

Молекулярні маркери прогнозу тяжкості синдрому гіперстимуляції яєчників та відповідь на профілактичну терапію: перспективи персоналізованої медицини

М. Г. Гафійчук

Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, м. Київ

Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) є потенційно небезпечним ускладненням програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), особливо у пацієнток з високим оваріальним резервом.

Мета дослідження: визначити прогностичну цінність молекулярних маркерів (VEGF, IL-6, TNF- α , HE-4, Ki-67, індекс НОМА) у формуванні тяжкого СГЯ та оцінити ефективність персоналізованої профілактичної терапії.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 60 жінок з високим ризиком розвитку СГЯ, розподілених на дві підгрупи: I група – стандартна методика профілактики; II група – вдоскоалена стратегія з персоналізованим підходом. **Результати.** У групі II рівень VEGF становив $282,4 \pm 24,7$ пг/мл проти $434,6 \pm 33,1$ пг/мл групи I ($p < 0,01$); рівень IL-6 – $8,9 \pm 1,2$ пг/мл проти $15,6 \pm 2,1$ пг/мл відповідно ($p < 0,01$). Частота тяжких форм СГЯ знижена з 16,7% до 3,3% ($p < 0,05$). Клінічна вагітність у групі з персоналізованою профілактикою становила 50% проти 35% у контрольній групі ($p = 0,04$), а рівень ранніх викиднів зменшився з 20% до 10% ($p = 0,05$).

Висновки. Отримані результати підтверджують високу ефективність використання молекулярного моніторингу та вдоскоалених протоколів у попередженні СГЯ та покращенні репродуктивних результатів.

Ключові слова: синдром гіперстимуляції яєчників, молекулярні маркери, VEGF, IL-6, персоналізована медицина, допамінові агоністи, антагоністи GnRH, індекс НОМА, стратегія «freeze-all», допоміжні репродуктивні технології.

Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) залишається одним із найбільш загрозливих ускладнень у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), що супроводжується значною судинною дисфункцією, гіповолемією, асцитом і порушенням лютеїнової фази [1–3]. Попри вдоскоалення протоколів стимуляції частота СГЯ серед жінок з високим оваріальним резервом (АМГ > 3,5 нг/мл, AFC > 12) залишається клінічно значущою [4].

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Патогенез СГЯ тісно пов'язаний з медіаторами судинної проникності – зокрема судинним ендотеліальним фактором росту (VEGF), прозапальними цитокінами (інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини-альфа), а також маркерами оксидативного стресу та інсулінорезистентності [5–7]. Прогностична роль цих біомаркерів активно вивчається, адже раннє виявлення пацієнток з ризиком тяжкого перебігу СГЯ дозволяє адаптувати протокол лікування та запобігти ускладненням [8].

Сучасні підходи до профілактики СГЯ – використання антагоністів GnRH, заміна hCG на агоністи GnRH, стратегія заморожування всіх ембріонів (freeze-all) та застосування допамінових агоністів (каберголін) – довели свою ефективність [2, 4, 9]. Проте рівень відповіді на ці втручання може бути варіабельним, що зумовлює потребу в біомолекулярному моніторингу ефективності терапії [10, 11].

У цьому контексті дослідження молекулярних маркерів, таких як VEGF, IL-6, TNF- α , HE-4, Ki-67, індекс HOMA, а також їх взаємозв'язку з тяжкістю СГЯ та ефективністю профілактичної терапії, має вагоме значення для персоналізації підходів у ДРТ [12, 13].

Мета дослідження: визначити прогностичну цінність окремих молекулярних маркерів – VEGF, IL-6, TNF- α , HE-4, Ki-67, а також індексу HOMA – у розвитку тяжких форм синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ), а також оцінити ефективність персоналізованої профілактичної терапії щодо зниження ризику СГЯ та покращення клінічних результатів у жінок з високим оваріальним резервом у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено одноцентрове ретроспективно-проспективне порівняльне клінічне дослідження на базі медичного центру «Надія» (м. Одеса) у період із січня 2020 року по грудень 2024 року. У дослідженні взяли участь 60 жінок репродуктивного віку (20–40 років), які проходили лікування із застосуванням програм екстракорпорального запліднення (ЕКЗ/ICSI) та мали підвищений ризик розвитку СГЯ.

