

Reproductive health

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL



Репродуктивне здоров'я жінки

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№6 (85) '2025

of Woman

ISSN 2708-8723 (Print)
ISSN 2708-8731 (Online)

НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНСЕНСУС
З РЕПРОДУКТОЛОГІЇ 10

ВПЛИВ СТРЕСУ ТА ЦУКРОВОГО
ДІАБЕТУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНІ
РОЗЛАДИ ЯЄЧНИКІВ У ПЕРІОД
СТАТЕВОГО ДОЗРІВАННЯ 18

ГІПЕРТЕНЗИВНІ РОЗЛАДИ
ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ: СУЧАСНІ
АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ,
СКРИНІНГУ ТА ПРОФІЛАКТИКИ 106

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ
ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ І СТАНУ
НОВОНАРОДЖЕНИХ У ВАГІТНИХ
НА ТЛІ ГІПЕРАНДРОГЕНІЇ
В АНАМНЕЗІ 114

САРКОМА ЕНДОМЕТРІАЛЬНОЇ
СТРОМИ: ОПИС РІДКІСНОГО
КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ 160



REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

6 (85)/2025

ЗАСНОВНИКИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ імені П.Л. ШУПИКА

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР МАТЕРИНСТВА
ТА ДИТИНСТВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ВСЕУКРАЇНСЬКА ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ
«АСОЦІАЦІЯ ПЕРИНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ»

ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ
«ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ»

Згідно з Наказом Міністерства освіти і науки України
25.10.2023 № 1309 науково-практичний журнал
«Reproductive Health of Woman» включено до Категорії «А»
Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть
публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття
наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня
доктора філософії

Журнал «Reproductive Health of Woman» реферується
Інститутом проблем реєстрації інформації
НАН України

Журнал «Reproductive Health of Woman» включено у
реферативну базу «Україніка наукова», «SCOPUS»,
а також інші міжнародні наукові реферативні бази,
електронні пошукові системи, інтернет каталоги та
бібліотеки.

Статтям журналу «Reproductive Health of Woman»
присвоюється DOI

РЕКОМЕНДОВАНО

Наказ від 11.09.2025 № 3586 «Про введення в дію рішень
вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 10.09.2025»

Підписано до друку 30.09.2025.

Статті, що публікуються в журналі
«REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN», – рецензовані.
Відповідальність за достовірність фактів
та інших відомостей у публікаціях несуть автори.
Журнал розміщує рекламно-інформаційні матеріали про
лікарські засоби, що не внесені до переліку заборонених для
рекламування, відповідно до статті 21 Закону України
«Про рекламу». Відповідальність за зміст реклами, а також
відповідальність наведених у рекламі відомостей несуть
рекламодавці.
Думка редакції може не збігатися з думкою авторів публікації.
Передрук матеріалів тільки з письмового дозволу редакції.
При передруці посилання на журнал
«REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN» обов'язкове.

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Україна, 03039, м. Київ, а/с 61

КОНТАКТНІ ДАНІ РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦЯ

Тел.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91
E-mail: alexandra@professional-event.com
ВГО «АСОЦІАЦІЯ ПЕРИНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ»
01033, м. Київ, вул. Володимирська, буд. 67, прим.7
E-mail: vgo.apu@gmail.com

З питань передплати або придбання журналу звертатися до
редакції

Тираж – 4500 прим.
Періодичність видання – 8 номерів в рік.
Реєстраційний номер у Реєстрі суб'єктів у сфері медіа
Національної ради України з питань телебачення та
радіомовлення - R 30-03229.

Фотовид і друк

«Наша друкарня» ФОП Симоненко О.І.
Київська обл., м. Бориспіль, вул. Київський шлях, 75, кв. 63.
Тел. +38(067) 172-86-37

- © Національний університет охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика, 2025
- © ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства
Національної академії медичних наук України», 2025
- © Всеукраїнська громадська організація «Асоціація
перинатологів України», 2025
- © Громадська організація «Всеукраїнська асоціація безперервної
професійної освіти лікарів та фармацевтів», 2025
- © Professional-Event, 2025

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ імені П.Л. ШУПИКА

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР МАТЕРИНСТВА ТА ДИТИНСТВА
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

АСОЦІАЦІЯ ПЕРИНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ

ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ
ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

Всеукраїнський науково-практичний журнал

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Ю. П. Вдовиченко,
член-кор. НАМН України,
д. м. н., професор

ЗАСТ. ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Н. Ю. Педаченко,
д. м. н., професор

О. С. Щербінська,
д. м. н., професор

НАУКОВИЙ РЕДАКТОР

В. І. Пирогова,
д. м. н., професор

ДИРЕКТОР ПРОЄКТУ

О. С. Щербінська

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

З. Бен-Рафаель (Ізраїль)
В. О. Бенюк
В. І. Бойко
Р. Г. Ботчоришвілі (Франція)
М. Брінкат (Мальта)
О. В. Булашенко
І. Б. Венцківська
А. Д. Вітюк
Н. А. Володько
Н. Г. Гойда
О. В. Голяновський
В. М. Гончаренко
О. В. Горбунова
І. І. Горпинченко
Ю. О. Дубоссарська
Н. Я. Жилка
С. І. Жук
Д. Г. Коньков
А. Г. Корнацька
І. В. Лахно
Л. Г. Назаренко
М. Паулсон (Швеція)
Л. В. Пахаренко
В. О. Потапов
В. С. Свінціцький
Г. О. Слабкий
В. Г. Сюсюка
Т. Ф. Татарчук
К. Г. Хахиленко
Р. Хомбург (Великобританія)
О. С. Шаповал
С. О. Шурпак
О. М. Юзько

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Г. Бітман (Ізраїль)
І. З. Гладчук
Т. В. Лещева
Н. Ф. Лигирда
О. П. Манжура
В. І. Медведь
А. А. Суханова
Р. О. Ткаченко
Л. О. Турова
М. Є. Яроцький

ДИРЕКТОР З РЕКЛАМИ

І. М. Лукавенко

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР

О. О. Попільнюк

РЕКЛАМА

О. М. Бондар, В. М. Коршук, К. О. Панова

ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР

І. А. Горденко

КОРЕКТОР

Л. М. Іванченко

ДИЗАЙН ТА ВЕРСТКА

В. М. Семак

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

6 (85)/2025

FOUNDERS

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

STATE INSTITUTION «UKRAINIAN CENTER OF MATERNITY AND CHILDHOOD OF THE NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE»

PUBLIC ORGANIZATION «ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS OF UKRAINE»

PUBLIC ORGANIZATION «ALL-UKRAINIAN ASSOCIATION OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION OF DOCTORS AND PHARMACISTS»

According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine 25.10.2023 № 1309 scientific and practical journal «Reproductive health of woman» is included in Category «A» of the List of scientific professional publications of Ukraine, in which the results of dissertations for the degree of Doctor of Sciences, Candidate of Sciences and Doctor of Philosophy can be published

Journal «Reproductive Health of Woman» is reviewed by the Institute of Information Recording of NAS of Ukraine

Journal «Reproductive Health of Woman» is included in the abstracts database «Ukrainika naukova», «SCOPUS», scientific abstracts, electronic search engines, online catalogs and libraries.

Articles of the journal «Reproductive Health of Woman» are assigned DOI

RECOMMENDED BY

Order dated September 11, 2025 No. 3586 «On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from September 10, 2025»

Passed for printing 30.09.2025.

Articles published in the journal «Reproductive Health of Woman» – reviewed. Authors are responsible for accuracy of the facts and other information in the publication.
The journal publishes advertising and information materials about medicines that are not included in the list of prohibited for advertising, in accordance with Article 21 of the Law of Ukraine On Advertising.
Advertisers are responsible for the content of the advertisement, as well as for the information provided in the advertisement.
Editorial opinion may not coincide with the opinion of the authors of the publication.
Reprinting material only with the written permission of the publisher.
When reprinting reference to the journal «Reproductive Health of Woman» is obligatory.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 61

EDITORIAL AND PUBLISHER CONTACTS

Tel: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.

E-mail: alexandra@professional-event.com

PO «ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS OF UKRAINE»

01033, Kyiv, Volodymyrska St., Building 67, Room 7

E-mail: vgo.apu@gmail.com

Circulation – 4500 copies.

Periodicity – 8 issues per year.

Registration number in the Register of media subjects of The National Council of Television and Radio Broadcasting of Ukraine – R 30-03229

Imagesetter and Printing

«OUR PRINTING» FOP Simonenko OI

Kyiv region, Boruspil, street Kyivsky Shliakh, 75, apt. 63.

Tel. +38 (067) 172-86-37

© Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2025

© SI «Ukrainian center of maternity and childhood of the National academy of medical sciences of Ukraine», 2025

© Public organization «Association of perinatologists of Ukraine», 2025

© Public organization «AllUkrainian Association of Continuing Professional Education of Doctors and Pharmacists», 2025

© Professional-Event, 2025

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

STATE INSTITUTION «UKRAINIAN CENTER OF MATERNITY AND CHILDHOOD OF THE NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE»

ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS OF UKRAINE

ALL-UKRAINIAN ASSOCIATION OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION OF DOCTORS AND PHARMACISTS

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

Ukrainian scientific-practical journal

EDITOR-IN-CHIEF

Yu. P. Vdovychenko,
corresponding member
of NAMS of Ukraine,
Dr. med. Sciences, professor,

EDITORIAL BOARD

Z. Ben-Rafael (Israel)
V. O. Beniuk
V. I. Boiko
R. G. Botchorishvili (France)
M. Brincat (Malta)
O. V. Bulavenko
I. B. Ventskivska
A. D. Vitiuk
N. A. Volodko
N. G. Goyda
O. V. Golyanovskiy
V. M. Goncharenko
O. V. Gorbunova
I. I. Gorpynchenko
R. Homburg (UK)
Yu. O. Dubossarska
N. Ya. Zhylka
S. I. Zhuk

EDITORIAL COUNCIL

G. Bitman (Israel)
I. Z. Hladchuk
T. V. Leshcheva
N. F. Lygyrda
O. P. Manzhura
V. I. Medved
A. A. Suhanova
R. O. Tkachenko
L. O. Turova
M. Ye. Yarotskiy

DEPUTY OF CHIEF EDITOR

N. Yu. Pedachenko,
Dr. med. Sciences, professor

O. S. Shcherbinska,
Dr. med. Sciences, professor

SCIENTIFIC EDITOR

V. I. Pyrohova,
Dr. med. Sciences, professor

PROJECT DIRECTOR

O. S. Shcherbinska

K. H. Khazhylenko
D. H. Konkov
A. H. Kornatska
I. V. Lakhno
L. G. Nazarenko
L. V. Pakhareno
M. Paulson (Sweden)
V. O. Potapov
V. S. Svintsitskiy
G. O. Slabkiy
V. G. Syusyuka
T. F. Tatarchuk
V. O. Tovstanovska
O. S. Shapoval
S. O. Shurpyak
O. M. Yuzko

ADVERTISING DIRECTOR

I. M. Lukavenko

RESPONSIBLE SECRETARY

O. O. Popilniuk

ADVERTISING

O. M. Bondar, V. M. Korshuk, K. O. Panova

LITERARY EDITOR

I. A. Gordenko

CORRECTION

L. M. Ivanchenko

DESIGN AND LAYOUT

V. M. Semak

ЗМІСТ 6 (85)/2025

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Національний консенсус з репродуктології

А. В. Камінський, А. В. Сербенюк, І. В. Малишева,
Ю. В. Лук'янченко, М. В. Майстренко, Д. С. Ледін 10

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Impact of stress and diabetes mellitus on ovarian disruption during puberty

L. B. Bagaylyuk, V. A. Miskiv, O. V. Antymys,
V. M. Zhurakivskiy, I. Y. Ivasyuk, I.-A. V. Kondrat,
M. I. Polnyi, V. M. Fedorak, N. T. Sahan,
O. Y. Zhurakivska 18

Вибір терапії аеробного вагітності:

клініко-мікробіологічне порівняння

С. І. Жук, О. В. Забудський, Д. Д. Андреїшина,
К. І. Дерба 27

Вивчення рівня обізнаності та ставлення українських жінок до менопаузальної гормональної терапії.

Результати соціологічного опитування

Н. Г. Корнієць, С. В. Тертична-Телюк, О. С. Гришина,
С. В. Кулик, Є. В. Краснопольська, Р. М. Прядко 34

Digital care and intersessional support for psychoemotional well-being: a case study of a mobile application prototype for women of reproductive age

O. A. Cherepiekhina, V. M. Mazin, A. V. Turubarova,
V. A. Bulanov, Y. V. Bobyleva, A. O. Bessarab 45

Сучасні стратегії профілактики та лікування вірусу папіломи людини

Д. Г. Коньков, О. В. Тихолаз, Д. С. Ледін 53

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Перспективи регуляції симптомів передменструального синдрому за допомогою фітотерапевтичних підходів: результати проспективного багатоцентрового дослідження

В. О. Бенюк, В. М. Комар, О. А. Диндар,
В. М. Гончаренко, Т. В. Ковалюк, С. В. Бенюк,
Н. С. Олюніна 66

ГІНЕКОЛОГІЯ

Exploring the therapeutic potential of metformin in polycystic ovary syndrome: focusing on hyperandrogenism in a sample of Iraqi women

Y. S. Khudhur, Sh. S. Khudhur 78

Індивідуалізація лікування пацієнток із гіперплазією ендометрія із супутнім стеатогепатозом печінки

В. О. Бенюк, В. М. Гончаренко, Т. В. Ковалюк,
С. В. Бенюк, В. М. Комар, Т. В. Ільницька,
Д. Б. Буткевич 83

Оцінювання ефективності проактивного менеджменту жінок репродуктивного віку з функціональними кістами яєчника

В. І. Пирогова, М. Т. Ференц 92

АКУШЕРСТВО

Пологовий біль як передумова післяпологової депресії: шляхи подолання в сучасних українських реаліях

Л. Г. Назаренко, О. М. Настенко 96

Hypertensive disorders during pregnancy: current aspects of pathogenesis, screening and prevention

V. H. Siusiuka, I. F. Belenichev, M. M. Kyrychenko,
O. V. Deinichenko, M. Y. Sergienko, O. D. Kyryliuk 106

Особливості перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених у вагітних на тлі гіперандрогенії в анамнезі

Л. Ю. Стаселович, Т. Г. Романенко, Г. М. Жалоба 114

Нові можливості лікування функціональних розладів травного тракту у вагітних

А. П. Гайдай, В. І. Медведь 121

Clinical effectiveness of different cesarean section techniques in cases of morbid obesity

O. V. Golyanovskiy, O. V. Morozova, R. M. Vorona,
K. S. Ostrovets 130

Інтегрована оцінка цитологічної картини та мікробіому піхви у вагітних із дисплазією епітелію шийки матки

Л. І. Воробей, А. О. Сергієнко 137

БЕЗПЛІДДА ТА ПЛАНУВАННЯ СІМ'Ї

Гормональний профіль жінок з антенатальною загибеллю плода в анамнезі на етапі планування наступної вагітності

В. О. Бенюк, А. С. Чеботарьова, Н. М. Гичка,
В. Ф. Олешко, О. А. Щерба, В. В. Курочка,
Т. В. Ковалюк 146

The effect of low-dose naltrexone on immunological infertility in women with recurrent implantation failure

Z. N. Raffeq, A. N. Hamdy, Z. S. Y. Hammo 152

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Саркома ендометріальної стромы: опис рідкісного клінічного випадку

І. З. Гладчук, Н. М. Рожковська, О. С. Салех,
Т. О. Савенко 160

TABLE OF CONTENTS 6 (85)/2025

TOPICAL ISSUES

National consensus on reproductive medicine A. V. Kaminskyi, A. V. Serbeniuk, I. V. Malysheva, Y. V. Lukianchenko, M. V. Maistrenko, D. S. Ledin	10
---	----

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

Impact of stress and diabetes mellitus on ovarian disruption during puberty L. B. Bagaylyuk, V. A. Miskiv, O. V. Antymys, V. M. Zhurakivskyi, I. Y. Ivasyuk, I.-A. V. Kondrat, M. I. Polnyi, V. M. Fedorak, N. T. Sahan, O. Y. Zhurakivska.....	18
--	----

Choice of therapy for aerobic vaginitis: a clinical and microbiological comparison S. I. Zhuk, O. V. Zabudskyi, D. D. Andreishyna, K. I. Derba	27
---	----

Studying of the awareness level and attitude of Ukrainian women towards menopausal hormone therapy. Results of a sociological survey N. G. Korniiets, S. V. Tertychna-Teliuk, O. S. Hryshyna, S. V. Kulyk, Ye. V. Krasnopol'ska, R. M. Priadko	34
---	----

Digital care and intersessional support for psychoemotional well-being: a case study of a mobile application prototype for women of reproductive age O. A. Cherepiekhina, V. M. Mazin, A. V. Turubarova, V. A. Bulanov, Y. V. Bobyleva, A. O. Bessarab.....	45
--	----

Modern strategies for the prevention and treatment of human papillomavirus D. G. Konkov, O. V. Tykholaz, D. S. Ledin.....	53
---	----

CLINICAL STUDIES

Perspectives on the regulation of premenstrual syndrome symptoms using phytotherapeutic approaches: results of a prospective multicenter study V. O. Beniuk, V. M. Komar, O. A. Dyndar, V. M. Goncharenko, T. V. Kovaliuk, S. V. Beniuk, N. S. Oliunina.....	66
--	----

GYNECOLOGY

Exploring the therapeutic potential of metformin in polycystic ovary syndrome: focusing on hyperandrogenism in a sample of Iraqi women Y. S. Khudhur, Sh. S. Khudhur.....	78
---	----

Individualization of treatment in patients with endometrial hyperplasia and concomitant hepatic steatosis V. O. Beniuk, V. M. Goncharenko, T. V. Kovaliuk, S. V. Beniuk, V. M. Komar, T. V. Il'nytska, D. B. Butkevych	83
--	----

Assessment of the effectiveness of proactive management of women of reproductive age with functional ovarian cysts V. I. Pyrohova, M. T. Ferents	92
--	----

OBSTETRICS

Labour pain as a risk factor for postpartum depression: strategies for management in contemporary Ukrainian realities L. H. Nazarenko, O. M. Nastenka.....	96
--	----

Hypertensive disorders during pregnancy: current aspects of pathogenesis, screening and prevention V. H. Siusiuka, I. F. Belenichev, M. M. Kyrychenko, O. V. Deinichenko, M. Y. Sergienko, O. D. Kyryliuk	106
--	-----

Features of the course of pregnancy, childbirth and the condition of newborns in pregnant women with a history of hyperandrogenism L. Y. Staselovych, T. G. Romanenko, H. M. Zhaloba	114
--	-----

New approaches to the treatment of functional gastrointestinal disorders in pregnant women A. P. Haidai, V. I. Medved.....	121
--	-----

Clinical effectiveness of different cesarean section techniques in cases of morbid obesity O. V. Golyanovskiy, O. V. Morozova, R. M. Vorona, K. S. Ostrovets	130
---	-----

Integrated assessment of cytological pattern and vaginal microbiome in pregnant women with cervical epithelial dysplasia L. I. Vorobey, A. O. Sergiienko.....	137
---	-----

INFERTILITY AND FAMILY PLANNING

Hormonal profile of women with antenatal fetal death in anamnesis at the stage of planning the future pregnancy V. O. Beniuk, A. S. Chebotarova, N. M. Hychka, V. F. Oleshko, O. A. Shcherba, V. V. Kurochka, T. V. Kovaliuk.....	146
---	-----

The effect of low-dose naltrexone on immunological infertility in women with recurrent implantation failure Z. N. Raffeq, A. N. Hamdy, Z. S. Y. Hammo	152
---	-----

CLINICAL CASE

Endometrial stromal sarcoma: description of a rare clinical case I. Z. Gladchuk, N. M. Rozhkovska, O. S. Saleh, T. O. Savenko	160
--	-----

Національний консенсус з репродуктології

**А. В. Камінський^{1, 2}, А. В. Сербенюк^{1, 2}, І. В. Малишева², Ю. В. Лук'яненко¹,
М. В. Майстренко¹, Д. С. Ледін¹**

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

²ВП «Клініка репродуктивних технологій Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика», м. Київ

Мета дослідження: розробка та імплементація всеосяжної, етично обґрунтованої та науково достовірної стратегії забезпечення доступу до якісних репродуктивних медичних послуг для всіх громадян, які їх потребують.

Матеріали та методи. Проведено та проаналізовано опитування 553 лікарів акушерів-гінекологів і лікарів загальної практики – сімейної медицини.

Результати. Виконано дослідження та аналіз літературних джерел вітчизняних і закордонних авторів, настанов державних закладів України, світових професійних товариств лікарів, що спеціалізуються на дослідженні фертильного здоров'я. Крім того, здійснено опитування 553 лікарів акушерів-гінекологів і лікарів загальної практики – сімейної медицини. Отримані літературні дані та результати дослідження були зіставлені. Результати дослідження продемонстрували, що більшість лікарів обирають тактику ведення пацієнтів із безпліддям відповідно до рекомендацій міжнародної спільноти лікарів.

Висновки. Національний консенсус щодо ведення пацієнтів із безпліддям має на меті надання допомоги практикуючим лікарям у питаннях діагностики та розробки тактики ведення цієї когорти пацієнтів.

Ключові слова: безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, стимуляція яєчників, ембріотрансфер, кріоцикл, фолікулярний запас, кількість антральних фолікулів, репродуктивний потенціал, фертильна здатність.

National consensus on reproductive medicine

A. V. Kaminskyi, A. V. Serbeniuk, I. V. Malysheva, Y. V. Lukianchenko, M. V. Maistrenko, D. S. Ledin

The objective: to develop and implement a comprehensive, ethically sound, and scientifically validated strategy to ensure access to high-quality reproductive medical services for all citizens in need.

Materials and methods. A survey of 553 obstetrician-gynecologists and general practitioners (family medicine) was conducted and analyzed.

Results. We conducted a study and analyzed literature sources authored by both domestic and international experts, including guidelines from Ukrainian state institutions and global medical societies specializing in fertility health. Additionally, we carried out a survey of 553 obstetrician-gynecologists and general practitioners – family doctors. The collected data from the literature and our survey were then compared. This study revealed that the majority of physicians choose patient management strategies for infertility in accordance with recommendations from the international medical community.

Conclusions. A national consensus on the management of patients with infertility should assist practicing physicians in matters of diagnosis and the development of treatment strategies for this patient cohort.

Keywords: infertility, assisted reproductive technologies, ovarian stimulation, embryo transfer, cryocycle, follicular reserve, antral follicle count, reproductive potential, fertility capacity.

Відповідно до чинного Закону України «Про стандартизацію», консенсус – це загальна згода, що характеризується відсутністю серйозних заперечень із суттєвих питань у більшості зацікавлених сторін та досягається в результаті процедури, спрямованої на врахування думки всіх сторін і зближення розбіжних поглядів. Консенсус не обов'язково є однотайним.

Прикметник «національний» означає те, що належить або стосується нації, народу, держави; пов'язаний із загальними рисами, культурою, традиціями певного народу чи держави. Його тлумачення базується на властивості прикметника уточнювати, пояснювати й доповнювати іменник, до якого він належить, виражаючи ознаку предмета, явища або поняття у зв'язку з національною культурою чи ідентичністю. Загальна характеристика прикметника як частини мови полягає в тому, що він виражає ознаку предмета і відповідає на

питання «який?», «чий?» тощо. У випадку прикметника «національний» підкреслюється ознака приналежності предмета до нації чи держави. Таким чином, «національний» позначає те, що є типовим для певної нації або має відношення до неї, її культури, традицій, офіційної державної ідентичності. Це слово використовується для висловлення належності до народних або державних цінностей і ознак.

Відповідно до наведеного офіційного визначення поняття «консенсус» та загальноприйнятого тлумачення прикметника «національний», разом ці два слова утворюють нове семантичне поєднання – «національний консенсус», що означає загальну згоду, яка характеризується відсутністю серйозних заперечень із суттєвих питань у більшості зацікавлених сторін (у нашому випадку – серед опитаних медичних працівників) та досягається в результаті процедури,

спрямованої на врахування думки всіх сторін і зближення розбіжних поглядів (згідно з викладеною вище методологією проведення відповідних опитувань щодо створення «національного консенсусу»), причому такий консенсус не обов'язково є одностайним. Наприклад, у наступних значеннях: одностайний – той, що має одну, спільну думку, злагоду в думках, поглядах (приклад: одностайне рішення, одностайна думка (Словник української мови (СУМ-20)); одностайний – той, який є результатом спільної, узгодженої згоди; коли всі згодні (Великий тлумачний словник української мови)).

Також слід зазначити, що загальноприйнятої та усталеної методології проведення опитувань і створення національних консенсусів у межах національного науково-практичного медичного контексту не існує, тому запропонована методологія є фактично першою задокументованою спробою створення національних погоджувальних документів.

Нами сформовано опитувальник «Національний консенсус з репродуктології» на основі аналізу літературних даних. В опитуванні взяли участь 553 лікарі.

Статистична обробка даних опитувальника «Національний консенсус із репродуктології» проводилася за допомогою методів описової статистики, з визначенням частки опитаних, які висловили підтримку певних загальноприйнятих положень щодо основних визначень, процесів та втручань у галузі репродуктивної медицини. Така підтримка загалом включала 4 основні рівні:

1. Підтримую застосування, без застережень.
2. У цілому підтримую, але, як правило, застосовую (власний варіант відповіді).
3. Можливо, тільки в деяких ситуаціях (власний варіант відповіді).
4. Не підтримую в жодному випадку (власний варіант відповіді).

Вважалося, що більшість опитаних підтримали певне положення опитувальника, якщо сумарний показник рівнів підтримки «Підтримую застосування, без застережень» та «У цілому підтримую, але, як правило, застосовую (власний варіант відповіді)» становив понад 50% серед усіх опитаних учасників.

Також запропоновано візуалізацію даних у вигляді гістограм, графіків розподілу, діаграм – для кращого розуміння результатів опитування. З результатами опитування можна ознайомитися за посиланням: <https://www.nationalconsensus.in.ua/reproductology/>

Мета дослідження: встановлення єдиних, науково обґрунтованих стандартів і рекомендацій для діагностики, лікування та профілактики безпліддя для практикуючих лікарів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено та проаналізовано опитування лікарів акушерів-гінекологів і лікарів загальної практики – сімейної медицини в кількості 553 осіб.

Опитування проводилося шляхом надання посилання на форму, створену за допомогою сервісу Google Forms, із пропозицією доєднатися до роботи над «Національним консенсусом з репродуктології».

Методологія опитування складалася з кількох кроків:

1. Визначення мети опитування.
2. Розробка анкети питань, що відповідають меті. Анкета містила питання різного типу (вибір із варіантів, відкриті питання тощо), поділені на логічні розділи:
 - Підготовка до застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).
 - Стимуляція в циклах ДРТ.
 - Підготовка ендометрія.
 - Перенесення ембріонів.
3. Створення форми опитування в Google Forms.
4. Поширення опитування.
5. Збір і аналіз даних (із використанням методів описової статистики).
6. Формування звіту з результатів опитування та його подальша публікація.

