

## ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЛУТЕИНОВОЙ ФАЗЫ И СИНДРОМА ЛУТЕИНИЗАЦИИ НЕОВУЛИРОВАВШЕГО ФОЛЛИКУЛА

Проф. Р. Я. АБДУЛЛАЕВ, О. В. ДОЛЕНКО, проф. А. Ю. ЩЕРБАКОВ,  
проф. Т. И. ТАММ, проф. А. Я. СЕНЧУК

*Харьковская медицинская академия последипломного образования,  
Киевский медицинский университет АМН Украины*

**Представлен аналитический обзор литературных данных об этиопатогенетических аспектах, особенностях ультразвуковой диагностики и доплерографии при недостаточности лютеиновой фазы и синдроме лютеинизации неовулировавшего фолликула.**

*Ключевые слова: недостаточность лютеиновой фазы, синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула, этиопатогенетические механизмы регуляции, ультразвуковая диагностика, доплерография.*

Дисгормональные нарушения репродуктивной системы являются одной из наиболее распространенных патологий у женщин. Высокая частота таких заболеваний обусловлена ухудшением экологических условий, ускорением темпов жизни, хроническим стрессом, неблагоприятным режимом питания, труда и отдыха, особенностями репродуктивного поведения женщины, что приводит к изменениям механизмов регуляции и развитию дисфункции овариально-менструального цикла, невынашиванию беременности, лейомиомам матки, эндометриозу, различным формам бесплодия [1–5].

В структуре гинекологической заболеваемости, по данным большинства авторов, нарушения менструального цикла составляют около 60% всех дисгормональных расстройств. Большинство из них носят функциональный характер и преимущественно обусловлены дисбалансом половых гормонов [6–8].

В клиническом аспекте наиболее часто встречается неполноценная овуляция с развитием недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) и синдрома лютеинизации неовулировавшего фолликула (ЛНФ).

НЛФ — одна из самых распространенных функциональных патологий яичника. Несмотря на многочисленные исследования патогенетических механизмов НЛФ и разработанные подходы к лечению, клиническое значение этой патологии не снижается, а, напротив, приобретает все большую актуальность [9]. Согласно данным различных авторов [1, 6, 8], НЛФ регистрируется у 46,6% женщин с бесплодием при регулярном менструальном цикле и у 85% — с привычным невынашиванием беременности. Впервые на НЛФ как возможную причину бесплодия указали J. Rock и M. Bartelt [цит. по 10]. В основе гормональных нарушений при НЛФ лежит либо абсолютная недостаточность

половых гормонов (прогестерона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, эстрогенов), либо нарушение их соотношения [1, 6, 8, 11, 12].

Среди причин НЛФ следует отметить нарушения на уровне гипоталамо-гипофизарной регуляции, гиперандрогению, гиперпролактинемию, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, первичную недостаточность гонад (наследственную или приобретенную), воспалительные заболевания женских половых органов, интенсивные физические нагрузки на фоне малокалорийной диеты, психогенные и неврогенные расстройства, повреждения эндометрия (после различных внутриматочных вмешательств, особенно аборт).

Воспалительные заболевания органов гениталий приводят к дисбалансу простагландинов и гистаминов с последующим нарушением стероидогенеза в яичниках, вызывают повреждение рецепторного аппарата эндометрия, что в свою очередь является причиной резистентности к гормонам яичника и нарушения nidации оплодотворенной яйцеклетки. Причинами эстрогеновой недостаточности могут быть удаление или резекция яичников по поводу кист, гнойно-воспалительных заболеваний, новообразований, стимуляция овуляции кортикостероидными гормонами, нестероидными противовоспалительными препаратами, врожденная резистентность ткани яичников. Все эти факторы приводят к срыву функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы на различных уровнях, что указывает на сложность патогенеза НЛФ.

Клинически НЛФ может проявляться нерегулярными менструациями с укорочением цикла или длительными скудными кровянистыми (мажущими) выделениями, гипоменструальным синдромом, дисменореей, овуляторными и ановуляторными маточными кровотечениями, аменореей,

нарушением процессов отторжения функционального слоя эндометрия, дисгормональным состоянием молочных желез, бесплодием или невынашиванием беременности.

Пониженная секреция эстрогенов на этапе формирования доминантного фолликула приводит к снижению овуляторного пика ЛГ, замедлению темпа развития преовуляторного фолликула и обуславливает его перезревание и дегенерацию ооцита со снижением содержания ФСГ и продукции прогестерона, повышением уровня ЛГ, что приводит к возникновению неполноценного желтого тела.

