

© Д.В. Гринвальд,
А.А. Кирсанов, А.Р. Касумова,
М.В. Бондаренко

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

НЕГАТИВНЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИНТЕТИЧЕСКОГО АНАЛОГА СОМАТОСТАТИНА В ТЕРАПИИ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

■ Содержание инсулиноподобного фактора 1 (ИФР-1) в крови женщин с синдромом гиперстимуляции яичников (СГЯ) снижено, что, вероятно связано с повреждением синтетической функции печени. Использование синтетического аналога соматостатина в терапии СГЯ не приводит к достоверному положительному эффекту. Низкое содержание ИФР-1 при СГЯ делает патогенетически необоснованным использование синтетического аналога соматостатина в терапии данного синдрома.

■ **Ключевые слова:** синдром гиперстимуляции яичников, СГЯ; инсулиноподобный фактор роста, ИФР-1; соматостатин; индукция овуляции

Введение

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) развивается в результате индукции овуляции гонадотропинами, реже — антиэстрогенами. СГЯ характеризуется увеличением размеров яичников за счет формирования кистозных образований, кровоизлияний, отека стромы, выходом жидкости из капилляров во внесосудистое пространство, гипопроотеинемией, гемоконцентрацией, развитием асцита, гидротораксом, гидроперикардом.

По обобщенным данным J.G. Schenker и D. Weinstein [1] частота легких форм СГЯ составляет от 8 до 23 %, средней тяжести — от 0,008 до 7 %, тяжелых — от 0,008 до 10 %. Эти данные близки к результатам, опубликованным A. Delvigne и S. Rosenberg: средняя степень тяжести СГЯ встречается от 0,005 до 33 %, а тяжелая — от 0,008 до 10 % случаев [2]. Фертильные циклы в 50 % сопровождаются СГЯ. Триггером в возникновении СГЯ является введение разрешающей дозы хорионического гонадотропина.

Патогенез СГЯ до конца не ясен. Кардинальным фактором в развитии СГЯ является повышение капиллярной проницаемости, приводящее к выходу жидкости во внесосудистое пространство [3, 4]. Источником перитониальной жидкости являются яичники и брюшина. Одним из основных звеньев патогенеза считается активация системы ренин-ангиотензина. Отводится определенное значение роли иммунного гомеостаза. Для воспроизведения физиологической модели этого синдрома были изучены овариальные воспалительные факторы, включающие такие медиаторы, как цитокины [5, 6], гистамин [7–9], простагландины [10, 11] и вазкулярный эндотелиальный фактор (ВЭФР) [12–15]. ВЭФР, по-видимому, является самым убедительным интегральным медиатором СГЯ. Роль инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в патогенезе СГЯ не достаточно изучена. К факторам риска возникновения СГЯ относится синдром поликистозных яичников (СПЯ) [16, 17]. В крови женщин с СПЯ имеется повышение уровня общего ИФР-1 [23] и свободного ИФР-1 [21, 22]. В нескольких публикациях [18, 19, 20] представлены данные о снижении уровня ИФР-1 в крови женщин с СПЯ под влиянием соматостатина. В ряде работ [24, 25] показано, что использование аналога соматостатина может снижать риск развития СГЯ после индукции овуляции у женщин с СПЯ.

Цель данного исследования — изучение роли ИФР-1 в патогенезе СГЯ и эффективности использования синтетического аналога соматостатина октреотида при СГЯ.

Материалы и методы исследования

Обследовано 18 женщин с СГЯ различной средней и тяжелой степенью тяжести. Контрольная группа — 14 здоровых женщин репродуктивного возраста с овуляторным менструальным циклом.

Возраст больных варьировал от 26 лет до 31 года и в среднем составил $31,0 \pm 0,9$ года. Средний возраст менархе составил $12,8 \pm 0,3$ года. Индекс массы тела в среднем составил $18,6 \pm 0,7$ кг/м². Первичное бесплодие имелось у 10 женщин, вторичное бесплодие — у 8. Трубный фактор явился причиной бесплодия у 9 больных. В этиологии трубного бесплодия ведущим был хронический аднексит и у одной больной — наружный генитальный эндометриоз (НГЭ). Ановуляция, подтвержденная определением уровня прогестерона в крови и эхографическим исследованием во II фазу менструального цикла, имела у 8 женщин. Ановуляция была обусловлена у 4 больных — СПЯ, резистентным к клостилбегиду, у 3 — НГЭ и у одной — хроническим аднекситом. У одной больной причиной бесплодного брака явился мужской фактор.