Дослідження проводилося в межах власної наукової програми зі створення та погодження «Національного консенсусу з репродуктології», яка є частиною ширшої науково-практичної ініціативи зі створення та погодження національних консенсусів щодо різних захворювань, патологічних станів, медичних спеціальностей чи галузей медицини.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з даними ASRM (American Society for Reproductive Medicine – Американське товариство репродуктивної медицини, 2023 р.), у пацієнтів, які мають регулярні незахищені статеві контакти та відсутні відомі патології у партнерів, що могли б свідчити про порушення репродуктивної здатності, обстеження слід розпочинати через 12 місяців, якщо партнерка молодша за 35 років, або через 6 місяців, якщо її вік ≥ 35 років [2, 6].

Стерильність (sterility) – стан, за якого чоловік або жінка не мають можливості природної вагітності. Термін «стерильний» може стосуватися як чоловіка, так і жінки.

Субфертильність (subfertility) – знижена ймовірність вагітності. Термін «субфертильний» стосується пари. Безпліддя (infertility) = стерильність + субфертильність.

Репродукція з медичною допомогою (Medically assisted reproduction) – термін, що означає відновлення репродуктивної функції за допомогою різного роду втручань, процедур, операцій і технологій, що застосовуються для лікування різноманітних форм порушення фертильності та безпліддя. До них належать: індукція овуляції, стимуляція яєчників (СЯ), усі процедури ДРТ, трансплантація матки, внутрішньоматкова, інтрацервікальна інсемінація спермою партнера або донора (Glossary, 2017) [11, 20].

ДРТ – це система методів, що застосовуються для розв'язання проблеми безпліддя, коли окремі або всі етапи запліднення (наприклад, отримання статевих клітин або ембріонів) відбуваються поза межами організму людини (в умовах *in vitro*) [19]. ДРТ охоплюють усі втручання, які включають обробку *in vitro* як ооцитів, так і сперматозоїдів або ембріонів із метою репродукції. До них також належать: екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ), ембріотрансфер (ЕТ), інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда (ІКСІ), преімплантаційне

генетичне тестування, допоміжний хетчинг, кріоконсервація гамет і ембріонів, донорство сперми, ооцитів та ембріонів, а також цикли в програмах сурогатного материнства (Глосарій, 2017) [1, 3, 19].

ІКСІ – методика розв'язання проблеми безпліддя, при якій здійснюється введення сперми чоловіка або донора в цитоплазму ооцита [19].

Інсемінація – методика розв'язання проблеми безпліддя, при якій здійснюється введення сперми чоловіка або донора в порожнину матки під час овуляції, що дає можливість подолати шийковий фактор безпліддя [19].

Кріоконсервація репродуктивних клітин, репродуктивних тканин, ембріонів – це обробка, заморожування та зберігання репродуктивних клітин, репродуктивних тканин, ембріонів людини для подальшого використання при застосуванні ДРТ [19].

Фолікулогенез – процес дозрівання фолікулів яєчника: від примордіальних фолікулів до доміантного (Граафова) фолікула [9, 12, 19].

Оновлена класифікація безпліддя ґрунтується на оновлених підходах Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), а також класифікаціях, що використовуються в репродуктивній медицині, зокрема у звітах ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology – Європейське товариство репродукції людини та ембріології) та ASRM [19].

Класифікація безпліддя

Види безпліддя:

1. Первинне – вагітність ніколи не наставала.
2. Вторинне – хоча б одна вагітність у минулому вже була, незалежно від її результату (живонародження, викидень тощо).

За походженням:

1. Жіноче безпліддя
2. Чоловіче безпліддя
3. Комбіноване (змішане) – порушення в обох партнерів.

За етіологією (за оновленими критеріями ВООЗ та ESHRE):

1. Жіночі фактори:
 - овуляторна дисфункція (аномалії менструального циклу (МЦ), синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), гіпоталамо-гіпофізарні порушення);
 - трубний фактор (непрохідність або відсутність маткових труб);
 - перитонеальний фактор (ендометріоз, спайковий процес у малому тазу);
 - матковий фактор (аномалії розвитку матки, міома, поліпи, синехії);
 - імунологічний фактор (наявність антиспермальних антитіл);
 - ендокринний фактор (гіпотиреоз, гіперпролактинемія, порушення вуглеводного обміну тощо).
2. Чоловічі фактори:
 - претестикулярний (ендокринні порушення, гіпогонадотропний гіпогонадізм);
 - тестикулярний (варикоцеле, крипторхізм, генетичні порушення, інфекції яєчок);
 - посттестикулярний (обструкція сім'явидних шляхів, еякуляторні порушення);

- імунологічний (антиспермальні антитіла);
- ідіопатичне чоловіче безпліддя (невстановлена причина).

За тривалістю безрезультатних спроб завагітніти (за критеріями ВООЗ та NICE (The National Institute for Health and Care Excellence – Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги):

1. < 12 місяців – не вважається клінічним безпліддям, якщо жінка молодше 35 років;
2. ≥ 12 місяців незахищеного регулярного статевого життя без настання вагітності – діагноз безпліддя;
3. ≥ 6 місяців безуспішних спроб у жінок старше 35 років – підстава для початку обстеження та лікування [25].

Оваріальний резерв – термін, який зазвичай використовують для позначення кількості та/або якості ооцитів, що мають здатність до зростання і запліднення. Оваріальний резерв може бути оцінений за трьома основними параметрами: жіночий вік; рівень антимюллерового гормону (АМГ); кількість антральних фолікулів (КАФ), що підраховуються за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД). Поєднання віку з КАФ та/або АМГ має високу прогностичну цінність щодо репродуктивного результату. АМГ та КАФ дозволяють із високою точністю прогнозувати низьку чи високу ймовірність позитивної відповіді яєчників на стимуляцію в програмах ЕКЗ. Їх використання має вищу діагностичну інформативність порівняно з іншими раніше використовуваними тестами оваріального резерву (фолікулостимулювальний гормон (ФСГ), естрадіол (E_2), інгібін В, прогестерон, індекс маси тіла (ІМТ)). Старший репродуктивний вік жінки (≥ 40 років) є важливим фактором, що визначає незадовільну реакцію яєчників (як кількісну, так і якісну) [4, 8, 19].

Рівень АМГ в сироватці крові свідчить про кількість фолікулів, оскільки найбільша його кількість виробляється в гранульозних клітинах преантральних і малих антральних фолікулів та припиняється під час ФСГ-залежних кінцевих стадій росту фолікулів або коли фолікули стають атретичними.

АМГ діє як паракринний фактор і не регулюється гонадотропінами, що робить його незалежним від коливань гормонів у різні дні МЦ (його рівень практично не змінюється під час СЯ або вагітності). Це робить його надійним маркером для визначення КАФ, що має високу прогностичну цінність щодо кількості ооцитів, отриманих у програмах ЕКЗ [13, 19, 21].

Для досягнення надійного прогностичного результату достатньо одного вимірювання рівня АМГ протягом року.

Критерії та межі ухвалення рішень, пов'язаних із рівнями АМГ:

- будь-який рівень АМГ (у поєднанні з віком > 44 років) – незначна ймовірність настання вагітності;
- < 0,2 нг/мл (у поєднанні з віком > 42 роки) – дуже низька або низька ймовірність настання вагітності;
- < 0,5–1,1 нг/мл (при віці < 40 років) – прогностично низька відповідь на ЕКЗ;
- 1,1–1,5 нг/мл – субоптимальна відповідь при ЕКЗ у жінок віком < 40 років;

- 1,5–3,6 нг/мл – оптимальні шанси на вагітність у жінок віком < 40 років;
- > 3,6 нг/мл – висока прогнозована відповідь на ЕКЗ та ЕКО у жінок віком < 40 років та дуже високий ризик синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ);
- > 6,0 нг/мл – надмірна прогнозована відповідь на ЕКЗ і дуже високий ризик СГЯ у жінок віком < 40 років.

Вимірювання КАФ є цінним інструментом для прогнозування відповіді на стимуляцію гонадотропіном, дозволяючи заздалегідь передбачати як низьку, так і високу відповідь яєчників. КАФ (у науковій літературі використовується також термін «число антральних фолікулів») визначається за допомогою підрахунку фолікулів розміром 2–10 мм в обох яєчниках для виявлення їхнього резерву, уточнення діагнозу пацієнтки та тактики її ведення. При УЗД яєчників слід пам'ятати, що з усіх наявних стадій розвитку фолікулів (примордіальні, первинні, вторинні, третинні, домінантні) клінічно можна виявити лише ранні третинні, третинні та домінантні фолікули, починаючи з антральної стадії розвитку. Як правило, для визначення КАФ УЗД проводять на 2–4-й день МЦ, під час якого підраховують кількість малих антральних і великих антральних фолікулів, що розвиваються в обох яєчниках [5, 18].

Критерії та межі ухвалення рішень, пов'язаних із рівнями КАФ:

- КАФ ≤ 4 – очікується дуже слабка реакція на стимуляцію;
- КАФ 5–9 – субоптимальна або можливо погана відповідь на стимулювальні препарати;
- КАФ 10–19 – прогнозована оптимальна відповідь на СЯ з оптимальною кількістю вилучених зрілих ооцитів;
- КАФ > 20–24 – часто виявляється при СПКЯ; сильніша, ніж у середньому, реакція на СЯ із великою кількістю яйцеклітин (зокрема незрілих); ризик розвитку СГЯ.

Обсяг обстеження осіб, щодо яких проводяться лікувальні програми ДРТ (згідно з наказом МОЗ України від 09.09.2013 р. № 787 «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні») [19].

1. Обсяг обстеження жінки:

1) обов'язкове:

- висновок терапевта про стан соматичного здоров'я та відсутність протипоказань для виношування вагітності;
- визначення групи крові та резус-фактора (при занесенні в паспорт жінки дійсні протягом усього життя);
- клінічний аналіз крові;
- коагулограма;
- аналізи крові на сифіліс, вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), гепатити В і С (дійсні 6 місяців за умови відсутності клінічних симптомів);
- аналізи крові (IgM, IgG) на токсоплазмоз, хламідії, цитомегаловірус і корову краснуху;

- бактеріоскопічний аналіз виділень із трьох точок (вагіни, уретри та цервікального каналу);
- цитологічне обстеження мазків із шийки матки;
- загальне гінекологічне обстеження;
- УЗД органів малого таза;
- аналіз крові на АМГ, пролактин (Прл), ФСГ, лютеїнізувальний гормон (ЛГ), прогестерон, Е₂;

2) за показаннями (додаткове):

- обстеження матки й маткових труб (гістеросальпінгографія, соносальпінгоскопія, лапароскопія, гістероскопія);
- кольпоскопія;
- біопсія ендометрія;
- бактеріологічне обстеження матеріалу з уретри та цервікального каналу;
- аналіз крові на тестостерон, кортизол, тироксин (Т₃), трийодтиронін (Т₄), тиреотропін (ТТГ), соматотропін (СТГ);
- визначення рівня глюкози в крові;
- обстеження на наявність антиспермальних та антифосфоліпідних антитіл;
- обстеження на наявність антитіл до тиреоглобуліну й антитіл до тиреопероксидази, антимікросомальних антитіл;
- обстеження на наявність ознак антифосфоліпідного синдрому та інших розладів імунної системи;
- обстеження на уrogenітальні та TORCH-інфекції (Toxoplasmosis, Other Infections, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes Simplex Virus);
- висновки інших спеціалістів за показаннями (визначає лікар);
- каріотипування, медико-генетичне консультування, інші молекулярно-генетичні дослідження;
- флюорографія;
- УЗД внутрішніх органів, щитоподібної залози;
- УЗД молочних залоз для жінок віком до 40 років та мамографія у жінок старше 40 років;
- біохімічне дослідження крові: ниркові проби, печінкові проби, загальний білірубін, білкові фракції, глюкоза.

При виявленні захворювань за наявності показань до ДРТ проводиться лікування виявленої патології.

2. Обсяг обстеження чоловіка:

1) обов'язкове:

- визначення групи крові та резус-фактора (при занесенні в паспорт чоловіка дійсні протягом усього життя);
- аналізи крові на сифіліс, ВІЛ, гепатити В і С (дійсні 6 місяців за умови відсутності клінічних симптомів);
- спермограма;
- флюорографія легень;

2) за показаннями:

- консультація андролога;
- каріотипування, медико-генетичне консультування та інші молекулярно-генетичні дослідження;
- обстеження на інфекції TORCH-комплексу;
- аналіз крові на ФСГ, ЛГ, тестостерон, Прл, Т₃, Т₄, ТТГ;

- ДНК-фрагментація;
 - MAR-тест (Mixed Antiglobulin Reaction – тест змішаної антиглобулінової реакції);
- 3) у разі передавання на донцію кріоконсервованого біоматеріалу чоловіка, який підписав інформовану добровільну згоду на донорство сперми, та за неможливості повторного обстеження з метою виявлення інфікування біоматеріалу, один вайл із кріоконсервованої порції біоматеріалу дозволено використати для повторного обстеження методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на наявність сифілісу, ВІЛ, гепатитів В і С. У разі отримання негативних ПЛР-тестів тестована порція вважається безпечною та може бути використана як донорський матеріал без потреби в стандартній процедурі карантину [19].
3. При підписанні інформованої добровільної згоди на донорство ооцитів, сперми або репродуктивних тканин із метою їх збереження необхідно провести додатковий забір 1–5 мл цільної крові та окремо 10 мл плазми, які заморожуються і зберігаються при температурі -20°C для проведення додаткових генетичних обстежень, а також додаткового контролю інфікування сифілісом, ВІЛ, гепатитами В і С за допомогою дослідження методом ПЛР [17, 24].

Показання до ЕКЗ:

1. Репродуктивні проблеми, пов'язані з чоловічим та/або жіночим безпліддям:
 - трубний фактор;
 - овуляторна дисфункція, а також усі види безпліддя, що не піддаються лікуванню менш інвазивними або менш затратними засобами;
 - безпліддя неясної етіології;
 - зниження оваріального резерву;
 - тяжкий чоловічий фактор безпліддя;
 - вагітність із використанням сурогатного материнства;
 - донорство ооцитів, сперми, ембріонів.
2. Репродуктивні проблеми, не пов'язані з проблемами фертильності:
 - преімплантаційне генетичне тестування, вибір статі за медичними показаннями;
 - гомосексуальні пари;
 - самотні чоловіки або жінки.

За визначенням (ESHRE, 2020), СЯ – це фармакологічне лікування з метою індукції розвитку фолікулів яєчників. Її застосовують:

- 1) для запланованого статевого акту чи інсемінації;
- 2) у ДРТ – для отримання декількох ооцитів під час аспірації фолікулів.

Саме отримання великої кількості яйцеклітин, готових до аспірації, є принципово важливим елементом ДРТ і одночасно визначає важливість розуміння процесів, пов'язаних із гормональною СЯ. Ефективність ведення СЯ у переважній більшості випадків визначає як успіх, так і невдачі ЕКЗ [7, 19].

Традиційні протоколи СЯ для ЕКЗ:

1. Протоколи, які передбачають використання антагоністів гонадотропін-рилізінг гормону (ГнРГ) –

традиційно називаються протоколом антагоністів або протоколом з антГнРГ.

2. Протоколи, які використовують агоністи ГнРГ, які в тривалому режимі пригнічують або знижують регуляцію (down regulation) гонадотропінів – так званий «довгий протокол агоністів» або протокол з аГнРГ.
3. Короткі протоколи передбачають використання агоністів ГнРГ у короткому режимі «підйому» (flare up) – так званий «короткий протокол з агоністами» або «flare up» протокол агоністів.

Протокол з антГнРГ

Цей протокол СЯ вважається найбільш широко застосовуваним, ефективним і безпечним. Він є рутинною процедурою в більшості центрів ЕКЗ. Рекомендований як протокол першої лінії стимуляції для всіх груп жінок у програмах ЕКЗ: з низьким рівнем відповіді яєчників (гіпореспондерів), нормальним рівнем відповіді яєчників (нормореспондерів) та жінок із високим рівнем відповіді яєчників (гіперреспондерів). Таким чином, протокол з антГнРГ є більш універсальним і безпечним, ніж інші традиційні протоколи. Ще однією перевагою цього протоколу є можливість застосування агоністів як тригера овуляції, крім традиційного хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) [10, 23].

Довгий протокол з аГнРГ (aGnRH downregulation protocol)

Хоча останні дані свідчать про те, що протоколи з антГнРГ є більш безпечним та економічним вибором лікування, ніж стандартний довгий протокол агоністів, останній усе ж може бути рекомендований у певних випадках: у прогнозованих нормореспондерів, у пацієнок із несподівано низькою відповіддю або у низьких респондерів.

Короткий протокол з аГнРГ

Це традиційний протокол СЯ, який використовується для пацієнок із низькою відповіддю або з низьким оваріальним резервом. За рівнями вищевказаних біомаркерів, жіночого віку та анамнезу попередньої відповіді на СЯ можна з певним ступенем достовірності передбачити тип реакції (відповіді) пацієнтки. З огляду на наявні на сьогодні дані, можна виокремити 5 типів можливих відповідей на СЯ і, відповідно, 5 категорій, що піддаються СЯ:

- погана відповідь яєчників;
- субоптимальна відповідь яєчників;
- оптимальна відповідь яєчників;
- висока відповідь яєчників;
- надмірно висока відповідь яєчників.

Болонські критерії поганої відповіді яєчників (ESHRE, 2011) визначили погану відповідь яєчників як наявність щонайменше двох із трьох ознак:

1. вік жінки ≥ 40 років або будь-який інший фактор ризику поганої відповіді яєчників [15, 22];
2. аномальний тест оваріального резерву (КАФ $< 5-7$ фолікулів або АМГ $< 0,5-1,1$ нг/мл);
3. попередній випадок поганої відповіді яєчників (3 ооцити, отримані після адекватної СЯ).

Класифікація POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing IndividualizeD Oocyte Number) – відносно нова класифікація пацієнок «із низьким

репродуктивним прогнозом». Вона нараховує 4 групи, які базуються на таких параметрах:

- вік ($<$ або $>$ 35 років) та очікувана частота анеуплоїдії;
- біомаркери оваріального резерву (АМГ $<$ 1,2 нг/мл та/або КАФ $<$ 5);
- попередня відповідь яєчників – якщо раніше було виконано цикл стимуляції;
- кількість ооцитів, отриманих під час попереднього ЕКЗ (якщо така спроба була).

Група POSEIDON запровадила новий маркер успішності: кількість ооцитів, необхідна для отримання хоча б одного еуплоїдного ембріона, готового до перенесення [8, 14, 16].

Основні показники високої відповіді яєчників на стимуляцію гонадотропінами:

1. Анамнез пацієнтки:
 - хоча б один епізод СГЯ, коастингу або скасування циклу яєчників;
 - кількість аспірованих ооцитів під час попереднього ЕКЗ $>$ 18–20, за умови адекватної СЯ (стартова доза ФСГ 150–225 МО).
2. Оваріальний резерв:
 - КАФ $>$ 18–20 або число фолікулів в яєчнику (FNPO – Follicle Number Per Ovary) $\geq$ 18–20 хоча б в одному яєчнику;
 - АМГ $>$ 3,4 нг/мл;
 - вік $<$ 35 років.
3. ІМТ $<$ 18–20 кг/м².
4. Висока відповідь під час СЯ у цьому циклі ЕКЗ: кількість фолікулів на день ХГЛ – $>$ 18–20 фолікулів $>$ 11 мм.
5. Поліморфізм генів гонадотропінів ФСГ та ЛГ та їхніх рецепторів [1, 5].

Прогнозовані групи пацієнток:

1. Нормореспондери

- частота – 55%;
- АМГ: 1,5–3,4 нг/мл;
- КАФ: 10–18;
- вік: переважно 30–40 років;
- анамнез попередньої відповіді за визначенням 10–17 ооцитів.

2. Прогнозовані гіперреспондери

- частота – 10%;
- АМГ: 3,4–5,8 нг/мл;
- КАФ $>$ 18–20;
- наявність СПКЯ;
- вік: переважно молодий;
- в анамнезі СГЯ, коастинг, множинні ооцити ($>$ 18–20), отримані під час попереднього ЕКЗ.

3. Прогнозовані надмірно високі респондери

- частота – 5%;
- АМГ $>$ 5,9 нг/мл;
- в анамнезі СГЯ, коастинг та/або множинні ($>$ 25–30) аспіровані ооцити (консенсусні дані відсутні).

ЕТ поділяється на два етапи: перенесення ембріонів (ПЕ) у свіжому циклі та перенесення заморожених/розморожених ембріонів (ПЗЕ). ПЕ виконується після процесу забору ооцитів, тоді як ПЗЕ виконується

в усіх випадках, коли ембріони були заморожені після циклу ЕКЗ.

ПЗЕ виконується або в природному циклі у жінок із нормальною овуляцією, або з використанням замісної гормональної терапії (ЗГТ) у жінок як із нормальною овуляцією, так і з порушеннями овуляторної функції та в менопаузі [4, 7].

ЕТ використовується після аспірації ооцитів у пацієнток у тому ж циклі ЕКЗ. Це так званий аутологічний цикл (коли ембріони пацієнтки використовуються для неї самої). Однак, у деяких випадках свіжі ембріони можуть бути використані для реципієнта (ембріони донора – для пацієнтки або ембріони пацієнтки – для сурогатної матері), чий цикл був скоригований із циклом донора або в природному циклі, або за допомогою ЗГТ (гетерологічні цикли).

Кріоцикл – це ПЗЕ або тій самій пацієнтці (аутологічний цикл), або іншим жінкам (програми донорства, сурогатного материнства або донорства ембріонів). Кріоцикл відбувається або в природному циклі, або з використанням ЗГТ (гетерологічні цикли) [9, 21].

Існують різні протоколи підготовки ендометрія в кріоциклі, що включають:

1. Природний цикл – з підтримкою лютеїнової фази або без неї.
2. Модифікований природний цикл – із застосуванням тригера овуляції та підтримкою лютеїнової фази або без неї.
3. М'яка СЯ – з використанням гонадотропінів, цитрату кломіфену, летрозолу або їх комбінації [10, 15].
4. ЗГТ.

ПЕ у природному циклі зазвичай означає наявність замороженого ембріона, що очікує на розморожування та перенесення. Природні цикли використовуються для жінок із нормальною овуляцією та регулярними МЦ. У природному циклі товщина ендометрія та сприйнятливості до імплантації ембріона регулюються гормонами, що продукуються яєчниками реципієнта. Лікування в цих випадках полягає у спостереженні за пацієнткою протягом усього МЦ з метою оцінки функції яєчників, зростання ендометрія та її готовності до імплантації ембріона [26, 27].

Модифікований природний цикл – це цикл, в якому пацієнтці призначається ХГЛ з метою планування ПЕ та підтримки лютеїнової фази за допомогою прогестерону. Введення ХГЛ, прив'язане до певних параметрів росту фолікула (18 мм), виконує роль не лише тригера овуляції, але й запобігає спонтанному підвищенню ендогенного ЛГ, яке зазвичай відбувається при досягненні фолікулом діаметра 20 мм. Через важливість визначення точної дати овуляції та її великих варіацій навіть у жінок із нормальною овуляцією на практиці лікарі частіше використовують модифікований природний цикл, ніж природний цикл. Крім того, модифікований природний цикл порівняно з істинно природним циклом вимагає меншого гормонального та ультразвукового моніторингу, що знижує ризик помилок і підвищує зручність для пацієнток [21, 22].

Одним із методів підготовки ендометрію, особливо у жінок із нерегулярною овуляторною функцією,

є СЯ антиестрогенними препаратами, інгібіторами ароматази або гонадотропіном, з яких застосування гонадотропіну демонструє найвищу частоту настання вагітності.

При використанні ЗГТ контроль розвитку ендометрію здійснюється шляхом введення E_2 та прогестерону. Обраний для цього протокол дозування естрогену (4 мг на добу для жінок менопаузального віку та 6 мг на добу – пременопаузального, починаючи з 3-го дня циклу) є достатнім для забезпечення повноцінної підтримки росту та розвитку ендометрія [21, 28].

ВИСНОВКИ

Загальноприйнятої та усталеної методології проведення опитувань і створення національних консенсусів у межах національного науково-практичного медичного контексту наразі не існує, тому запропонована методологія є фактично першою задокументованою спробою створення національних погоджувальних документів.

Національний консенсус щодо ведення пацієнтів із безпліддям має на меті надати практикуючим лікарям рекомендації щодо діагностики та вибору оптимальної тактики ведення цієї когорти пацієнтів.

