

# Коррекция гормонального гомеостаза у женщин с бесплодием и недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла

Л.В.Ткаченко, Н.А.Линченко

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России

## Резюме

В статье рассматриваются вопросы бесплодия, обусловленного недостаточностью лютеиновой фазы, изучения особенностей рецепторного аппарата эндометрия с помощью иммуногистохимического исследования, возможностей поддержки лютеиновой фазы препаратом Праджисан.

**Ключевые слова:** бесплодие, недостаточность лютеиновой фазы, микронизированный прогестерон Праджисан.

## Correction of hormonal homeostasis in women with infertility and lack of luteal phase of the menstrual cycle

LV.Tkachenko, NALinchenko

## Summary

The article deals with infertility caused by failure of the luteal phase, the study analyzes the features of the receptor apparatus of the endometrium by immunohistochemical studies and various opportunities to support the luteal phase using Prajisan.

**Key words:** infertility, luteal phase defect, micronized progesterone Prajisan.

## Сведения об авторах

Ткаченко Людмила Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФУВ ГБОУ ВПО ВолгГМУ  
Линченко Наталья Александровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФУВ ГБОУ ВПО ВолгГМУ

Несмотря на высокие адаптационные возможности женского организма, в последнее десятилетие наблюдается неуклонный рост нарушений репродуктивной функции нейроэндокринного генеза. В этих условиях бесплодие является симптомом сложных патофизиологических, полигландулярных процессов на уровне центральной и вегетативной нервной системы [1–5]. Несмотря на разнообразие клинических проявлений при эндокринных формах бесплодия, ее механизмы едины и проявляются в дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с нарушением процессов овуляции. Среди причин эндокринного бесплодия недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) у женщин встречается в 40% случаев [6–10].

НЛФ впервые описала G.Seegar Jones в 1949 г. НЛФ – гетерогенная патология, к данной гипофункции яичников приводят гиперпролактинемия, гиперандрогения, заболевания щитовидной железы, хронические воспалительные процессы, а также недостаточный фолликулогенез, так как неполноценный фолликул всегда трансформируется в неполноценное желтое тело. В результате синтезируется недостаточно половых гормонов, что приводит к снижению формирования рецепторов к эстрогенам и к прогестерону, вследствие этого происходит как пролиферативная, так и секреторная извращенная трансформация эндометрия [1, 6, 11, 12].

Известно, что течение беременности во многом обусловлено именно подготовленностью эндометрия к инвазии бластоцисты и дальнейшему ее развитию. Для успешного наступления беременности решающее значение имеет состояние эндометрия в 7–10-й постовуляторные дни, соответствующие «окну имплантации». Особое внимание уделяют морфологической оценке эндометрия именно в этот период [7, 13]. Большое значение для оценки состояния эндометрия имеют показатели рецепции к стероидным гормонам, так как известно, что стероидные рецепторы эндометрия играют важную роль в процессе возникновения и дальнейшего развития беременности [7, 14].

Стероидная рецептивность эндометрия в нормальном цикле находится в тесной связи с гормональным фоном. В течение менструального цикла (МЦ) эстрадиол усиливает синтез всех стероидных рецепторов, тогда как проге-

стерон подавляет и синтез собственных рецепторов, и синтез эстрогеновых рецепторов (ЭР) [7, 15, 16]. Особенно важное значение имеет уровень прогестероновых рецепторов (ПР) стромы эндометрия, так как именно она играет важную роль в процессе имплантации и развития беременности. По данным В.С.Бессмертной, эндометрий периода нормального «окна имплантации» характеризуется гистологическими проявлениями 7–10-го постовуляторного дня, низкой экспрессией ЭР- $\alpha$ , умеренной экспрессией ЭР- $\beta$  и ПР [7].