Согласно проведенным исследованиям увеличение секреции пролактина подавляет репродуктивную функцию на различных уровнях и является причиной нарушения менструальной и генеративной функции более чем в 25–30% случаев [13, 14]. Под влиянием высоких уровней пролактина уменьшается синтез и высвобождение гонадотропин-рилизингового гормона, снижается чувствительность гипоталамуса к эстрогенам и яичников к экзогенным гонадотропинам в связи с торможением синтеза гонадотропинзависимых стероидных гормонов. В свою очередь, гонадотропины способствуют снижению секреции прогестерона желтым телом и индуцируют ранний лютеолиз [4, 11, 15].

В настоящее время достаточно изучены механизмы нарушения функции желтого тела: тканевая гипоксия, ацидоз, избыток свободных радикалов, в большинстве случаев обусловленные сниженным кровоснабжением, а также истощением энергетических ресурсов клеток [7, 14–16].

НЛФ может иметь следующие разновидности: 1) дисфункция желтого тела: эндометрий отстает в своем развитии на 2 дн и более; 2) короткая лютеиновая фаза: менее 8 дн; 3) неадекватная лютеиновая фаза с секрецией прогестерона меньше нормы.

*Диагностика* НЛФ основана на клинических данных, тестах функциональной диагностики, результатах динамичного гормонального исследования, морфологического исследования эндометрия. Трансвагинальная эхография позволяет качественно визуализировать эндометрий и фолликулярный аппарат и определить морфологические изменения, происходящие в них [17–20].

Количественные и качественные показатели эхографической *структуры желтого тела яичников и эндометрия* при НЛФ представлены в виде повышения эхогенности М-эхо в периферических отделах с гипоэхогенной зоной в центре. Отсутствие секреторных изменений в эндометрии характеризовалось наличием трехслойного его строения, типичного для предовуляторного периода, с гипоэхогенными функциональными слоями. Подобная эхографическая картина эндометрия была обусловлена, вероятно, не только снижением секреции прогестерона желтым телом яичников, но и нарушением на уровне рецепторного аппарата эндометрия. При ультразвуковой оценке эффективности лечения НЛФ прогностически более ценным критерием является нормализация эхоструктуры М-эхо, чем прирост толщины.

При эхографическом исследовании яичников важными являлись не только его линейные измерения, а отношение объема желтого тела к объему яичника. У женщин с НЛФ этот показатель составляет 0,22 и менее, что свидетельствует об увеличении абсолютных размеров желтого тела и его доли в яичнике у данного контингента больных [18, 19, 21].

Очень важным моментом в диагностике НЛФ является эхографическая характеристика желтого тела, которая представлена в двух вариантах. Первый вариант характеризуется смешанным строением с эхопозитивной зоной в периферических отделах и центрально расположенной кистозной полостью, которая занимает от 1/4 до 1/2 объема



Рис. 1. Визуализация спиральных артерий в секреторной фазе цикла у здоровых фертильных женщин (стрелки)

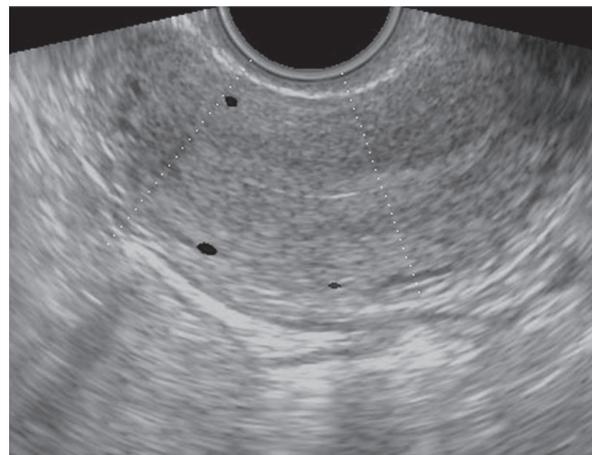


Рис. 2. Отсутствие васкуляризации эндометрия при НЛФ

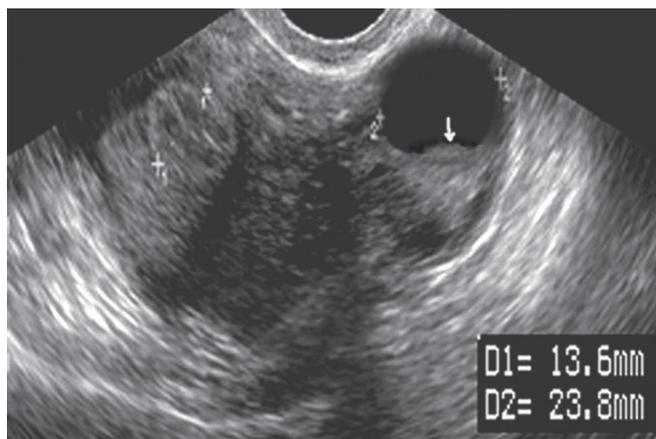


Рис. 3. Утолщение стенки неовулировавшего фолликула (стрелка) при ЛНФ



Рис. 4. Отсутствие сосудистых сигналов на стенке персистирующего фолликула (стрелка)

желтого тела. При втором варианте желтое тело представлено кистозной полостью однородной внутренней структуры с высокой звукопроводностью и полностью неоднородной структурой с мелкими экзогенными включениями. Толщина стенки желтого тела составляла  $1,2 \pm 0,5$  мм.

