

В.М. СИДЕЛЬНИКОВА

д.м.н. профессор,  
Научный центр  
акушерства, гинекологии  
и перинатологии  
им. В.И. Кулакова  
Росмедтехнологий

# Неполноценная лютеиновая фаза в клинике невынашивания беременности

*Одной из причин невынашивания беременности является неполноценная лютеиновая фаза – неадекватная секреторная трансформация эндометрия, обычно связываемая со снижением функции желтого тела. В клинической практике этот диагноз ставится на основании тестов функциональной диагностики, изменения параметров преовуляторного фолликула, определения сниженного уровня прогестерона в середине II фазы цикла и данных биопсии эндометрия на 25-26 день цикла, свидетельствующих об отсутствии должной секреторной трансформации эндометрия в соответствии с днем цикла.*

**О**днако, принимая во внимание механизм действия гормонов на ткани мишени, не всегда можно связать неполноценную лютеиновую фазу с низким уровнем гормонов. Может быть нарушена экспрессия генов рецепторного аппарата эндометрия, а могут быть поражены рецепторы эндометрия. При этом, при нормальном уровне гормонов

в крови по тестам функциональной диагностики будет определять НЛФ. Кроме того, серия исследований по определению уровня прогестерона в крови у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе показала – диагностика НЛФ по уровню прогестерона несостоятельна, т.к. продукция прогестерона имеет пульсовый характер и колебания его уровня за 24 часа составляют от 2,3 до 40 нг/мл (4).

Термин «недостаточность лютеиновой фазы» используют при морфологической оценке эндометрия в постовуляторный период, чаще всего – на 25-26 день цикла. Найденные данные о несоответствии морфологических изменений дню цикла, позволяют поставить морфологический диагноз. Однако биопсия эндометрия, «прочитанная» пятью разными цитологами, показывает пять разных интерпретаций изменений в эндометрии, что ведет к различному толкованию результатов клиницистом и назначению, в связи с этим, разной терапии. Повторная оценка «слепым методом

тем же врачом своих предшествующих данных» дала только 25% тех же интерпретаций (8).

Полагают, что точно установить наличие НЛФ можно при исследовании эндометрия на 6-8-й день после овуляции – в так называемый период «окна имплантации». К этому времени в эндометрии происходят очень большие изменения по сравнению с другими днями цикла. Отсрочка появления «окна имплантации» может означать НЛФ.

По тестам функциональной диагностики у 85% женщин с привычной потерей беременности в анамнезе определяется НЛФ и у 70% из них верифицирован морфологическим исследованием хронический эндометрит. При этом в эндометрии определяется выраженный клеточный (достоверное увеличение моноцитов/макрофагов CD14+, больших гранулярных лимфоцитов CD56+, повышение общего числа Т-лимфоцитов) и медиаторный дисбаланс (повышение уровней провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ , экспрессия маркеров пролиферации клеток Ki-67, усиление явления апоптоза). При хроническом эндометрите значительно меняется экспрессия стероидных рецепторов. Соотношение стероидных рецепторов ЭР//ПР в эпителии эндометрия составляет 0,97 при 1,42 в контроле, в клетках стромы – 0,41 по сравнению с контролем – 0,58 (Шуршалина А.В., 2007). Эти данные

**Дюфастон® не обладает андрогенным и анаболическим эффектом, не оказывает отрицательного действия на углеводный обмен, не вызывает изменений в системе гемостаза, не блокирует овуляцию, не вызывает феминизации плода мужского пола. В связи с выраженным иммуномодулирующим действием, Дюфастон® является препаратом выбора у пациенток с привычным невынашиванием беременности.**

свидетельствуют о дисфункциональных нарушениях рецепции тканей при хроническом эндометрите. При развитии хронического эндометрита нарушается архитектура и ангиоархитектура эндометрия, развитие инфильтративных и склеротических процессов.

Интересные данные были получены при исследовании толщины эндометрия и показателей кровотока в сосудах матки у женщин с привычным невынашиванием I триместра (1). Было выявлено, что у половины женщин с НЛФ толщина эндометрия в дни «окна имплантации» находится в пределах нормы, но значительно нарушен кровоток, наблюдаются гемодинамические нарушения в виде повышения индекса резистентности в сосудистом русле матки, в уменьшении числа функционирующих сосудов миометрия и дефицитом кровоснабжения в субэндометриальной зоне.

