

Л.А. МАРЧЕНКО,  
д.м.н., профессор,

Л.М. ИЛЬИНА,  
к.м.н.

Научный центр акушерства,  
гинекологии  
и перинатологии  
им. В.И. Кулакова

# Недостаточность лютеиновой фазы: критерии диагностики и методы коррекции

*Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) обычно характеризуется как отложенное по времени секреторное превращение эндометрия вследствие недостаточной продукции прогестерона желтым телом (ЖТ). НЛФ является частой причиной бесплодия или потерь беременности на ранних сроках вследствие нарушения имплантации плодного яйца или преждевременного лютеально-плацентарного «перехода».*

## Ж

елтое тело – 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 (ГГЯС), иммунной системы и некоторых факторов роста. Любое нарушение высоко координированного и тонко сбалансированного механизма деятельности ГГЯС 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. Био-

логическая целесообразность ЖТ заключается в секреции стероидов и пептидов, необходимых для пролонгирования беременности (1).

Качественные характеристики ЖТ включают число и функциональную активность лютеиновых клеток, что всецело зависит от нормального развития преовуляторного 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 паралутеиновые клетки, расположенные по периферии и в основном секретирующие андрогены. Различают 2 типа желтых клеток: большие и маленькие. Большие клетки продуцируют пептиды, они активнее малых участвуют в процессе стероидогенеза, 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, пещициты и др. (2).

С гистологической точки зрения в формировании и развитии ЖТ различают IV стадии: I – пролиферация и васкуляризация (ангиогенез); II – собственно лютеинизация (железистое превращение); III – расцвет; IV –

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 (3). Процесс ангиогенеза способствует превращению аваскулярной гранулезы в обширно васкуляризованную лютеиновую ткань, что является крайне важным, 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 (4). Результаты многих доказательных исследований свидетельствуют о том, что продолжительность жизнедеятельности 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 гранулезы 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 вращение сосудов в первичную полость овулирующего фолликула может привести к кро-

вотечению в брюшную полость, 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, эстрогенов и в меньшей степени андрогенов. С началом продукции этого гормона можно говорить о стадии расцвета ЖТ, продолжительность которого ограничивается 10-12 днями в случае, если не произошло оплодотворение. С этого момента ЖТ представляет собой временно существующую железу внутренней секреции диаметром 1,2-2см, 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.

Прогестерон 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 вышедшие из примордиального пула новые фолликулы не достигают нужной степени зрелости. Снижение уровня простагландинов под влиянием прогестерона обеспечивает безболезненное отторжение эндометрия во время менструации и объясняет симптомы дисменореи у пациенток с НЛФ. Прогестерон является предшественником стероидных гормонов плода во время беременности (5).

Если не произошло оплодотворение яйцеклетки, т.е. беремен-

ность не наступила, ЖТ переходит в стадию обратного развития, что сопровождается менструацией. Лютеиновые клетки подвергаются дистрофическим изменениям, уменьшаются в размерах, наблюдаются пикноз ядер. Соединительная ткань, вставая 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 созревает пул антральных фолликулов, из которых в дальнейшем будет выбран доминантный фолликул. Простагландин F<sub>2a</sub>, 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, секретлируемые ЖТ, оказывают разнообразные эффекты: окситоцин способствует

его регрессу, а релаксин, в основном продуцируемый ЖТ беременности, обладает токолитическим воздействием на миометрий. В ЖТ продуцируется больше ингибина А, чем в антральном и доминантном фолликулах. В течение менструального цикла наблюдается синхронное изменение уровня циркулирующих ингибина А и прогестерона. Ингибин блокирует секрецию ФСГ и стимулирует продукцию андрогенов клетками ЖТ.

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 главной причиной НЛФ является нарушение деятельности ГГЯС. 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 важней-



шую 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 (б).