*Трансвагинальное сканирование в сочетании с цветным доплеровским картированием (ЦДК)* предоставляет наилучшие возможности для диагностики патологии функционального развития желтого тела [17, 20, 22]. В течение фолликулярной фазы величина индекса резистентности (ИР) кровотока в интраовариальных сосудах при физиологическом менструальном цикле и НЛФ не имеют отличий. В день пика ЛГ при физиологическом цикле отмечается достоверное снижение величины ИР по сравнению с фолликулярной фазой (0,45) с последующим постепенным возвращением к исходным значениям в течение II фазы менструального цикла. При НЛФ в течение лютеиновой фазы величина ИР значительно выше, чем у пациенток с нормальным циклом (ИР — 0,58). При исследовании кровотока в спиральных артериях в течение перiovуляторной, средней и поздней лютеиновой фазах физиологического цикла средние значения ИР составляют 0,53; 0,50 и 0,51 соответственно. При НЛФ этот показатель достоверно выше во всех фазах цикла — 0,70; 0,71 и 0,73 соответственно. На ЦДК у женщин с НЛФ в отличие от здоровых фертильных женщин сосудистые сигналы в эндометрии чаще не регистрируются (рис. 1 и 2).

Этиопатогенез синдрома ЛНФ окончательно не изучен. Возможными его причинами считают нарушения пикового выброса ЛГ в середине менструального цикла, отсутствие повышения секреции прогестерона перед овуляцией, патологический синтез простагландинов и первичную патологию самой яйцеклетки. Частота возникновения этого заболевания в различных популяциях женщин варьирует в пределах 16–47% [12, 16].

ЛНФ часто наблюдается при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза и эндометриозе. До недавнего времени диагностика синдрома ЛНФ основывалась на данных лапароскопии (отсутствии стигмы на капсуле яичника) и гормональном исследовании уровней прогестерона и эстрадиола в перитонеальной жидкости по сравнению с физиологическим овуляторным циклом.

В настоящее время факт персистенции фолликула устанавливается на основании данных динамического УЗИ и проявляется в виде прогрессивного роста в I фазе цикла антрального фолликула до размеров перiovуляторного и постепенного обратного развития на протяжении II фазы до первоначальной величины. При этом синдроме ЛНФ проявляется утолщением и повышением экзогенности стенки фолликула на фоне циклических изменений толщины и экзогенности эндометрия, характерных для двухфазного цикла (рис. 3).

При доплерометрии у пациенток с ЛНФ после пикового выброса ЛГ величина ИР в сосудах остается на высоком уровне и в течение фолликулярной и лютеиновой фазы составляет 0,55 и 0,64 соответственно. Кроме того, по данным ЦДК, при ЛНФ не происходит интраовариальной и перифолликулярной неоваскуляризации, что свидетельствует о лютеинизации фолликула (рис. 4).

Таким образом, этиопатогенетические аспекты, особенности клинического течения, комплексная эхографическая оценка структурных изменений яичников и нарушений циклической трансформации эндометрия, исследование показателей гемодинамики периферического сопротивления кровотока в интраовариальных сосудах с использованием ЦДК при недостаточности лютеиновой фазы и синдроме неовулировавшего фолликула позволяют значительно расширить возможности диагностики и определить тактику ведения и лечения больных с этой патологией.

