

©О. В. Горбунова, М. Г. Гафійчук

Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика

ПРОФІЛАКТИКА НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ГІПЕРСТИМУЛЯЦІЇ ЯЄЧНИКІВ У ПРОГРАМАХ ДРТ

Мета дослідження – оцінити клінічну ефективність індивідуалізованих протоколів стимуляції та сучасних стратегій профілактики синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) для покращення результатів лікування та підвищення частоти настання клінічної вагітності.

Матеріали та методи. Проведено рандомізоване проспективне дослідження за участю 120 жінок із високим ризиком СГЯ. Пацієнток було розподілено на дві групи: контрольну (стандартна стимуляція) та основну (індивідуалізований підхід), яка включала використання протоколів з антагоністами GnRH, подвійного тригера овуляції, розширеної підтримки лютеїнової фази, каберголіну та стратегії «Freeze-all».

Результати дослідження та їх обговорення. Застосування вдосконаленого протоколу дозволило достовірно знизити частоту СГЯ (3,3 % проти 16,7 %), підвищити рівень клінічної вагітності (50 % проти 35 %) та зменшити частоту ранніх викиднів (10 % проти 20 %).

Висновки. Персоналізовані підходи до стимуляції яєчників у програмах ДРТ є ефективними як з погляду профілактики СГЯ, так і для покращення репродуктивних результатів у пацієнток із високим ризиком.

Ключові слова: синдром гіперстимуляції яєчників; допоміжні репродуктивні технології; індивідуалізована стимуляція; подвійний тригер; стратегія заморожування всіх ембріонів; підтримка лютеїнової фази; агоністи допаміну; клінічна вагітність; профілактика СГЯ.

O. V. Gorbunova, M. H. Hafiichuk

Shupyk National Healthcare University of Ukraine

PREVENTION OF PREGNANCY LOSS IN WOMEN WITH OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES (ART) PROGRAMS

The aim of the study – to evaluate the clinical efficacy of individualized ovarian stimulation protocols and modern strategies in prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in improving pregnancy outcomes and reducing complication rates in high-risk patients.

Materials and Methods. A randomized prospective trial was conducted involving 120 women at high risk of OHSS. Participants were divided into a control group (standard stimulation) and an intervention group, where an individualized approach was used. The latter included GnRH-antagonist protocols, dual trigger ovulation, enhanced luteal phase support, administration of cabergoline, and a freeze-all strategy.

Results and Discussion. Application of the personalized stimulation strategy significantly reduced the incidence of OHSS (3.3 % vs. 16.7 %), increased the clinical pregnancy rate (50 % vs. 35 %), and lowered early miscarriage rates (10 % vs. 20 %) compared to the standard approach.

Conclusions. Individualized ovarian stimulation protocols in ART programs are clinically effective for both OHSS prevention and improving reproductive outcomes in women with increased risk.

Key words: ovarian hyperstimulation syndrome; assisted reproductive technologies; individualized stimulation; dual trigger; freeze-all strategy; luteal phase support; dopamine agonists; clinical pregnancy; OHSS prevention.

ВСТУП. Допоміжні репродуктивні технології сприяють підвищенню шансів на успішну вагітність, проте застосування стимуляції функції яєчників несе ризик виникнення СГЯ. Це ускладнення характеризується надмірною відповіддю яєчників на медикаментозну стимуляцію, що може вести до порушень у лютеїнової фази та, як наслідок, до невиношування вагітності [1,5,11]. Актуальність питання зумовлена необхідністю розробки оптимальних профілактичних стратегій, які дозволять зменшити як інцидентність СГЯ, так і негативний вплив на результати вагітності. Патогенетичні механізми СГЯ включають підвищену проникність судин, дисфункцію ендотелію та порушення роботи лютеїнового клітинного шару, що впливає на стабільність ранньої вагітності [1,5,11]. Порушення у лютеїнової фази може сприяти недостатній підтримці ембріона, що в свою чергу веде до підвищеного ризику невиношування вагітності. Використання анта-GnRH дозволяє значно знизити ризик розвитку СГЯ завдяки більш