Відомості про авторів

Камінський Анатолій Вячеславович – ВП «Клініка репродуктивних технологій Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика», м. Київ. *E-mail: 2017kamanat@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4341-249X

Сербенюк Анастасія Валеріївна – ВП «Клініка репродуктивних технологій Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика», м. Київ. *E-mail: anastasia.serbenyuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7212-2678

Малишева Ірина Володимирівна – ВП «Клініка репродуктивних технологій Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика», м. Київ. *E-mail: iramalyшева2017@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5193-6974

Лук'янченко Юлія Володимирівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: yuliia.lukianchenko97@gmail.com*

ORCID: 0009-0003-1647-9087

Майстренко Мирослав Владленович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: miro.maystrenko@gmail.com*

ORCID: 0009-0009-1619-2928

Ледін Дмитро Сергійович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: ledin@tutamail.com*

ORCID: 0000-0002-6186-0026

Information about the authors

Kaminskyi Anatolii V. – SU “Reproductive Technologies Clinic of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine”, Kyiv. *E-mail: 2017kamanat@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4341-249X

Serbeniuk Anastasiia V. – SU “Reproductive Technologies Clinic of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine”, Kyiv. *E-mail: anastasia.serbenyuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7212-2678

Malyшева Iryna V. – SU “Reproductive Technologies Clinic of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine”, Kyiv. *E-mail: iramalyшева2017@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5193-6974

Lukianchenko Yuliia V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: yuliia.lukianchenko97@gmail.com*

ORCID: 0009-0003-1647-9087

Maistrenko Myroslav V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: miro.maystrenko@gmail.com*

ORCID: 0009-0009-1619-2928

Ledin Dmytro S. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: ledin@tutamail.com*

ORCID: 0000-0002-6186-0026

ПОСИЛАННЯ

1. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4(4):CD001750. doi: 10.1002/14651858.CD001750.pub4.
2. Alsayyari A, Ali Omer MA, Eltahir MA, Abdorabu HE, Abdelrazig AM, Ageeli W, et al. The utilization of ultrasonography for the assessment of infertility factors and the comparative efficacy of in vitro fertilization. *J Radiat Res Appl Sci.* 2023;16(4):100730. doi: 10.1016/j.jrras.2023.100730.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Gynecology. Prevention of Venous Thromboembolism in Gynecologic Surgery: ACOG Practice Bulletin, Number 232. *Obstet Gynecol.* 2021;138(1):e1-e15. doi: 10.1097/AOG.0000000000004445.
4. Berkanoglu M, Coetzee K, Bulut H, Ozgur K. Risk of ovarian torsion is reduced in GnRH agonist triggered freeze-all cycles: a retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol.* 2019;39(2):212-7. doi: 10.1080/01443615.2018.1479381.
5. Boomsma CM, Kamath MS, Keay SD, Macklon NS. Peri-implantation glucocorticoid administration for assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;6(6):CD005996. doi: 10.1002/14651858.CD005996.pub4.
6. Check JH, Bostick-Smith CA, Choe JK, Amui J, Brasile D. Matched controlled study to evaluate the effect of endometrial polyps on pregnancy and implantation rates following in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2011;38(3):206-8.
7. D'Angelo A, Panayotidis C, Alteri A, McHeik S, Veleva Z. Evidence and consensus on technical aspects of embryo transfer. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(4):hoac038. doi: 10.1093/hropen/hoac038.
8. Datta AK, Maheshwari A, Felix N, Campbell S, Nargund G. Mild versus conventional ovarian stimulation for IVF in poor, normal and hyper-responders: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2021;27(2):229-53. doi: 10.1093/humupd/dmaa035.
9. Drakopoulos P, Bardhi E, Boudry L, Vaiarelli A, Makrigiannakis A, Esteves SC, et al. Update on the management of poor ovarian response in IVF: the shift from Bologna criteria to the Poseidon concept. *Ther Adv Reprod Health.* 2020;14:2633494120941480. doi: 10.1177/2633494120941480.
10. Elias RT, Pereira N, Karipcin FS, Rosenwaks Z, Spandorfer SD. Impact of newly diagnosed endometrial polyps during controlled ovarian hyperstimulation on in vitro fertilization outcomes. *J Minim Invasive Gynecol.*

- 2015;22(4):590-4. doi: 10.1016/j.jmig.2014.12.170.
11. ESHRE Guideline Group on the Number of Embryos to Transfer; Al-teri A, Arroyo G, Baccino G, Craciunas L, De Geyter C, et al. ESHRE guideline: number of embryos to transfer during IVF/ICSI. Hum Reprod. 2024;39(4):647-57. doi: 10.1093/humrep/deae010.
12. ESHRE Special Interest Group of Embryology and Alpha Scientists in Reproductive Medicine. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators. Reprod Biomed Online. 2017;35(5):494-510. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.015.
13. ESHRE Working Group on Ultrasound in ART; D'Angelo A, Panayotidis C, Amso N, Marci R, Matorras R, et al. Recommendations for good practice in ultrasound: oocyte pick up. Hum Reprod Open. 2019;2019(4):hoz025. doi: 10.1093/hropen/hoz025.
14. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Hum Reprod. 2016;31(5):926-37. doi: 10.1093/humrep/dew027.
15. He FF, Hu W, Yong L, Li YM. Triggering of ovulation for GnRH-antagonist cycles in normal and low ovarian responders undergoing IVF/ICSI: A systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2023;289:65-73. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.08.014.
16. Hu F, Wang X, Ren H, Lv Y, Li H, Liu S, et al. Ovarian sensitivity index can be used as a more sensitive indicator than follicular output rate to predict IVF/ICSI outcomes in patients of normal expected ovarian response stimulated with GnRH antagonist protocol. Hum Fertil (Camb). 2023;26(5):1264-70. doi: 10.1080/14647273.2023.2164869.
17. Hsia LH, Lee TH, Lin YH, Huang YY, Chang HJ, Liu YL. Dual trigger improves the pregnancy rate in fresh in vitro fertilization (IVF) cycles compared with the human chorionic gonadotropin (hCG) trigger: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Assist Reprod Genet. 2023;40(9):2063-77. doi: 10.1007/s10815-023-02888-8.
18. Lunenfeld B, Bilger W, Longobardi S, Alam V, D'Hooghe T, Sunkara SK. The development of gonadotropins for clinical use in the treatment of infertility. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:429. doi: 10.3389/fendo.2019.00429.
19. Ministry of Health of Ukraine. On approval of the Procedure for the use of assisted reproductive technologies in Ukraine [Internet]. 2013. Order No. 787; 2013 Sep 09. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13#Text>.
20. Mizrahi Y, Raziel A, Weissman A. When can we safely stop luteal phase support in fresh IVF cycles? A literature review. Front Reprod Health. 2020;(2):610532. doi: 10.3389/frph.2020.610532.
21. Pan W, Tu H, Jin L, Hu C, Xiong J, Pan W, et al. Comparison of recombinant and urinary follicle-stimulating hormones over 2000 gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: a retrospective study. Sci Rep. 2019;9:5329. doi: 10.1038/s41598-019-41846-2.
22. Poletto KQ, Lobo MP, Giovanucci M, Approbato MS, Castro EC. Pregnancy rates from natural and artificial cycles of women submitted to frozen embryo transfers: a metanalysis. JBRA Assist Reprod. 2019;23(3):268-72. doi: 10.5935/1518-0557.20190018.
23. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. Fertil Steril. 2020;113(2):305-22. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.10.014.
24. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Performing the embryo transfer: a guideline. Fertil Steril. 2017;107(4):882-96. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.025.
25. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Falcone T, et al. ASRM standard embryo transfer protocol template: a committee opinion. Fertil Steril. 2017;107(4):897-900. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.108.
26. Tyler B, Walford H, Tamblyn J, Keay SD, Mavrelis D, Yasmin E, et al. Interventions to optimize embryo transfer in women undergoing assisted conception: a comprehensive systematic review and meta-analyses. Hum Reprod Update. 2022;28(4):480-500. doi: 10.1093/humupd/dmac009.
27. Zaat T, Zagers M, Mol F, Goddijn M, van Wely M, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev. 2021;2(2):CD011184. doi: 10.1002/14651858.CD011184.pub3.
28. Zhu F, Yin S, Yang B, Li S, Feng X, Wang T, et al. TEAS, DHEA, CoQ10, and GH for poor ovarian response undergoing IVF-ET: a systematic review and network meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol. 2023;21(1):64. doi: 10.1186/s12958-023-01119-0.

Стаття надійшла до редакції 25.07.2025. – Дата першого рішення 30.07.2025. – Стаття подана до друку 04.09.2025

Impact of stress and diabetes mellitus on ovarian disruption during puberty

L. B. Bagaylyuk¹, V. A. Miskiv¹, O. V. Antymys¹, V. M. Zhurakivskiy¹, I. Y. Ivasyuk², I.-A. V. Kondrat¹, M. I. Polnyi³, V. M. Fedorak¹, N. T. Sahan¹, O. Y. Zhurakivska¹

¹Ivano-Frankivsk National Medical University

²Vasyl Stefanyk Carpathian National University, Ivano-Frankivsk

³MNPE "Tysmenytska City Hospital" of the Tysmenytska City Council

The objective: to determine how stress affects the histo-ultrastructure of the ovaries of healthy and diabetic peripubertal rats. **Materials and methods.** The study included 20 two-month-old female albino laboratory rats, which were equally divided into 4 groups: Group 1 – rats with simulated streptozotocin-induced diabetes mellitus (SIDM) and chronic immobilization stress (CIS), Group 2 – rats with SIDM, Group 3 – rats with CIS, Group 4 – control animals. The material (blood and ovarian tissue) was taken on the 28th day from the beginning of the experiment. Levels of cortisol and glycated hemoglobin were determined in the blood of the animals. Histological, electron microscopy, biochemical and statistical research methods were used.

Results. Under conditions of SIDM accompanied by hyperglycemia and elevated glycated hemoglobin levels in experimental Groups 1 and 2, the development of diabetic microangiopathy and remodeling of the histoarchitectonics of the ovarian cortex were observed. The number of primordial and primary follicles decreased by 3.1- and 1.7-fold, respectively, in Group 1, and by 2.3- and 1.6-fold in Group 2, against the background of an increased incidence of atretic and cystic follicles. The general morphology of the ovaries of rats in Groups 2–4 was similar to the morphology of the ovaries of rats with polycystic ovary syndrome (PCOS). At the ultrastructural level, oocytes exhibited pathological processes such as apoptosis and necroptosis, and less frequently, colliquative necrosis. In granulosa cells, pathological accumulation of lipid granules (observed exclusively in rats with comorbid pathology) and destructive changes consistent with partial necrosis were found. Intercellular space widening in the granulosa layer and detachment of granulosa follicular epitheliocytes into the follicular antral were also observed.

CIS exerted its most pronounced effects on primordial follicles, leading to oocyte loss through apoptosis and necroptosis, with a subsequent reduction in their number and in the number of primary follicles by 1.5- and 1.4-fold, respectively. In granulosa follicles, dilatation of the endoplasmic reticulum cisternae, focal lysis of mitochondrial cristae, and lipid droplet accumulation were recorded.

Conclusions. According to our research, SIDM and CIS lead to the appearance of cystic follicles and an increase in the number of atretic follicles against the background of follicle morphogenesis abnormalities, which indicates the development of PCOS. Under these conditions, the pool of primordial and primary follicles decreased significantly, indicating depletion of the ovarian reserve and a possible decrease in fertility in peripubertal rats. Moreover, the greatest decrease in the reserve of primordial, primary and secondary follicles was observed in rats with comorbid pathology. This indicates that stress significantly worsens the course of diabetes mellitus and reduces reproductive potential at pubertal age.

Keywords: diabetes mellitus, stress, polycystic ovary syndrome, female reproductive system, ovaries, gynecological pathology, infertility.

Вплив стресу та цукрового діабету на функціональні розлади яєчників у період статевого дозрівання

Л. Б. Багайлюк, В. А. Міськів, О. В. Антимис, В. М. Жураківський, І. Й. Івасюк, І.-А. В. Кондрат, М. І. Польний, В. М. Федорак, Н. Т. Саган, О. Я. Жураківська

Мета дослідження: встановити вплив стресу на гістоультраструктуру тканини яєчників здорових та діабетичних щурів у перипубертатному періоді.

Матеріали та методи. У дослідженні використано 20 двомісячних білих лабораторних щурів-самок, яких було рівномірно розподілено на 4 групи: група 1 – щури з індукованим стрептозотокін-індукованим цукровим діабетом (СПЦД) та хронічним іммобілізаційним стресом (ХІС), група 2 – щури із СПЦД, група 3 – щури з ХІС, група 4 – контрольні тварини. Матеріал (кров і тканину яєчників) забирали на 28-й день від початку експерименту. У крові тварин визначали рівні кортизолу й глікованого гемоглобіну. Використовували гістологічний, електронно-мікроскопічний, біохімічні та статистичні методи дослідження.

Результати. У разі СПЦД на тлі гіперглікемії й високих рівнів глікованого гемоглобіну в досліджуваних групах 1 та 2 відбувається розвиток діабетичної мікроангіопатії та перебудова гістоархітекtonіки кори яєчників. Зменшується кількість примордіальних і первинних фолікулів у 3,1 і 1,7 раза відповідно в групі 1 та у 2,3 і 1,6 раза у групі 2 на тлі збільшення атретичних та кістозних фолікулів. Загальна морфологія яєчників щурів у групах 2–4 була подібною до морфології яєчників щурів із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ). На ультрaструктурному рівні в яйцеклітинах

спостерігалися такі патологічні процеси, як апоптоз та некроптоз, рідше – колікваційний некроз. У зернистих клітинах відзначали патологічне накопичення ліпідних гранул (тільки у щурів із коморбідною патологією) та деструктивні зміни за типом парціального некрозу. Розширення міжклітинного простору в зернистому шарі та відшарування зернистих фолікулярних епітеліоцитів у порожнину антрума.

Вплив ХІС призводить до найбільш виражених змін у примордіальних фолікулах унаслідок загибелі яйцеклітин шляхом апоптозу і некроптозу та зменшення їхньої чисельності, а також первинних фолікулів у 1,5 та 1,4 раза відповідно. У зернистих фолікулах спостерігали розширення цистерн ендоплазматичної сітки, вогнищевий лізис крист мітохондрій, накопичення ліпідних крапель.

Висновки. За даними наших досліджень, СПЦД та ХІС призводять до появи кістозних фолікулів і збільшення кількості атретичних фолікулів на тлі аномалій морфогенезу фолікулів, що свідчить про розвиток СПКЯ. За таких умов значно зменшується пул примордіальних та первинних фолікулів, що вказує на виснаження оваріального резерву та можливе зниження фертильності у щурів перипубертатного віку. Крім того, найбільше зниження резерву примордіальних, первинних та вторинних фолікулів спостерігалось у щурів із коморбідною патологією. Це вказує на те, що стрес значно погіршує перебіг цукрового діабету та зменшує репродуктивний потенціал у пубертатному віці.

Ключові слова: цукровий діабет, стрес, синдром полікістозних яєчників, репродуктивна система жінки, яєчники, гінекологічна патологія, безпліддя.

Type 1 diabetes mellitus (DM) is one of the most common chronic diseases in childhood, with an annual incidence of 2–5% [1]. Due to the increase in the incidence of DM in childhood, the number of women of reproductive age diagnosed with DM is also increasing [2]. 40% of women with DM experience reproductive dysfunction, including delayed menstruation, all types of menstrual disorders, such as amenorrhea, oligomenorrhea, cycle disorders, as well as menorrhagia, infertility, polycystic ovary syndrome (PCOS) and early (or rarely late) menopause [3, 4]. Most studies have found that there is a delay in the age of menarche if diabetes onset occurs before 10 or 11 years of age or closer to the onset of puberty, and that this delay increases with poor glycemic control [5].

Several retrospective studies have shown menstrual cycle disorders in adolescents with type 1 DM [2, 6, 7]. It was revealed that in girls with type 1 DM, the duration of the menstrual cycle was 48 ± 39 days compared to 32 ± 7 days in the control group; oligomenorrhea was diagnosed in 58.9%, and amenorrhea in 10.7% [6]. Girls with HbA1c levels between 7.6% and 8.9% had longer cycles, more variability in their menstrual cycles, and a higher prevalence of oligomenorrhea compared to the control group. Regression analysis showed that for each point increase in HbA1c, the duration of the menstrual cycle increased by 5.1 days [6].

This chronic disease affects various stages of life for those who suffer from it. Adolescence is considered one of the most difficult stages due to all the changes that occur, both physiological and psychosocial, which make young people with diabetes prone to higher levels of stress and psychological disorders. Treatment includes diet, physical activity, insulin administration and proper self-monitoring. The self-monitoring can be difficult, leading to children, adolescents and their families suffering from a variety of psychosocial complications. There is an inverse relationship between self-control and psychosocial complications, the main problems of which are anxiety and depression, with adolescents being 2.3 times more likely to have mental health problems [8]. As is known, the main hormonal systems that mediate the response to stress are the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. During stress, there is increased activity of glucocorticoids that affect the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. It has been proven that during stress, glucocorticoids sup-

press the secretion of gonadotrophin-releasing hormone and luteinizing hormone (LH), as well as suppress the biosynthesis of estrogen and progesterone in the ovaries and the action of estrogen in target tissues, resulting in hypothalamic amenorrhea occurs, which is observed in cases of anxiety and depression [9].

Based on the above, the objective of this study was to determine how stress affects the histo-ultrastructure of the ovaries of healthy and diabetic peripubertal rats.

MATERIALS AND METHODS

In this study, we used a total of 20 two-month-old female albino laboratory rats, equally divided into four groups (five rats per group): Group 1 included rats with comorbid pathology – streptozotocin-induced DM (SIDM) combined with chronic immobilization stress (CIS); Group 2 included rats with SIDM only; Group 3 included rats subjected to CIS only and Group 4 (Control) consisted of healthy rats. In Groups 1 and 2, SIDM was simulated by a single intraperitoneal injection of streptozotocin “SIGMA” (USA), which was diluted in 0.1M citrate buffer with a pH of 4.5 (at the rate of 7 mg per 100 g of body weight). In Groups 1 and 3, CIS was simulated by placing the animals in a closed plastic container for 5 hours a day. In Group 1, SIDM was simulated and starting from the 14th day of the experiment CIS was added.

The experiment on animals was conducted in the vivarium of the Ivano-Frankivsk National Medical University (IFNMU). The rat cages were kept in a room with a controlled environment, in the following standard conditions (12/12 light/dark cycle with 22 ± 3 °C room temperature). All rats were provided with standard laboratory chow and water ad libitum. At the end of the experiment, the animals were euthanized under ketamine anesthesia. Immediately after euthanasia, blood samples were collected into test tubes for further analysis. Glucose levels were measured using the glucose oxidase method at the Center of Bioelementology of IFNMU. The levels of glycated hemoglobin (HbA1c) and cortisol were determined in the clinical diagnostics laboratory “Medlux”. The concentration of HbA1c in the blood was determined using “ACCENT-200 HbA1c DIRECT” diagnostic kit (PZ Cormay S.A., Poland). Serum cortisol levels were measured using a commercial enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (“EIA-1887, Cortisol ELI-

SA", DRG International, Germany). Tissue samples (ovaries and blood) were collected on the 28th from the beginning of the experiment in Groups 1, 2, and 4. In Group 3, the materials were collected on the 14th day from the beginning of CIS induction. Material collection was performed in the morning (between 7:00 and 8:00 am), before feeding, to exclude the influence of daily rhythm and biological activity on rat metabolism. The estrous cycle stage was determined via vaginal cytology and monitored for at least 7 days before experiments involving the natural estrous cycle [10].

We used histological methods (samples stained with hematoxylin-eosin and Masson's trichrome) and electron microscopy. To evaluate ovarian architecture and follicle number, we conducted samples stained by hematoxylin-eosin. Ten fields from three randomly selected sections of each ovary were examined at an original magnification of $\times 200$ to calculate the number of follicles at different stages of maturation [11].

All sections were evaluated with an optical microscope (Leica DM750) and monitored with attached digital camera (ToupCam 5.2M UHCCD C-Mount Sony sensor, ToupTek Photonics, China). Statistical analysis was performed using the Statistica 12 software (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). To assess differences between Groups, the Mann-Whitney U test was used. The sample parameters presented in the text are denoted as $M \pm SD$, where M represents the sample mean, SD the standard deviation, and p the achieved level of statistical significance.

RESULTS AND DISCUSSION

When studying biochemical changes in the blood, a sharp increase in glucose and HbA1c was observed in Groups 1 and 2 of rats, compared with the Control Group, respectively: in Group 1 – 20.56 ± 1.78 mmol/L (Control – 3.36 ± 0.19 mmol/L, $p < 0.05$) and $8.45 \pm 0.41\%$ (Control – $2.13 \pm 0.21\%$, $p < 0.05$); in Group 2 – 17.25 ± 1.15 mmol/L ($p < 0.05$) and $8.09 \pm 0.46\%$ (in all cases $p < 0.05$). Such biochemical changes in Groups 1 and 2 of rats indicate the development of decompensated SIDM. In Group 3, glucose and HbA1c levels did not significantly change compared to the control and were, respectively: 4.26 ± 0.32 mmol/L and $2.31 \pm 0.18\%$ (in all cases $p > 0.05$). As for the level of cortisol in blood plasma, it was significantly higher in all experimental groups of animals compared to control values, and amounted to: in Group 1 – 40.34 ± 2.26 ng/mL, in Group 2 – 35.46 ± 1.52 ng/mL, in Group 3 – 25.74 ± 1.98 ng/mL (Control – 10.96 ± 1.14 ng/mL, in all cases $p < 0.05$ compared to control values). Thus, all experimental groups were under chronic stress conditions.

A study of the histostructure of the ovaries of periparturient rats showed that the ovary is covered externally by a single layer of cubic epithelium, under which there is a protein membrane rich in connective tissue fibres. All stages of folliculogenesis can be traced in the ovarian cortex (Fig. 1a). Under the protein membrane, primordial follicles were sometimes visualised, forming clusters known as egg nests (Fig. 1b). The primordial follicles consisted of an oocyte surrounded by a single layer of flat follicular epithelium. The primary follicles contained

an oocyte surrounded by cubic follicular epithelium in the centre (Fig. 1c). Preantral follicles in the ovarian cortex had a normal structure: an oocyte was located in the centre, surrounded by a transparent zone (*zona pellucida*) and granulosa cells (Fig. 1c). Secondary follicles were characterised by different sizes and had several layers of granulosa cells. A characteristic feature of tertiary or Graafian follicles is a fluid-filled cavity, known as the antral follicle. The egg cell lies on the edge of a mound formed by granulosa epithelial cells, called the cumulus oophorus. The theca cells of the inner and outer theca were outside the granulosa cells (Fig. 1a). Blood vessels were located in the loose connective tissue of the ovary. It should be noted that only in two of the ovaries studied in the Control Group did we find a *corpus luteum*; in the other ovaries, there were none, which is obviously related to the age of the animals (Table).

In rats of Groups 1 and 2 with SIDM, the vascular hyperemia of the ovarian medulla is noteworthy. Most of the vessels are filled with erythrocyte sludge and microthrombi. The majority of follicles retain their structure. However, in the ovarian cortex, there is a sharp decrease in the number of primordial follicles by 3.1 times in Group 1 of rats with comorbid pathology and by 2.3 times in Group 2 of rats with SIDM, compared with the control indicators (Table). Primordial follicles do not form clusters but are located singly in the cortical substance under the protein membrane. In some of them, oocyte shrinkage and separation from follicular cells are observed. Secondary follicles undergo degeneration not into Graafian follicles but into cystic follicles (Fig. 1d, e). In tertiary follicles, granulosa cells lost their connection with each other and detached into the follicle antrum, forming clusters there. Some granulosa cells apparently underwent irreversible destructive changes. In Groups 1 and 2 of rats, the number of atretic and cystic follicles increased (Table), which may indicate the development of PCOS. Some of the follicles underwent hyaline degeneration, which was most pronounced in rats in Group 1.

In rats of Group 3, which were subjected to CIS for 14 days, the cytoarchitecture of the ovarian cortex underwent less pronounced changes. The number of primordial and primary follicles decreased compared to the control (Table). At the same time, the number of primordial and primary follicles was higher than in Groups 1 and 2, and the number of secondary follicles did not differ statistically significantly from other groups of animals. The number of Graafian follicles and *corpus luteum* remained at the control level, indicating that the ovulation process was preserved. Cystic follicles appeared, but their number was lower than in rats with DM (Table). In secondary and tertiary follicles, intercellular edema appears between the granular cells of the granular layer, leading to detachment and the formation of spaces between them (Fig. 1f). The distance between the cells of the corona radiata was also greater. In the cytoplasm of the oocytes, a reduced density of organelles and a shrivelled nucleus were observed. The structure of the corpus luteum did not differ from that in the Control Group of animals (Fig. 1f).

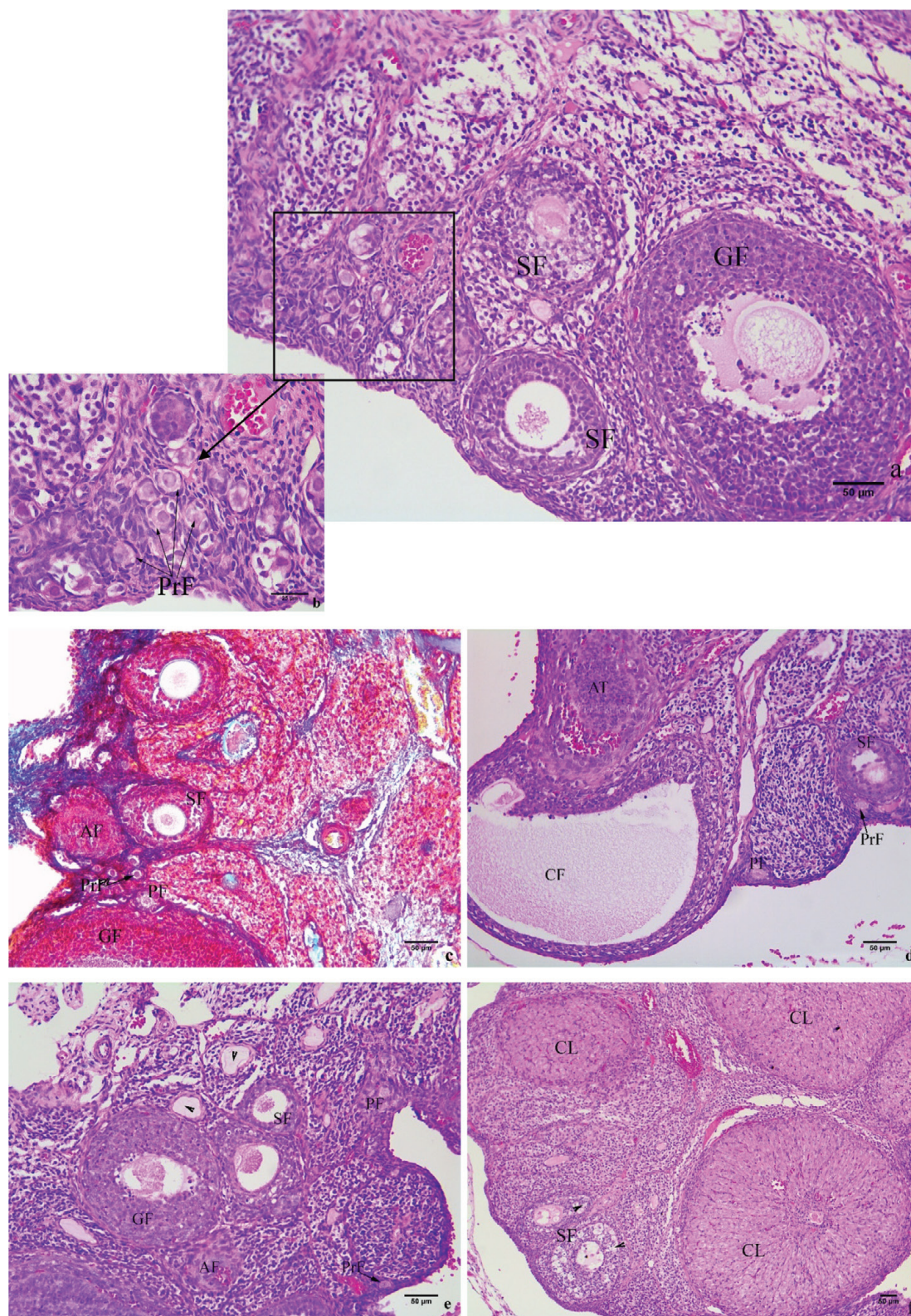


Fig. 1. Histological architecture of the ovaries of 2-month-old rats in the Control Group (a–c), SIDM + CIS (d), SIDM (e), CIS (f). Clusters of primordial follicles in the ovarian nests of the Control Group (b). Appearance of cystic follicles and increase in the number of atretic follicles in rats with comorbid pathology (d). Development of cystic follicles (indicated by an arrow) in rats with SIDM (e). Delamination of the granulosa layer in the secondary follicle and the appearance of spaces between granulosa cells (indicated by an arrow, f). Staining: H & E (a, b, d–f), Masson's trichrome (c). Magnification: a, c–e) $\times 200$; b) $\times 630$; f) $\times 100$. CF indicates cystic follicle; AF – atretic follicle; CL – corpus luteum; PrF – primordial follicle; PF – primary follicle; SF – secondary follicle; GF – Graafian follicle; O – oocyte; H & E – hematoxylin-eosin staining

Quantitative characteristics of the ovarian cortex in peripubertal rats under various pathological conditions

Follicular development	Group 4 (Control)	Group 1 (SIDM + CIS)	Group 2 (SIDM)	Group 3 (CIS)
Primordial	9.0 ± 2.0	2.90 ± 0.87* ^β	3.92 ± 1.12* [#]	6.00 ± 3.35* [#]
Primary	3.43 ± 1.01	2.00 ± 0.85*	2.08 ± 0.95*	2.44 ± 0.53*
Secondary	2.78 ± 0.89	2.30 ± 0.82	2.60 ± 0.87	2.67 ± 0.60
Graafian	0.93 ± 0.62	0.30 ± 0.48*	0.54 ± 0.78	0.44 ± 0.53
Atretic	0.36 ± 0.49	1.70 ± 1.06*	1.08 ± 0.76*	0.89 ± 0.78
Cystic	ND	1.10 ± 0.73* ^β	1.38 ± 1.12* ^β	0.44 ± 0.52* [#]
Corpus luteum	0.50 ± 0.65	0.50 ± 0.53	0.31 ± 0.63	0.88 ± 1.05

Notes: all results are expressed as mean ± SD, $p < 0.05$ is significant; * – $p < 0.05$, comparison with Control Group; [#] – $p < 0.05$, comparison with SIDM + CIS; ^β – $p < 0.05$, comparison with CIS; ND – not detected.