Нередко изменения гемодинамики сопровождаются снижением толщины эндометрия в период «окна имплантации» и несоответствием его эхо-структуры секреторной фазе менструального цикла. Гипоплазия эндометрия при нормальных показателях кровотока в сосудах матки встречается намного реже в клинике невынашивания беременности, и чаще всего – при гормональных нарушениях: гипостроении на этапе выбора доминантного фолликула и неполноценного желтого тела, в том числе, если происходит овуляция.

Следует отметить, что в подготовке эндометрия к беременности огромную роль играет прогестерон. Под влиянием прогестерона иммунокомпетентные клетки (CD8+) продуцируют особый протеин – прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF), который ингибирует освобождение арахидоновой кислоты, тем самым снижая синтез простагландинов и возможный

абортный эффект (6), обеспечивая состояние покоя матки. PIBF значительно увеличивает продукцию регуляторных цитокинов посредством активации Th-2 и снижает уровень провоспалительных цитокинов. Прогестерон усиливает продукцию протеинов (TJ6), которые вызывают апоптоз естественных киллерных клеток.

При НЛФ нехватка прогестерона гормонального генеза за счет снижения рецептивности эндометрия ведет к увеличению агрессивного клона клеток, продуцирующих провоспалительные цитокины, которые оказывают прямое эмбриотоксическое действие, ограничивают инвазию трофобласта и активируют местно протромбиназу. В клинике эти процессы ведут к образованию ретрохориальных гематом, гипоплазии хориона и к потере беременности.

В настоящее время во многих исследованиях подчеркивается, что подход к терапии при НЛФ различного генеза эмпиричен. Принимая во внимание патогенез формирования НЛФ у женщин с привычной потерей беременности, наличие у большинства из них хронического эндометрита, особенностей гемодинамики, необходимо начинать подготовку к беременности с лечения хронического эндометрита, восстановления гемодинамики и рецептивности эндометрия.

На I этапе подготовки могут быть использованы: антибактериальная терапия, либо с учетом чувствительности микроорганизмов, либо – широкого спектра, противовирусная терапия и системная энзимотерапия, проводимые с 1-го дня цикла.

При хроническом эндометрите не всегда есть возможность определения этиологии. Поэтому необходимо использовать антибиотики широкого спектра, способные элиминировать большой спектр микроорганизмов, включая хламидии,

гонококки, условно-патогенные, грамотрицательные и грамположительные, анаэробы, трихомонады, уреоплазму, стрептококки группы В и др. Основу базовой терапии могут составлять комбинации макролидов и нитроимидазолов, защищенные пенициллины с макролидами, цефалоспорины III поколения, комбинации фторхинолонов и нитроимидазолов.

Дюфастон® получен из растительного сырья, как и натуральный прогестерон. Дополнительная обработка натурального прогестерона повысила биодоступность в 10 раз и доза прогестерона 100 мг эквивалентна дозе дидрогестерона 10 мг. Связывающая способность прогестерона к стероидным рецепторам составляет 50, а у Дюфастона она в 1,5 раза выше и составляет 75.

При наличии герпесвирусной инфекции с частыми рецидивами проводится лечение Ацикловиром, Фамвиром или Валацикловиром в длительном режиме. Одновременно на основании данных иммунного и интерферонового статуса проводится иммуномодулирующая терапия индукторами интерферона. Наиболее часто используются Галавит и Имунофан.

Для восстановления гемодинамики необходимо использовать вазоактивные препараты. Наиболее часто мы используем Курантил по 25 мг 3 раза в день со дня окончания менструации до 25-26-го дня цикла, можно использовать Тромбоасс 100 мг с 5-го до 21-го дня цикла. На II этапе проводится комплексная терапия по восстановлению гемодинамики и рецептивности эндометрия. Наряду с комплексами метаболической терапии вазоактивными препаратами особое место на этом этапе уделяется гормональной терапии. ➡

Одним из наиболее значимых гормональных препаратов для восстановления эндометрия является дидрогестерон (Дюфастон®). Именно с его применением в работах Szekeres-Barthoij (7) R. Raghupathy et al. (6) и M. El-Ziblen (4) была показана продукция прогестерон-индуцированного блокирующего фактора и стала понятна иммуномодулирующая роль прогестерона в поддержании беременности.