контрольованій стимуляції яєчників [2,6]. Індивідуальний підхід до вибору доз та протоколів стимуляції сприяє оптимізації гормонального фону та зменшенню негативного впливу на лютеїнову фазу. Застосування агоніста-GnRH замість традиційного hCG для індукції овуляції демонструє ефективність у зниженні інцидентності СГЯ, що позитивно впливає на результати виношування вагітності [2,6,10]. Модифікація протоколів лютеїнової підтримки, зокрема, застосування додаткових доз прогестерону або інших препаратів, сприяє покращенню умов для імплантації та подальшого розвитку ембріона [8]. Допамінові агоністи (наприклад, каберголін) використовуються для корекції надмірної вазодилатації та зниження проникності судин, що зменшує тяжкість СГЯ і може позитивно впливати на збереження вагітності [4,7]. В окремих випадках застосування протоколу заморожки всіх ембріонів дозволяє уникнути негативного впливу високих рівнів гормонів на ранню вагітність, забезпечуючи кращі

умови для імплантації під час наступного циклу переносу [3,9]. Дослідження Delvigne та Rozenberg [1] свідчать, що застосування персоналізованих протоколів стимуляції значно знижує ризик розвитку СГЯ та, відповідно, негативних наслідків для виношування вагітності. Інші дослідження підтверджують ефективність використання агоністів-GnRH [2,6,10] та допамінових агоністів [4,7] як важливих інструментів профілактики. Крім того, модифікації у лютеїновій підтримці та впровадження стратегії «freeze-all» демонструють позитивний вплив на результати вагітності [3,8,9]. Сучасні клінічні рекомендації підкреслюють необхідність комплексного підходу, що дозволяє оптимізувати лікування жінок із високим ризиком СГЯ [12,13].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – оцінити клінічну ефективність персоналізованих протоколів стимуляції та сучасних стратегій профілактики СГЯ для покращення результатів лікування та підвищення частоти настання клінічної вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Проведено рандомізоване проспективне дослідження за участю 120 жінок із високим ризиком СГЯ. Пацієнтки були розподілені на дві групи: контрольну (стандартна стимуляція) та основну (персоналізований підхід), яка включала використання протоколів з антагоністами GnRH, подвійного тригера овуляції, розширеної підтримки лютеїнової фази, каберголіну та стратегії «freeze-all». Дослідження проводилося у МЦ «НАДІЯ» м. Одеса у період із січня 2020 до грудня 2024 року. Усі діагностичні, профілактичні та лікувальні заходи у межах дослідження проводилися за добровільної письмової інформованої згоди пацієнток. Дослідження виконано відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, відповідних положень ВООЗ щодо медичних досліджень за участю людини, а також чинної нормативної бази Міністерства охорони здоров'я України щодо застосування допоміжних репродуктивних технологій. Дотримання біоетичних вимог засвідчено протоколом комісії з біоетики № 8 від 30.09.2020 р. НМАПО імені П. Л. Шупика.

До дослідження включалися жінки віком від 20 до 40 років, які проходили цикли ЕКЗ (IVF/ICSI) із підвищеним ризиком розвитку СГЯ, визначеним на основі:

- високого рівня антимюллерівського гормону (АМГ);
- великої кількості антральних фолікулів при УЗ дослідженні;
- попередньої історії циклів з СГЯ.

Включалися пацієнтки з ендокринними розладами (гіперпролактинемія, порушення функції щитовидної залози), важкими системними захворюваннями або анамнезом онкологічних патологій.

Група А (інтервенційна): пацієнтки отримували персоналізований протокол стимуляції яєчників із застосуванням антагоністів-GnRH, що дозволяв більш контролювано регулювати відповідь яєчників. Для індукції овуляції застосовувався агоніст-GnRH замість hCG, що сприяло зниженню ризику СГЯ. Додатково проводилися заходи з оптимізації лютеїнової підтримки (використання додаткових доз прогестерону) та застосування допамінових агоністів (каберголін) при підвищенні ризику розвитку СГЯ.

Група Б (контрольна): пацієнтки отримували стандартний протокол стимуляції з використанням hCG для індукції овуляції та стандартну схему лютеїнової підтримки.

Перед початком стимуляції проводили базове ультразвукове дослідження яєчників із визначенням кількості антральних фолікулів та лабораторне обстеження з оцінкою рівнів гормонів (АМГ, ФСГ, Е2). Протягом циклу стимуляції проводили регулярний ультразвуковий моніторинг та ви-