At the ultrastructural level, the ovary of 2-month-old rats has a normal structure (Fig. 2a). As can be seen in the figure, the secondary follicle contains an egg cell with a round nucleus with diffusely located chromatin granules and a nucleolus. The ooplasm contains mitochondria, short parallel cisternae of the granular endoplasmic reticulum, electron-dense cortical granules, and primary lysosomes. The plasma membrane of the oocyte forms numerous microvilli that penetrate the *zona pellucida*. Granulosa cells have a normal structure, are tightly packed together, and are separated from the cells of the inner theca by a basal membrane. The theca cells of the inner shell contain numerous lipid droplets of varying size and electron density.

At the ultrastructural level, the ovaries of rats with comorbid pathology undergo the most pronounced changes. First of all, the development of diabetic microangiopathy in Groups 1 and 2 of animals is noteworthy, which is characterised by hemorrhological disorders in the microhemovessels of the ovarian medulla and cortex: adhesion of erythrocytes and platelets to the luminal surface of endothelial

cells, erythrocyte sludge, microthrombi, development of vacuolar dystrophy of endothelial cells of capillaries and arterioles. In some places, destruction of capillaries with diapedesis of erythrocytes into the interstitial space is noted.

In rats with SIDM + CIS, oocyte apoptosis (Fig. 3a) was most often detected in primordial, primary and secondary follicles, with the latter transforming into atretic follicles. Granulosa cells underwent changes of the pyroptosis and necrotic types. In these cells, karyopyknosis, karyorrhexis and accumulation of lipid droplets in the cytoplasm were observed (Fig. 3b). An enlarged intercellular space appeared between the granulosa cells, whereas in the Control Group it was absent and the cells were tightly adjacent to each other. Such ultrastructural rearrangement of the granulosa layer cells led to their detachment and exfoliation into the follicular lumen. Pathological lipid droplets with scalloped edges also accumulated in the cells of the inner theca. There was an overgrowth of collagen fibres around the follicles and capillaries, as well as fibrosis of the ovarian medulla.

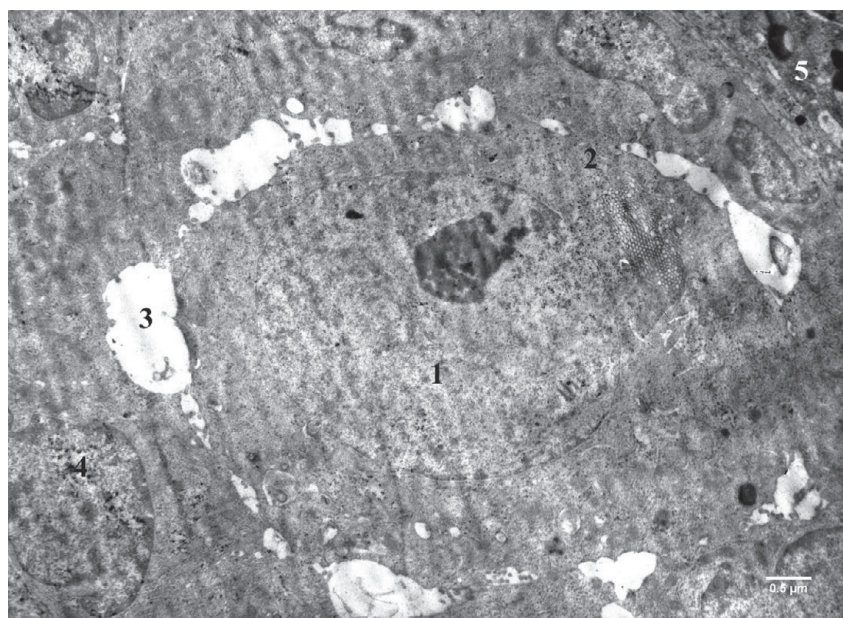


Fig. 2. Ultrastructure of the secondary follicle of a 2-month-old rat in normal condition. Electronogram. Magnification: ×8000. Designations: 1 – egg nucleus; 2 – cisternae of the granular endoplasmic reticulum; 3 – transparent zone; 4 – granulosa cell, theca cell of the inner membrane with lipid droplets

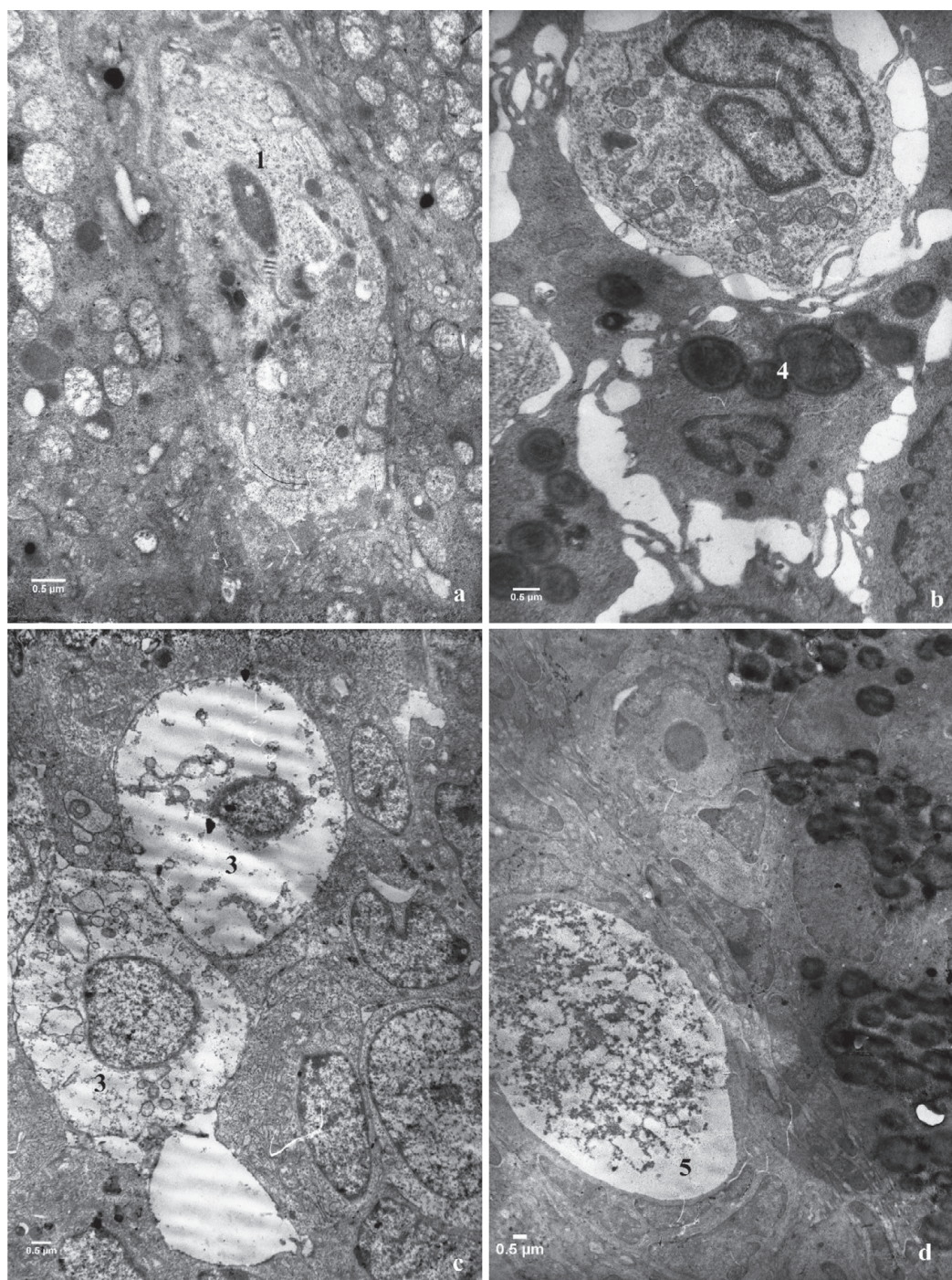


Fig. 3. Ultrastructural reorganization of the ovarian cortex in rats with SIDM + CIS (a, b), SIDM (c), CIS (d). Electronograms. Magnification: a, b) $\times 8000$, c) $\times 4800$, d) $\times 3200$. Designations: 1 – oocyte apoptosis; 2 – oocyte necrosis; 3 – partial necrosis of granulosa cells; 4 – lipid granules in granulosa cells; 5 – partial oocyte necrosis.

Rats with SIDM against a background of microangiopathy also show destructive changes in the ovaries. First of all, this is vacuolar dystrophy of egg cells and granular cells of the granulosa layer of the follicle. Granulosa cells undergo pronounced destructive changes such as vacuolar dystrophy, partial and colliquative necrosis (Fig. 3c). However, we were unable to detect the accumulation of lipid droplets in their cytoplasm, as in rats with comorbid pathology. It should be noted that a small proportion of

granulosa cells underwent changes of the type of apoptosis. Vacuolar dystrophy and colliquative necrosis were observed in luteocytes and theca cells.

In rats with CIS, the most pronounced changes occurred in primordial follicles due to the death of oocytes by apoptosis and necrotic apoptosis (Fig. 3d). In granular follicles, enlargement of the endoplasmic reticulum cisternae, focal lysis of mitochondrial cristae, and accumulation of lipid droplets were observed (Fig. 3d).

As is well known, DM is one of the main causes of reproductive system dysfunction and infertility in both women and men. It can contribute to ovarian ageing, irregular or absent menstruation, and early onset of menopause [12]. Studies also show that there is a link between PCOS and an increased risk of developing diabetes, which is a consequence of insulin resistance [13, 14]. According to our research, SIDM increased the number of cystic and atretic follicles against the background of follicular development abnormalities, indicating the development of PCOS [15, 16].

At the same time, the pool of primordial and primary follicles decreased significantly, indicating depletion of the ovarian reserve and a possible decrease in fertility in peripubertal rats. Conversely, the number of preantral follicles and degenerative *corpus luteum* increased in animals with DM, again indicating a decrease in ovulation. The degeneration of ovarian follicles and disruption of their development in diabetes is consistent with the results of other studies [17]. These changes may be associated with hormonal dysregulation [18–20]. In animals with diabetes, the concentration of sex hormones was significantly lower. As is known, follicle-stimulating hormone (FSH) and LH are necessary for follicle development, oocyte maturation, and normal ovulation. Decreased levels of LH, FSH, and estradiol in animals with diabetes may be partially related to hypothalamic dysfunction caused by hyperglycemia [13, 21]. Recently, J. M. Castellano et al. demonstrated that mice with insulin deficiency and SIDM exhibit hypogonadism due to reduced expression of kisspeptin in the hypothalamus, and that administration of kisspeptin restores gonadotropin and steroid levels in these animals [22].

Insulin is the most important regulator of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. It has been reported that insulin controls secretion by acting directly on gonadotrophin-releasing hormone neurons [3]. In patients with type 1 DM, delayed puberty in adolescents and a higher prevalence of hirsutism and PCOS symptoms are observed [7, 15, 23]. It has been hypothesised that even the administration of exogenous insulin therapy in type 1 DM, which can lead to elevated systemic insulin levels, may contribute to ovarian hyperandrogenism by stimulating direct or indirect release of androgens by theca cells. Studies have shown that insulin acts as a co-gonadotropin, enhancing steroidogenic responses to gonadotropins and promoting ovarian cyst formation in experimental models [24]. According to our research at the ultrastructural level, an increase in lipid droplets in the granular cells of the follicles was observed, which may indicate a change in their reception and the influence of the hypothalamic-pituitary axis on them, and as a result, a disruption in the process of folliculogenesis. Moreover, our hypotheses are confirmed by data from other researchers who have proven that insulin can act almost like co-gonadotropin by binding to cell receptors on the surface of the theca, granulosa and stroma of the ovaries [25]. Hyperglycemia can negatively affect ovarian function due to advanced glycation end products (AGEs) and the formation of reactive oxygen species. Increased oxidative stress and AGE accumulation cause overexpression of the receptor of AGE (RAGE). These receptors have been

identified in granulosa and theca cells of healthy women. Activation of RAGE leads to the activation of multiple signaling pathways, resulting in the expression of adhesion molecules, Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B), and many inflammatory cytokines. Activation of the NF- κ B pathway also stimulates the release of transforming growth factor beta, which subsequently triggers tissue fibrosis, contributing to the development of pathological processes in the ovary such as stromal and follicular degeneration and stromal fibrosis, as well as significant follicle loss [4, 23, 26].

Several endocrine changes are also associated with menstrual cycle disorders in women with type 1 DM. Menstrual cycle disorders were associated with functional ovarian hyperandrogenism, decreased levels of sex hormone-binding globulin and insulin-like growth factor, increased LH/FSH ratio, and high prevalence of polycystic ovaries [7].

We would like to draw attention to the fact that during the experiment, no statistically significant difference between the number of *corpus luteum* in the study groups and the Control Group was found, which can obviously be explained by the fact that in prepubertal rats, the processes of ovulation and *corpus luteum* maturation are just beginning to form, on the one hand, on the other hand, there is a delay in sexual maturation due to a decrease in the number of Graafian follicles and destructive changes in secondary follicles, which turn into atretic and cystic follicles. Unfortunately, we couldn't find data in the literature that would refute or confirm our opinion concerning the rats of this age. However, in sexually mature rats, SIDM leads to a 4.8-fold decrease in the number of *corpus luteum* [21]. In contrast, in girls, the functioning of the *corpus luteum* plays a special role in the pathogenesis of DM. Female adolescents with type 1 DM have elevated levels of high-sensitivity assays C-reactive protein, which increase even more during the luteal phase, especially in overweight patients. Type 1 DM reduces the natural increase in insulin growth factor 1 (IGF-1) levels observed in the luteal phase in the Control Group. The association between elevated C-reactive protein and reduced IGF-1 during the luteal phase may be a mechanism leading to metabolic complications in women with type 1 DM. Excess weight may exacerbate these disorders and be an important modifiable factor in the prevention of cardiovascular disease in women with type 1 DM [27].

CONCLUSIONS

According to our research, SIDM and stress lead to the appearance of cystic follicles and an increase in the number of atretic follicles against the background of follicle morphogenesis abnormalities, which indicates the development of PCOS. Under these conditions, the pool of primordial and primary follicles decreased significantly, indicating depletion of the ovarian reserve and a possible decrease in fertility in peripubertal rats. Moreover, the greatest decrease in the reserve of primordial, primary and secondary follicles was observed in rats with comorbid pathology, indicating that stress significantly worsens the course of DM and reduces reproductive potential at pubertal age.

Information about the authors

Bagaylyuk Lesya B. – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (063) 549-38-38. *E-mail: bagaukki@ukr.net*
ORCID: 0009-0006-3252-2913

Miskiv Vasyl A. – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (097) 921-79-69. *E-mail: miskivv@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-3924-1544

Antymys Olga V. – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (093) 665-72-17. *E-mail: oantymys@ifnmu.edu.ua*
ORCID: 0000-0001-6040-8137

Zhurakivskyi Viktor M. – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (050) 373-56-96. *E-mail: zhurakivskyi_v@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-8628-5507

Ivasyuk Iryna Y. – Vasyl Stefanyk Carpathian National University, Ivano-Frankivsk
ORCID: 0000-0002-8583-6872

Kondrat Ivan-Andriy V. – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (067) 887-31-40
ORCID: 0000-0003-3284-7057

Polnyi Mykhailo I. – MNPE “Tysmenytska City Hospital” of the Tysmenytska City Council
ORCID: 0009-0001-5770-9956

Fedorak Volodymyr M. – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (067) 176-17-69. *E-mail: fvm75@ukr.net*
ORCID: 0000-0003-4607-0496

Sahan Nazar T. – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (095) 132-86-79. *E-mail: nsahan@ifnmu.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-5472-195X

Zhurakivska Oksana Y. – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (050) 373-84-96. *E-mail: zhurakivska.o.ya@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-1041-4237

Відомості про авторів

Багайлюк Леся Богданівна – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (063) 549-38-38. *E-mail: bagaukki@ukr.net*
ORCID: 0009-0006-3252-2913

Міський Василь Андрійович – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (097) 921-79-69. *E-mail: miskivv@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-3924-1544

Антимис Ольга Василівна – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (093) 665-72-17. *E-mail: oantymys@ifnmu.edu.ua*
ORCID: 0000-0001-6040-8137

Жураківський Віктор Миколайович – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (050) 373-56-96. *E-mail: zhurakivskyi_v@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-8628-5507

Івасюк Ірина Йосипівна – Карпатський національний університет імені Василя Стефаника, м. Івано-Франківськ
ORCID: 0000-0002-8583-6872

Кондрат Іван-Андрій Володимирович – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (067) 887-31-40
ORCID: 0000-0003-3284-7057

Польний Михайло Ігорович – КНП «Тисменицька міська лікарня» Тисменицької міської ради
ORCID: 0009-0001-5770-9956

Федорак Володимир Миколайович – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (067) 176-17-69. *E-mail: fvm75@ukr.net*
ORCID: 0000-0003-4607-0496

Саган Назар Тарасович – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (095) 132-86-79. *E-mail: nsahan@ifnmu.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-5472-195X

Жураківська Оксана Ярославівна – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (050) 373-84-96. *E-mail: zhurakivska.o.ya@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-1041-4237

REFERENCES

1. International Diabetes Federation. The diabetes atlas [Internet]. IDF Diabetes Atlas. Available from: <https://diabetes-atlas.org/>.
2. Deltsidou A. Age at menarche and menstrual irregularities of adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010;23(3):162-7. doi: 10.1016/j.jpag.2009.06.006.
3. Zaimi M, Michalopoulou O, Stefanaki K, Kazakou P, Vasileiou V, Psaltopoulou T, et al. Gonadal dysfunction in women with diabetes mellitus. *Endocrine.* 2024;85(2):461-72. doi: 10.1007/s12020-024-03729-z.
4. Crețu D, Cernea S, Onea CR, Pop RM. Reproductive health in women with type 2 diabetes mellitus. *Hormones (Athens).* 2020;19(3):291-300. doi: 10.1007/s42000-020-00225-7.
5. Ghitha N, Vathania N, Wiyono L, Punglun A. Delayed menarche in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2024;33(3):104-12. doi: 10.1297/cpe.2023-0058.
6. Gaete X, Vivanco M, Eyzaguirre FC, López P, Rhumie HK, Unanue N, et al. Menstrual cycle irregularities and their relationship with HbA1c and insulin dose in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Fertil Steril.* 2010;94(5):1822-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.08.039.
7. Paschou SA, Vryonidou A, Melissourgou M, Kosteria I, Goulis D, Chrousos GP, et al. Menstrual disorders and androgen-related traits in young women with type 1 diabetes mellitus: a clinical study. *Endocr Pract.* 2020;26(11):1269-76. doi: 10.4158/EP-2020-0153.
8. Henríquez-Tejo R, Cartes-Velásquez R. Psychosocial impact of type 1 diabetes mellitus in children, adolescents and their families. Literature review. *Rev Chil Pediatr.* 2018;89(3):391-8. doi: 10.4067/S0370-41062018005000507.
9. Wang Y, Wang Y. Accelerated ovarian aging among type 2 diabetes patients and its association with adverse lipid profile. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:780979. doi: 10.3389/fendo.2022.780979.
10. Ajayi AF, Akhigbe RE. Staging of the estrous cycle and induction of estrus in experimental rodents: an update. *Fertil Res Pract.* 2020;(6):5. doi: 10.1186/s40738-020-00074-3.
11. Ali EMT, Abdallah HI, El-Sayed SM. Histomorphological, VEGF and TGF-β

- immunoexpression changes in the diabetic rats' ovary and the potential amelioration following treatment with metformin and insulin. *J Mol Histol.* 2020;51(3):287-305. doi: 10.1007/s10735-020-09880-x.
12. Brand JS, Onland-Moret NC, Eijkemans MJ, Tjønneland A, Roswall N, Overvad K, et al. Diabetes and onset of natural menopause: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Hum Reprod.* 2015;30(6):1491-8. doi: 10.1093/humrep/dev054.
13. Kokabiyan Z, Yaghmaei P, Jameie SB, Hajebrahimi Z. Effect of eugenol on lipid profile, oxidative stress, sex hormone, liver injury, ovarian failure, and expression of COX-2 and PPAR- α genes in a rat model of diabetes. *Mol Biol Rep.* 2023;50(4):3669-79. doi: 10.1007/s11033-022-08108-3.
14. Escobar-Morreale HF, Roldán-Martin MB. Type 1 diabetes and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2016;39(4):639-48. doi: 10.2337/dc15-2577.
15. Busiah K, Colmenares A, Bidet M, Tubiana-Rufi N, Levy-Marchal C, Delcroix C, et al. High prevalence of polycystic ovary syndrome in type 1 diabetes mellitus adolescents: Is there a difference depending on the NIH and Rotterdam Criteria? *Horm Res Paediatr.* 2017;87(5):333-41. doi: 10.1159/000471805.
16. Pakhareno L, Zhylka N, Shcherbinska O, Kravchuk I, Lasychuk O, Zhurakivskiy V, et al. The modern pathogenetic challenges of polycystic ovary syndrome. *Reprod Health Woman.* 2024;(2):75-80. doi: 10.30841/2708-8731.2.2024.304662.
17. Nayki U, Onk D, Balci G, Nayki C, Onk A, Gunay M. The effects of diabetes mellitus on ovarian injury and reserve: An experimental study. *Gynecol Obstet Invest.* 2016;81(5):424-9. doi: 10.1159/000442287.
18. Pakhareno LV, Vdovichenko YP, Kurtash NY, Basiuha IO, Kravchuk IV, Vorobii VD, et al. Estradiol blood level and ESR1 gene polymorphism in women with premenstrual syndrome. *Wiad Lek.* 2020;73(12 cz 1):2581-85.
19. Pakhareno LV. Effect of estrogen receptor gene ESR1 polymorphism on development of premenstrual syndrome. *Reprod Health Woman.* 2020;1(1):5-8. doi: 10.30841/2708-8731.1.2020.471239.
20. Pakhareno LV, Vorobii VD, Kurtash NY, Kusa OM, Kravchuk IV, Zhurakivskiy VM. Assessment of estrogen receptor gene polymorphism (t-397c variant) in patients with premenstrual syndrome. *Wiad Lek.* 2020;73(7):1505-09.
21. Tufekci KK, Kaplan S. Beneficial effects of curcumin in the diabetic rat ovary: a stereological and biochemical study. *Histochem Cell Biol.* 2023;159(5):401-30. doi: 10.1007/s00418-022-02171-4.
22. Enomoto H, Iwata K, Matsumoto K, Otsuka M, Morita A, Ozawa H. Hypothalamic KNDy neuron expression in streptozotocin-induced diabetic female rats. *J Endocrinol.* 2022;253(1):39-51. doi: 10.1530/JOE-21-0169.
23. Codner E, Cassorla F. Puberty and ovarian function in girls with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res.* 2009;71(1):12-21. doi: 10.1159/000173737.
24. Usatiuc LO, Părvu M, Pop RM, Uifălean A, Vălean D, Surd A, et al. Therapeutic potential of *Lythrum salicaria* L. Ethanol extract in experimental rat models of streptozotocin-induced diabetes mellitus and letrozole-induced polycystic ovary syndrome. *Antioxidants (Basel).* 2025;14(5):573. doi: 10.3390/antiox14050573.
25. Akman L, Erbas O, Akdemir A, Yavasoglu A, Taskiran D, Kazandi M. Levotiracetam ameliorates ovarian function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(8):657-62. doi: 10.3109/09513590.2015.1032931.
26. Codner E, Merino PM, Tena-Sempere M. Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings. *Hum Reprod Update.* 2012;18(5):568-85. doi: 10.1093/humupd/dms024.
27. Codner E, Merino PM, Martínez D, Lopez P, Godoy C, Iñiguez G, et al. C-Reactive protein and insulin growth factor 1 serum levels during the menstrual cycle in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2016;33(1):70-6. doi: 10.1111/dme.12829.

Стаття надійшла до редакції 04.08.2025. – Дата першого рішення 07.08.2025. – Стаття подана до друку 12.09.2025

Вибір терапії аеробного вагініту: клініко-мікробіологічне порівняння

С. І. Жук¹, О. В. Забудський², Д. Д. Андреїшина¹, К. І. Дерба¹

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

²КНП «Київський міський пологовий будинок № 2»

Аеробний вагініт (АВ) є запальним захворюванням піхви, яке виникає внаслідок дисбіозу вагінального середовища з переважанням аеробних умовно-патогенних мікроорганізмів, як-от *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. тощо. Часті рецидиви та недостатня діагностика обумовлюють актуальність дослідження ефективних методів терапії цього стану.

Мета дослідження: порівняти клініко-мікробіологічну ефективність двох вагінальних комбінованих препаратів у лікуванні АВ у невагітних жінок.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 80 невагітних жінок віком від 18 до 45 років із діагнозом АВ. Пацієнтки були рандомізовані у дві рівні групи: основна отримувала препарат Тержінан (тернідазол, неоміцину сульфат, ністатин, преднізолону натрію метасульфобензоат), група порівняння – інший комбінований препарат (орнідазол, міконазол, неоміцину сульфат, преднізолон). Діагностика включала мікроскопію та бактеріологічне дослідження вагінального секрету, гінекологічний огляд і анкетування. Оцінювання ефективності проводили на 11-й день та через 30 днів після лікування. **Результати.** У пацієнток основної групи швидше зникали клінічні симптоми (на 1–2 дні раніше), а частота повного одужання безпосередньо після завершення терапії становила 85% проти 62% у групі порівняння. Через 30 днів рецидив був виявлений лише у 9% жінок, які застосовували Тержінан, тоді як у другій групі – у 36%.