Все больные получали гонадотропины с целью индукции овуляции или суперовуляции. Последующий перенос эмбрионов в полость в программе ЭКО произведен 13 женщинам. Беременность диагностирована у 13 больных, из них у 9 — многоплодная. У всех женщин имелся СГЯ, потребовавший стационарного лечения на 5–7 день после введения разрешающей дозы хориогонического гонадотропина.

Для оценки степени тяжести СГЯ в нашей работе мы использовали классификацию, предложенную J. Schenker в 1995 году [26]. *СГЯ легкой степени* тяжести характеризуется увеличением размеров яичников до 6 см в диаметре, множеством фолликулов и лютеиновых кист. Общее состояние больных удовлетворительное. Отмечается абдоминальный дискомфорт, чувство тяжести, напряжение, вздутие и незначительные тянущие боли внизу живота. *СГЯ средней степени* тяжести характеризуется увеличением размеров яичников до 12 см в диаметре. Общее состояние больных удовлетворительное. Явления абдоминального дискомфорта выражены больше. Отмечается прибавка массы тела, увеличение окружности живота. Появляются гастроинтестинальные симптомы: тошнота, рвота и/или диарея. При ультразвуковом исследовании — признаки асцита. При *СГЯ тяжелой степени* яичники более 12 см в диаметре и легко пальпируются через переднюю брюшную стенку. Присутствуют клинические признаки, характерные для СГЯ средней степени тяжести. Общее состояние оценивается как средней тяжести или тяжелое. Живот увеличен в объеме за счет выраженного асцита. В ряде случаев отмечается выпот в плевральной полости. Имеет место гемоконцентрация, гиповолемия, гипопроteinемия, сдвиг в электролитах. Отмечаются признаки дис-

функции печени: повышение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы, билирубина. По данным коагулограммы имеется гиперкоагуляция.

В обследованной нами группе определялся СГЯ средней степени у 10 больных, тяжелой — у 8. Основными жалобами больных являлись: увеличение объема живота, боли в животе, метеоризм, слабость, сердцебиение, одышка, тошнота. Асцит встречался у всех женщин, гидроторакс — у 10.

Все больные получали терапию, направленную на адекватное восстановление ОЦК, электролитного баланса, восполнению белков крови, использовалась спазмолитическая терапия, в ряде случаев антигистаминная.

Пункция брюшной полости с последующим выведением асцитической жидкости произведена 9 женщинам, из них однократная — одной, повторная — 8. Плевральные пункции с выведением выпота сделаны 3 больным, однократной пункцией удалось ограничиться в одном случае, тогда как повторные вмешательства потребовались двум женщинам. У одной больной беременность была прервана в связи с отсутствием эффекта от проводимого лечения. В дополнение к указанной выше терапии 8 женщин получали синтетический аналог соматостатина — октреотид. Средний курс введения октреотида составил $5,3 \pm 0,9$ дней. Препарат назначали в дозе 100 мг подкожно 2–3 раза в день.

Наряду с общеклиническим обследованием больных включало эхографию органов малого таза с использованием аппарата Aloka 1700; определение в периферической крови иммуноферментным методом общего ИФР-1 проводилось с использованием наборов фирмы DSL (США), содержание эстрадиола — с реактивами фирмы Adaltis (Италия).

Результаты и их обсуждение

Больные были разделены на 2 группы. В I группу вошли женщины, получавшие дополнительно к традиционному лечению октреотид, во II группу — больные, находившиеся на общепринятой терапии. Обе группы однородны по возрасту, анамнестическим данным, клиническим проявлениям заболевания, частоте наступления беременности.

Для оценки эффективности лечения сопоставлялись результаты обследования, проведенного до начала терапии, и через 7–10 дней лечения. Результаты обследования больных до начала лечения приведены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты обследования больных до начала терапии

Средние показатели	I группа	II группа
Окружность живота, см	84 ± 3,2	90,3 ± 6,2
Размер яичников длина, см	10 ± 0,9	9,7 ± 3,5
Размер яичников ширина, см	8,5 ± 0,6	8,2 ± 2
Содержание лейкоцитов в крови, *10 ⁹ /л	12,1 ± 0,9	12,4 ± 2,9
Гематокрит, %	41,5 ± 1,1	39,3 ± 4,5
АЛТ, мкмоль/л	44,1 ± 14,5	39,3 ± 4,5
АСТ, мкмоль/л	45,2 ± 14,5	46,5 ± 36,2
Билирубин, мкмоль/л	15,7 ± 3	12,8 ± 5,3
Эстрадиол, пмоль/л	17885 ± 3677	15100 ± 5685

Таблица 2

Показатели эффективности терапии СГЯ у женщин I и II групп

Показатели	I группа	II группа
Субъективное улучшение самочувствия от начала лечения, сут	8,5 ± 2,7	10,5 ± 4,4
День появления положительного диуреза, сут	7,4 ± 2,4	10 ± 6,2
Уменьшение окружности живота, см	4 ± 0,9	5 ± 4,6
Уменьшение объема яичников, %	20,2	25,1
Снижение лейкоцитов крови, %	6,0	19,6
Снижение гематокрита, %	9,6	14,9
Повышение АЛТ, %	66,1	115,3
Повышение АСТ, %	13,3	5,0

Переломным моментом в течении заболевания явилось появление положительного диуреза. Это свидетельствовало о прекращении накопления жидкости в организме, являющегося основным звеном в развитии симптомокомплекса СГЯ.