В клинических и экспериментальных исследованиях было показано, что для нормального развития фолликула и последующей нормальной функции ЖТ необходимо, чтобы частота пульсаторных выбросов Гн-РГ 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 внешние 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 Гн-РГ вследствие увеличения содержания дофамина и опиоидных пептидов – ингибиторных модуляторов Гн-РГ 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 ГГЯС 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**

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 до 10 дня с момента овуляции). Именно в этом промежутке отмечается выраженная экспрессия важнейших молекул (интегринов), способствующих прикреплению (адгезии) плодного яйца. У пациенток с бесплодием выявляются отличия временных характеристик экспрессии эпителиальных интегринов 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:

**Механизм воздействия на орган-мишень Утрожестана не отличается от такового у других прогестагенов и заключается в связывании с рецептором на поверхности клеток органов-мишеней, проникновении в ядро активации ДНК и стимуляции синтеза мРНК. Фармакологические эффекты Утрожестана многообразны, что следует помнить при его назначении и, кроме того, следует уметь использовать в конкретных случаях преимущества перорального и вагинального пути введения.**

- связываясь с фосфолипазой А4, подавляет выработку арахидоновой кислоты, что ведет к нарушению синтеза простагландинов;

- направляет иммунную реакцию организма матери в сторону образования менее активных ЕК, сдвигающая 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 (7).

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, чет-

кая 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 широ-

ко 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 (8).

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 3 дней в середине лютеиновой фазы, хотя, по мнению других авторов, достаточно однократного определения, при этом к пороговым значениям относят уровень прогестерона от 9,5 до 86 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 (9).

#### 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, чХГ и заместительную терапию прогестероном.

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, что позволяет сохранить баланс между активацией и ингибированием инвазии трофобласта в эндометрий.

Утрожестан® – микронизированный прогестерон для перорального и вагинального применения (мягкие капсулы, содержащие 100 мг прогестерона в арахисовом масле). Препарат по химической структуре идентичен прогестерону, продуцируемому яичниками, и производится в лаборатории «Безен Хелскеа» (Besins Healthcare). В Германии, России и Словении натуральный микронизированный прогестерон известен под названием Утрожестан®, в то время как в США его название – Прометриум, в Дании и Голландии – Прожестан.

Микронизированная форма обеспечивает оптимальную всасываемость, биодоступность и высокую эффективность прогестерона. Микронизация осуществляется благодаря: маленькому размеру частиц прогестерона, эмульгации арахисового масла, таким образом, каждая

**Утрожестан® стимулирует развитие концевых элементов молочных желез, активизирует рост секреторных отделов ацинусов и тем самым индуцирует лактацию. Получены доказательные данные об отсутствии неблагоприятного воздействия на риск рака молочных желез при применении препарата в составе различных режимов заместительной гормональной терапии у женщин в климактерии.**

УТРОЖЕСТАН®

Повторяя  
совершенство  
природы



**«Утрожестан®»  
натуральный микронизированный  
прогестерон, формула которого на 100%  
идентична эндогенному**

«Утрожестан®» — эффективный препарат, рекомендованный к назначению при угрозе невынашивания беременности и нарушениях менструального цикла.

Имеет два пути введения:  
пероральный и вагинальный.

**Полностью безопасен для женщины  
и ее будущего малыша.**



частица прогестерона размером < 10 Мк находится во взвешенном состоянии. Механизм действия Утрожестана на орган-мишень не отличается от такового у других прогестагенов и заключается в связывании с рецептором на поверхности клеток органов-мишеней, проникновении в ядро активации ДНК и стимуляции синтеза мРНК. Фармакологические эффекты Утрожестана многообразны, что следует помнить при его назначении и, кроме того, следует уметь использовать в конкретных случаях преимущества перорального и вагинального пути введения. Давно известно, что микронизированный прогестерон способствует секреторной трансформации эндометрия, при этом его метаболит 5 $\alpha$ -прегнандиол уменьшает митотическую активность клеток эндометрия за счет выраженного антипролиферативного эффекта. Этот метаболит обеспечивает также кокалитическое воздействие за счет блокады окситоциновых рецепторов, уменьшая возбудимость и сократительную активность мускулатуры матки и труб. Основываясь на современной точке зрения при рассмотрении механизма блокады эстрогеновых рецепторов с помощью микронизированного прогестерона, следует выделять его многогранные компоненты: ингибирование митотической активности эпителиоцитов, снижение уровня цитокинов, числа рецепторов к E2, факторов роста, матриксных металлопротеиназ, протеолитических ферментов, повышение активности 17 $\beta$  гидроксистероид-дегидрогеназы, сульфотрансферазы, в результате чего нарабатывается в основном биологически неактивный эстрон.


Утрожестан® стимулирует развитие концевых элементов молочных желез, активирует рост секреторных отделов ацинусов и тем самым индуцирует лактацию. Получены доказательные данные об отсутствии неблагоприятного воздействия на риск рака молочных желез при применении препарата в составе различных режимов заместительной гормональной терапии у женщин в климактерии (10).