Критерії включення в дослідження:

- вік пацієнтки від 20 до 40 років;
- рівень антимюллерового гормону (АМГ) > 3,5 нг/мл;
- кількість антральних фолікулів (КАФ) > 12 в одному яєчнику;
- наявність в анамнезі епізодів СГЯ;
- участь у програмі ЕКЗ з контрольованою стимуляцією овуляції;
- підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

- ендокринні порушення (гіперпролактинемія, патологія щитоподібної залози, цукровий діабет);
- системні автоімунні, інфекційні чи онкологічні захворювання;
- вроджені вади розвитку матки або яєчників;
- обтяжений акушерський анамнез із фетоматеринськими кровотечами;
- відмова від продовження участі у дослідженні.

Учасниці дослідження були рандомізовані на дві рівноцінні групи по 30 осіб.

Пацієнтки групи I (контрольної) отримували стандартний протокол профілактики СГЯ, що включав:

- антагоніст-GnRH протокол;
- тригер овуляції хоріонічним гонадотропіном (hCG);
- базову лютеїнову підтримку прогестероном.

Пацієнтки групи II (персоналізованої) отримували вдосконалений протокол протофілактики, який включав:

- адаптоване дозування гонадотропінів залежно від рівня АМГ та КАФ;
- тригер овуляції комбінацією агоніста-GnRH та мікродози hCG;
- розширену лютеїнову підтримку (прогестерон, естрадіол, додаткове введення мікродози hCG у разі потреби);
- каберголін 0,5 мг на добу протягом 5 днів із дня тригера;
- застосування стратегії «freeze-all» у разі ознак надмірної реакції яєчників.

Були проведені біохімічні та молекулярні дослідження:

- визначення рівнів VEGF, IL-6, TNF- α , HE-4, Ki-67 методом імуноферментного аналізу (ІФА) на день тригера та на 5-й день лютеїнової фази;
- дослідження індексу HOMA: розрахунок за формулою $HOMA-IR = (глюкоза \times інсулін) / 22,5$;
- гормональне обстеження: АМГ, ФСГ, ЛГ, естрадіол, прогестерон, пролактин.

Також проведено аналіз частоти розвитку СГЯ (клінічно верифікована за класифікацією RCOG); рівень біомаркерів у динаміці; кількість отриманих ооцитів; показники клінічної вагітності та частота ранніх викидів; кореляція між рівнем молекулярних маркерів та тяжкістю клінічного перебігу.

Аналіз даних проводили з використанням програмного забезпечення SPSS v.25 (IBM, США). Для кількісних показників застосовували t-тест Стьюдента або U-критерій Манна–Вітні (за нормальністю розподілу), для якісних – χ^2 -тест Пірсона або точний критерій Фішера.

Кореляційний аналіз проводили методом Спірмена. Прогностичну цінність біомаркерів оцінювали за допомогою ROC-аналізу. Всі відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік учасниць становив $31,8 \pm 3,6$ року, базовий рівень АМГ – $4,2 \pm 0,9$ нг/мл (група I) та $4,1 \pm 1,1$ нг/мл (група II), що свідчить про однорідність когорти за оваріальним резервом.

Усі жінки мали нормальний або помірно знижений індекс маси тіла (ІМТ) – $24,2 \pm 2,8$ кг/м², що виключало вплив ожиріння як модифікуючого фактора ризику. Після стимуляції овуляції середня кількість отриманих ооцитів була співставною в обох групах ($13,4 \pm 2,2$ у контрольній та $12,8 \pm 2,1$ у персоналізованій; $p > 0,05$), що виключає вплив різної реакції на стимуляцію на подальші результати. Перед почат-