Висновки. Тержінан продемонстрував достовірно вищу клініко-мікробіологічну та протирецидивну ефективність у лікуванні АВ, що обґрунтовує його переваги як препарату вибору в разі цієї патології.

Ключові слова: аеробний вагініт, вагінальні інфекції, мікробіологічне одужання, протирецидивна ефективність.

Choice of therapy for aerobic vaginitis: a clinical and microbiological comparison

S. I. Zhuk, O. V. Zabudskyi, D. D. Andreishyna, K. I. Derba

Aerobic vaginitis (AV) is an inflammatory disease of the vagina that occurs as a result of dysbiosis of the vaginal environment with a predominance of aerobic opportunistic microorganisms, such as *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., etc. Frequent recurrence and insufficient diagnosis determine the relevance of research into effective methods of therapy for this disease.

The objective: to compare the clinical and microbiological efficacy of two vaginal combination preparations in the treatment of AV in non-pregnant women.

Materials and methods. The study included 80 non-pregnant women aged 18 to 45 years with a confirmed diagnosis of AV. The patients were randomized into two equal groups: the main group received medication Tergynan (ternidazole, neomycin sulfate, nystatin, prednisolone sodium metasulfobenzoate), and the comparison group received another combination preparation (ornidazole, miconazole, neomycin sulfate, prednisolone). Diagnostics included microscopy, bacteriological examination of vaginal discharge, gynecological examination, and a patient questionnaire. Treatment effectiveness was evaluated on the 11th and 30th days after therapy.

Results. Patients in the main group experienced faster clinical symptom relief (1–2 days earlier) and the frequency of complete recovery immediately after the end of therapy was 85% versus 62% in the comparison group. After 30 days, recurrence occurred in only 9% of women who used Tergynan versus 36% in the comparison group.

Conclusions. Tergynan demonstrated significantly higher clinical and microbiological efficacy in the treatment of AV, which justifies its advantages as the drug of choice in the case of this pathology.

Keywords: aerobic vaginitis, vaginal infections, microbiological recovery, anti-recurrence efficacy.

Аеробний вагініт (АВ) є запальним захворюванням піхви, яке виникає внаслідок дисбіозу вагінального середовища з переважанням аеробних умовно-патогенних мікроорганізмів, як-от *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. тощо. На відміну від бактеріального вагінозу, АВ супроводжується вираженим запальним компонентом, включно з інфільтрацією епітелію лейкоцитами та деструкцією слизової оболонки. Часті рецидиви й недостатня діагностика обумовлюють актуальність дослідження ефективних методів терапії цього стану. За даними літератури, поширеність АВ серед жінок репродуктивного віку становить від 7 до 23%. АВ частіше виявляється у жінок із вторин-

ним безпліддям, порушеннями менструального циклу та хронічними урогенітальними інфекціями. Патогенні мікроорганізми при АВ здатні формувати біоплівки й демонструвати високу антибіотикорезистентність, що значно ускладнює лікування. За даними українських досліджень, поширеність АВ в амбулаторній гінекологічній практиці може досягати 12% [1, 2, 4].

АВ асоціюється з ризиком ускладнень, зокрема ендометриту, вульвовагініту, цервіциту і навіть передчасних пологів, що підтверджує важливість ранньої діагностики та ефективного лікування. Попри включення до протоколу «Аномальні вагінальні виділення» (Наказ МОЗ № 2264 від 15.12.2022 р.) окремого

розділу, присвяченого лікуванню АВ кліндамицином, у реальній практиці перевагу часто віддають комбінованим вагінальним препаратам, як-от Тержинану, які поєднують антимікробний, протигрибковий і проти-запальний ефекти.

Актуальність нашого дослідження зумовлена кількома чинниками. По-перше, попри наявність у Наказі МОЗ № 2264/2022 протоколу лікування АВ, у ньому відсутні рекомендації щодо використання комбінованих вагінальних препаратів із комплексним механізмом дії. По-друге, АВ супроводжується високим рівнем рецидивів і резистентністю збудників до антибіотиків, що створює труднощі при виборі ефективної терапії. По-третє, у літературі обмежено подано порівняльні клінічні дослідження ефективності конкретних комбінованих препаратів, особливо в контексті тривалого (протирецидивного) ефекту. Нарешті, результати такого дослідження мають практичну цінність для клініцистів, оскільки сприятимуть обґрунтованому вибору місцевої терапії для лікування АВ на основі доказових даних.

Аналіз літературних даних та визначення завдань дослідження

АВ є порівняно новим нозологічним поняттям, яке було вперше введено Donders у 2002 р. для позначення специфічного інфекційно-запального процесу у піхві, що відрізняється від бактеріального вагінозу за патогенезом, етіологією та клінічними проявами. На відміну від дисбіозу, що спостерігається при вагінозі, АВ супроводжується заміщенням лактобацил патогенною аеробною флорою, значною лейкоцитарною інфільтрацією, гіперемією слизової оболонки, патологічними виділеннями та диспареунією [2, 6].

Поширеність АВ серед жінок репродуктивного віку, згідно з міжнародними джерелами, становить 7–23% [3, 19], а в українських амбулаторних гінекологічних практиках – 9–12% [4, 5]. Найчастіше АВ діагностують у пацієнток із вторинним безпліддям, порушеннями менструального циклу, хронічними уrogenітальними інфекціями. Така клінічна асоціація обумовлює необхідність удосконалення підходів до діагностики та лікування.

Водночас, за клінічними спостереженнями й практичним досвідом лікарів-гінекологів, реальна частота АВ серед жінок репродуктивного віку може бути значно вищою за дані офіційної статистики та, за деякими оцінками, досягати 40%. Це пов'язано з недостатньою стандартизацією діагностики АВ та частим трактуванням його проявів як інших форм вагініту або вагінозу.

Збудниками АВ є переважно умовно-патогенні грампозитивні та грамнегативні аеробні мікроорганізми: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Klebsiella* spp., *Enterococcus faecalis* [6]. Ці мікроорганізми здатні до формування біоплівки і демонструють високу резистентність до антибактеріальних препаратів, що значно ускладнює ерадикацію інфекції та призводить до високої частоти рецидивів [6, 7].

АВ також асоціюється з ризиком розвитку ускладнень, як-от цервіцит, ендометрит, вульвовагініт, хо-

ріоамніоніт, передчасних пологів [8]. У зв'язку з цим своєчасна діагностика та ефективна місцева терапія набувають особливої ваги. У клінічній практиці використовують переважно емпіричні схеми з комбінованими вагінальними засобами [8, 9].

У міжнародній практиці для терапії АВ застосовують як антибіотики системної дії (метронідазол, хінолони, неоміцин), так і місцеві комбіновані препарати, які поєднують протимікробні, протигрибкові та проти-запальні компоненти. Серед них Тержинан є одним із найбільш досліджених і клінічно обґрунтованих комбінованих препаратів, що продемонстрував високу ефективність у численних клінічних дослідженнях. Натомість щодо іншої комбінації (орнідазол, міконазол, неоміцин, преднізолон) у доступній літературі практично відсутні дані щодо ефективності при АВ. Це не дає змоги однозначно оцінити її переваги [10].

Порівняльні дослідження клінічної ефективності зазначених препаратів свідчать на користь Тержинану. Зокрема, у роботі Y. Fan та співавт. (2024) виявлено нижчу частоту рецидивів (до 10%) у пацієнток, які застосовували Тержинан, порівняно з іншими препаратами (до 25%) [11]. Метааналіз I. A. Apolikhina та співавт. (2022) також засвідчив переваги Тержинану за показниками клінічного одужання, мікробіологічної санації та мінімізації побічних ефектів [12].

Клінічне значення кожного компонента Тержинану підтверджено: тернідазол діє проти трихомонад і анаеробів; неоміцину сульфат – проти грамнегативної та грампозитивної флори; ністатин – проти-грибковий засіб; преднізолону натрію метасульфобензоат – зменшує запалення [13, 15–17]. Завдяки такій комбінації препарат забезпечує патогенетично обґрунтовану дію при АВ, охоплюючи основні етіологічні фактори захворювання.

Натомість вагінальні таблетки, до складу яких входять орнідазол, міконазол, неоміцин, преднізолон, мають обмежену активність щодо грампозитивних аеробів, зокрема *Streptococcus* spp. та *Staphylococcus aureus*, що може бути причиною нижчої клінічної ефективності при лікуванні АВ [14].

Дані сучасних клінічних досліджень підтримують ефективність Тержинану також у випадках неспецифічних вульвовагінітів змішаної етіології. Так, у роботі [15] було показано, що у пацієнток застосування Тержинану сприяло швидкому усуненню симптомів і досягненню мікробіологічної санації. В іншому дослідженні у жінок із бактеріальним вагінозом / АВ продемонстровано нормалізацію мікрофлори та рН після терапії Тержинаном, що свідчить про його високу клінічну ефективність і в суміжних формах вагінальних дисбіозів [16].

Крім того, досвід застосування тернідазолумісних препаратів при неспецифічних вагінітах продемонстрував, що ця комбінація є ефективною в знищенні патогенів, відновленні мікрофлори та купіруванні запального процесу, що цілком релевантно до АВ [17]. Це дає змогу екстраполювати отримані результати на ширший контингент пацієнток.

Отже, сукупність міжнародних і українських даних обґрунтовує проведення клініко-мікробіологічного по-

рівняння ефективності Тержинану та іншого комбінованого препарату в лікуванні АВ у невагітних жінок, з урахуванням безпосередньої ефективності та протирецидивної дії через 30 днів після завершення лікування.

Мета дослідження: порівняти клінічну ефективність Тержинану та іншого комбінованого препарату в лікуванні АВ у невагітних жінок одразу після завершення терапії та через 30 днів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Наше дослідження було проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри (державний реєстраційний номер 0122U200812) на базі КНП «Київський міський пологовий будинок № 2» м. Києва, де здійснювався амбулаторний нагляд пацієнток із запальними захворюваннями нижніх відділів статевих органів. До дослідження було включено 80 жінок віком від 18 до 45 років, які мали клініко-лабораторні ознаки АВ. Проведення дослідження було погоджене локальною комісією з етики (протокол № 17 від 12.11.2023 р.). Усі пацієнтки надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Методом рандомізації жінки були розподілені на дві рівні групи по 40 пацієнток:

- основна група ($n = 40$) отримувала лікування Тержинаном (вагінальні таблетки) – по 1 таблетці на ніч інтравагінально протягом 10 днів, згідно з інструкцією;
- група порівняння ($n = 40$) отримувала лікування комбінованим препаратом (орнідазол, міконазол, неоміцин, преднізолон) у формі вагінальних таблеток – по 1 таблетці на ніч протягом 8 днів, згідно з інструкцією.

Усім пацієнткам було рекомендовано лікування статевого партнера в разі наявності симптомів, відповідно до чинних клінічних рекомендацій.

Критерії включення:

- вік 18–45 років;
- невагітні жінки;
- підтверджений діагноз АВ за результатами мікроскопічного та культурального дослідження (наявність аеробних мікроорганізмів у концентрації $> 10^4$ КУО/мл);
- наявність клінічних симптомів (виділення, свербіж, подразнення, гіперемія слизової оболонки);
- інформована письмова згода на участь у дослідженні;
- відсутність супутніх гострих інфекцій.

Критерії виключення:

- вагітність або період лактації;
- гострі або хронічні запальні захворювання органів малого таза у фазі загострення;
- специфічні інфекції (гонорея, трихомоніаз, хламідіоз тощо);
- системні захворювання, психічні порушення;
- непереносимість компонентів препаратів.

Методи діагностики та критерії оцінювання ефективності лікування

Для обґрунтованого клініко-мікробіологічного оцінювання ефективності терапії АВ було застосовано

комплекс діагностичних методів, що охоплює як об'єктивні, так і суб'єктивні параметри стану пацієнток.

Первинна діагностика включала мікроскопічне дослідження вагінального секрету з визначенням кількості лейкоцитів, типу мікрофлори та наявності клітин запалення. Цей метод дозволяв виявити характер домінуючої мікробіоти й візуалізувати інтенсивність запального процесу. Важливою складовою діагностичного алгоритму було бактеріологічне посівне дослідження на аеробну мікрофлору з визначенням концентрації умовно-патогенних мікроорганізмів, зокрема *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Klebsiella* spp., що є типовими збудниками АВ. Ідентифікація виділених штамів і їх концентрації давала змогу підтвердити діагноз відповідно до прийнятих мікробіологічних критеріїв ($> 10^4$ КУО/мл).

Клінічне обстеження здійснювали шляхом гінекологічного огляду з візуальним оцінюванням стану слизової оболонки піхви – гіперемії, набрякості, характеру та об'єму виділень. Особливу увагу приділяли консистенції вагінального секрету, його кольору, наявності запаху й ознакам дискомфорту. Доповненням до об'єктивного оцінювання було анкетування пацієнток із фіксацією скарг на свербіж, печіння, диспареунію та загальний суб'єктивний стан, що дозволяло динамічно відстежити зміни після лікування.

Оцінювання ефективності терапії проводили у два етапи: на 11-й день після завершення курсу лікування та через 30 днів після останнього введення препарату. Такий підхід дав змогу не лише зафіксувати безпосередні терапевтичні результати, а й визначити протирецидивну ефективність препаратів у середньостроковій перспективі.

Результати лікування класифікували за трьома основними критеріями:

1. Клінічне та мікробіологічне одужання – характеризувалося повним зникненням клінічних симптомів, нормалізацією стану слизової оболонки піхви, негативними результатами мікроскопічного дослідження та відсутністю росту патогенної мікрофлори в посівах.
2. Клінічне покращення – включало суттєве зменшення або зникнення суб'єктивних скарг, покращення загального стану пацієнтки, однак із частковими мікробіологічними відхиленнями у вигляді незначного росту умовно-патогенних штамів або збереження помірної кількості лейкоцитів.
3. Рецидив – визначався як повторна поява клінічних ознак захворювання, підтверджена позитивними мікроскопічними та бактеріологічними даними протягом 30 днів після завершення лікування.

Таким чином, інтеграція об'єктивних лабораторних тестів із клінічними спостереженнями та суб'єктивним оцінюванням пацієнток допомагала забезпечити всебічне і точне оцінювання ефективності застосованих терапевтичних схем.

Для обробки отриманих результатів використовували F-критерій Фішера із застосуванням програмного пакета Primer of Biostatistics (версія 4.03). Вірогідність вважалася статистично значущою при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У процесі дослідження було проаналізовано динаміку купірування основних клінічних симптомів АВ, а також проведено мікробіологічний контроль ефективності терапії безпосередньо після завершення терапії та через 30 днів – із метою оцінювання проти-рецидивного ефекту.

Динаміка зникнення симптомів

У пацієнок, які отримували Тержінан, клінічне покращення настає швидше, ніж у групі порівняння. Як видно з рис. 1, терміни зникнення основних симптомів (свербежу вульви, печіння/болючості, патологічних виділень і неприємного запаху) були на 1–2 дні коротшими в основній групі.

Зокрема, свербіж і печіння зникали вже в 1-й день, а виділення – на 2–3-й день терапії у пацієнок основної групи, що також відзначено в практичних спостереженнях лікарів. Такий швидкий клінічний ефект, імовірно, пов'язаний із наявністю у складі препарату преднізолону натрію метасульфобензоату, який чинить виражену протизапальну дію. У групі порівняння по-

кращення, особливо зменшення патологічних виділень, відмічалось на 1–2 дні пізніше (див. рис. 1).

Відзначали такі середні значення термінів купірування клінічних проявів АВ:

- свербіж вульви: 1 день (Тержінан) проти (vs) 2 днів (інший комбінований препарат);
- печіння/болючість: 1 день vs 2 днів;
- патологічні виділення: 2,5 дня vs 4 днів;
- неприємний запах: 2,5 дня vs 4 днів.

Такі дані свідчать про вищу клінічну ефективність препарату Тержінан у контексті швидкого усунення запального процесу.

Клініко-мікробіологічна ефективність

Одразу після завершення терапії повне клінічне і мікробіологічне одужання було зафіксовано (рис. 2) у:

- 85% пацієнок основної групи (Тержінан) (n = 40);
- 62% пацієнок групи порівняння (інший комбінований препарат) (n = 40).

Значуще зменшення рівня лейкоцитарної інфільтрації слизової оболонки, нормалізація рН вагінального середовища та відсутність росту патогенних штамів були частіше зареєстровані саме в основній групі.

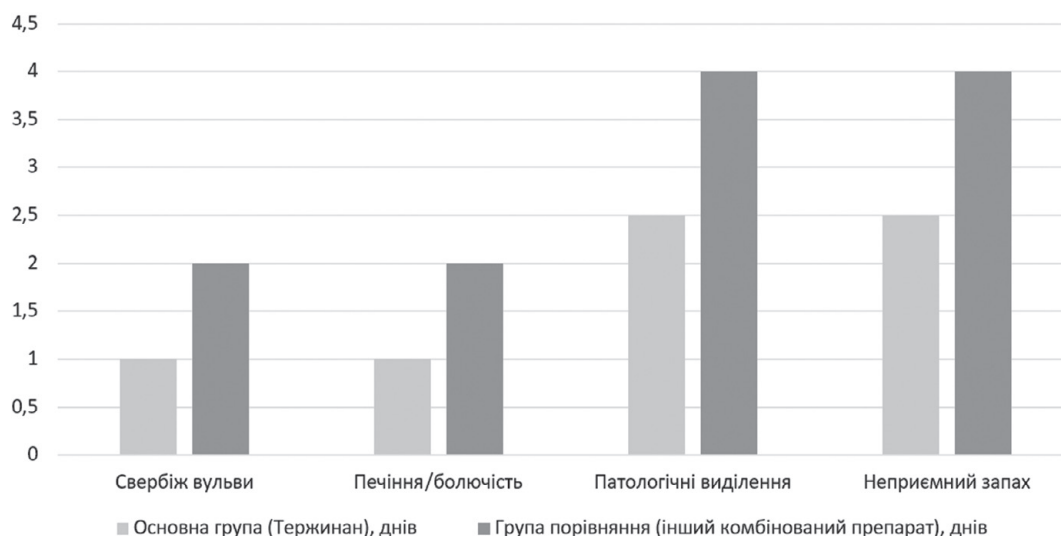


Рис. 1. Середні значення термінів купірування основних клінічних проявів АВ в досліджуваних групах

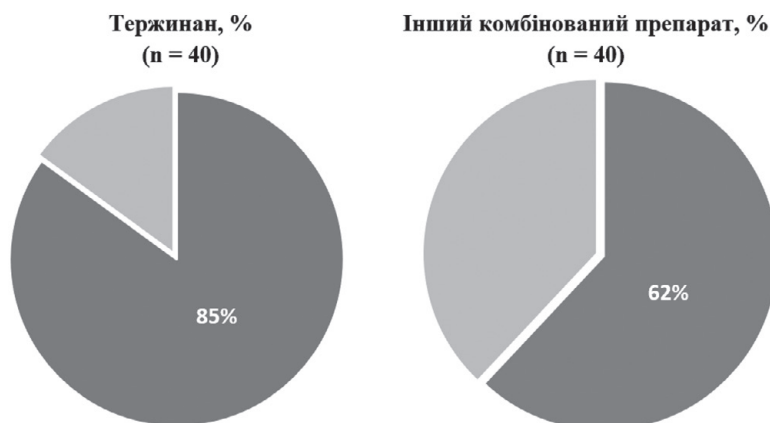


Рис. 2. Частота повного клініко-мікробіологічного одужання одразу після завершення лікування (n = 80)

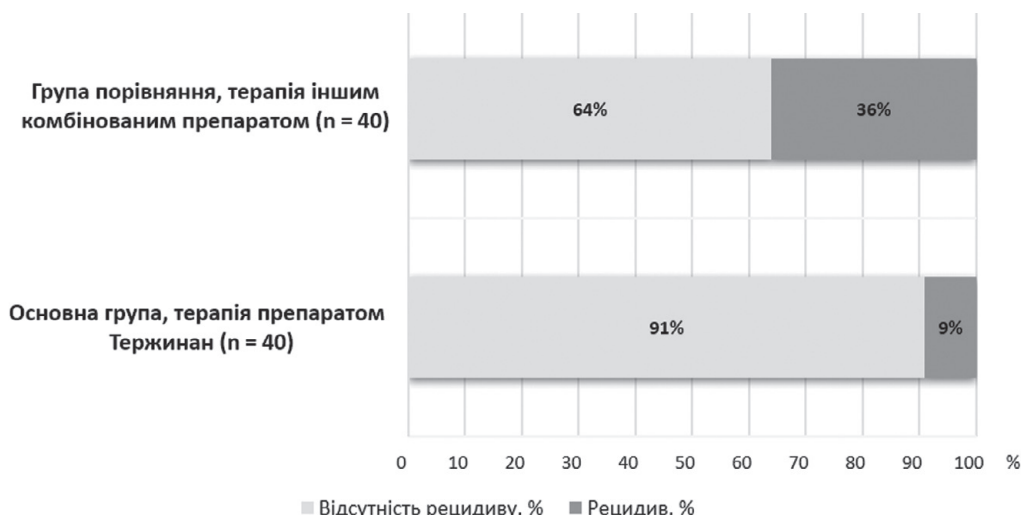


Рис. 3. Порівняльна оцінка ефективності застосування Тержинану та іншого комбінованого препарату в профілактиці рецидивів захворювання

Хоча деякі локальні рекомендації передбачають застосування кліндаміцину при АВ, слід враховувати, що ця терапія не є патогенетично обґрунтованою. Кліндаміцин здебільшого активний проти анаеробної та деякої грампозитивної флори, однак АВ характеризується домінуванням аеробних умовно-патогенних бактерій (*Streptococcus* spp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*), які можуть виявляти природну або набуту резистентність до кліндаміцину [18–21].

Слід зазначити, що кліндаміцин не дає протизапального ефекту, а також не усуває біоплівки, які відіграють ключову роль у персистенції інфекції при АВ. Це зумовлює високу частоту рецидивів у пацієток, які отримують монотерапію кліндаміцином.

Водночас комбіновані препарати, зокрема Тержинан, завдяки багатокомпонентному складу (поєднанню антибактеріальної, протигрибкової та протизапальної дії) впливають на основні патогенетичні механізми АВ, забезпечуючи кращу клінічну і проти-рецидивну ефективність.

Важливим доповненням до оцінювання ефективності терапії є аналіз стану лактобацилярної флори після лікування. За даними досліджень [18], навіть без призначення препаратів із лактобактеріями, у жінок основної групи (що отримували Тержинан) спостерігалось достовірне зростання кількості *Lactobacillus* – в 1,25 раза (з $5,03 \pm 0,21$ до $6,28 \pm 0,05$ ГЕ/мл, $p < 0,01$), тоді як у групі порівняння – лише в 1,16 раза (з $5,15 \pm 0,26$ до $5,95 \pm 0,14$ ГЕ/мл, $p < 0,01$). Між групами після лікування різниця була статистично значущою ($p < 0,03$). Крім того, у 5,36% жінок із відсутністю *Lactobacillus* до лікування їхній рівень відновився самостійно, тоді як у 7,84% жінок групи порівняння – ні. Ці дані свідчать про потенціал Тержинану не лише у санації, а й у сприянні відновленню еубіозу вагінального біотопу [22–25].

Протирецидивний ефект

Через 30 днів після завершення лікування проведено мікробіологічний контроль вагінального вмісту. Виявлено, що (рис. 3):

- у пацієток основної групи, які отримували Тержинан, рецидив був виявлений лише в 9%;
- у групі порівняння рецидив спостерігався в 36% випадків, що свідчить про нижчу тривалу ефективність.

Ці результати корелюють із літературними даними про вищу протирецидивну дію комбінації тернідазолу, неоміцину сульфату, ністатину та преднізолону натрію метасульфобензоату порівняно з іншими схемами.

Статистичний аналіз

Отримані відмінності між основною групою та групою порівняння були статистично значущими ($p < 0,05$), що підтверджує перевагу Тержинану за всіма основними критеріями ефективності.

ВИСНОВКИ

Тержинан забезпечує швидше усунення клінічних симптомів АВ (середній термін купірування свербіжів, печіння та виділень – на 1–2 дні коротший, ніж при застосуванні іншого комбінованого препарату).

Клініко-мікробіологічне одужання безпосередньо після завершення терапії виявлено у 85% пацієток, які отримували Тержинан, що суттєво перевищує показник у групі порівняння (62%).

Протирецидивна ефективність Тержинану також вища: через 30 днів рецидив спостерігався лише в 9% пацієток, тоді як у групі іншого комбінованого препарату – у 36%.

Тержинан має переваги завдяки поєднанню протимікробної, протигрибкової та протизапальної дії компонентів (тернідазол, неоміцину сульфат, ністатин, преднізолону натрію метасульфобензоат), що забезпечує високу ефективність проти аеробних патогенів.

Тержинан має певні переваги перед іншим комбінованим препаратом завдяки тривалішому курсу лікування (10 днів порівняно з 8 днями), що потенційно забезпечує повнішу ерадикацію патогенної мікрофлори та зменшує ризик рецидиву захворювання.