Исследования в области репродуктивной эндокринологии послужили основанием для синтеза и клинического применения лекарственных препаратов, восстанавливающих овуляцию у женщин и, следовательно, позволяющих реализовать у них детородную функцию. Для коррекции НЛФ необходимы гестагены, обладающие свойствами, корригирующими лютеиновую недостаточность. Например, при интравагинальном введении микронизированного прогестерона его концентрация в силу любопытного механизма обратного осмоса максимальна как раз в проблемной области – слоях тела матки, тогда как в системный кровоток прогестерон поступает в гораздо меньших количествах. Это позволяет ему проявлять свой наибольший эффект как раз на главном «поле битвы». И в этом состоит смысл интравагинального введения микронизированного прогестерона. По результатам независимых исследований, проведенных в разные годы в Италии и США, местное применение препаратов прогестерона было сопряжено с 8-кратным повышением уровня этого вещества в эндометрии по сравнению с приемом внутрь и внутримышечными инъекциями. Механизм феномена пока недостаточно ясен, но, вероятно, гормон проникает в венозный кровоток влагалища, а затем по принципу обратного осмоса поступает в близко лежащие артерии матки. Не исключено, что в этом процессе задействована лимфатическая система [8, 16].

В данном плане у нас вызвало интерес применение препарата микронизированного прогестерона Праджисан производства «Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд». В исследовании, проведенном в Индии, приняли участие 220 пациенток, проходивших лечение бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Целью исследования было оценить эффект микронизиро-

Таблица 1. Уровень гонадотропных и половых гормонов до и после лечения			
Показатели (день МЦ)	Исходно	После лечения	
		первичное бесплодие	вторичное бесплодие
ЛГ, МЕ/л (3–5-й)	5,2±0,3	7,3±0,2	6,52±0,4
ФСГ, МЕ/л (3–5-й)	2,7±0,2	4,6±0,7	3,1±0,2
Прогестерон, нмоль/л (21–23-й)	3,8±0,6	16,4±3,1*	17,3±0,4*
Эстрадиол, пмоль/л (3–5-й)	82,4±6,2	198,2±14,7*	128,2±5,4*

\*Достоверные различия между средними значениями до и после лечения.

ванного прогестерона для наступления беременности в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий [8, 13]. Было показано, что Праджисан 200 мг/сут эффективен для поддержания лютеиновой фазы при лечении по протоколам вспомогательных репродуктивных технологий.

Однако описания применения препарата Праджисан в лечении эндокринного бесплодия, а именно при НЛФ, в доступной литературе не найдено.

**Целью работы** явилось изучение эффективности микронизированного прогестерона препарата Праджисан для лечения бесплодия, обусловленного НЛФ.

### Материалы и методы

Обследование и лечение проведено 71 пациентке с НЛФ, обусловленной дисфункцией гипоталамо-гипофизарного генеза (вторая группа по классификации Всемирной организации здравоохранения 1976 г.).

Критерии включения: репродуктивный возраст, бесплодие более 18 мес, НЛФ, информированное согласие на проведение исследования.

Критерии исключения: другие виды женского бесплодия, мужское бесплодие, гиперпролактинемия, гиперандрогения, тяжелая экстрагенитальная патология.

У обследованных женщин бесплодие было первичным у 32 (45,05%) – первая группа, вторичным – у 39 (54,95%) – вторая группа.

Наряду с общепринятыми диагностическими критериями НЛФ, изложенными в программе Всемирной организации здравоохранения по репродукции человека [17], для выявления причин возникновения НЛФ проводился анализ данных анамнеза. Выяснялись место жительства, профессия, вредные привычки. Изучались перенесенные ранее заболевания, наличие хронической соматической патологии, наличие стрессовых ситуаций. Исследовалась наследственная патология, эндокринная, генетическая. Учитывали особенность становления менструальной функции, характер нарушений МЦ (если таковые имелись), особенности реализации репродуктивной функции. Проводился анализ количества предыдущих беременностей и их исходов (у пациенток с вторичным бесплодием), количества и характера внутриматочных вмешательств, оперативных вмешательств на органах малого таза.