Дюфастон® получен из растительного сырья, как и натуральный прогестерон. Дополнительная обработка натурального прогестерона повысила биодоступность в 10 раз и доза прогестерона 100 мг эквивалентна дозе дидрогестерона 10 мг. Связывающая способность прогестерона к стероидным рецепторам составляет 50, а у Дюфастона она в 1,5 раза выше и составляет 75. Кроме того, прогестерон имеет высокую связывающую способность к рецепторам глюкокортикоидов (10) и минералокортикоидов (100). Дюфастон® не связывается с этими рецепторами. При изучении биологической активности прогестерона и дидрогестерона (Дюфастона) было показано, что биологическая активность этих препаратов схожа, но дидрогестерон не имеет глюкокортикоидной и минералокортикоидной активности (9). Возможно, с этим связаны его

большая биодоступность и более выраженный иммуномодулирующий эффект, который способствует более определенному ответу эндометрия у всех женщин с НЛФ. Кроме того, дидрогестерон хорошо всасывается, основной его метаболит – 20α-дидрокси дидрогестерон обладает только прогестагенной активностью.

Дюфастон® не обладает андрогенным и анаболическим эффектом, не оказывает отрицательного действия на углеводный обмен, не вызывает изменений в системе гемостаза, не блокирует овуляцию, не вызывает феминизации плода мужского пола. В связи с выраженным иммуномодулирующим действием, дидрогестерон является препаратом выбора у пациенток с привычным невынашиванием беременности.

При нормальной толщине эндометрия (10-14 мм) в период «окна имплантации» назначается метаболитическая терапия: Актовегин 2 т. 3 раза в день с 7-8-го дня цикла на 2 недели, и с 16-го по 26-й день цикла – Дюфастон® по 10 мг 2 раза в день.

При тонком эндометрии (менее 9 мм) назначается циклическая гормональная терапия, могут быть использованы несколько вариантов: Фемостон 2/10 с 1-го дня цикла и с 16-го дня добавляется 1 таблет-

ка (10 мг) Дюфастона. Можно использовать любой эстрадиол (Прогеново, Эстрофем, Дивигель) и во II фазу – Дюфастон®.

Циклическая гормональная терапия или только Дюфастон® во II фазу цикла проводится 2-3 цикла подряд. На последнем цикле оценивается состояние эндометрия (УЗИ и доплерометрия гемодинамики матки).

При нормализации этих параметров разрешается беременность.

Если состояние эндометрия не восстанавливается, то на III этапе проводится физиотерапия: электроимпульсная терапия, интерференцтерапия, магнитотерапия. На период последействия физиотерапии в течение 1-2 циклов повторно проводится циклическая гормональная терапия.

По данным доплерометрии физиотерапия способствует улучшению кровообращения за счет вазодилатации и дефибрирующего эффекта физических факторов и создает условия для успешной рецепции гормональных средств (2).

При недостаточной эффективности этого этапа лечения целесообразно провести стимуляцию овуляции для более полноценного получения фолликулогенеза, а значит и желтого тела.

При наступлении беременности продолжается терапия Дюфастоном в дозе 20 или 30 мг до 16-20 недель беременности. Для повышения рецептивности возможно применение небольших доз ХГ (750-1000 ЕД 1-2 раза в неделю). Наряду с гормональной терапией проводится профилактика плацентарной недостаточности – наиболее частого осложнения течения беременности у пациенток с НЛФ.