Відомості про авторів

Жук Світлана Іванівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 460-54-45. *E-mail:* zhuksvitlana@ukr.net
ORCID: 0000-0003-1565-8166

Забудський Олександр Васильович – КНП «Київський міський пологовий будинок № 2»; тел.: (099) 300-82-56. *E-mail:* Zabudskiyov@ukr.net
ORCID: 0000-0003-1969-7031

Андреїшина Дарія Джимшерівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (093) 622-65-57. *E-mail:* 37nazar37.dn@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9783-5498

Дерба Каріна Ігорівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (093) 229-00-99. *E-mail:* derba.karina@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1773-2147

Information about the authors

Zhuk Svitlana I. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 460-54-45. *E-mail:* zhuksvitlana@ukr.net
ORCID: 0000-0003-1565-8166

Zabudskiy Oleksandr V. – MNPE “Kyiv City Maternity Hospital No. 2”; tel.: (099) 300-82-56. *E-mail:* Zabudskiyov@ukr.net
ORCID: 0000-0003-1969-7031

Andreishyna Dariia D. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (093) 622-65-57. *E-mail:* 37nazar37.dn@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9783-5498

Derba Karina I. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (093) 229-00-99. *E-mail:* derba.karina@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1773-2147

ПОСИЛАННЯ

- Donders GG, Bellen G, Rezeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy. BJOG. 2011;118(10):1163-70. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03020.x.
- Donders GGG, Bellen G, Grinceviciene S, Ruban K, Vieira-Baptista P. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. Res Microbiol. 2017;168(9-10):845-58. doi: 10.1016/j.resmic.2017.04.004.
- Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS. 2018;29(13):1257-66. doi: 10.1177/0956462418785451.
- Mamchur VY. Combined preparations in local therapy of infectious diseases of the genital tract. Reprod Endocrinol. 2021;(60):82-7. doi: 10.30841/2708-8731.4.2021.238167.
- Salmanov AG, Netskar IP, Kostikov V, Artyomenko V, Korniyenko SM, Rud VO, et al. Prevalence of aerobic vaginitis after gynecological surgeries and associated adverse pregnancy outcome in Ukraine. Pol Merkur Lekarski. 2023;51(5):456-63. doi: 10.36740/Merkur202305103.
- Lafferty LA. Characterization of Bacterial Pathogens Involved in Aerobic Vaginitis: Prevalence, Strain Characterization and Sequelae [Internet]. Graduate School of Biomedical Sciences Theses and Dissertations; 2016. 36 p. Available from: https://rdw.rowan.edu/gsbis_etd/36.
- Aklilu A, Woldemariam M, Manila A, Koira G, Alahmadi RM, Raman G, et al. Aerobic vaginitis, bacterial vaginosis, and vaginal candidiasis among women of reproductive age in Arba Minch, southern Ethiopia. Sci Rep. 2024;14(1):9813. doi: 10.1038/s41598-024-58654-y.
- Nguyen ATC, Le Nguyen NT, Hoang TTA, Nguyen TT, Tran TTQ, Tran DNT, et al. Aerobic vaginitis in the third trimester and its impact on pregnancy outcomes. BMC Pregnancy Childbirth. 2022;22(1):432. doi: 10.1186/s12884-022-04761-5.
- Ministry of Health of Ukraine. Standards of medical care: Abnormal vaginal discharge [Internet]. 2022. Order No. 2264; 2022 Dec 15. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/anomalni-vaginalni-vydilennya/>.
- Nosenko OM. A modern view on cervicovaginal dysbiosis caused by the association of BV-related bacteria and Candida yeasts (Literature review and own data). Health of Woman. 2020;153(7):9-15. doi: 10.15574/HW.2020.153.74.
- Fan Y, Gu Y, Xian Y, Li Q, He Y, Chen K, et al. Efficacy and safety of different drugs for the treatment of bacterial vaginosis: a systematic review and network meta-analysis. Front Cell Infect Microbiol. 2024;14:1402346. doi: 10.3389/fcimb.2024.1402346.
- Apolikhina IA, Gorbunova EA, Efendieva ZN. Modern treatment options for mixed and aerobic vaginitis. Med Rada. 2022;(5):137-43. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-5-137-143.
- Nosenko OM, Khancha FO, Demydchik RY. Effectiveness of the combined drug ternidazole-neomycin sulfate-nystatin-prednisolone in topical therapy of vaginal dysbiosis associated with Atopobium vaginae in nonpregnant and pregnant women with reproductive failure. Reprod Endocrinol. 2024;(74):55-72. doi: 10.18370/2309-4117.2024.74.55-72.
- World Health Organization. Antimicrobial resistance global report [Internet]. Geneva: WHO; 2022. 256 p. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789241564748>.
- Tatarchuk T, Zakharenko N, Manoliak I, Solyski V, Tutchenko T. The problem of recurrent bacterial vaginosis: modern strategies. Reprod Endocrinol. 2023;(67):56-62. doi: 10.18370/2309-4117.2023.67.56-62.
- Kalugina LV, Tatarchuk TF, Shakalo IN, German DG. Nonspecific vulvovaginitis of mixed etiology: Local treatment – the treatment of choice. Reprod Endocrinol. 2016;(27):94-100. doi: 10.18370/2309-4117.2016.27.94-100.
- Mian DB, Loué VAS, Angoi AV, Yoo A, Sofia A, N'guessan K, et al. Efficacy of ternidazole-neomycin sulfate-nystatin-prednisolone association in syndromic management of vaginitis in low and middle incomes countries. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2022;11(3):670-5. doi: 10.18203/2320-1770.IJRCOG20220543.
- Feuillolay C, Salvatico S, Escola J, Quioe-Salomon B, Carrois F, Roques C. In Vitro Bactericidal Activity of a Neomycin-Polymyxin B-Nystatin Combination Compared to Metronidazole and Clindamycin Against the Main Bacteria Involved in Bacterial Vaginosis and Aerobic Vaginitis. Pharmaceuticals. 2025;18(3):340. doi: 10.3390/ph18030340.
- Ma X, Wu M, Wang C, Li H, Fan A, Wang Y, et al. The pathogenesis of prevalent aerobic bacteria in aerobic vaginitis and adverse pregnancy outcomes: a narrative review. Reprod Health. 2022;19(1):21. doi: 10.1186/s12978-021-01292-8.
- Foglia F, Della Rocca MT, Montella F, Vasco M, Chianese A, Zannella C, et al. Aerobic vaginitis: antibiotic resistance trend and future actions of antimicrobial diagnostic stewardship. New Microbiol. 2024;47(2):164-71.
- Shin A, Kim DR, Sung JH, Yang J, Choi SJ, Roh CR, et al. Group B Streptococcus Detection Rate and Clindamycin Resistance Among Reproductive-Age Women in Korea During 2003–2022. J Korean Med Sci. 2025;40(15):e29. doi: 10.3346/jkms.2025.40.e29.
- Lehtoranta L, Hibberd AA, Reimari J, Junnila J, Yeung N, Maukonen J, et al. Recovery of vaginal microbiota after standard treatment for bacterial vaginosis infection: an observational study. Microorganisms. 2020;8(6):875. doi: 10.3390/microorganisms8060875.
- Eriksson K, Carlsson B, Forsum U, Larsson PG. A double-blind treatment study of bacterial vaginosis with normal vaginal lactobacilli after an open treatment with vaginal clindamycin ovules. Acta Derm Venereol. 2005;85(1):42-6. doi: 10.1080/00015550410022249.
- Mendling W, Weissenbacher ER, Gerber S, Prasauskas V, Grob P. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. Arch Gynecol Obstet. 2016;293(3):469-84. doi: 10.1007/s00404-015-3914-8.
- Amabebe E, Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. Front Med (Lausanne). 2018;(5):181. doi: 10.3389/fmed.2018.00181.

Стаття надійшла до редакції 25.07.2025. – Дата першого рішення 30.07.2025. – Стаття подана до друку 04.09.2025

БІОЕТИЧНІ НОРМИ

*Редакція журналу «Репродуктивне здоров'я жінки»
керується правилами рекомендованими міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (ICMJE).
(Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals)*

Роботи з використанням матеріалу людини мають відповідати Гельсінської декларації в редакції 2013 року. Протокол експерименту має бути затверджений локальним комітетом з біоетики і відповідати міжнародним стандартам. При неможливості повного дотримання зазначених норм автор повинен обґрунтувати зміну протоколу, затвердити його локальним комітетом з біоетики і вказати відповідні зміни в розділі Матеріали і методи.

Про досліді з лабораторними тваринами необхідно також повідомити про дотримання норм, стандартів та рекомендацій по роботі з тваринами, яких дотримувався автор:

Керівництво ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments -Дослідження на тваринах: звітування про експерименти in vivo);

Консенсусні рекомендації щодо авторської етики та добробуту для редакторів Міжнародної асоціації ветеринарних редакторів

Директиви ЄС 2010/63 / EU про захист використовуваних тварин для наукових цілей.

При проведенні експериментів із залученням будь-яких матеріалів людського походження або участю донорів та/або пацієнтів, автори повинні зазначити, що дослідження проводились відповідно до стандартів біоетики, були ухвалені етичним комітетом установи або Національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень із участю лабораторних тварин. При проведенні експериментів із лабораторними тваринами необхідно зазначити, чи всі рекомендації комітету з біоетики були дотримані відповідно до національних і міжнародних стандартів з утримання та використання тварин.

Якщо наданий рукопис не включає ухвалення комітету з етики, він буде розглядатись відповідно до рекомендацій, розроблених Комітетом з етики наукових публікацій (COPE) – «Керівництво для редакторів: визначення якості досліджень, аудиту та оцінки послуг». Якщо наукове дослідження повинно мати ухвалення етичного комітету, автори повинні надати цю інформацію для продовження процесу обробки рукопису. Якщо необхідні документи не надаються, рукопис не буде опублікований.

Якщо дослідження не потребує ухвалення комітету з етики, авторів просять надати висновок комітету з етики або документ, який зазначає, що дослідження не потребує ухвалення комітету з етики відповідно до законодавства країни, де проводяться дослідження. Якщо автори надають або ухвалення, або документ, що підтверджує, що ухвалення комітету з етики не потрібне, процес обробки статті продовжується. Якщо автори не можуть надати такі документи, рукопис може бути відхиленним.

Висновок локального етичного комітету установи або Національної комісії з біоетики не включає того, що редактори можуть мати власну думку про відповідність проведених досліджень стандартам біоетики.

У статтях, що стосуються досліджень на людях, потрібно включати інформацію про згоду пацієнтів і добровольців брати участь у дослідженнях, а також про отримання ними докладних роз'яснень про те, які процедури вони будуть проходити. Поінформована згода також повинна бути отримана при описі клінічних випадків.

Пацієнти мають право на недоторканність приватного життя. Будь-які медичні втручання, різновиди обстеження та лікування можуть проводитись тільки за умови отримання дозволу (поінформована добровільна згода) від пацієнта або його законного представника. У процесі підготовки статті до публікації у тексті, фотографіях або рисунках не повинні згадуватися персональні дані пацієнтів, якщо тільки вони не являють важливе наукове значення або пацієнт (батьки, опікун) не надає письмову згоду для публікації.

Підписана поінформована добровільна згода зберігається авторами в установі, де проводилось дослідження. Автори повинні сповістити редакцію журналу у письмовому виді про те, що вони отримали на зберігання письмову поінформовану згоду пацієнтів.

Вся інформація щодо питань проведення клінічних досліджень, експериментів на людях або тваринах, детальний опис відповідних процедур при проведенні досліджень, письмове ухвалення локального етичного комітету, отримання поінформованої згоди повинна бути описана у розділі «Матеріали і методи» статті.

Вивчення рівня обізнаності та ставлення українських жінок до менопаузальної гормональної терапії. Результати соціологічного опитування

Н. Г. Корнієць, С. В. Тертична-Телюк, О. С. Гришина, С. В. Кулик, Є. В. Краснопольська, Р. М. Прядко

ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне

Менопауза нерідко асоціюється з численними симптомами, що погіршують якість життя (ЯЖ) жінки. Попри переконливі наукові докази користі менопаузальної гормональної терапії (МГТ), рівень її застосування в Україні залишається надзвичайно низьким: лише 1–2% українок у період перименопаузи отримують або отримували МГТ.

Мета дослідження: оцінка рівня обізнаності українських жінок перименопаузального віку щодо менопаузальних порушень (МП), їхнього впливу на ЯЖ й ризики провідних соматичних захворювань; визначення рівня готовності до приймання МГТ та виявлення наявних бар'єрів щодо її використання.

Матеріали та методи. Для реалізації мети проведено добровільне онлайн-опитування 103 жінок віком від 40 до 60 років за допомогою авторської анкети, що містила 38 запитань, об'єднаних у 7 розділів.

Результати. Про зниження рівня ЯЖ під час перименопаузи повідомили 100,0% респонденток віком 46–60 років і 45,5% – віком 40–45 років ($p < 0,05$). Основним джерелом інформації про МП та вплив МГТ на ЯЖ для всіх респонденток є інтернет і засоби масової інформації (58,6% та 57,3% відповідно; $p < 0,05$). Вважали себе обізнаними щодо можливостей і ризиків МГТ 74,3% жінок віком 46–60 років і 51,5% – віком 40–45 років ($p < 0,05$). Утім, досвід застосування МГТ мали відповідно 44,3% та 18,2% жінок ($p < 0,05$). Відмовилися від МГТ 35,7% респонденток віком 46–60 років і 12,1% – віком 40–45 років ($p < 0,05$). Тривалість приймання МГТ коливалася від 1 до 3 років (8,6% та 9,1% відповідно; $p > 0,05$). Причинами низької прихильності до МГТ є необґрунтовані уявлення про велику кількість протипоказань і побічних ефектів (70,0% та 63,6%; $p > 0,05$), невпевненість лікарів-гінекологів під час консультування (11,4% та 15,2%; $p > 0,05$), висока вартість препаратів (8,6% та 9,1%; $p > 0,05$), а також негативні відгуки соціального оточення й лікарів суміжних спеціальностей (10,0% та 12,1% відповідно; $p > 0,05$).

Висновки. Попри негативний вплив МП на ЯЖ, рівень прихильності українок до МГТ залишається вкрай низьким. Роль лікарів-гінекологів є недостатньою, а участь лікарів сімейної медицини – необґрунтовано низькою в підвищенні рівня обізнаності жінок у період перименопаузи щодо реальних можливостей і потенційних ризиків МГТ.

Ключові слова: менопаузальні порушення, психоемоційний стрес, рівень обізнаності, консультування, якість життя, менопаузальна гормональна терапія.

Studying of the awareness level and attitude of Ukrainian women towards menopausal hormone therapy. Results of a sociological survey

N. G. Korniets, S. V. Tertychna-Teliuk, O. S. Hryshyna, S. V. Kulyk, Ye. V. Krasnopska, R. M. Priadko

Menopause is often associated with numerous symptoms that impair woman's quality of life (QOL). Despite convincing scientific evidence of the benefits of menopausal hormone therapy (MHT), its use in Ukraine remains extremely low: only 1–2% of Ukrainian perimenopausal women are receiving or have received MHT.

The objective: to assess the awareness of Ukrainian perimenopausal women about menopausal disorders (MD), their impact on QOL and the risks of development of major somatic events; to determine the level of readiness for MHT and identify existing barriers to this.

Materials and methods. To achieve the goal, a voluntary online survey of 103 women aged 40 to 60 years was conducted using the author's questionnaire, which contained 38 questions combined into 7 sections.

Results. 100.0% of respondents aged 46–60 years and 45.5% of women aged 40–45 years reported a decrease in QOL during perimenopause ($p < 0.05$). The main source of information about MD and the impact of MHT on QOL for all respondents were the Internet and the media (58.6% and 57.3%, respectively; $p < 0.05$). 74.3% of respondents aged 46–60 years and 51.5% of women ($p < 0.05$) aged 40–45 years were aware of the possibilities and risks of MHT. However, 44.3% and 18.2% ($p < 0.05$), respectively, had a history of MHT. 35.7% of respondents aged 46–60 years and 12.1% of women ($p < 0.05$) aged 40–45 years refused to use MHT. The duration of MHT intake ranged from 1 to 3 years (8.6% and 9.1%, respectively; $p > 0.05$). The reasons for low adherence to MHT are unfounded beliefs about the large number of contraindications and side effects (70.0% and 63.6%; $p > 0.05$), uncertainty of gynecologists during counseling (11.4% and 15.2%; $p > 0.05$), high price of drugs (8.6% and 9.1%; $p > 0.05$), and negative feedback from social circles and doctors of related specialties (10.0% and 12.1%, respectively; $p > 0.05$).

Conclusions. Despite the negative impact of MD on QOL, women's adherence to MHT remains low. The role of gynecologists is insufficient and that of family medicine doctors is unreasonably low in raising awareness among perimenopausal women about the real opportunities and possible risks of MHT.

Keywords: menopausal disorders, psycho-emotional stress, level of awareness, counseling, quality of life, menopausal hormone therapy.

Збереження фізичного та ментального здоров'я українців залишається пріоритетним завданням науковців і практикуючих лікарів країни [1–8]. Повномасштабна війна росії проти України – це виклик існуванню самої української держави й нації: загибель та інвалідизація тисяч військовослужбовців/військовослужбовиць; втрати серед цивільного населення, зокрема жінок і дітей, що з кожним днем зростають; примусова й у багатьох випадках багаторазова зміна місця проживання – як усередині країни, так і за кордоном; окупація майже 20% території країни; зруйнована інфраструктура; колосальні економічні та екологічні втрати. В умовах війни в Україні поглиблюється демографічна криза: на тлі прогресуючого зниження народжуваності та збільшення кількості акушерських і перинатальних ускладнень під час вагітності й пологів підвищується рівень як перинатальної смертності, так і загальної [9–11]. У сучасних умовах руйнівним для здоров'я фактором є не лише активні бойові дії, а й пов'язане з ними перебування в умовах хронічного психоемоційного стресу, якого тією чи іншою мірою зазнають усі українці, незалежно від близькості до зони бойових дій або місця перебування – у країні чи за її межами. Тривога за власне здоров'я та життя, страх втрати рідних людей, невпевненість у майбутньому дітей, неповноцінне харчування, а також обмежений або навіть відсутній доступ до кваліфікованої медичної допомоги негативно впливають на стан соматичного, ментального й репродуктивного здоров'я людини [12–14].

Одним із механізмів негативного впливу хронічного психоемоційного стресу на здоров'я та якість життя (ЯЖ) жінки в умовах війни є порушення гормональних взаємозв'язків у системі регуляції менструального циклу [15–17]. Останніми роками з'явилася інформація про причинно-наслідкові зв'язки між хронічним стресом і невдачами застосування екстракорпорально-го запліднення у жінок із безпліддям, передчасною недостатністю яєчників (ПНЯ) у репродуктивному віці та тяжким перебігом менопаузальних порушень (МП) у період перименопаузи [18–21].

Хронічний психоемоційний стрес спричиняє активацію осі гіпоталамус – гіпофіз – наднирники, підвищуючи біосинтез кортизол-релізінг-гормону й кортизолу, що, своєю чергою, знижує секрецію гонадотропін-релізінг-гормонів гіпоталамуса, лютеїнізуювального та фолікулоstimулювального гормонів гіпофіза. Це призводить до одночасного пригнічення осі гіпоталамус – гіпофіз – яєчники, а отже – до зниження концентрації естрогенів і прогестерону з порушенням фізіологічного розвитку фолікулів [18]. L. Gao et al. в умовах експерименту на тваринах довели, що хронічний стрес спочатку спричиняє надмірну активацію примордіальних фолікулів, але зменшує їхню кількість на подальших стадіях розвитку, що відповідає патерну ПНЯ [19]. Постійна стимуляція примордіальних фолікулів в умовах хронічного психоемоційного стресу може прискорити виснаження резерву яєчників і спричинити настання ранньої менопаузи [21]. На сьогодні доведено, що висока концентрація кортизолу індукує апоптоз гранульозних клітин шляхом активації систем Fas/FasL та TNF- α , що погіршує якість

ооцитів [18]. Водночас запальний оксидативний стрес, індукований тривалим зовнішнім стресом, призводить до дисфункції мітохондрій і підвищення концентрації активних форм кисню, що знижує рівні антиміюлерового гормону та естрадіолу [22]. Отже, постійний психоемоційний тиск може не лише бути причиною зниження концентрації статевих гормонів у жінки, а й зумовлювати зниження оваріального резерву – одного з маркерів ризику ранньої менопаузи [20, 22, 23].

З фізіологічного погляду, менопауза є одним з етапів природного перехідного періоду в житті жінки – клімактерію [24]. За даними сучасних досліджень, лише 8% жінок у період перименопаузи не мають жодних симптомів [25]. Перехід у постменопаузальний період нерідко асоціюється з широким спектром соматичних, психоемоційних і урогенітальних симптомів [26–29]. Принаймні один прояв МП спостерігається у близько 85% жінок, а 82% зазнають суттєвого зниження працездатності та погіршення ЯЖ [30–33].

Найефективнішим методом усунення симптомів менопаузи й профілактики пізніх ускладнень дефіциту естрогенів, зокрема остеопорозу, атеросклерозу, хвороби Альцгеймера, є менопаузальна гормональна терапія (МГТ) [34–38]. У країнах Європи МГТ застосовують від 20 до 40% жінок із наявними МП [39]. Попри переконливі наукові докази ефективності МГТ, її використання в Україні залишається вкрай низьким. За даними Т. Ф. Татарчук, лише 1–2% українок у період менопаузи отримують або отримували МГТ [39]. У цьому контексті виникає логічне питання: чому жінки України не застосовують МГТ?

Мета дослідження: оцінка рівня обізнаності українських жінок щодо МП, їхнього впливу на ЯЖ й ризику провідних соматичних захворювань; визначення рівня готовності до приймання МГТ та виявлення наявних бар'єрів щодо її використання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації поставленої мети на I етапі дослідження з 20 грудня 2024 р. до 20 квітня 2025 р. проведено добровільне онлайн-опитування 103 жінок віком від 40 до 60 років за заздалегідь розробленою анкетой. Залежно від віку респонденток, їх розподілили на 2 групи: основна група (ОГ) – 70 жінок у пери- та постменопаузі (вік – 46–60 років), група порівняння (ГП) – 33 жінки пременопаузального віку (40–45 років). Анкета, розміщена на вебсторінці кафедри акушерства і гінекології та дитячих хвороб (педіатрії) Державного закладу «Луганський державний медичний університет» (ДЗ «ЛДМУ») і в соціальній мережі Instagram, містила 38 запитань, об'єднаних у 7 розділів:

Розділ I. Соціальний і сімейний стан.

Розділ II. Стан соматичного й гінекологічного здоров'я.

Розділ III. Наявність МП.

Розділ IV. Ставлення до МП та їхній вплив на ЯЖ.

Розділ V. Визначення ролі медичного працівника у формуванні обізнаності про можливості й ризики МГТ.

Розділ VI. Наявні бар'єри для ініціації МГТ.

Розділ VII. Власний досвід застосування МГТ.

Під час опитування респондентки самостійно ухвалили рішення щодо відмови відповідати на окремі запитання, що враховувалося при статистичній обробці отриманих результатів.

Дослідження є першою частиною двоетапного соціологічного дослідження «Вивчення рівня обізнаності та ставлення українських жінок і лікарів до менопаузальної гормональної терапії», що виконується відповідно до плану науково-дослідної роботи на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології та дитячих хвороб (педіатрії) ДЗ «ЛДМУ». Проведення дослідження узгоджено й затверджено на засіданні Комісії з питань біомедичної етики щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень ДЗ «ЛДМУ» (протокол № 1 від 20 листопада 2024 р.).

Статистична обробка отриманих результатів здійснювалася з використанням методу кутового перетворення Фішера. Обчислення проводилося за допомогою програм Statistica for Windows (StatSoft Inc., США) і Microsoft Excel 14.0. Розбіжності вважалися вірогідними при $p < 0,05$.

Графічні матеріали виконано за допомогою пакета програм Microsoft Office 2013 та Microsoft Office SR 2 для операційної системи Windows 10.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як свідчать результати проведеного опитування, найбільшу зацікавленість до проблеми МП виявляли жінки ОГ – 68,0% (ГП – 32,0%; $p < 0,05$), які безпосередньо відчувають їхній вплив на ЯЖ. В обох досліджуваних групах переважали учасниці, які перебували в шлюбі, мали соціальний статус службовиць і повну вищу освіту (табл. 1).

Аналізуючи фактори, що можуть впливати на вік настання і перебіг менопаузи у сучасних українок, а також на їхні рішення щодо ініціації МГТ, було розглянуто окремі аспекти сімейного та соматичного анамнезу респонденток (табл. 1). Як свідчать результати, переважна більшість опитаних жінок не мала онкологічних захворювань у сімейному анамнезі (ОГ – 92,9%, ГП – 97,0%; $p > 0,05$) та шкідливих звичок (91,4% і 87,9% відповідно; $p > 0,05$). Лише 8,6% респонденток ОГ та 12,1% ГП ($p > 0,05$) повідомили про вживання понад трьох доз алкоголю на добу та тютюнопаління.

Сьогодні увага дослідників також прикута до впливу харчування на розвиток і характер менопаузальних

симптомів у жінок у період перименопаузи, адже здорове харчування відіграє ключову роль у збереженні соматичного здоров'я. Раціон, багатий на антиоксиданти, клітковину, вітаміни та мікроелементи, сприяє зменшенню вираженості запальних процесів, покращенню метаболізму та гормонального балансу, що, своєю чергою, може позитивно впливати на відтермінування настання менопаузи й покращення самопочуття жінки під час менопаузального переходу. Так, вегетаріанське харчування з високим споживанням зелених і жовтих овочів асоціюється з раннім настанням природної менопаузи, натомість харчування з акцентом на білок (червоне та оброблене м'ясо, знежирені молочні продукти, риба), цільні продукти та помірне споживання алкоголю може позитивно впливати на соматичне здоров'я, бути ефективною стратегією для відтермінування настання й полегшення симптомів менопаузи [40–42].

За результатами опитування, 77,1% респонденток ОГ та 75,8% представниць ГП вважають себе повністю обізнаними щодо принципів здорового харчування. Водночас лише 55,7% учасниць ОГ та 66,6% жінок ГП оцінюють власний раціон як такий, що переважно відповідає «тарілці здорового харчування». Ще 8,6% та 6,1% відповідно відверто нехтують правилами здорового харчування.

Одним із факторів негативного впливу на гормональний баланс жінки є її недостатня фізична активність. Сучасні дослідження факторів ризику ранньої менопаузи демонструють зниження ймовірності її настання до 45 років у жінок, які мають регулярне аеробне фізичне навантаження чи тренування у віці до 30 років [43]. Згідно з моделлю менделівської рандомізації, X. Sun довів, що помірна фізична активність асоціюється з пізнішим віком настання менопаузи [44]. Дослідження P. J. Trujillo-Muñoz et al. засвідчили покращення загальної ЯЖ в період перименопаузи, включно з гормональною й метаболічною стабільністю, у жінок, які мають регулярні аеробні та силові тренування [45]. Результати опитування виявили достовірну різницю між кількістю респонденток досліджуваних груп, які мають регулярні фізичні навантаження (ОГ – 51,4%, ГП – 78,8%; $p < 0,05$). В обох групах переважали учасниці, фізична активність яких становила 1–2 щотижневих заняття (32,9% і 39,4% відповідно; $p > 0,05$). Водночас кожна друга респондентка ОГ (48,6%) і кожна п'ята ГП (21,2%; $p < 0,05$) не мали жодного фізичного навантаження.