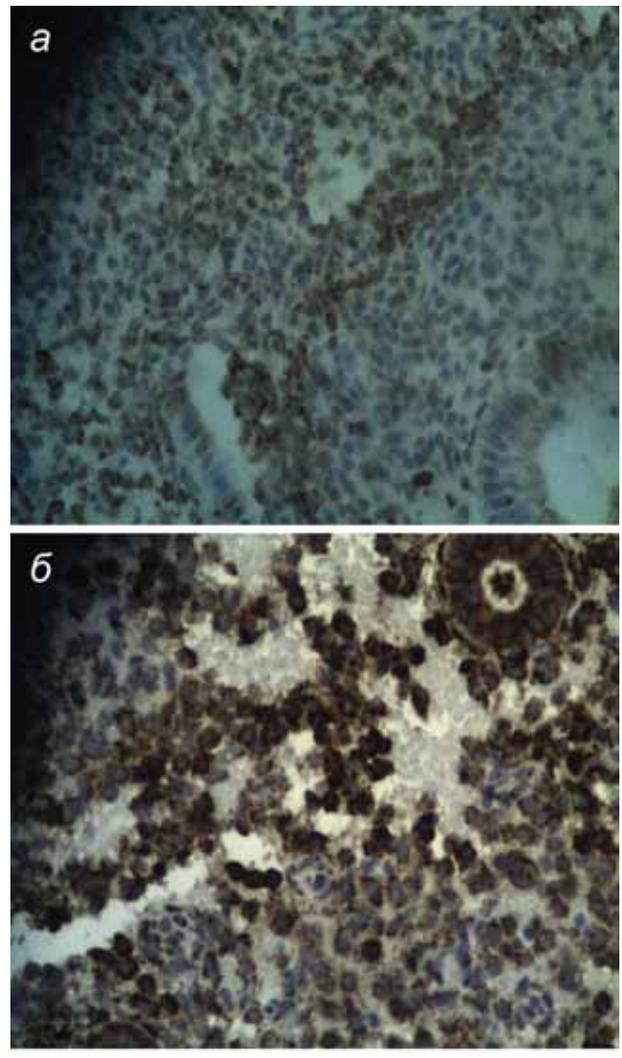
При объективном обследовании учитывались особенности телосложения, развития вторичных половых признаков, подсчитывался росто-весовой коэффициент Варги, оценивалась степень выраженности гирсутизма (если таковой имелся). При бимануальном влагалищном исследовании оценивались анатомические особенности строения наружных и внутренних половых органов.

Всем пациенткам проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза на аппарате с трансвагинальным датчиком для выявления аномалий развития матки, наличия явлений хронического эндометрита, выявления патологии эндометрия.

Определение уровня лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), прогестерона, эстрадиола, пролактина, тестостерона, дегидроэпиандростерона, тиреотропного гормона, свободного тироксина проводилось унифицированными радиоиммунологическими методами. Забор крови делали на 3–5-й, а для эстрадиола и прогестерона – повторно на 21–23-й день цикла.

Проводилось гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование ткани эндометрия, полученной путем пайпель-биопсии на 21–24-й день МЦ. При проведе-

Рис. 1. Клетки с морфологией плазмоцитов, дающие мембранное окрашивание. Здесь и далее в рис. 2–5 ИГХ-исследование проводилось антителами производства DAKO, визуализирующая система En Vision. Методики проведения согласно спецификации.



нии ИГХ-исследования чувствительность ЭР и ПР эндометрия определялась с использованием следующих первичных антител: на ЭР- $\alpha$  – clone 1D5, на ПР – clone PgR636. Для определения плазмоцитов в ткани эндометрия использовался антитело clone VS 38c. Все антитела производства DAKO, визуализирующая система En Vision. Интенсивность ИГХ-реакций оценивали по методу гистологического счета H-score. Интенсивность ИГХ-реакции к ЭР- $\alpha$ , ЭР- $\beta$  и к ПР в ядрах клеток эпителия желез и стромы оценивали по методу гистологического счета H-score по формуле  $S=1a+2b+3c$ , где a – процент слабо окрашенных ядер клеток, b – процент умеренно окрашенных ядер клеток, c – процент сильно окрашенных ядер клеток (RMcClelland и соавт., 1991). Степень выраженности экспрессии ЭР и ПР расценивали: 0–10 баллов – отсутствие экспрессии, 11–100 – слабая экспрессия, 101–200 – умеренная экспрессия, 201–300 – выраженная экспрессия [7].

Состояние эндометрия	Первичное бесплодие (n=32)		Вторичное бесплодие (n=39)	
	абс.	%	абс.	%
Эндометрий в средней стадии секреции	8	25	11	28,2
Эндометрий в ранней стадии секреции	24	75	28	71,8
Недостаточность пролиферативной трансформации эндометрия	3	9,2	13	33,3
Явления хронического эндометрита	0	0	13	33,3

Для углубленного изучения полученных цифровых результатов применялись методы вариационной статистики в модификации алгоритмов пакета прикладных программ Statistica 6.0. Определяли достоверность различий сопоставляемых средних величин по параметрическому t-критерию Стьюдента. Для несвязанных совокупностей использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Полученные результаты

Средняя продолжительность заболевания составила  $5,6 \pm 0,8$  года.