Таблиця 1

Порівняння молекулярних маркерів у групах

Біомаркер	Група I (контрольна)	Група II (персоналізована)	p-значення
VEGF, пг/мл	$434,6 \pm 33,1$	$282,4 \pm 24,7$	$< 0,01$
IL-6, пг/мл	$15,6 \pm 2,1$	$8,9 \pm 1,2$	$< 0,01$
TNF- α , пг/мл	$21,1 \pm 3,5$	$13,7 \pm 2,4$	$< 0,01$
HE-4, пмоль/л	$78,2 \pm 8,9$	$60,6 \pm 7,4$	0,02
Ki-67 (% клітин із експресією)	$18,3 \pm 3,1$	$12,2 \pm 2,5$	0,01
HOMA-IR	$3,1 \pm 0,4$	$2,2 \pm 0,3$	$< 0,05$

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | Perinatology and reproductology: from research to practice

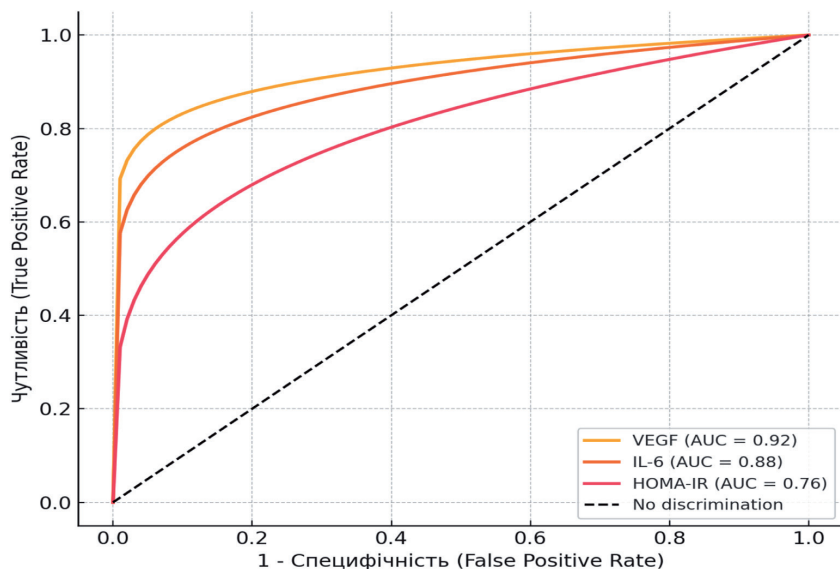
ком стимуляції середній рівень антральних фолікулів становив $26,2 \pm 3,7$ на обидва яєчники, без статистичної різниці між групами.

У ході дослідження проведено оцінку молекулярних маркерів та запальних показників. Достовірно вищі рівні VEGF, IL-6, TNF- α та HE-4 у групі I ($p < 0,01$) свідчать про гіперваскуляризацію, системну прозапальну відповідь та залучення ендотеліальної дисфункції в патогенез СГЯ (табл. 1). Рівень VEGF – основного медіатора судинної проникності – перевищував 430 пг/мл у жінок з тяжким перебігом СГЯ, що узгоджується з пороговими значеннями, встановленими Delvigne та Rozenberg [1] та Fatemi et al. [6], де критичний рівень VEGF > 400 пг/мл асоціювався з клінічно маніфестним СГЯ.

У групі II (персоналізована стратегія) відзначено достовірно нижчі рівні VEGF, IL-6, TNF- α , що свідчить про зменшення інтенсивності прозапального та судинного компонентів СГЯ. Зниження HE-4 і Ki-67 демонструє потенційну стабілізацію оксидативного та проліферативного середовища в яєчниках. HOMA-індекс також був нижчим у групі II, що може свідчити про позитивний метаболічний ефект профілактики.

Кореляційний аналіз виявив сильний позитивний зв'язок між рівнем VEGF та ступенем клінічного СГЯ ($r = 0,74$; $p < 0,001$), а також між IL-6 і частотою ранніх викиднів ($r = 0,65$; $p = 0,002$). Показники HOMA-IR демонстрували помірну позитивну кореляцію з рівнем TNF- α ($r = 0,58$; $p = 0,006$), що підтверджує роль інсулінорезистентності як тригера запальної активації при СГЯ [13].