Таблиця 1

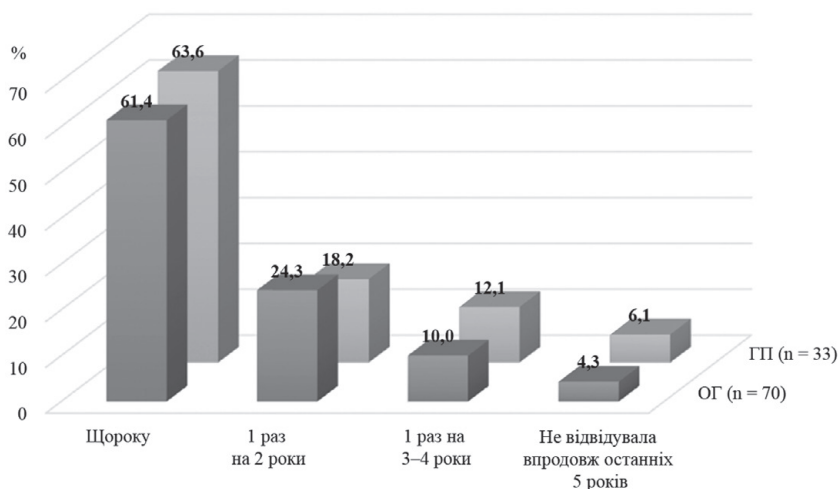
Соціальний і сімейний стан, особливості соматичного й гінекологічного здоров'я респонденток

Питання анкети	Відповіді респонденток	ОГ (n = 70)		ГП (n = 33)	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%
РОЗДІЛ І. Соціальний і сімейний стан					
Сімейний стан	Заміжня	54	77,1	24	72,7
	Незаміжня	16	22,9	9	27,3
Соціальний стан	Службовиця	52	74,3	21	63,5
	Військовослужбовиця	0	0,0	5	15,2
	Робітниця	3	4,3	2	6,1
	Домогосподарка	15	21,4	5	15,2

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ - ПРАКТИКУ

Питання анкети	Відповіді респонденток	ОГ (n = 70)		ГП (n = 33)	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%
Освіта	Середня	2	2,9	4	12,1
	Середньо-спеціальна	12	17,2	9	27,2
	Неповна вища	3	4,3	5	15,2
	Повна вища	53	75,6	15	45,5
РОЗДІЛ II. Стан соматичного й гінекологічного здоров'я					
Обтяжений сімейний онкологічний анамнез	Так	5	7,1	1	3,0
	Ні	65	92,9	32	97,0
Наявність шкідливих звичок	Так	6	8,6	4	12,1
	Ні	64	91,4	29	87,9
Обізнаність про поняття «тарілка здорового харчування»	Так	54	77,1	25	75,8
	Ні	16	22,9	8	24,2
Дотримання засад здорового харчування	Так	0	0,0	0	0,0
	Переважно так	39	55,7	22	66,6
	Переважно ні	25	35,7	9	27,3
	Ні	6	8,6	2	6,1
Фізична активність	Так, зокрема:	36	51,4	26	78,8*
	1–2 заняття/тиж.	23	32,9	13	39,4
	3–4 заняття/тиж.	8	11,4	9	27,3*
	≥ 5 заняття/тиж.	5	7,1	4	12,1*
	Ні	34	48,6	7	21,2*
Стан соматичного здоров'я	Мали соматичні хвороби, зокрема:	44	62,9	11	33,3*
	гіпертонічна хвороба	21	30,0	2	6,1*
	стенокардія	4	5,7	0	0,0
	тромбоз глибоких вен	3	4,3	0	0,0
	мігрень без аури	12	17,1	7	21,2
	жовчнокам'яна хвороба	10	14,3	2	6,1
	цукровий діабет	12	17,1	2	6,1
	Вважали себе соматично здоровими	26	37,1	22	66,7*
Гінекологічний анамнез	Мали обтяжений гінекологічний анамнез і захворювання, зокрема:	61	87,1	26	78,8
	дисплазія шийки матки	8	11,4	0	0,0
	ендометріоз	16	22,9	11	33,3
	пухлиноподібні утворення яєчників	12	17,1	5	15,2
	порушення менструального циклу	40	57,1	10	30,3*
	міома матки	17	24,3	2	6,1*
	запальні захворювання статевих органів	11	15,7	15	45,5*
	безпліддя	2	2,9	3	9,1
	доброякісні захворювання молочних залоз	12	17,1	4	12,1
	рання менопауза	2	2,9	–	–
	ятрогенна менопауза	3	4,3	0	0,0
	пізня менопауза	4	5,7	0	0,0
	оперативні втручання на придатках матки	8	11,4	7	21,2
	оперативні втручання на матці	10	14,3	0	0,0
	Вважали себе здоровими та не мали факторів ризику	9	12,9	7	21,2
Історія гормональної контрацепції	Приймають або приймали в минулому, зокрема:	38	54,3	18	54,5
	> 5 років	10	14,3	3	9,1
	3–5 років	9	12,9	4	12,1
	1–2 роки	7	10,0	4	12,1
	< 1 року	12	17,1	7	21,2
	Не мали історії	32	45,7	15	45,5

Примітка: * – достовірність між групами при $p < 0,05$.



Регулярність візитів респонденток до лікаря-гінеколога (%)

Причинно-наслідкові зв'язки між характером харчування, регулярними аеробними навантаженнями та станом соматичного здоров'я підтверджуються й результатами онлайн-опитування. Соматично здоровими вважали себе кожна третя респондентка ОГ (37,1%) і кожна друга (66,7%) представниця ГП ($p < 0,05$). У жінок із коморбідністю спостерігалось поєднання двох і більше соматичних захворювань. Так, на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет жінки ОГ хворіли в 10,5 і 6,0 разів частіше, ніж учасниці ГП. У респонденток ОГ, які за стадійною системою STRAW+10 (Stage of Reproductive Aging Workshop + 10) перебували в ранній постменопаузі та не мали досвіду приймання МГТ, на відміну від респонденток ГП, спостерігалися ускладнення ішемічної хвороби серця – стенокардія (5,7%) і тромбоз глибоких вен (4,3%).

Аналіз гінекологічного анамнезу респонденток свідчить про високий рівень захворюваності в обох групах (табл. 1). Про наявність гінекологічних хвороб у минулому або на момент опитування повідомили 87,1% респонденток ОГ та 78,8% учасниць ГП ($p > 0,05$). У жінок ОГ достовірно частіше траплялися порушення менструального циклу (57,1% проти 30,3% у ГП; $p < 0,05$) і міома матки (24,3% проти 6,1% у ГП; $p < 0,05$). Натомість на запальні захворювання статевих органів достовірно частіше хворіли респондентки ГП (45,5% проти 15,7% в ОГ; $p < 0,05$).

З огляду на потенційний позитивний вплив гормональної контрацепції (ГК) на ЯЖ жінок із деструктивними менопаузальними симптомами, опитування включало питання про досвід використання ГК [46–48].

Про особистий досвід ГК поінформували 54,3% респонденток ОГ та 54,5% учасниць ГП ($p > 0,05$). В обох групах переважали респондентки з тривалістю застосування ГК до 1 року (ОГ – 17,1%, ГП – 21,2%; $p > 0,05$), водночас лише кожна восьма респондентка мала власну історію застосування ГК тривалістю від 3 до 5 років.

Отримані результати свідчать про зацікавленість респонденток у збереженні власного здоров'я та високої ЯЖ, що підтверджується інформацією щодо регулярності візитів до лікарів-гінекологів (рисунок). Переважна більшість жінок повідомила про регулярні, щорічні,

планові візити (ОГ – 61,4%, ГП – 63,6%; $p > 0,05$). Питом вага респонденток, які не відвідували лікаря-гінеколога упродовж останніх 5 років, була незначною (ОГ – 4,3%, ГП – 6,1%; $p > 0,05$).

Як свідчать результати онлайн-опитування, ОГ сформуливали 55,7% жінок, які за стадійною системою STRAW+10 перебували у перменопаузі та 44,3% – у постменопаузі. У ГП достовірно переважали респондентки у перменопаузі з регулярним менструальним циклом – 75,8% (ОГ – 14,3%; $p < 0,05$) (табл. 2).

Переважає більшість респонденток ОГ відзначала наявність щонайменше одного МП (94,3% проти 69,7% у ГП; $p < 0,05$). Аналіз відповідей учасниць ОГ свідчить, що, поєднано з ранніми наслідками дефіциту естрогенів, серед яких – припливи та підвищене потовиділення (94,3% проти 45,4% у ГП; $p < 0,05$), безсоння (87,1% проти 42,4% у ГП; $p < 0,05$), психоемоційні порушення (91,4% проти 69,7% у ГП; $p < 0,05$), реєструвалися й проміжні, зокрема стресове нетримання сечі (61,4% проти 33,3% у ГП; $p < 0,05$), диспареунія (78,6% проти 15,2% у ГП; $p < 0,05$) і когнітивні порушення у вигляді погіршення пам'яті та зниження концентрації уваги (94,3% проти 24,2% у ГП; $p < 0,05$). На біль у суглобах і в ділянці серця достовірно частіше скаржилися респондентки ОГ (87,1% проти 54,6% у ГП ($p < 0,05$) та 85,7% проти 51,5% у ГП відповідно ($p < 0,05$)) (табл. 2).

Не всі жінки відчувають однаковий патерн зниження естрогенів під час менопаузального переходу, проте зміни, що відбуваються, безумовно, негативно впливають на якість їхнього життя [49, 50]. Під час опитування всі респондентки ОГ вказували на той чи інший ступінь погіршення ЯЖ (ГП – 45,5%; $p < 0,05$), причому майже кожна третя (37,1% проти 6,1% у ГП; $p < 0,05$) відзначала значне його погіршення. Кожна шоста респондентка ОГ сприймає цей період життя як катастрофу й не знає, як впоратися з наявними симптомами. Водночас переважна більшість респонденток ОГ розглядають період менопаузального переходу як природний і фізіологічний. Серед респонденток ОГ в 3,1 раза більше тих, хто має намір проживати цей період без сторонньої допомоги, і лише 28,6% (ГП – 81,2%; $p < 0,05$) не виключає можливості звернення по допомогу для призначення МГТ (табл. 3).

МП у респонденток досліджуваних груп

Питання анкети	Відповіді респонденток	ОГ (n = 70)		ГП (n = 33)	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%
РОЗДІЛ III. Наявність МП					
Регулярність менструацій	Так	10	14,3	25	75,8*
	Ні	8	11,4	8	24,2
	Менопауза	21	30,0	0	0,0
	Рання постменопауза	12	17,2	0	0,0
	Пізня постменопауза	19	27,1	0	0,0
Припливи та підвищене потовиділення	Так, зокрема виражені:	66	94,3	15	45,4*
	надзвичайно	6	8,6	1	3,0
	значно	13	18,6	1	3,0
	помірно	29	41,4	2	6,1*
	незначно	18	25,7	11	33,3
	Ні	4	5,7	18	54,6*
Безсоння	Так, зокрема виражене:	61	87,1	14	42,4*
	надзвичайно	5	7,1	0	0,0
	значно	16	22,8	0	0,0
	помірно	20	28,6	2	6,1*
	незначно	20	28,6	12	36,3
	Ні	9	12,9	19	57,6*
Психоемоційні порушення, включно з депресією та підвищеною тривожністю	Так, зокрема виражені:	64	91,4	23	69,7*
	надзвичайно	3	4,3	0	0,0
	значно	10	14,3	3	9,1
	помірно	34	48,6	5	15,2*
	незначно	17	24,2	15	45,4*
	Ні	6	8,6	10	30,3*
Стресове нетримання сечі	Так, зокрема виражене:	43	61,4	11	33,3*
	надзвичайно	0	0,0	0	0,0
	значно	9	12,9	0	0,0
	помірно	15	21,4	2	6,1*
	незначно	19	27,1	9	27,2
	Ні	27	38,6	22	66,7*
Диспареунія та інші проблеми із сексуальною активністю	Так, зокрема виражені:	55	78,6	5	15,2*
	надзвичайно	6	8,6	0	0,0
	значно	17	24,2	0	0,0
	помірно	19	27,2	2	6,1*
	незначно	13	18,6	3	9,1
	Ні	15	21,4	28	84,8*
Погіршення пам'яті, концентрації уваги	Так, зокрема виражені:	66	94,3	8	24,2*
	надзвичайно	4	5,7	0	0,0
	значно	16	22,9	0	0,0
	помірно	20	28,6	0	0,0
	незначно	26	37,1	8	24,2
	Ні	4	5,7	25	75,8*
Біль у суглобах	Так, зокрема виражений:	61	87,1	18	54,6*
	надзвичайно	6	8,6	0	0,0
	значно	16	22,9	0	0,0
	помірно	17	24,2	2	6,1*
	незначно	22	31,4	16	48,5
	Ні	9	12,9	15	45,4*

Питання анкети	Відповіді респонденток	ОГ (n = 70)		ГП (n = 33)	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%
Біль або інші неприємні відчуття в ділянці серця	Так, зокрема виражені:	60	85,7	17	51,5*
	надзвичайно	4	5,7	0	0,0
	значно	7	10,0	0	0,0
	помірно	30	42,8	6	18,2*
	незначно	19	27,2	11	33,3
	Ні	10	14,3	16	48,5*

Примітка: * – достовірність між групами при $p < 0,05$.

Таблиця 3

Ставлення до МП та їхній вплив на ЯЖ

Питання анкети	Відповіді респонденток	ОГ (n = 70)		ГП (n = 33)	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%
РОЗДІЛ IV. Ставлення до наявних МП та їхній вплив на ЯЖ					
Сприймання наявних МП	Порушують ЯЖ, зокрема:	70	100	15	45,5*
	надзвичайно	7	10,0	2	6,1
	значно	26	37,1	2	6,1*
	незначно	37	52,9	11	33,3
	Не порушують ЯЖ	0	0,0	18	54,5
Ставлення до клімактеричного періоду як до етапу життя	Це просто катастрофа, я не знаю, як собі допомогти	11	15,7	0	0,0
	Це природний період життя, я не виняток, переживу його без МГТ	39	55,7	6	18,2*
	Це новий етап мого життя, хочу прожити його якісно, звернуся по допомогу до лікаря	20	28,6	27	81,8*
Наявність підтримки з боку родини	Взаєморозуміння та підтримки немає, стосунки погіршилися	7	10,0	0	0,0
	Не звертають уваги на зміни, активної підтримки немає	30	42,9	19	57,6
	Взаєморозуміння та підтримка наявні	29	41,4	7	21,2*
	Відповіді немає	4	5,7	7	21,2*
Зміни у спілкуванні в соціальному середовищі	Спілкування обмежене, страждаю мовчки	19	27,1	4	12,1*
	Спілкування є, але неефективне	17	24,3	1	3,0
	Спілкування в групі рівних допомагає покращити ЯЖ	30	42,9	18	54,6
	Відповіді немає	4	5,7	10	30,3*

Примітка: * – достовірність між групами при $p < 0,05$.

Одну з провідних ролей у покращенні ЯЖ жінок у період перименопаузи відіграє підтримка з боку родини та соціального оточення [51, 52]. За нашими даними, уникли відповіді на запитання щодо підтримки з боку родини та соціального оточення 5,7% респонденток ОГ (ГП – 21,2%; $p < 0,05$). Більшість респонденток (ОГ – 42,9%, ГП – 57,6%; $p > 0,05$) повідомили про байдужість і відсутність активної підтримки з боку родини. Водночас взаєморозуміння та активну підтримку мала майже кожна друга респондентка ОГ (41,4%) і кожна п'ята ГП (21,2%; $p < 0,05$). Роль соціального середовища в підтримці жінок у період менопаузального переходу залишається вкрай низькою. Серед респонденток ОГ кількість тих, хто вважає соціальне спілкування неефективним та обмеженим, у 2,2 раза

перевищує аналогічний показник у ГП. Достовірної різниці у частці жінок, які розглядають соціальне спілкування в групах як ефективне для покращення ЯЖ, не виявлено. При цьому, в оточенні респонденток є особи, які мають досвід приймання МГТ (ОГ – 25,7%, ГП – 15,2%; $p > 0,05$) і готові поділитися своїми враженнями від її ефекту (табл. 3).

Питання покращення ЯЖ жінок у клімактеричному періоді залишається одним із найактуальніших і достатньо широко обговорюється не лише на професійному, а й на соціальному рівні. Попри це, кожна четверта респондентка ОГ та кожна друга ГП не знали про можливість застосування МГТ з метою лікування МП та профілактики захворювань, пов'язаних із дефіцитом естрогенів (табл. 4).

Однією з основних причин низької прихильності до МГТ є обмежена обізнаність жінок про її цілі, переваги та безпечне застосування (ОГ – 35,7%, ГП – 33,2%; $p > 0,05$). Лише незначна кількість респонденток ОГ (34,3%) та ГП (12,1%; $p < 0,05$) знала про можливості МГТ щодо зниження ризику серцево-судинних захворювань та цукрового діабету у здорових жінок середнього віку. Кожна третя респондентка досліджуваних груп висловлює побоювання щодо «численних» протипоказань і побічних ефектів МГТ, що значно знижує рівень прихильності до її застосування. Серед причин відмови від ініціації МГТ за наявності показань респондентки ОГ також назвали: невпевненість лікарів-гінекологів під час консультування (11,0%, ГП – 15,2%; $p > 0,05$), негативні відгуки лікарів суміжних спеціальностей і соціального оточення (9,9%, ГП – 12,1%; $p > 0,05$) й високу вартість препаратів (8,6%, ГП – 9,1%; $p > 0,05$). Сучасні жінки вважають себе більш поінформованими й обізнаними, вони мають до-

ступ до інформації через безліч каналів у всьому світі, проте більшість із них відзначає недостатність знань про переваги й побічні ефекти МГТ (табл. 4).

На сьогодні головним джерелом інформації про зміни в організмі жінки в період менопаузального переходу, менеджмент МП, реальні можливості й ризики МГТ залишаються інтернет і засоби масової інформації (ЗМІ) (ОГ – 58,6%, ГП – 57,5%; $p > 0,05$). Респондентки ОГ достовірно частіше отримували необхідну цільову інформацію від лікарів-гінекологів (34,3%, ГП – 18,2%; $p < 0,05$). Необґрунтовано низькою залишається роль лікарів сімейної медицини в інформуванні жінок у перименопаузі про МГТ (ОГ – 2,8%, ГП – 3,0%). Особливістю респонденток ОГ є усвідомлення доцільності позапланового візиту до лікаря-гінеколога за наявності перших ознак МП (52,8%, ГП – 24,2%; $p < 0,05$); тоді як кожна друга респондентка ГП (48,5%, ОГ – 10,0%; $p < 0,05$) готова звернутися до лікаря лише в разі тяжких порушень.

Таблиця 4

Інформація про джерело знань щодо можливості застосування МГТ в період перименопаузи

Питання анкети	Відповіді респонденток	ОГ (n = 70)		ГП (n = 33)	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%
Розділ V. Визначення ролі медичного працівника у формуванні обізнаності про можливості та ризики МГТ					
Наявність знань про застосування МГТ для покращення ЯЖ	Так	52	74,3	17	51,5*
	Ні	18	25,7	15	45,5*
	Відповіді немає	0	0,0	1	3,0
Джерело інформації про вплив МГТ на ЯЖ	Подруга/сестра/колега	3	4,3	2	6,1
	Інтернет / ЗМІ	41	58,6	19	57,5
	Лікар акушер-гінеколог	24	34,3	6	18,2*
	Лікар сімейної медицини	2	2,8	1	3,0
	Відповіді немає	0	0,0	5	15,2
Розділ VI. Наявні бар'єри для ініціації МГТ					
Причини, що знижують прихильність до МГТ	Низька обізнаність про профілактичні можливості та протипоказання	25	35,7	11	33,2
	Страх ризику побічних ефектів	24	34,3	10	30,3
	Невпевненість лікаря-гінеколога під час консультування	8	11,4	5	15,2
	Негативні рекомендації інших лікарів	2	2,9	2	6,1
	Негативні відгуки знайомих/колег/подруг	5	7,1	2	6,1
	Висока вартість	6	8,6	3	9,1
Обізнаність щодо можливості профілактики серцево-судинних захворювань і цукрового діабету в разі раннього початку МГТ	Так	24	34,3	4	12,1*
	Ні	44	62,8	24	72,7
	Відповіді немає	2	2,9	5	15,2*
Наявність труднощів при отриманні інформації про МГТ від лікарів-гінекологів	Так	13	18,6	4	12,1
	Ні	49	70,0	16	48,5*
	Відповіді немає	8	11,4	13	39,4*
Готовність здійснити візит до гінеколога за наявності ознак настання клімактеричного періоду	Так, за будь-яких перших ознак	37	52,8	8	24,2*
	Так, за наявності тяжких симптомів	7	10,0	16	48,5*
	Так, але в плановому порядку	3	4,3	0	0,0
	Ні	23	32,9	9	27,3

Примітка: * – достовірність між групами при $p < 0,05$.

Інформація про власний досвід застосування МГТ респондентками досліджуваних груп

Питання анкети	Відповіді респонденток	ОГ (n = 70)		ГП (n = 33)	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%
Розділ VII. Власний досвід застосування МГТ					
Отримали рекомендації щодо ініціації МГТ під час першого візиту до лікаря-гінеколога	Так	29	41,4	6	18,2*
	Ні	31	44,3	13	39,4
	Відповіді немає	10	14,3	14	42,4*
Власний досвід приймання препаратів МГТ	Так	31	44,3	6	18,2*
	Ні	32	45,7	18	54,5
	Відповіді немає	7	10,0	9	27,3*
Тривалість приймання препаратів МГТ	< 1 рік	21	30,0	2	6,1*
	1–3 роки	6	8,6	3	9,1
	4–5 років	4	5,7	0	0,0
	6–8 років	0	0,0	1	3,0
	Не приймали МГТ	32	45,7	18	54,5
	Відповіді немає	7	10,0	9	27,3*
Приймання препаратів МГТ станом на сьогодні	Продовжують приймання МГТ	6	8,6	2	6,1
	Відмовились приймати МГТ	25	35,7	4	12,1*
	Ні	32	45,7	18	54,5
	Відповіді немає	7	10,0	9	27,3*

Примітка: * – достовірність між групами при $p < 0,05$.

Переважає більшість респонденток ОГ (70,0%) і ГП (48,5%) ($p < 0,05$) не відчувала труднощів в отриманні необхідної інформації під час спілкування з лікарями-гінекологами. Уже під час першого візиту 41,4% респонденток ОГ і 18,2% учасниць ГП ($p < 0,05$) отримали пропозицію розпочати МГТ (табл. 5).

За результатами опитування, власний досвід застосування МГТ мали 44,3% респонденток ОГ та 18,2% учасниць ГП ($p < 0,05$). У переважної більшості респонденток ОГ (30,0%) і ГП (6,1%) ($p < 0,05$) тривалість прийому становила не більше 1 року, що може бути ефективним для лікування вазомоторних порушень, але недостатнім для профілактики постменопаузального остеопорозу, серцево-судинних подій і цукрового діабету [24, 31]. На момент онлайн-опитування відмовилися від приймання МГТ 35,7% респонденток ОГ та 12,1% учасниць ГП. Основними причинами завершення МГТ у жінок досліджуваних груп були: досягнення повного позитивного ефекту від лікування (ОГ – 40,0%, ГП – 50,0%; $p > 0,05$) або його відсутність (24,0% і 50,0% відповідно; $p > 0,05$). Також серед причин відмови від МГТ респондентки ОГ відзначили високу вартість препаратів (20,0%), побічні ефекти (4,0%) та рекомендації лікаря-гінеколога (12,0%).

ВИСНОВКИ

1. Рівень обізнаності щодо застосування МГТ для покращення ЯЖ в період перименопаузи вищий серед жінок віком 46–60 років (74,3%) порівняно з респондентками віком 40–45 років (51,5%) ($p < 0,05$). Водночас власний досвід застосування МГТ мали 44,3% та 18,2% ($p < 0,05$) респонденток відповідно. Найбільш

прийнятною тривалістю приймання препаратів МГТ 30,0% респонденток віком 46–60 років вважають термін до 1 року, тоді як 9,1% жінок віком 40–45 років оптимальним вважають лікування впродовж 1–3 років.

2. Основним джерелом інформації про МГТ та її вплив на ЯЖ є інтернет і ЗМІ (46–60 років – 58,6%, 40–45 років – 57,5%; $p > 0,05$). Роль лікарів-гінекологів залишається недостатньою (34,3% та 18,2%; $p < 0,05$), а участь лікарів сімейної медицини в інформуванні жінок – украй низькою (2,8% та 3,0%; $p > 0,05$).

3. Погіршення ЯЖ в період менопаузи відзначали всі респондентки віком 46–60 років, при цьому значне погіршення відмітили 37,1%. Серед жінок віком 40–45 років частота випадків погіршення ЯЖ не перевищувала 45,5% ($p < 0,05$), причому 33,3% з них зазнавали лише незначного погіршення.

4. Фізіологічним станом період менопаузального переходу вважають 84,3% жінок віком 46–60 років і 100,0% респонденток віком 40–45 років ($p < 0,05$). Не розглядають можливість ініціації МГТ 55,7% і 18,2% учасниць відповідно ($p < 0,05$).