При уточнении характера менструальной функции обращала на себя внимание неустойчивость ее с менархе у большинства больных – 68,3%. Клинически неустойчивый цикл проявился олигоменореей – у 38,7%. У остальных женщин циклическая ритмичность менструаций была сохранена, но у всех (100%) – с НЛФ.

У 86% обследованных женщин выявлены психоэмоциональные нарушения в виде ипохондрического и астенонервотического синдромов разной степени выраженности. Обращает на себя внимание тот факт, что значительное число пациенток с бесплодием, обусловленным НЛФ, имели избыточную массу тела – 26,15%, а более 13% страдали ожирением 1 и 2-й степени, что, по нашему мнению, свидетельствует о нарушении функции нейроэндокринной системы у данных женщин. Анализ экстрагенитальной патологии не выявил значимой разницы в соматических заболеваниях пациенток обеих групп.

В результате исследования гонадотропных гормонов выраженных изменений не выявлено, но при исследовании прогестерона в дни предполагаемого «окна имплантации» у пациенток с первичным и со вторичным бесплодием получен значительно низкий его уровень –  $3,8 \pm 0,6$  по сравнению с физиологической циклической нормой (табл. 1).

По результатам гистологического исследования железистая гиперплазия эндометрия была выявлена у 5 пациенток, у 1 пациентки – полип эндометрия.

У каждой третьей пациентки с вторичным бесплодием гистологически была подтверждена недостаточность обеих фаз МЦ, несмотря на нормальные показатели прогестерона и эстрадиола на 21–23-й день МЦ (табл. 2). Недостаточность обеих фаз МЦ у данных пациенток можно объяснить явлениями хронического эндометрита, при котором происходит поражение рецепторного аппарата матки. Хронический эндометрит был подтвержден при обнаружении лимфолейкоцитарной инфильтрации и плазматических клеток в эндометрии (рис. 1).

Что же касается рецепторного аппарата эндометрия, то у пациенток с первичным бесплодием он был относительно сохранен – от умеренной у 24 (75%) пациенток до выраженной у 8 (25%) экспрессии ПР в строме и эпителии желез (рис. 2, 3).

У пациенток с вторичным бесплодием были выявлены слабая экспрессия ПР у 24 (61,5%) (рис. 4) и полное отсутствие экспрессии ПР у 15 (38,4%) обследуемых (рис. 5).

Основываясь на результатах исследования гормонального профиля и данных ИГХ-исследования, пациенткам с первичным бесплодием на этапе прегравидарной подготовки проводилась гормонотерапия: Праджисан 100 мг 2 раза в день с 14 по 18-й день МЦ, с 19 по 26-й день МЦ – 200 мг 2 раза в сутки, а 3 (9,2%) пациенткам, имевшим недостаточность обеих фаз, – Прогинова по 1 таблетке 2 раза в

Рис. 2. Выраженная экспрессия ПР.

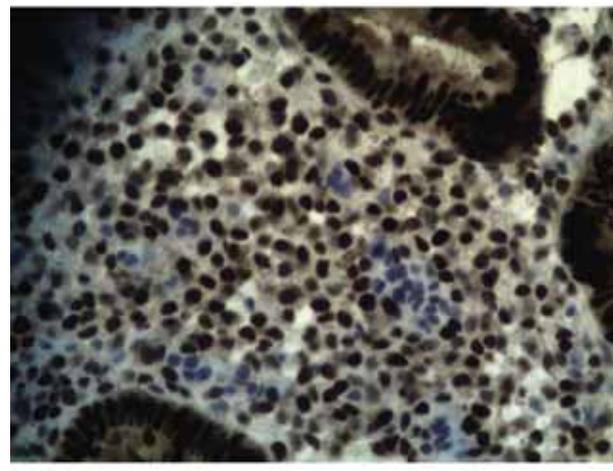
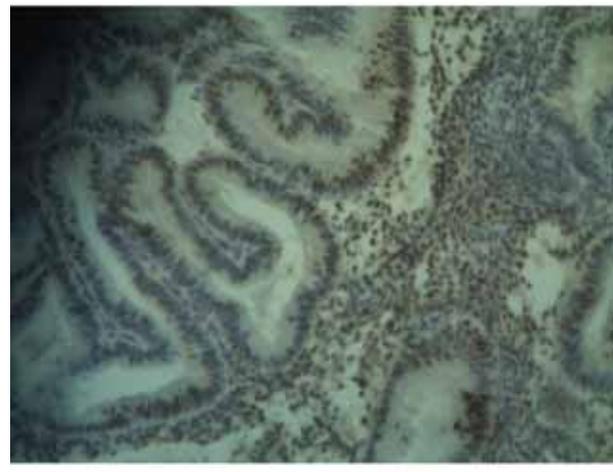