Среднее содержание ИФР-1 в крови женщин с СГЯ составило $10,1 \pm 0,9$ нмоль/л, что было достоверно ниже ($p < 0,0001$) среднего содержания ИФР-1 в плазме крови здоровых женщин — $20,6 \pm 0,8$ нмоль/л. Не отмечалось статистически достоверных различий в содержании ИФР-1 в I и II группах ($9,1 \pm 1,1$ и $9,9 \pm 1,3$ нмоль/л соответственно).

Не отмечалось также достоверных различий в уровнях ИФР-1 до начала лечения октреотидом, на фоне лечения (через 1,5–2 часа от момента введения октреотида) и после завершения курса введения препарата.

Показатели эффективности терапии СГЯ представлены в табл. 2.

Не отмечено достоверных отличий в приведенных в таблице показателях между I и II группами.

Среднее содержание ИФР-1 в крови женщин с СГЯ составило $10,1 \pm 0,9$ нмоль/л, что было достоверно ниже ($p < 0,0001$) среднего содержания ИФР-1 в плазме крови здоровых женщин — $20,6 \pm 0,8$ нмоль/л. Не отмечалось различий в содержании ИФР-1 в I и II группах ($9,1 \pm 1,1$ и $9,9 \pm 1,3$ нмоль/л соответственно). Не отмечалось также достоверных различий в уровнях ИФР-1 до начала лечения октреотидом, на фоне лечения (через 1,5–2 часа от момента введения октреотида) и после завершения курса введения препарата.

Повышение трансаминаз может свидетельствовать о наличии токсического гепатоза, вызванного СГЯ.

Полученные результаты говорят об отсутствии достоверного положительного эффекта от использования октреотида в терапии СГЯ. По-видимому, снижение содержания ИФР-1 в крови женщин с СГЯ связано с повреждением синтетической функции печени на фоне токсического гепатоза. Низкое содержание ИФР-1 при СГЯ делает патогенетически необоснованным использование синтетического аналога соматостатина в терапии данного синдрома.

Выводы

1. Содержание ИФР-1 в крови женщин с СГЯ снижено, что, вероятно, связано с повреждением синтетической функции печени.

2. Полученные результаты свидетельствуют о клинической неэффективности использования октреотида в терапии СГЯ.

Литература

1. Schenker J.G., Weinstein D. // Fertile Steril. — 1978. — Vol. 30. — P. 255–268.
2. Delvigne A., Rosenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review // Human Reprod. Update. — 2002. — Vol. 8 (6). — P. 559–577.
3. Forsdahl F., Holst N., Tollan D. et al. Transcapillary fluid dynamics during ovarian stimulation for in vitro fertilization // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 162. — P. 554–8.
4. Dominguez C.E. et al. Increased capillary permeability induced by human follicular fluid: a hypothesis for an ovarian origin of the hyperstimulation syndrome (see comments) // Fertile Steril. — 1995. — Vol. 63. — P. 268–72.
5. Baumgardner G.P. et al. Ovarian hyperstimulation syndrome pre-ovulatory serum concentrations of interleukin-6, interleukin-1, receptor antagonist and tumor necrosis factor- α cannot predict its occurrence // Human Reprod. — 1996. — Vol. 11. — P. 1377–80.
6. Abramov Y., Lewin A., Schenker J.D. et al. Plasma inflammatory cytokines correlate to the ovarian hyperstimulation syndrome // Human Reprod. — 1996. — Vol. 11. — P. 1381–6.
7. Knox J.E. Antihistamin blockade of the ovarian hyperstimulation syndrome // Am. J. Obstet. Gynecol. —