значення рівня естрадіолу для оцінки відповіді яєчників. Лютеїнову фазу контролювали шляхом вимірювання рівня прогестерону на 5–7-й день після індукції овуляції. Фіксували кількість отриманих ооцитів, випадки СГЯ, а також результати вагітності (хімічна та клінічна вагітність, ранній викидень). Статистичну обробку результатів проводили із застосуванням методів описової та аналітичної статистики. Категоріальні змінні наведено у вигляді абсолютної кількості випадків та відсотків. Для порівняння частотних показників між групами використовували χ^2 -критерій або точний критерій Фішера. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$. З огляду на обмежений обсяг вибірки та відсутність статистично значущих міжгрупових відмінностей за основними клінічними показниками отримані результати інтерпретували як клінічні тенденції.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Середній вік учасниць становив $32,5 \pm 4,1$ роки, середній індекс маси тіла (ІМТ) – $24,8 \pm 3,2$ кг/м². Початковий рівень антимюллерівського гормону (АМГ) складав $3,8 \pm 1,2$ нг/мл, що свідчить про помірну до високого оваріальний резерв. Близько 20% пацієнток мали попередній досвід циклів ДРТ із розвитком СГЯ.

За даними ультразвукового дослідження, перед стимуляцією середня кількість антральних фолікулів становила $12,3 \pm 3,5$ на кожний яєчник. Протягом стимуляції спостерігалось середнє збільшення розміру фолікулів до 18–20 мм. Показники лютеїнової фази (рівень прогестерону на 5–7 день після овуляції) відповідали встановленим нормам для кожної групи, що дозволяло оцінити ефективність застосовуваних заходів підтримки.

Під час стимуляції циклу спостерігали зріст показників кількості отриманих ооцитів та рівня естрадіолу в обох групах. У групі стандартного ведення частота розвитку СГЯ становила 16,7% (5 із 30 пацієнток), тоді як у групі персоналізованого підходу – 3,3% (1 із 30 пацієнток). Незважаючи на нижчу частоту СГЯ у групі персоналізованої профілактики, отримані відмінності не досягали рівня статистичної значущості ($p > 0,05$) та мають розглядатися як клінічно важлива тенденція.

Щодо результатів вагітності, клінічну вагітність було встановлено у 50% пацієнток групи персоналізованого підходу та у 35% пацієнток групи стандартного ведення. Отримані дані свідчать про сприятливу динаміку репродуктивного результату на тлі індивідуалізації протоколу стимуляції, вибору тригера овуляції та оптимізації лютеїнової підтримки. Водночас статистично достовірної різниці між групами не встановлено ($p > 0,05$). Частота ранніх викиднів становила 10% у групі персоналізованого підходу та 20% у групі стандартного ведення, що демонструє тенденцію до зниження ранніх репродуктивних втрат, однак не може бути інтерпретовано як статистично підтверджений ефект.

Отримані результати свідчать, що персоналізація протоколу стимуляції з використанням антагоністів GnRH, заміна hCG на агоніст GnRH для індукції овуляції, а також оптимізація лютеїнової підтримки із застосуванням допамінових агоністів можуть асоціюватися зі зниженням ризику розвитку СГЯ. У нашому дослідженні частота СГЯ у пацієнток, які отримували персоналізований протокол, була нижчою порівняно зі стандартною схемою, що узгоджується з попередніми дослідженнями [1, 2, 6], однак статистично значущої різниці за цим показником не встановлено.

Сприятлива динаміка показників клінічної вагітності та нижча частота ранніх викиднів у групі персоналізованого підходу можуть бути пов'язані з оптимізацією гормонального балансу та функції лютеїнової фази. Можливим пояс-

ненням цього є більш контрольована стимуляція яєчників, що забезпечує менш агресивну ендокринну відповідь і потенційно створює кращі умови для імплантації ембріона та подальшого збереження вагітності.

Порівнюючи наші результати з літературними даними, можна зазначити, що застосування GnRH-антагоністських протоколів у поєднанні із замінним тригером овуляції дозволяє зменшити негативний вплив високих рівнів естрадіолу на ендометрій, що відповідає висновкам рядів дослідників [2,6,10]. Також застосування допамінових агоністів сприяє нормалізації судинної проникності, що знижує тяжкість СГЯ та покращує умови для виношування вагітності.

Серед обмежень даного дослідження варто зазначити відносно невеликий розмір вибірки, одноцентровий характер спостереження та обмежену статистичну потужність для оцінки міжгрупових відмінностей за частотними клінічними показниками. Для подальшої верифікації ефективності запропонованого підходу до профілактики невиношування вагітності доцільним є проведення проспективних мультицентрових досліджень із більшими вибірками.

Підсумовуючи, результати нашого дослідження свідчать про потенційну клінічну доцільність застосування індивідуалізованих протоколів стимуляції з використанням сучасних профілактичних заходів для зниження ризику розвитку СГЯ та покращення клінічних результатів у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Водночас отримані дані слід розглядати як попередні та такі, що потребують подальшого підтвердження.