Рис. 3. Умеренно выраженная экспрессия ПР.



день с 3 по 14-й день МЦ, Праджисан 200 мг 2 раза в день с 14 по 26-й день МЦ. В группе пациенток с вторичным бесплодием, имевших гистологически подтвержденный хронический эндометрит, параллельно с аналогичной гормонотерапией проводилась противовоспалительная терапия (рис. 6).

В результате проведенного лечения в течение 3 МЦ цикл восстановился у всех пациенток, имевших олигоменорею. Беременность наступила у 12 (37,5%) пациенток с первичным бесплодием и у 10 (25,6%) женщин с вторичным бесплодием.

Через 5 мес от начала лечения беременность наступила еще у 2 пациенток группы с первичным бесплодием, что составило эффективность 43,6%.

В группе пациенток с вторичным бесплодием беременность наступила еще у одной через 6 мес от начала лечения, в общем эффективность в этой группе составила 28,2%.

При наступлении беременности прием препарата рекомендуется продолжать для поддержания функциональной активности желтого тела, что позволит пролонгировать бе-

Рис. 4. Слабая экспрессия ПР.

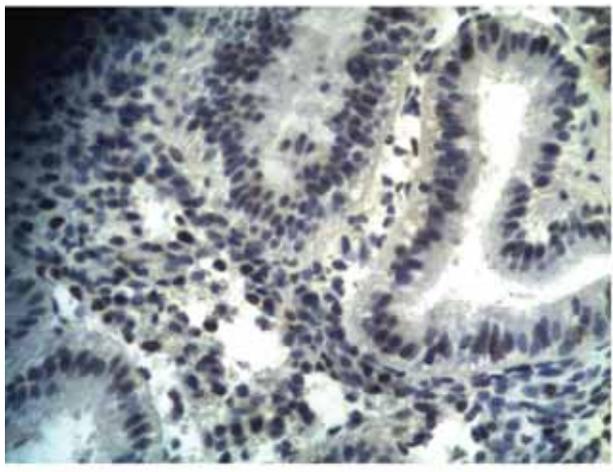
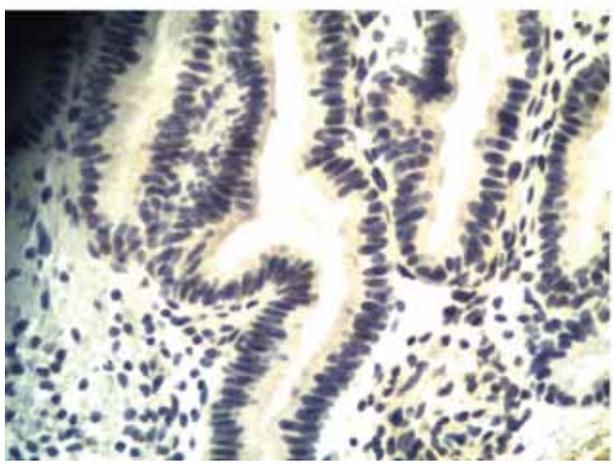


Рис. 5. Слабая экспрессия ПР.



ременность у всех пациенток и снизить угрозу ее прерывания в 2,3 раза по сравнению с региональными данными.

Все женщины лечение переносили хорошо, жалоб на побочные отрицательные явления не предъявляли.

**Выводы**

Праджисан эффективен в реабилитации репродуктивной функции у пациенток с бесплодием, обусловленным НЛФ.

Предлагаемый алгоритм лечения препаратом Праджисан позволил добиться восстановления гормонального гомеостаза у 86,2% и наступления беременности у 43,6% пациенток с НЛФ.