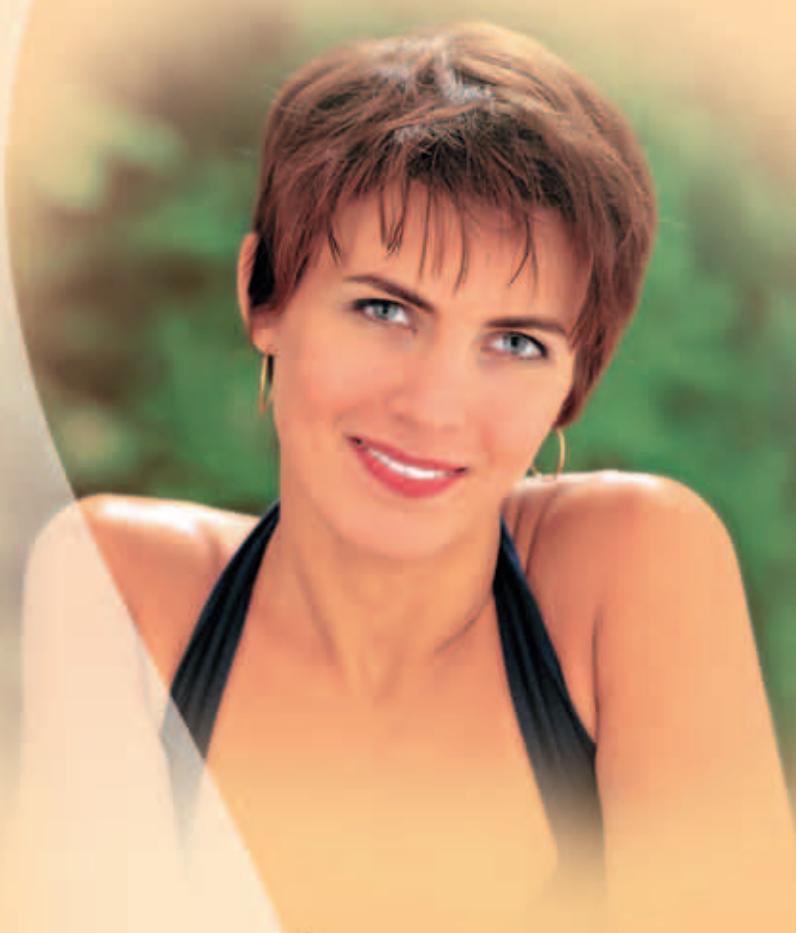
Проведенная тактика обследования и лечения применена у 220 женщин с привычной потерей беременности и НЛФ на этапе подготовки к беременности. У

**При изучении биологической активности прогестерона и дидрогестерона (Дюфастона) было показано, что биологическая активность этих препаратов схожа, но дидрогестерон не имеет глюкокортикоидной и минералокортикоидной активности. Возможно с этим связаны его более выраженный седативный эффект, большая биодоступность и более выраженный иммуномодулирующий эффект, который способствует более определенному ответу эндометрия у всех женщин с НЛФ. Кроме того, дидрогестерон хорошо всасывается, основной его метаболит – 20α-дидрокси дидрогестерон не обладает андрогенной и прогестагенной активностью.**



# Дюфастон®

дидрогестерон



## Аналог природного прогестерона



- Чистое прогестагенное действие
- Полностью лишен андрогенных и анаболических эффектов
- Показан во всех случаях недостаточности лютеиновой фазы
- Безопасен для матери и плода
- Создан для поддержания успешной беременности

[www.zdoroviedevochki.ru](http://www.zdoroviedevochki.ru)  
[www.beremennost.info](http://www.beremennost.info)

На правах рекламы

**При наступлении беременности продолжается терапия Дюфастоном в дозе 20 или 30 мг до 16-20 недель беременности. Для повышения рецептивности возможно применение небольших доз ХГ (750-1000 ЕД 1-2 раза в неделю). Наряду с гормональной терапией проводится профилактика плацентарной недостаточности – наиболее частого осложнения течения беременности у пациенток с НЛФ.**

123 (56%) из них выявлены изменения гемодинамики матки при нормальной толщине эндометрия с явлениями хронического эндометрита и высоким уровнем в периферической крови клеток с маркерами CD56+16+. У половины из них были выявлены явления тромбофилии. Проведенное лечение хронического эндометрита, применение антиагрегантов и антикоагулянтов, применение Дюфастона в дозе 20 мг в сутки с 16-го по 25-й день цикла позволило подготовить эту группу к беременности. Беременность наступила у 90 женщин. Из них у 40 (44,4%) были явления угрозы прерывания в I триместре, с которыми удалось справиться и благополучно завершить беременность у 88 (97,7%) женщин.