1974. — Vol. 118. — P. 992-4.
8. *Spiesil S.A., Knox G.E., Dowd A.J. et al.* Antihistamine blockade of the ovarian hyperstimulation syndrome. II. Possible role of antigen-antibody complexes in the pathogenesis of the syndrome // *Fertil. Steril.* — 1975. — Vol. 26. — P. 418-21.
9. *Gergely R.Z., Paldy E., Erlic Y. et al.* Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome by antihistamine // *Ostet. Gynecol.* — 1976. — Vol. 47. — P. 83-5.
10. *Erlic Y., Polishuk W.Z., Schencer J.G.* The role of prostaglandine in ovarian hyperstimulation syndrome // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1976. — Vol. 6. — P. 47-52.
11. *Moon Y.S., Pride S.M., Yuen B.H., et al.* Relationship of gonadotropin-releasing hormone, danazol, and prostaglandin blockade to ovarian enlargement and ascites formation of the ovarian hyperstimulation syndrome in the rabbit // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1986. — Vol. 154. — P. 1155-60.
12. *Healy D.L., McClure N., Rogers P.A. et al.* Vascular endothelial growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome // *Lancet.* — 1994. — Vol. 344. — P. 235-6.
13. *Berga S.L., Guzik D.S., Krasnov J.S. et al.* Vascular permeability factor and vascular endothelial growth factor in ovarian hyperstimulation syndrome: a preliminary report // *Fertil. Steril.* — 1996. — Vol. 65. — P. 552-5.
14. *Abramov Y., Barac V., Nisman B., et al.* Vascular endothelial growth factor plasma levels correlate to the clinical picture in severe ovarian hyperstimulation syndrome // *Fertil. Steril.* — 1997. — Vol. 67. — P. 261-5.
15. *Christenson L.K., Lee A., Stouffer R.L.* Vascular endothelial growth factor levels in serum and follicle fluid of patients undergoing in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* — 1997. — Vol. 68. — P. 305-1.
16. *MacDougall M.J., Jacobs H.S., Tan S.L.* In-vitro fertilization and the ovarian hyperstimulation syndrome // *Human Reprod.* — 1992. — Vol. 7. — P. 597-600.
17. *Buyalos R.P., Lee C.T.* Polycystic ovary syndrome: pathophysiology and outcome with in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* — 1996. — Vol. 65. — P. 1-10.
18. *Lidor A., Soriano D., Seidman D.S. et al.* Combined somatostatin analog and follicle-stimulating hormone for women with polycystic ovary syndrome resistant to conventional treatment // *Gynecol. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 12 (2). — P. 97-101.
19. *Carmina E., Morris R.S., Vijod M.A. et al.* Alterations in the sensitivity of serum insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein-3 to octreotide in polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* — 1995. — Vol. 63 (4). — P. 742-6.
20. *de Boer J.A., Hompes P.G., van der Meer M. et al.* Octreotide, a somatostatin analogue, alters ovarian sensitivity to gonadotrophin stimulation as measured by the follicle stimulation hormone threshold in polycystic ovary syndrome // *Human Reprod.* — 1998. — Vol. 13(6). — P. 1465-9.
21. *Denburg M.R., Manibo A.M., Silfen M.E. et al.* Early endocrine, metabolic and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88(10). — P. 4682-8.
22. *Dragojevic S., Prorocic M., Vasiljevic M. et al.* The role of insulin-like growth-factor binding proteins in normal and polycystic ovaries // *Srp. Arh. Celoc. Lec.* — 1998. — Vol. 126 (11-12). — P. 488.
23. *Iwashita M., Mimuro T., Watanabe M. et al.* Plasma level of insulin-like growth factor 1 and its binding protein in polycystic ovary syndrome // *Horm. Res.* — 1990. — Vol. 33. — P. 21-6.
24. *Gordana M., Prevelic M.I., Wurzbarger et al.* Effects of the Somatostatin Analogue, Octreotide, in polycystic ovary syndrome. // *Metabolism.* — 1992. — Vol. 41. — P. 76-79.
25. *Morris R.S., Vishvanath C., Karande et al.* Octreotide is not useful for clomiphene citrate resistance in patients with polycystic ovary syndrome but may reduce the likelihood of ovarian hyperstimulation syndrome // *Fertil. Steril.* — 1999. — Vol. 71(3). — P. 452-456.
26. *Shenker J.G.* Ovarian hyperstimulation syndrome // In: *Reproductive Medicine and Surgery.* — 1995. — P. 650-679.

THE NEGATIVE EXPERIENCE OF SOMATOSTATIN SYNTHETIC ANALOGIST USING IN THERAPY OF POLYCYSTOC OVARIES

Grinvald D.V., Kirsanov A.A., Kasumova A.R., Bondarenko M.V.

■ **Summary:** The blood content of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in woman with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is low that may be connect with damage of synthetic function of liver. The use of synthetic analogist of somatostatin in treatment of OHSS don't lead to reliable positive results. Low content of IGF-1 in OHSS makes pathogenetically non-justifight the treatment of OHSS by synthetic analogist of somatostatin.

■ **Key words:** ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS); insulin-like growth factor-1 (IGF-1); somatostatin; induction of ovulation