Препарат эффективен в поддержании функциональной активности желтого тела при наступившей беременности, что позволяет значительно уменьшить осложнения беременности, хорошо переносится больными и не имеет побочных реакций.

*Литература*

1. Сметник ВП, Тумилович НМ. Неоперативная гинекология. М.: Медицина, 1999; с. 7–69.  
 2. Ткаченко ЛВ. Новый подход к патогенетической терапии женского бесплодия при гипоталамо-гипофизарной дисфункции. Новые технологии в акушерстве и гинекологии. Материалы научного форума. М., 1999; с. 318–9.

Рис. 6. Прегравидарная подготовка у пациенток с НЛФ

Прегравидарная подготовка		
Первичное бесплодие		Вторичное бесплодие
0%	Курс противовоспалительной терапии	33,3%
9,2%	Прогинова 1 таблетка 2 раза в день с 3 по 14-й день МЦ	33,3%
	Праджисан 200 мг с 14 по 26-й день МЦ	
90,8%	Праджисан 100 мг с 14 по 18-й день МЦ Праджисан 200 мг с 19 по 26-й день МЦ	66,7%

3. Ткаченко ЛВ, Салий МГ. Состояние репродуктивной функции при гипоталамическом синдроме у женщин. Вестн. Волгоградского государственного медицинского университета. 2013; 3: 19–22.  
 4. Acosta AA, Elberger L, Borgbi M et al. Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women. Fertil Steril 2000; 73 (4): 788–98.  
 5. Ткаченко ЛВ. Complex method for rehabilitation of reproductive function in women with hypothalamic and hypophysary dysfunction. The International Conference «Medical and Ecological Problems of Workers' Reproductive Health». Moscow, 1998; p. 96.  
 6. Котиков АР. Патологическая анатомия и иммуногистохимический анализ эндометрия женщин с бесплодием неясного генеза и привычным невынашиванием беременности при хроническом эндометрите. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.  
 7. Бессмертная ВС. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометрия при бесплодии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.  
 8. Микронизированный прогестерон: опыт применения препарата врачами-гинекологами из Индии. Эффективная фармакотерапия. Акуш. и гинекол. 2012; 5: 26–31.  
 9. Frisbman GN, Klock SC, Luciano AA, Nulsen JC. Efficacy of oral micronized progesterone in the treatment of luteal phase defects. J Reprod Med 1995; 40 (7): 521–4.  
 10. Martinez F, Coroleu B, Parera N et al. Human chorionic gonadotropin and intravaginal natural progesterone are equally effective for luteal phase support in IVF. Gynecol Endocrinol 2000; 14 (5): 316–20.  
 11. Ginsburg KA. Luteal phase defect. Etiology, diagnosis, and management. Endocrinol Metab Clin North Am. 1992; 21 (1): 85–104.  
 12. Meis PJ, Aleman A. Progesterone treatment to prevent preterm birth. Drugs 2004; 64 (21): 2463–74.  
 13. Ткаченко ЛВ, Гриценко ИА. Восстановление репродуктивного потенциала у женщин после хирургического снижения овариального резерва. Лечение и профилактика. 2013; 2 (6): 43–6.  
 14. Marx SG, Wentz MJ, Mackay LB et al. Effects of progesterone on iNOS, COX-2 and collagen expression in the cervix. J Histochem Cytochem 2006; 54: 623–39.  
 15. Fernandes MS, Pierron V, Michalovich D et al. Regulated expression of putative membrane progesterin receptor homologues in human endometrium and gestational tissues. J Endocr 2005; 187: 89–101.  
 16. Радзинский ВЕ, Ордяниц ИМ, Побединская ОС, Алиева ЭА. Угроза спонтанного абортa: старые контраверсии – новые возможности. StatusPraesens. 2014; 6 (17): 25–31.  
 17. Межевитинова ЕА, Довлетханова ЭР. Возможности применения дидрогестерона у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла. Гинекология. 2010; 3.  
 18. Ковязин ВА. Иммуногистохимическое исследование пролиферативных, гиперпластических и неопластических процессов в эндометрии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.  
 19. Posaci C, Smitz J, Camus M et al. Progesterone for the luteal support of assisted reproductive technologies: clinical options. Hum Reprod 2000; 15 (Suppl. 1): 129–48.

————— \*