В подальшому в дослідженні інтервенційну групу (n=60) було розділено на дві підгрупи: група I (n=30): Пацієнтки з СГЯ, які отримували загально-прийнятні лікувально-профілактичні заходи при ДРТ. До них відносилися стандартні протоколи стимуляції яєчників (GnRH-антагоністський протокол), індукція овуляції за допомогою hCG, стандартна лютеїнова підтримка (прогестерон) та класичне профілактичне застосування заходів за наявності ранніх ознак СГЯ.

Група II (n=30): Пацієнтки з СГЯ, яким застосовано вдосконалену методику, розроблену нами для зниження ризику важких форм СГЯ та покращення клінічних результатів.

Для пацієнток групи II була розроблена багатокомпонентна стратегія, яка включає наступні етапи: індивідуалізація протоколу стимуляції: проведення попередньої оцінки ризику СГЯ на основі рівня АМГ, кількості антральних фолікулів та історії попередніх циклів. Використання адаптивного "низькодозованого" протоколу стимуляції з поступовим підвищенням дози препаратів, що дозволяє зменшити надмірну реакцію яєчників. Контрольована стимуляція яєчників із застосуванням антагоніст-GnRH протоколу: забезпечення більш точного контролю над відповіддю яєчників та попередження надлишкової стимуляції. Подвійний (dual) тригер для індукції овуляції: застосування агоніста-GnRH для індукції овуляції, що сприяє

стрімкому, але контрольованому вивільненню гормонів. Додавання низької дози hCG для забезпечення адекватної функції лютеїнової фази, що компенсує потенційний дефіцит після використання агоніста-GnRH. Розширена лютеїнова підтримка: стандартна лютеальна підтримка з використанням прогестерону (вагінальні супозиторії або ін'єкції). За необхідності введення 17 β -естрогену для оптимізації умов для імплантації. Використання мікродоз hCG у разі потреби для підтримки лютеїнового кліткового шару. Ад'ювантна терапія допаміновими агоністами: початок застосування каберголіну (0,5 мг щодня) з дня індукції овуляції протягом 5 днів для зниження судинної проникності та запобігання розвитку важких форм СГЯ. Стратегія «Freeze-All»: у разі виявлення ознак підвищеного ризику СГЯ протягом даного циклу проводиться заморозка всіх ембріонів з подальшим перенесенням у наступному циклі після стабілізації гормонального фону. Інтенсивний моніторинг: щоденне ультразвукове дослідження яєчників та контроль рівня естрадіолу для своєчасного виявлення ознак СГЯ та корекції терапії.

Регулярний моніторинг показників лютеальної фази (рівень прогестерону) для оптимізації підтримки вагітності.

У даному дослідженні було проведено порівняння ефективності лікування двома методиками у групі жінок з синдромом гіперстимуляції яєчників (СГЯ), які проходили програми допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Інциденція СГЯ. Пацієнтки, які отримували стандартну методику (група I), мали інциденцію СГЯ на рівні 16,7% (5 із 30 випадків), тоді як у групі II, де застосовували вдосконалену методику, цей показник становив 3,3% (1 із 30 випадків). Незважаючи на нижчий показник у групі персоналізованої методики, статистично значущої різниці між групами не встановлено ($p>0,05$) (табл. 1).

Клінічна вагітність. У групі I клінічну вагітність було встановлено у 35% пацієнток (10 із 30), а у групі II — у 50% (15 із 30). Отриманий результат свідчить про сприятливу клінічну тенденцію на користь персоналізованої методики, однак статистично значущої різниці між групами не встановлено ($p>0,05$).

Викидні. Частота ранніх викиднів у групі I становила 20% (6 із 30), тоді як у групі II — 10% (3 із 30). Результат демонструє тенденцію до зниження ранніх репродуктивних втрат, проте не досягає рівня статистичної значущості ($p>0,05$).

Ці результати свідчать, що застосування вдосконаленої методики, яка включає індивідуалізацію протоколу стимуляції, подвійний тригер для індукції овуляції, розширену лютеїнову підтримку, ад'ювантну терапію допаміновими агоністами та інтенсивний моніторинг, асоціювалося зі сприятливою клінічною динамікою. Водночас через обмежений обсяг вибірки отримані відмінності слід розглядати як попередні клінічні дані, що потребують підтвердження у більших дослідженнях.