Особый интерес приобретает свойство микронизированного прогестерона блокировать альдостероновые рецепторы и тем самым регулировать водно-электролитный баланс в организме женщины. Прием 200 мг Утрожестана аналогичен назначению 25-50 мг спиронолактона. Воздействуя на ГАМК-эргические структуры головного мозга, метаболит 5 $\alpha$ -прегнандиол положительно влияет на эмоциональную и психическую сферы деятельности, оказывает нейропротективный, анксиолитический и успокаивающий эффекты.

В связи с представленными выше данными, работающим женщинам для регуляции функции яичников на фоне НЛФ целесообразно назначать Утрожестан® перорально, а для беременных женщин использовать вагинальный путь введения препарата.

Значительное число метаболитов Утрожестана, среди которых 95% составляют глюкуронконъюгированные метаболиты, выводятся с мочой и определяют разнообразие его фармакокинетики при различном пути введения препарата. При пероральном приеме концентрация микронизированного прогестерона в плаз-

ме крови увеличивается через 1 час после приема с 0,13 нг/мл до 4,25 нг/мл, достигая максимальной концентрации, равной 11,75 нг/мл через 2 часа, а затем снижается через 6 часов до 2 нг/мл. Таким образом, имеет место быстрое и резкое нарастание концентрации Утрожестана в плазме крови. При вагинальном применении препарата максимальная концентрация достигается через 2-6 часов после его введения. При введении 200 мг/сут. его среднесуточная концентрация сохраняется на уровне 9,7 нг/мл в течение 24 часов. При введении препарата в дозе, превышающей 200 мг/сут., его уровень в плазме крови соответствует содержанию прогестерона в I триместре беременности.

Назначая Утрожестан® во время беременности, следует помнить о его благоприятных свойствах в плане сохранения и пролонгирования беременности за счет уникального механизма, свойственного натуральному прогестерону – формированию иммунологической толерантности организма к отцовским антигенам плода. Повышение на его фоне специфического прогестерониндуцированного блокирующего фактора способствует снижению уровня натуральных киллеров, HLA-G, интерлейкина-1 (ИЛ-1), туморонекротического фактора- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и повышению содержания ИЛ-4 и ИЛ-10. Все вышеприведенные факторы способствуют повышению рецептивности эндометрия к nidации оплодотворенной яйцеклетки яйца и последующему развитию плодного яйца, блокаде окситоциновых рецепторов, повышению порога возбудимости точной мускулатуры. 

## Литература

- Usadi R.S., Fritz M.A. Luteal dysfunction. In: The Ovary (second edition). Ed. Leung CK and Adashi EY // Elsevier Academic Press. 2005; 523-540.
- Марченко Л.А. Желтое тело. Механизмы формирования и регресса // Гинекология. 2000; № 5, том 2: с. 136-139.
- Hazzard T.M., Stouffer R.L. Angiogenesis in ovarian follicular and luteal development. In Clinical Obstetrics and gynecology: Angiogenesis in the female reproductive tract // Ed. S. Arulkumaran. London: Bailliere Tindall. 2000, 883-900.
- Carr B.R., MacDonald, Simpson E. The role of lipoproteins in the regulation of progesterone secretion by the human corpus luteum // Fertil Steril 1982; 38: 303.
- Beriman H.R., Endo R.F. et al. Corpus luteum function and regression. Reproductive medicine // Review. 1993; (2): 3.
- Soules M.R., Clifton D.K., Bremner W.J., Steiner R.A. Corpus luteum insufficiency induced by a rapid gonadotropin-releasing hormone-induced gonadotropin secretion pattern in the follicular phase // J. Clin. Endocrinol. Metab. 65(3): 457-464.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. и др. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии // М.: Триада-Х. 2007; с. 405-406.
- Lenton, E.A., Landgren B.M., Sexton L. Normal variation in the length of the luteal phase of the menstrual cycle: Identification of the short luteal phase // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1984; 91 97: 685-689.
- Gautray J.P., de Brux J., Tajchner G., Robert P., Mouren M. Clinical investigation of the menstrual cycle. III. Clinical, endometrial, and endocrine aspects of luteal defect // Fertil. Steril. 1984; 35 (3): 296-303.
- Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study // Breast Cancer res Treat. 2008; 107 (1): 103-111.