## Литература

1. *Бабичев В. Н.* Нейрогормональная регуляция овариального цикла.— М.: Медицина, 1984.— 240 с.
2. *Манухин И. Б.* Клинические лекции по гинекологической эндокринологии.— М.: Медицина, 2001.— 217 с.
3. *Подольский В. В.* Репродуктивне здоров'я жінок — важлива проблема сучасності // Здоровье женщины.— 2003.— № 1 (13).— С. 100–103.
4. *Татарчук Т. Ф., Сольский Я. П.* Эндокринная гинекология (клинические очерки).— К.: Заповіт, 2003.— 303 с.
5. *Татарчук Т. Ф.* Стресс и репродуктивная функция женщины // Междунар. эндокринология.— 2006.— № 3.— С. 2–9.
6. *Зяблицев С. В., Яковлева Э. Б.* Гормонодиагностика заболеваний женской половой сферы.— Донецк, 1996.— 343 с.
7. *Серов В. Н., Прилепская В. Н., Пшеничникова Т. Н.* Гинекологическая эндокринология.— М.: Медпрессинформ, 1993.— С. 499.
8. *Серов В. Н., Кожин А. А., Сабуров Х. С.* Нейроэндокринные нарушения менструального цикла.— М.: Медицина, 1989.— 214 с.
9. *Castelbaum A.* Lunal phase defect / S. R. Glasser, I. D. Alplin, L. C. Guidice et al. // The Endometrium.— L.: Taylor and Francis, 2002.— P. 568–580.
10. *Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В.* Гинекологическая эндокринология.— М.: Медпрессинформ, 2004.— 528 с.
11. *Vauman R. A., Kant G. J.* Chronic sustained stress increases levels of anterior pituitary prolactin RNA // PVB.— 2000.— Vol. 67.— P. 423–431.
12. *Niswander G. D.* Molecular control of Luteal Secretion of Progesterone // Reproduction.— 2002.— № 123.— P. 333–339.
13. *Левченко Р. Г., Бескровная Н. И., Савченко О. Н.* Рецепция эстрадиола у женщин с различными клиническими формами лютеиновой недостаточности // Акушерство и гинекология.— 1989.— № 4.— С. 18–21.
14. *Сметник В. П., Тумилович Л. Г.* Неоперативная гинекология.— М.: Мед. информ. аг-во, 1997.— 214 с.
15. *Stocco C., Telleria C., Gibori G.* The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression // Endocrine rev.— 2007.— № 4.— P. 117–149.
16. *Демина Т. Н., Гошкодеря И. Ю.* Недостаточность лютеиновой фазы: новые подходы к решению старых проблем // Здоровье женщины.— 2004.— № 4 (20).— С. 63–69.
17. Трансвагінальна триплексна ехографія в діагностиці безплідності / Р. Я. Абдуллаєв, В. В. Бобрицька, О. В. Грищенко, С. А. Поздняков // Вісн. ХНУ ім. Каразіна.— 2006.— № 720.— Серія «Медицина».— Вип. 12.— С. 25–29.
18. *Демидов В. Н., Зыкин Б. И.* Ультразвуковая диагностика в гинекологии.— М.: Медицина, 1990.— 220 с.
19. Эхография в акушерстве и гинекологии. Теория и практика: Пер. с англ.— 6-е изд.: В 2 ч. / Под ред. А. Флейшера, Ф. Мэннинга, П. Дженти, Р. Ромеро.— М.: Видар, 2004.— Ч. 2.— 592 с.
20. Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography and office hysteroscopy in reproductive-aged women with or without abnormal uterine bleeding / S. Kelekci, E. Kaya, M. Alan et al. // Fertil. Steril.— 2005.— Vol. 84.— P. 682–686.
21. *Митков В. В.* Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике в 5 томах.— М.: Видар, 1997.— Т. 2.— 382 с.
22. *Федорова Е. В., Аипман А. Д.* Применение цветного доплеровского картирования и доплерометрии в гинекологии.— М.: Видар, 2002.— 100 с.

## ЕТИОПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТА УЛЬТРАЗВУКОВА ДІАГНОСТИКА НЕДОСТАТНОСТІ ЛЮТЕЇНОВОЇ ФАЗИ І СИНДРОМУ ЛЮТЕЇНІЗАЦІЇ ФОЛІКУЛА, ЩО НЕ ОВУЛЮВАВ

Р. Я. АБДУЛЛАЄВ, О. В. ДОЛЕНКО, А. Ю. ЩЕРБАКОВ, Т. І. ТАММ, А. Я. СЕНЧУК

Представлено аналітичний огляд літературних даних щодо етіопатогенетичних аспектів, особливостей ультразвукової діагностики та доплерографії при недостатності лютеїнової фази і синдромі лютеїнізації фолікула, що не овулював.

*Ключові слова:* недостатність лютеїнової фази, синдром лютеїнізації фолікула, що не овулював, етіопатогенетичні механізми регуляції, ультразвукова діагностика, доплерографія.

## ETIOPATHOLOGICAL ASPECTS AND ULTRASOUND DIAGNOSIS OF LUTEIN PHASE INSUFFICIENCY AND SYNDROME OF NON-OVULATED FOLLICLE LUTEINIZATION

R. Ya. ABDULLAYEV, O. V. DOLENKO, A. Yu. SCHERBAKOV, T. I. TAMM, A. Ya. SENCHUK

An analytical review of literature data about etiopathogenetic aspects, peculiarities of ultrasound diagnosis and Doppler ultrasound at insufficiency of lutein phase and syndrome of non-ovulated follicle luteinization is presented.

*Key words:* lutein phase insufficiency, syndrome of non-ovulated follicle luteinization, etiopathogenetic mechanisms of regulation, ultrasound diagnosis, Doppler ultrasound.

Поступила 27.08.2010