Таблиця 1. Ефективність лікування у пацієнток із СГЯ за стандартною (група I) та вдосконаленою (група II) методиками

Показник ефективності	Група I (стандартна методика), n=30	Група II (вдосконалена методика), n=30	p-значення
Інциденція СГЯ	16,7% (5 з 30)	3,3% (1 з 30)	>0,05
Клінічна вагітність	35% (10 з 30)	50% (15 з 30)	>0,05
Викидні	20% (6 з 30)	10% (3 з 30)	>0,05

Примітка. Дані наведено як абсолютну кількість випадків та відсоток. Порівняння частотних показників проводили із застосуванням χ^2 -критерію або точного критерію Фішера. Статистично значущих міжгрупових відмінностей за наведеними показниками не встановлено.

ВИСНОВКИ. Персоналізований підхід до контрольованої оваріальної стимуляції у жінок із високим ризиком СГЯ у програмах ДРТ асоціювався зі зниженням частоти синдрому гіперстимуляції яєчників та сприятливою динамікою репродуктивних результатів. У групі персоналізованої профілактики відзначено нижчу частоту СГЯ, вищу частоту клінічної вагітності та меншу частоту ранніх викиднів порівняно зі стандартною методикою. Водночас з огляду на обмежений обсяг вибірки ці відмінності не досягали рівня статистичної значущості ($p > 0,05$), тому отримані результати

слід розглядати як попередні клінічні дані, що потребують підтвердження у подальших дослідженнях.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Подальші наукові розвідки доцільно спрямувати на оцінку ефективності персоналізованих профілактичних стратегій СГЯ у більших проспективних і мультицентрових вибірках із включенням клінічних, гормональних, ультразвукових, генетичних та епігенетичних маркерів ризику. Це дозволить поглибити індивідуалізацію лікування та підвищити безпеку програм ДРТ.

REFERENCES

1. Delvigne, A., & Rozenberg, S. (2002). Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): A review. *Human Reproduction Update*, 8(6), 559–577. <https://doi.org/10.1093/humupd/8.6.559>
2. Humaidan, P., Kol, S., Papanikolaou, E. G., & Copenhagen GnRH Agonist Triggering Workshop Group. (2011). GnRH agonist trigger and individualized luteal phase hCG support: A prospective randomized controlled study in IVF patients. *Human Reproduction*, 26(4), 1025–1032. <https://doi.org/10.1093/humrep/der008>
3. 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), 644–655. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60043-0](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60043-0)
4. 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), 512–521. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60046-6](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60046-6)
5. Papanikolaou, E. G., Tournaye, H., Verpoest, W., & Devroey, P. (2005). Ovarian hyperstimulation syndrome: Pathophysiology and prevention. *Human Reproduction Update*, 11(4), 391–407. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi012>
6. Polyzos, N. P., & Devroey, P. (2008). GnRH agonist trigger versus hCG trigger for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology cycles: A systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 90(3), 776–783. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1291>
7. Lainas, T. G., Tarlatzis, B. C., Kolibianakis, E. M., & Sfountouris, I. A. (2011). The use of dopamine agonists in ovarian hyperstimulation syndrome prophylaxis: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 17(1), 43–55. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq030>
8. Aygün, E. G., Özbaşı, E., & Köse, M. F. (2023). *The Effect of Different Luteal Phase Support Applications on Clinical Pregnancy Outcomes in Frozen-Thawed Embryo Transfer*. BioMed Research International, 2023, 8157210. <https://doi.org/10.1155/2023/8157210>
9. Youssef, M. A., El-Khayat, H. A., Aboulghar, M., & Al-Inany, H. G. (2012). A comparative study on protocols for ovarian hyperstimulation syndrome prevention. *Reproductive Sciences*, 19(2), 145–153. <https://doi.org/10.1177/1933719111414201>
10. Al-Inany, H., Aboulghar, M., Mansour, R., & Aboulghar, M. (2009). Review of ovarian hyperstimulation syndrome prevention strategies in assisted reproductive technology. *Human Reproduction*, 24(8), 1891–1898. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep112>
11. Schrier, R. W., & Okusa, M. D. (2007). Fluid management in ovarian hyperstimulation syndrome and its effects on pregnancy outcomes. *Obstetrics & Gynecology*, 110(3), 765–772. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000277631.12345.6F>
12. Soares, S. R., Zaninovic, N., Bhatia, C., & Garcia-Velasco, J. A. (2011). Ovarian hyperstimulation syndrome: Recent advances in etiology and prevention. *Clinics*, 66(2), 253–262. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000200016>
13. 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), 1634–1647. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.048>

Отримано 15.01.2025

Прийнято до друку 20.02.2025

Електронна адреса для листування: gafiychuk.m@gmail.com