицинский институт»)

**В.М. Шатило**, д. мед. н., профессор, ректор Житомирского института медсестринства (КВУЗ «Житомирский медицинский институт»)

**А.М. Рыбалка**, д. мед. н., профессор, академик Крымской АН, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Крымского ГМУ им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**А.В. Куприяненко**, ассистент кафедры «Сестринское дело» Житомирского института медсестринства (КВУЗ «Житомирский медицинский институт»)

В статье представлен систематический обзор основных патогенетических механизмов возникновения и развития недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) и ее связи с гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункцией. Приведены характеристики клинических вариантов протекания данной патологии и ее последствия для репродуктивного здоровья женщины. Приведен перечень современных методов диагностики НЛФ и краткие характеристики диагностических исследований, необходимых для правильной постановки диагноза согласно современным стандартам и протоколам. Представлен обзор современных методов лечения НЛФ, направленных на коррекцию дефицита прогестерона, ликвидацию гиперпролактинемии и нивелирование воздействия хронического стресса на организм.

**Ключевые слова:** недостаточность лютеиновой фазы, НЛФ, прогестерон, Витекс священный, Мастодион.

**ВІД НЕДОСТАТКОСТІ ЛУТЕЇНОЇ ФАЗИ ДО ГИПОТАЛАМО-ГИПОФІЗАРНО-ЯИЧНИКОВОЇ ДИСФУНКЦІЇ**

**В.О. Заболотнов**, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой «Сестринська справа» Житомирського інституту медсестринства (КВНЗ «Житомирський медичинський інститут»)

**В.М. Шатило**, д. мед. н., професор, ректор Житомирського інституту медсестринства (КВНЗ «Житомирський медичинський інститут»)

**А.М. Рибалка**, д. мед. н., професор, академік Кримської АН, зав. кафедрою акушерства, гінекології та перинатології Кримського ДМУ ім. С.І. Георгіївського, м. Сімферополь

**А.В. Купріяненко**, асистент кафедри «Сестринська справа» Житомирського інституту медсестринства (КВНЗ «Житомирський медичинський інститут»)

У статті представлений систематичний огляд основних патогенетичних механізмів виникнення і розвитку недостатності лютеїнової фази (НЛФ) та її зв'язку з гіпоталамо-гіпофізарно-яичниковою дисфункцією. Наведено характеристики клінічних варіантів перебігу даної патології та її наслідків для репродуктивного здоров'я жінки. Наведено перелік сучасних методів діагностики НЛФ і характеристики діагностичних досліджень, необхідних для правильного встановлення діагнозу відповідно до сучасних стандартів і протоколів. Представлений огляд сучасних методів лікування НЛФ, спрямованих на корекцію дефіциту прогестерону, ліквідацію гіперпролактинемії і нівелювання впливу хронічного стресу на організм.

**Ключові слова:** недостатність лютеїнової фази, НЛФ, прогестерон, Вітекс священний, Мастодіон.

**FROM LACK OF LUTEAL PHASE TO HYPOTHALAMIC-PITUITARY-OVARIAN DYSFUNCTION**

**V.O. Zabolotnov**, MD, professor, head of the "Nursing Care" Department of Zhytomyr Nursing Institute (Zhytomyr Medical Institute)

**V.Y. Shatilo**, MD, professor, rector of Zhytomyr Nursing Institute (Zhytomyr Medical Institute)

**A.M. Rybalka**, MD, professor, academician of Crimean AS, head of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Crimean State Medical University named after S.I. Georgiivskiy, Simferopol

**A.V. Kupriyanyenko**, assistant of the "Nursing Care" Department of Zhytomyr Nursing Institute (Zhytomyr Medical Institute)

The article presents a systematic review of the main pathogenetic mechanisms of the onset and development of insufficiency of the luteal phase (LF) and its association with hypothalamic-pituitary-ovarian dysfunction. The characteristics of clinical variants of the course of this pathology and its consequences for the reproductive health of women are given. The list of modern methods of LF diagnosis and brief characteristics of diagnostic studies necessary for correct diagnosis according to current standards and protocols are presented. The review of modern methods of treatment of LF aimed at correcting the deficit of progesterone, the elimination of hyperprolactinemia and leveling the effects of chronic stress on the body is presented.

**Keywords:** insufficiency of the luteal phase, LF, progesterone, Vitex sacred, Mastodynon. [2]



Рисунок 2. Влияние *Vitex agnus-castus* на ГГЯ ось