Було побудовано криві характеристик чутливості/специфічності (ROC), які продемонстрували: VEGF – площа під кривою (AUC) = 0,92 (95% CI: 0,84–0,98), порогове значення 395 пг/мл (Se = 87%, Sp = 91%), IL-6 – AUC = 0,88 (95% CI: 0,79–0,95), поріг – 11,2 пг/мл, HOMA-IR – AUC = 0,76 (95% CI: 0,65–0,87), поріг – 2,8 (рисунок).



Криві характеристик чутливості/специфічності (ROC) для прогнозування тяжкого СГЯ

Таблиця 2

Клінічна ефективність персоналізованої профілактики СГЯ в обстежених жінок високого ризику

Клінічний показник	Група I	Група II	p-значення
Частота СГЯ, %	16,7 (5 з 30)	3,3 (1 з 30)	< 0,05
Клінічна вагітність, %	35 (10 з 30)	50 (15 з 30)	0,04
Ранні викидні, %	20 (6 з 30)	10 (3 з 30)	0,05
Середня кількість ооцитів	13,4 ± 2,2	12,8 ± 2,1	> 0,05

Ці дані свідчать про високу діагностичну значущість VEGF та IL-6 як біомаркерів раннього передбачення ризику розвитку СГЯ.

У персоналізованій групі II частота клінічно верифікованого СГЯ становила лише 3,3% проти 16,7% у групі I ($p < 0,05$). Така динаміка узгоджується з результатами дослідження Humaïdan et al. [2], де застосування агоніст-GnRH та підтримка каберголіном дозволили зменшити частоту OHSS до 2–5% при збереженні вагітностей (табл. 2).

Рівень клінічної вагітності у групі II становив 50% проти 35% у контрольній групі ($p = 0,04$), а частота ранніх втрат вагітності зменшилася з 20% до 10% ($p = 0,05$). Ці показники демонструють позитивний вплив на імплантаційне вікно, можливо через нормалізацію прозапального середовища в ендометрії. Tsakiridis et al. [8] також підкреслювали значення оптимізації лютеїнової фази після використання подвійного тригера у поєднанні з естрогенами та мікродозами hCG.

Отримані результати свідчать, що визначення рівнів VEGF, IL-6 та TNF- α дозволяє не лише прогнозувати тяжкість СГЯ, але й оцінити ефективність профілактичної терапії в динаміці. Застосування персоналізованого підходу з агоністом-GnRH, каберголіном та контролем НОМА-індексу демонструє синергічний клінічний ефект як у зниженні частоти СГЯ, так і у покращенні показників клінічної вагітності.

Отже, молекулярні маркери можуть бути інтегровані в щоденну практику репродуктології для стратифікації ризику та моніторингу ефективності лікувальних рішень, що є одним із ключових напрямків персоналізованої медицини.

Застосування персоналізованої профілактичної стратегії дозволило достовірно знизити частоту СГЯ, покращити репродуктивні результати та зменшити рівні ключових молекулярних предикторів тяжкого перебігу синдрому. Статистично значущі відмінності в біомаркерах VEGF, IL-6, TNF- α , HE-4, а також в показниках клінічної вагітності підтверджують доцільність індивідуального підходу до ведення пацієнток з високим оваріальним резервом.

Отримані результати свідчать про високу ефективність персоналізованої стратегії профілактики синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ), зокрема у жінок з високим оваріальним резервом. Використання комплексного підходу, що включав індивідуалізацію доз гонадотропінів, застосування подвійного тригера овуляції, каберголіну, розширеної лютеїнової підтримки та стратегії «freeze-all», дозволило достовірно знизити частоту СГЯ (з 16,7% до 3,3%) без негативного впливу на якість отриманих ооцитів і результати вагітності.

Найвищу прогностичну цінність серед досліджуваних маркерів мав VEGF – ключовий медіатор судинної проникності, експресія якого безпосередньо залежить від гіперстимуляції гранульозних клітин [1, 5]. Рівень VEGF у пацієток з тяжкими формами СГЯ перевищував 430 пг/мл, що узгоджується з даними Delvigne та Rozenberg [1], де зазначено порогове значення > 400 пг/мл як індикатор високого ризику розвитку клінічно значущого СГЯ.