У 26 (11,8%) пациенток на этапе подготовки к беременности выявлено истончение эндометрия (7-9 мм) и нормальные показатели кровотока в матке. В крови также были повышены активированные

клетки с маркерами CD56+16+. После проведения лечения хронического эндометрита была назначена циклическая гормональная терапия: Фемостон 2/10 и с 16-го дня дополнительно – 10 мг Дюфастона в течение двух циклов. Нормализация состояния эндометрия наблюдалась у 23 пациенток, и у 20 из них наступила беременность, которая протекала с угрозой прерывания – им проводилась терапия Дюфастоном, Актовегином, комплексами метаболической терапии. Всем пациенткам назначался Витрум Пренатал форте, т.к. он потенцирует уровень прогестерона (3). Беременность была завершена благополучно у 18 (90%) женщин.

У 77 (35%) пациенток на этапе подготовки к беременности на фоне хронического эндометрита выявлены тонкий эндометрий и нарушения гемодинамики матки. Обращает внимание, что у половины женщин с тонким эндометрием выявлены антитела к проге-

стерону. В связи с этим в качестве гестационного препарата выбора является дидрогестерон, формула которого представлена ретропрогестероном, который не вступает в взаимодействие с антипрогестероновыми антителами. Этой группе женщин было проведено лечение хронического эндометрита с применением циклической гормональной терапии, как и в предыдущей группе, и применение вазоактивных препаратов для улучшения гемодинамики матки. Проведенное лечение было эффективным у 52 женщин, у 25 пациенток удалось восстановить гемодинамику матки после физиотерапии (низкочастотная магнитотерапия и импульсная электротерапия). У 45 женщин наступила беременность, которая протекала с угрозой прерывания. Всем беременным назначались Дюфастон® в дозе 20-30 мг в сутки, спазмолитики, Актовегин, вазоактивные препараты (Курантил, аспирин). Беременность удалось сохранить у 40 пациенток (88,8%). По-видимому, этот вариант НЛФ, сопровождающийся хроническим эндометритом с наличием тонкого эндометрия и с нарушением гемодинамики матки является неблагоприятным в плане сохранения беременности, чем два предыдущих варианта и требует гораздо более тщательной и длительной подготовки, контроля и интенсивной терапии при беременности. 

## Список литературы:

1. Белоусов Д.М. Предгравидарная подготовка женщин с привычным невынашиванием беременности ранних сроков // Автореферат дис. к.м.н. 2007, 26 с.
2. Белоусов Д.М., Силантьева Е.С., Мартынов С.А., Кирыщенко П.А. и соавт. Ультразвуковой и доплерометрический мониторинг эффективности предгестационной подготовки эндометрия // АГ-инфо. 2006, № 2, с. 30-34.
3. Кошелева Н.Г., Плужникова Т.А., Арутюнян Н.А., Савченко О.Н. Лечение плацентарной недостаточности при угрозе прерывания беременности // Материалы научно-практической конференции «Невынашивание беременности и недоношенный ребенок», Петрозаводск, 2002, с. 60-61.
4. El-Zibdeh M.Y. Randomized clinical trial the efficacy of dydrogesteron, human chorionic Gonadotropin or no treatment in the reduction of spontaneous abortion // Gynecological endocrinology. The 9th World Congress of Gynecological endocrinology. Hong Kong, December 2. 2001.
5. Flicoric M., Butler J.P., Crowley W.F. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human: evidence for pulsative progesterone secretion // J. Clin. Invest. 1984. Vol. 73, 1638 p.
6. Raghupathy R., Makhseed M. Progesteron – receptor immunomodulation and anti-abortive effects // Gynecological endocrinology. The 9th World Congress of Gynecological endocrinology. Hong Kong, December 2-5. 2001.
7. Szekeres-Bartho J. Progesteron-mediated immunomodulation a ati-abortive effects/The role of the progesterone-induced blocking // Gynecological endocrinology. The 9th World Congress of Gynecological endocrinology. Hong Kong, December 2-5. 2001.
8. Scott R.T., Synder R.R. et al. The effect interobserver variation in dating endometrial history on the diagnosis of luteal phase defects // Fertil/ Steril. 1988. Vol. 50. 888 p.
9. Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R. et al. Classification and pharmacology of progestins // Maturitas. – 2003. – Vol.46 (suppl. 1). – P. 53-87.