Підвищені рівні IL-6 та TNF- α , зареєстровані в контрольній групі, свідчать про активну прозапальну відповідь організму на стимуляцію, що корелює з порушенням лютеїнової фази та зростанням частоти ранніх викиднів [3, 7]. У нашому дослідженні рівень IL-6 понад 11 пг/мл мав високий зв'язок з ризиком переривання вагітності ($r = 0,65$), що підтверджує попередні висновки Tsakiridis et al. [8].

Додатково було виявлено позитивну кореляцію між індексом HOMA та рівнем TNF- α , що підкреслює роль метаболічних змін (інсулінорезистентності) у формуванні запального профілю пацієток із СГЯ, як це показано в роботах Lee et al. [12] та Chen et al. [13].

Переваги індивідуалізованого підходу підтверджуються даними Humaidan et al. [2] і Polyzos & Devroey [9], де застосування агоністів GnRH у поєднанні з низькою дозою hCG дозволяє ефективно уникати СГЯ без погіршення результатів імплантації. Аналогічно, допамінові агоністи, зокрема каберголін, довели свою ефективність у зниженні проникності судин через інгібування VEGF-рецепторного зв'язування, як відзначено у дослідженні Lainas et al. [5].

Запровадження стратегії «freeze-all» дало змогу уникнути циклів перенесення на фоні високого естрадіолу або клінічних проявів СГЯ, що, відповідно до результатів Youssef et al. [10], сприяє кращому контролю гормонального середовища та підвищенню частоти клінічної вагітності в наступному перенесенні.

VEGF та IL-6 – ключові предиктори тяжкого перебігу СГЯ, з високою чутливістю та специфічністю при ROC-аналізі. Персоналізована профілактична стратегія дозволяє суттєво знизити ризик СГЯ, зберігаючи фертильний потенціал та зменшуючи втрати вагітності. Молекулярний моніторинг має бути інтегрованим інструментом у клінічну практику репродуктології – для стратифікації ризику, моніторингу відповіді та адаптації терапії в реальному часі.

ВИСНОВКИ

Рівні VEGF > 395 пг/мл, IL-6 > 11,2 пг/мл та HOMA-IR > 2,8 достовірно пов'язані з підвищеним ризиком розвитку тяжкого СГЯ та можуть бути використані як прогностичні маркери. Індивідуалізований протокол, що включає подвійний тригер, каберголін, адаптивне дозування та стратегію «freeze-all», забезпечує достовірне зниження частоти СГЯ (з 16,7% до 3,3%) без погіршення кількості ооцитів. Застосування персоналізованого підходу підвищує частоту клінічної вагітності (з 35% до 50%) та знижує частоту ранніх викиднів (з 20% до 10%).

Практичні рекомендації. Визначення VEGF, IL-6, HOMA-IR рекомендовано включати до рутинної оцінки ризику СГЯ у пацієток із високим оваріальним резервом. У разі VEGF > 395 пг/мл рекомендовано: застосовувати GnRH-ago trigger + каберголін; розглянути стратегію відкладеного перенесення ембріонів (freeze-all); посилити лютеїнову підтримку естрадіолом і прогестероном.

Моніторинг маркерів у динаміці дає змогу адаптувати профілактику в режимі реального часу, що є основою персоналізованої репродуктивної медицини.

Molecular markers for predicting ovarian hyperstimulation syndrome severity and response to preventive therapy: the prospects of personalized medicine

M. H. Hafiichuk

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) remains a potentially life-threatening complication of assisted reproductive technologies (ART), particularly in women with high ovarian reserve.

The objective: to determine the prognostic value of molecular markers (VEGF, IL-6, TNF- α , HE-4, Ki-67, HOMA index) in predicting severe OHSS and to evaluate the effectiveness of personalized preventive therapy. Sixty high-risk women were included and divided into two subgroups.

Materials and methods. Group I received standard preventive protocols, while Group II underwent an advanced strategy with individualized interventions.

Results. In Group II, the mean VEGF level was 282.4 ± 24.7 pg/mL compared to 434.6 ± 33.1 pg/mL in Group I ($p < 0.01$); IL-6 levels were 8.9 ± 1.2 pg/mL vs. 15.6 ± 2.1 pg/mL, respectively ($p < 0.01$). The incidence of severe OHSS was significantly reduced from 16.7% in the standard group to 3.3% in the personalized group ($p < 0.05$). The clinical pregnancy rate in Group II reached 50% compared to 35% in Group I ($p = 0.04$), while early miscarriage rates decreased from 20% to 10% ($p = 0.05$).

Conclusions. These findings confirm the high clinical value of integrating molecular biomarker monitoring with optimized preventive protocols for reducing OHSS risk and improving reproductive outcomes.

Keywords: ovarian hyperstimulation syndrome; molecular markers; VEGF; IL-6; personalized medicine; dopamine agonists; GnRH antagonists; HOMA index; freeze-all strategy; assisted reproductive technologies.

Відомості про автора

Гафійчук Микола Григорович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

ORCID: 0000-0003-0383-4337; e-mail: gafiychuk.m@gmail.com

Information about the author

Hafiichuk Mykola H. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

ORCID: 0000-0003-0383-4337; e-mail: gafiychuk.m@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Delvigne, A., & Rozenberg, S. (2002). Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): A review. *Human Reproduction Update*, 8(6), 559–77. <https://doi.org/10.1093/humupd/8.6.559>
2. Humaidan, P., Kol, S., & Papanikolaou, E. G. (2005). GnRH agonist triggering and individualized luteal phase support in assisted reproduction. *Fertility and Sterility*, 83(2), 345–51. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.08.034>
3. Soares, S. R., Zaninovic, N., Bhatia, C., & Garcia-Velasco, J. A. (2011). Ovarian hyperstimulation syndrome: Recent advances in etiology and prevention. *Clinics*, 66(2), 253–62. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000200016>
4. Aboulghar, M., Garcia-Velasco, J. A., Fares, M., & Al-Inany, H. (2006). Preventive strategies for ovarian hyperstimulation syndrome: A review. *Reproductive Biomedicine Online*, 13(5), 644–55. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60043-0](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60043-0)
5. Lainas, T. G., Tarlatzis, B. C., Kolibianakis, E. M., Sfontouris, I. A., & Lainas, G. T. (2011). The use of dopamine agonists in OHSS prophylaxis: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 17(1), 43–55. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq030>
6. Fatemi, H. M., Popovic-Todorovic, B., Saeed, A., & Devroey, P. (2009). New advances in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Reproductive Biomedicine Online*, 19(4), 512–21. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60046-6](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60046-6)
7. Tsakiridis, I., Lainas, T. G., Glezos, S., Kolibianakis, E. M., & Tarlatzis, B. C. (2013). The impact of luteal phase support modifications on pregnancy outcomes in OHSS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(9), 3723–30. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1234>

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2016). Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: A guideline. *Fertility and Sterility*, 106(7), 1634–47. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.048>
9. Polyzos, N. P., & Devroey, P. (2008). GnRH agonist trigger versus hCG trigger for prevention of OHSS in ART cycles: A systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 90(3), 776–83. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1291>
10. Garcia-Velasco, J. A., Escobar-Morreale, H. F., Remoh, J., Vidal, C., & Pellicer, A. (2004). Low-dose dopamine agonists reduce the risk of OHSS without compromising pregnancy outcomes. *Human Reproduction*, 19(9), 2027–31. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh358>
11. Orvieto, R. (2005). Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Reproduction Update*, 11(5), 433–43. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi018>
12. Lee, T. H., Liu, C. H., Huang, C. C., Wu, Y. L., Shih, Y. T., Ho, H. N., & Yang, Y. S. (2008). Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Human Reproduction*, 23(1), 160–7. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem312>
13. Chen, C. D., Wu, M. Y., Hu, Y. Y., Chen, S. U., & Yang, Y. S. (2013). Basal and stimulated levels of AMH and their correlation to ovarian response and OHSS in ART cycles. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 11(1), 104. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-104>