5. Основними причинами низької прихильності до МГТ респондентки вважають низьку обізнаність про її профілактичні можливості та протипоказання до застосування (46–60 років – 35,7%, 40–45 років – 33,2%; $p > 0,05$), побоювання щодо побічних ефектів (34,3% та 30,3%; $p > 0,05$), невпевненість лікаря-гінеколога під час консультування (11,4% та 15,2%; $p > 0,05$), високу вартість препаратів (8,6% та 9,1% відповідно; $p > 0,05$).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Корнієць Нелля Григорівна – ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне. *E-mail:* kornietsnellia@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2816-1995

Тертична-Телиук Світлана Вікторівна – ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне. *E-mail:* svetlana.tertychnaya@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6759-7604

Гришина Олена Сергіївна – ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне. *E-mail:* olenagrishina72@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5452-7719

Кулик Світлана Віталіївна – ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне. *E-mail:* svetlana.vitaliyivna.kulyk@gmail.com

ORCID: 0009-0006-0511-6485

Краснопольська Єлизавета Володимирівна – ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне. *E-mail:* yelizaveta.krasnopoljsj@lsmu.ukr.education

ORCID: 0009-0003-9732-8992

Прядко Ростислав Миколайович – ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне. *E-mail:* rostislavpryadko2002@gmail.com

ORCID: 0009-0003-2436-1257

Information about the authors

Korniets Nellia G. – SE “Lugansk State Medical University”, Rivne. *E-mail:* kornietsnellia@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2816-1995

Tertychna-Teliuk Svitlana V. – SE “Lugansk State Medical University”, Rivne. *E-mail:* svetlana.tertychnaya@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6759-7604

Hryshyna Olena S. – SE “Lugansk State Medical University”, Rivne. *E-mail:* olenagrishina72@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5452-7719

Kulyk Svitlana V. – SE “Lugansk State Medical University”, Rivne. *E-mail:* svetlana.vitaliyivna.kulyk@gmail.com

ORCID: 0009-0006-0511-6485

Krasnopoljska Yelizaveta V. – SE “Lugansk State Medical University”, Rivne. *E-mail:* yelizaveta.krasnopoljsj@lsmu.ukr.education

ORCID: 0009-0003-9732-8992

Priadko Rostyslav M. – SE “Lugansk State Medical University”, Rivne. *E-mail:* rostislavpryadko2002@gmail.com

ORCID: 0009-0003-2436-1257

ПОСИЛАННЯ

- World Health Organization. Mental health care system: Key achievements and plans [Internet]. 2024. Available from: <https://moz.gov.ua/en/mental-health-care-system-key-achievements-and-plans>.
- World Health Organization. Mental health [Internet]. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/mental-health>.
- World Health Organization. WHO special initiative for mental health: Ukraine [Internet]. Geneva: WHO; 2021. Available from: <https://www.who.int/initiatives/who-special-initiative-for-mental-health/ukraine>.
- Ministry of Health of Ukraine. Strengthening the healthcare system and saving lives (Heal Ukraine) [Internet]. 2024. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/zmicnennja-sistemi-ohoroni-zdorovja-ta-zberezhennja-zhittja-heal-ukraine>.
- Kovalchuk VB, Komarnytska II, Rizzenk OV, Pasternak VM, Kostukova IM. Public health of nation and reproductive violence. *Reprod Endocrinol.* 2025;76(1):57-64. doi: 10.18370/2309-4117.2025.76.57-64.
- Zharovska IM, Blikhar MM, Matkivska RM, Cherkasova LA. Protection of reproductive health: international and national experience. *Reprod Endocrinol.* 2022;66:109-117. doi: 10.18370/2309-4117.2022.66.109-117.
- Antypkin YG, Tatarchuk TF, Marushko RV, Dudina OO. Regional features of pregnant women's health. *Reprod Endocrinol.* 2021;57(1):21-8. doi: 10.18370/2309-4117.2021.57.21-28.
- Kondratiuk VK, Kondratiuk KO, Gasparyan KA, Gorban NYe, Trokhymovych OV, Dzuba GA, et al. Modern opportunities and prospects for preserving woman's health. *Reprod Health Woman.* 2022;5(1):19-25. doi: 10.30841/2708-8731.5.2022.265470.
- Zhabchenko IA, Korniets NG, Kovalenko TM, Tertychna-Teliuk SV, Lishchenko IS, Bondarenko OM. War, stress, pregnancy: How to reconcile problematic issues? *Reprod Health Woman.* 2023;1(1):21-6.
- Blikhar M, Skovronska I, Shyshenko V, Potsiurko O, Hodiak A. Institutional stability of public administration in the conditions of increasing economic and legal challenges and threats of financial and economic and socio-political crisis in Ukraine. *Financ Credit Act Probl Theory Pract.* 2023;3(50):372-81. doi: 10.55643/fcaptp.3.50.2023.4087.
- Prystupa MI, Nekliuhenko TV, Lutskevych NI. Socio-demographic crisis in Ukraine as a result of the war: state, consequences and ways of overcoming. *Bull Taras Shevchenko National Uni Luhansk.* 2022;35(6):147-52. doi: 10.12958/2227-2844-2022-6(354)-147-152.
- Heryak SM, Kuchmiy VYu, Buryak MV, Bahniy LV. Characteristics of childbirth in women-temporarily displaced persons who have experienced stress as a result of military aggression. *Reprod Health Woman.* 2024;2(1):18-23. doi: 10.30841/2708-8731.2.2024.304642.
- Malachinska MI. Problems of access to healthcare services in the armed conflict zones: Literature review. *Reprod Endocrinol.* 2024;73(3-4):8-13. doi: 10.18370/2309-4117.2024.73.8-13.
- Kosei N, Tatarchuk T, Yakimets V, Iarotska N, Kolesnichenko I, Plaksiieva K. Assessment of anxiety, depression, stress and vitamin D levels in women in warfare. *Reprod Endocrinol.* 2024;72:35-45. doi: 10.18370/2309-4117.2024.72.35-45.
- Tatarchuk T, Borysova L, Tutchenko T, Mnevets R, Mamchyts O, Naumova A. The impact of war-related somatic traumas on women's reproductive health and psychological status. *Reprod Endocrinol.* 2025;77:8-13. doi: 10.18370/2309-4117.2025.77.8-13.
- Malachynska MY, Veresniuk NS. The impact of war-related stress on the autonomic nervous system of pregnant women: risk assessment and correction strategies. *Reprod Endocrinol.* 2025;77:14-8. doi: 10.18370/2309-4117.2025.77.14-18.
- Premature ovarian insufficiency (POI): Guideline of European society of human reproduction and embryology – 2024. *Reprod Endocrinol.* 2024;75:44-58.
- Hu Y, Wang W, Ma W, Wang W, Ren W, Wang S, et al. Impact of psychological stress on ovarian function: Insights, mechanisms and intervention strategies (Review). *Int J Mol Med.* 2025;55(2):34. doi: 10.3892/ijmm.2024.5475.
- Gao L, Zhao F, Zhang Y, Wang W, Cao Q. Diminished ovarian reserve induced by chronic unpredictable stress in C57BL/6 mice. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(1):49-54. doi: 10.1080/09513590.2019.1631274.
- Tatarchuk T, Yefimenko O, Myronenko O, Mnevets R. Consequences of wartime stress on women's reproductive health. *Reprod Endocrinol.* 2024;72:28-34. doi: 10.18370/2309-4117.2024.72.28-34.
- Yiwen J, Jing X, Chengqiu T, Yunying L, Xaoqi L, Ke L, et al. Chronic stress induces meiotic arrest failure and ovarian reserve decline via the cAMP signaling pathway. *Front Endocrinol.* 2023;14:1177061. doi: 10.3389/fendo.2023.1177061.

22. Yan F, Zhao Q, Li Y, Zheng Z, Kong X, Shu C, et al. The role of oxidative stress in ovarian aging: A review. *J Ovarian Res.* 2022;15(1):100. doi: 10.1186/s13048-022-01032-x.
23. Petrullo J. Women with high stress have lower levels of ovarian reserve markers [Internet]. *AJMK.* 2023. Available from: https://www.ajmk.com/view/women-with-high-stress-have-lower-levels-of-ovarian-reserve-markers?utm_source=chatgpt.com.
24. Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol for primary, secondary (specialized), curative (highly specialized) medical care "Menopausal disorders and other disorders in the perimenopausal period" [Internet]. 2022. Order No. 1039; 2022 June 17. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/menopauzalni-porushennya-ta-inshi-rozlyady-v-perymenopauzalnomu-periodi/>.
25. Panay N, Palacios S, Davison S, Baber R. Women's perception of the menopause transition: A multinational, prospective, community-based survey. *Gynecol Reprod Endocrinol Metabolism.* 2021;2(3):178-83.
26. Beniuk V, Puchko M, Drupp Y, Nykoniuk T, Oleshko V, Momot A, et al. The role of connective tissue metabolism disorders in the genesis of stress urinary incontinence in premenopausal women. *Reprod Endocrinol.* 2023;68:89-93. doi: 10.18370/2309-4117.2023.68.89-93.
27. Siusiuka VG, Sergienko MYu, Pavliuchenko MI, Demidenko OV, Deinichenko OV, Onopchenko SP. Short- and long-term impact by vasomotor symptoms in menopause and modern approaches to their correction. *Reprod Health Woman.* 2024;(4):63-9. doi: 10.30841/2708-8731.4.2024.306540.
28. Stefanovskaya OV, Akker IV, Galchenko AI. Experience with alternative therapies in women with menopausal metabolic syndrome. *Reprod Health Woman.* 2021;(1):26-8. doi: 10.30841/2708-8731.1.2021.229707.
29. Konkov D, Taran O, Rud V, Klyvak V. The features of optimal nonhormonal therapy of vegetative disorders among women with postmenopause. *Reprod Endocrinol.* 2022;65:90-6. doi: 10.18370/2309-4117.2022.65.90-96.
30. Liu X, Zhang X, Wang D. Investigation of the quality of life and influencing factors among perimenopausal women. *Arch Gynecol Obstet.* 2025. doi: 10.1007/s00404-025-08116-1.
31. Sarrel P, Portman D, Lefebvre P, Lafeuille MH, Grittner AM, Fortier J, et al. Incremental direct and indirect costs of untreated vasomotor symptoms. *Menopause.* 2015;22(3):260-6. doi: 10.1097/GME.0000000000000320.
32. Gartoulla P, Bell RJ, Worsley R, Davis SR. Menopausal vasomotor symptoms are associated with poor self-assessed work ability. *Maturitas.* 2016;87:33-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.02.003.
33. Griffiths A, Ceausu I, Depypere H, Lambinoudaki I, Mueck A, Pérez-López FR, et al. EMAS recommendations for conditions in the workplace for menopausal women. *Maturitas.* 2016;85:79-81. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.12.005.
34. Vigneswaran K, Hamoda H. Hormone replacement therapy – Current recommendations. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022;81:8-21. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.12.001.
35. Agababayan L, Begimbekova L, Vasylenko L, Gafurova F, Gegechkori M, Grebennikova H, et al. V International expert forum on menopausal hormone therapy. *Reprod Endocrinol.* 2024;71:10-18. doi: 10.18370/2309-4117.2024.71.10-18.
36. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-37. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
37. Hamoda H, Panay N, Pedder H, Arya R, Savvas M. The British Menopause Society & Women's Health Concern 2020 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women. *Post Reprod Health.* 2020;26(4):181-209. doi: 10.1177/2053369120957514.
38. Nappi RE, Simoncini T. Menopause transition: A golden age to prevent cardiovascular disease. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(3):135-7. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00018-8.
39. Tatarchuk TF. Innovative approaches to the diagnosis, prevention and treatment of climacteric disorders. *Med Aspects Women's Health.* 2016;1(97):47-55.
40. Grisotto G, Farago JS, Taneri PE, Wehrli F, Roa-Díaz ZM, Minder B, et al. Dietary factors and onset of natural menopause: a systematic review and metaanalysis. *Maturitas.* 2022;159:15-32. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.12.008.
41. Yang Y, Yang Y, Yong Z, Yang L, Zhao Y, Yan M, et al. Association between protein-rich foods, nutritional supplements, and age of natural menopause and its symptoms. *Nutrients.* 2025;17(2):356. doi: 10.3390/nu17020356.
42. Dunneram Y, Greenwood DC, Cade JE. Dietary patterns and age at natural menopause: Evidence from the UK Women's Cohort Study. *Maturitas.* 2021;143:165-70. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.10.004.
43. Peycheva D, Sullivan A, Hardy R, Bryson A, Conti G, Ploubidis G. Risk factors for natural menopause before the age of 45: Evidence from two British population-based birth cohort studies. *BMC Womens Health.* 2022;22(1):438. doi: 10.1186/s12905-022-02021-4.
44. Sun X. Physical activity associated with age at menopause: A Mendelian randomization study. *Medicine (Baltimore).* 2025;104(6):e41514. doi: 10.1097/MD.00000000000041514.
45. Trujillo-Muñoz PJ, Sánchez-Ojeda MA, Rodríguez-Huamán EC, Meziani-Haddu K, Hoyo-Guillot I, Navarro-Prado S. Effects of physical exercise on symptoms and quality of life in women in climacteric: A systematic review and meta-analysis. *Healthcare.* 2025;13(6):644. doi: 10.3390/healthcare13060644.
46. Guerin J, Engelmann A, Mattamana M, Borgelt LM. Use of hormonal contraceptives in perimenopause: A systematic review. *Pharmacotherapy.* 2022;42(2):154-64. doi: 10.1002/phar.2657.
47. Fidicicchi T, Ardito M, Giudetti M, Luisi S, Simoncini T. Hormonal contraception and menopausal transition: A short review. *GREM Gynecol Reprod Endocrinol Metabol [Internet].* 2024;(5):24502648. doi: 10.53260/grem.24502648.
48. Gazarra LBC, Bonaccordi CL, Yela DA, Benetti-Pinto CL. Bone mass in women with premature ovarian insufficiency: a comparative study between hormone therapy and combined oral contraceptives. *Menopause.* 2020;27(10):1110-16. doi: 10.1097/GME.0000000000001592.
49. El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, Avis NE, Brooks MM, Thurston RC, et al. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause.* 2019;26(10):1213-27. doi: 10.1097/GME.0000000000001424.
50. Tepper PG, Randolph JF Jr, McConnell DS, Crawford SL, El Khoudary SR, Joffe H, et al. Trajectory clustering of estradiol and follicle-stimulating hormone during the menopausal transition among women in the Study of Women's Health across the Nation (SWAN). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2872-80. doi: 10.1210/jc.2012-1422.
51. Zhao D, Liu C, Feng X, Hou F, Xu X, Li P. Menopausal symptoms in different substages of perimenopause and their relationships with social support and resilience. *Menopause.* 2019;26(3):233-9. doi: 10.1097/GME.0000000000001208.
52. Wang Q, Zhao D, Zhou M, Zhao X, Gao Y, Duan J, et al. The effect of resilience and family support match on psychological distress among women in the menopausal transition based on polynomial regression and response surface analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(21):14165. doi: 10.3390/ijerph192114165.

Стаття надійшла до редакції 28.07.2025. – Дата першого рішення 31.07.2025. – Стаття подана до друку 08.09.2025

Digital care and intersessional support for psychoemotional well-being: a case study of a mobile application prototype for women of reproductive age

O. A. Cherepiekhina¹, V. M. Mazin², A. V. Turubarova³, V. A. Bulanov², Y. V. Bobyleva³, A. O. Bessarab³

¹PHEI "Dnipro Technological University "STEP""

²National University Zaporizhzhia Polytechnic

³Municipal Institution of Higher Education "Khortytsia National Educational and Rehabilitational Academy" of Zaporizhzhia Regional Council, Zaporizhzhia

The psychoemotional health of women of reproductive age requires special attention during periods of chronic stress, social displacement, and reduced access to regular psychological care. Mobile mental health technologies offer new opportunities for maintaining psychological well-being between psychotherapy sessions.

The objective: to analyze the innovative international experience of using the mobile application for psychoemotional support as a tool for intersessional psychological support of psychoemotional health among women of reproductive age.

Materials and methods. The study involved 827 women aged 22–45 years from 14 countries, including Ukraine, Spain, Germany, Montenegro, Hungary, Poland, the Netherlands, Portugal, Israel, the United Kingdom, Switzerland, Croatia, the USA, and Canada. The majority of participants were Ukrainians (87%), while 13% represented other nationalities. Among the total sample, 46% of women were Ukrainian residents, whereas 54% of persons were living abroad. The methodology included pre- and post-intervention assessments using the GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder scale), and Qualitative Feedback Analysis. Quantitative data were processed using IBM SPSS Statistics v.27 and Microsoft Excel 2016. Statistical indicators such as means (M), standard deviations (SD), and significance levels (p) were calculated using Student's t-test. Additionally, qualitative feedback from anonymized user responses and semi-structured interviews was analyzed.

Results. A statistically significant decrease in generalized anxiety (GAD-7) was observed in women who used mobile application for psychoemotional support, compared to those who received standard psychological support without digital tools ($p \leq 0.05$). Thematic analysis of user reports revealed positive changes in mood regulation, stress resilience, and perceived safety. Participants emphasized the personalized format of the content, the emotional tone of the voice recordings, and the daily structure of the mobile application for psychoemotional support as factors that enhanced their psychological stability.

Conclusions. The mobile application for psychoemotional support demonstrates strong potential as an intersessional support tool for the psychoemotional well-being of women of reproductive age. It may serve as an accessible supplement to traditional psychotherapy, especially in cross-cultural, remote, or crisis contexts. Future versions of the application could integrate biometric feedback and artificial intelligence driven personalization.

Keywords: mental health, mobile psychological support, intersessional care, psychoemotional well-being, emotional burnout, personalized digital care, GAD-7 scale, reproductive-age women.

Цифрова турбота та міжсесійна підтримка психоемоційного благополуччя:

кейс дослідження прототипу мобільного застосунку для жінок репродуктивного віку

О. А. Черепехіна, В. М. Мазін, А. В. Турубарова, В. А. Буланов, Я. В. Бобилева, А. О. Бессараб

Психоемоційне здоров'я жінок репродуктивного віку потребує особливої уваги в умовах хронічного стресу, соціально-го переміщення та обмеженого доступу до регулярної психотерапевтичної підтримки. Мобільні технології психічного здоров'я відкривають нові можливості для міжсесійного супроводу.

Мета дослідження: проаналізувати інноваційний міжнародний досвід використання мобільного застосунку для психоемоційної підтримки як інструменту міжсесійної психологічної підтримки психоемоційного стану жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 827 жінок віком від 22 до 45 років із 14 країн: Україна, Іспанія, Німеччина, Чорногорія, Угорщина, Польща, Нідерланди, Португалія, Ізраїль, Великобританія, Швейцарія, Хорватія, США, Канада. Більшість учасниць є українками за національністю (87%), тоді як 13% представляли інші національності. Серед загальної вибірки 46% були резидентами України, а 54% проживали за кордоном. Застосовували шкалу оцінювання генералізованої тривожності – GAD-7 (General Anxiety Disorder), а також якісний аналіз зворотного зв'язку щодо використання мобільного застосунку для психоемоційної підтримки. Кількісні дані обробляли за допомогою IBM SPSS Statistics (версія 27) та Microsoft Excel 2016; обчислювалися середні значення (M), стандартні відхилення (SD) та рівні значущості (p) з використанням t-критерію Стюдента. Також було проаналізовано якісні відповіді користувачок та напівструктуровані інтерв'ю.

Результати. Виявлено статистично достовірне зниження рівня тривожності (GAD-7) жінок, які використовували застосунок для психоемоційної підтримки, порівняно з тими, хто отримував лише традиційну підтримку ($p \leq 0,05$).

Тематичний аналіз користувацьких звітів засвідчив покращення у сфері саморегуляції, стресостійкості та суб'єктивного відчуття безпеки. Користувачки відзначали переваги персоналізованого контенту, емоційного забарвлення голосових повідомлень і щоденної структури програми.

Висновки. Мобільний застосунок для психоемоційної підтримки має значний потенціал як засіб міжсесійної психологічної підтримки психоемоційного благополуччя жінок репродуктивного віку. Його використання доцільне як доповнення до психотерапії, особливо в умовах кризи або віддаленого доступу. Подальший розвиток може включати функції біозворотного зв'язку та персоналізації на основі штучного інтелекту.

Ключові слова: психічне здоров'я, мобільна психологічна підтримка, міжсесійний супровід, психоемоційне благополуччя, емоційне вигорання, персоналізована цифрова турбота, шкала GAD-7, жінки репродуктивного віку.

The psychoemotional health of women of reproductive age is one of the key indicators of quality of life, fertility potential, and resilience to stress in the modern world [1, 2]. Over the past decade, scholars have reported increasing psychoemotional burdens among women, driven by the interplay of reproductive, social, informational, and professional challenges [3–5]. These burdens are frequently accompanied by sleep disturbances, anxiety, and emotional instability, which may adversely affect pregnancy outcomes, hormonal regulation, and overall reproductive functioning [6–8].

Recent studies point to the effectiveness of digital mental health interventions, particularly mobile applications, in providing accessible, ethical, and personalized support in the form of digital care [9–13]. Systematic reviews highlight that mobile psychotherapeutic apps enhance emotional awareness and self-regulation skills, while also reducing symptoms of anxiety and depression, particularly in women during vulnerable life phases [14–17]. Despite substantial progress in the field of e-mental health, limited research has explored how such mobile tools may be integrated into intersessional psychological support for women of reproductive age [18–22]. It is essential not only to assess the technical efficacy of mobile applications but also to investigate their interplay with the therapeutic process and their long-term transformative effects for specific user groups, including women.

Concurrently, the concept of “digital care”, which includes ethical, empathetic, and personalized support in digital environments, is gaining prominence in the context of psychological assistance during reproductive decision-making, hormonal transitions, and life adaptations [23].

An interdisciplinary convergence of psychology, reproductive medicine, digital pedagogy, and cognitive-behavioral therapy creates a foundation for innovative models of support-flexible, adaptive, and capable of integrating offline counseling with digital components.

The objective of this study is to analyze the innovative experience of using a mobile application as a tool for intersessional psychological support aimed at enhancing the psychoemotional well-being of women of reproductive age.

MATERIALS AND METHODS

This research follows a quasi-experimental comparative design with pre- and post-test measurement in two groups. It employs a mixed-methods approach and is grounded in a case-based analysis of a digital psychological intervention for women of reproductive age using the mobile application for psychoemotional support. For reasons of ethical integrity and to prevent perceived conflicts of interest, the commercial name of the mobile application has been omitted. The focus remains on the structure, content, and psychological outcomes of the intervention. Between December 2023 and

July 2025, a total of 827 women aged 22–45 voluntarily participated in the psychological experiment involving intersessional support delivered via the application. The mean age of participants was 31.2 ± 5.4 years. Countries of residence—permanent or temporary—included Ukraine, Spain, Germany, Montenegro, Hungary, Poland, the Netherlands, Portugal, Israel, the United Kingdom, Switzerland, Croatia, the USA, and Canada. The sample was balanced according to key sociodemographic parameters. All participants in the study had a direct connection with Ukraine. Among the total sample of 827 women, 87% were Ukrainian by nationality, while 13% held citizenship of other countries. At the time of data collection, 46% of respondents resided in Ukraine, whereas 54% were living abroad, primarily in Poland, Germany, Austria, and the Czech Republic. Accordingly, the study group represented both women remaining in conditions of war-related stress within Ukraine and those exposed to migration-related stress in host countries.

Although participants of the study were geographically dispersed across 14 countries due to migration or relocation, standardized psychoemotional support was provided exclusively online by a team of licensed Ukrainian psychologists. The core team included O. Cherepiekhina, V. Bulanov, A. Turubarova, and O. Puchyna—specialists with formal clinical and psychotherapeutic training. All interventions were conducted via video calls over a period exceeding two months, using Ukrainian and English as working languages, depending on the participant's preference.

This ensured cultural and linguistic alignment across the sample and allowed for the implementation of a unified protocol of psychoemotional support, regardless of participants' country of residence. The methodological principles guiding the support were rooted in evidence-based approaches adopted within Ukrainian psychological practice, with attention to ethical standards, emotional safety, and trauma-informed care.

Therefore, the term “standard psychoemotional support” in this context refers not to country-specific institutional norms, but to the structured model of care developed and implemented by the aforementioned professionals as part of their coordinated work within several partner institutions in Ukraine, including the Municipal Institution of Higher Education (MIHE) “Khortytsia National Educational and Rehabilitational Academy”, the Crisis Response Department of the Institute for the Development of Practical Psychology, the Centre for Psychological Rehabilitation of the Charitable Organisation “Charitable Foundation “Superhumans”, and the Municipal Non-Profit Enterprise (MNPE) “Primary Health Care Centre No. 9”.

Group 1 (intervention group – IG, $n = 414$) included women who used the mobile application for psychoemotional support for 16 weeks or more. Group 2 (control

group – CG, $n = 413$) received standard psychoemotional support (without using the mobile application for psychoemotional support) in the form of online video-based psychological consultations lasting for a period of at least 4 months. The support was provided by certified psychologists O. Cherepiekhina, V. Bulanov, A. Turubarova, and O. Puchyna within the framework of several institutional bases, including the Department of Crisis Psychological Support of the Institute for the Development of Practical Psychology, the MNPE “Primary Health Care Centre No. 9”, the Social and Psychological Service of the MIHE “Khortytsia National Educational and Rehabilitational Academy”, and the Centre for Psychological Rehabilitation of the Charitable Organisation “Charitable Foundation “Superhumans”. All participants provided informed consent. All women were in their active reproductive period and had experienced at least one reproductive event (pregnancy, childbirth, miscarriage, or pregnancy planning), in line with the inclusion criteria.

Psychoemotional condition was assessed using the validated GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder Scale) to measure pre- and post-intervention levels of anxiety [24]. In addition, automated self-reports within the mobile application for psychoemotional support (mood tags, well-being trackers) and optional short qualitative reflections on effects (optional short qualitative reflections on the perceived effects were submitted by 132 women, representing 32% of all participants) were analyzed. A particular focus was placed on the qualitative feedback from users. Thematic analysis was performed according to V. Braun & V. Clarke [25], with dual coding procedures used to verify core meanings. In addition to the GAD-7 questionnaire, open-ended qualitative self-reports (Qualitative Feedback Analysis) were collected from participants in the IG ($n = 414$). These reports included spontaneous reflections on emotional states such as anxiety, exhaustion, and well-being. However, no standardized scale was used to assess emotional exhaustion.

Procedure

Both groups underwent initial testing using the GAD-7 scale and an emotional exhaustion scale. IG engaged with the mobile application for psychoemotional support on a daily basis, completing one to two practices per day, either independently or as recommended by their psychologist. The app offered a variety of tools, including audio-guided exercises, affirmations, breathing techniques, brief mindfulness meditations, self-assessment tests, and personalized self-regulation recommendations. After 12 weeks-considered the minimal interval necessary to stabilize psychoemotional indicators according to A. Hanley et al. [26] – both groups underwent repeated testing. Quantitative outcomes were complemented by a qualitative analysis of user feedback.

All digital data (e.g., interaction duration, frequency of practice selection, content preferences) were automatically aggregated and synthesized via the application's visual analytics system. This enabled nuanced interpretation of user engagement patterns and contextualized outcome evaluation.

A mobile platform for psycho-emotional support was developed to facilitate the processing of emotionally charged experiences and to promote stabilization of users' psycho-

logical states. The conceptual framework is grounded in evidence-based therapeutic approaches and the principles of sensorimotor integration. Over time, its functionality was expanded to incorporate inter-session support tools designed to maintain therapeutic gains between face-to-face sessions with a professional.

Several modules of the platform are tailored to the specific psycho-emotional needs of women of reproductive age, including work with embodiment, enhancement of stress resilience, adaptation to hormonal fluctuations, recovery after loss, and prevention of emotional burnout. The platform architecture combines universal support components with adjustable sequences of messages that can be customized according to the user's individual needs, menstrual cycle phase, therapy focus, and current emotional state. In some cases, licensed psychologists prepared individualized micro-series of materials that emulate the depth of therapeutic interaction in a digital format.

The platform is available in three languages and can function either as an independent self-help tool or as a complement to ongoing psychotherapy. The recommended engagement period was 14–16 weeks, with a frequency of 4–5 sessions per week. The most sustained positive changes were observed when the tool was used under professional guidance, enabling the practitioner to monitor the user's emotional dynamics through reports and reflections.

The tool is not a substitute for comprehensive treatment in cases of severe mental disorders and is contraindicated in acute psychotic episodes, active suicidal ideation, or severe depressive episodes without clinical supervision.

Key integration scenarios in psychological support practice include:

- inter-session support to consolidate the outcomes of in-person therapy;
- use as a primary self-help resource when regular therapy is inaccessible;
- temporary substitution of psychological consultations during episodes of acute stress;
- mobile access for women in rural or hard-to-reach areas.

Qualitative analysis indicated reductions in anxiety, decreased emotional exhaustion, and the development of a structured sense of psychological safety among users. Incorporating the tool into the therapeutic process enhanced client autonomy, reduced practitioner workload, and ensured continuity of support.

Unlike many mainstream apps that rely solely on general relaxation techniques, the mobile application for psychoemotional support is distinguished by several unique features [27–29]:

1. Individualized content customization. As noted by C. Khor and P. Chandrashekar, most mental health apps employ standardized algorithms, whereas the mobile application for psychoemotional support delivers context-sensitive, personalized content based on the user's emotional state, lifestyle, and real-time psychological needs [11, 30]. Similarly, E. Zakhari-na, V. Mazin, and O. Shutko emphasize the efficacy of individualized digital support tools, highlighting their superior outcomes over one-size-fits-all interventions [31].

2. Multisensory therapeutic design. In contrast to traditional chatbot- or text-based apps [32], the mobile application for psychoemotional support incorporates therapeutic voice guidance, ambient soundscapes, affirmations, and body-based regulation practices. This aligns with findings by J. Lee and R. Trudel on the emotional engagement benefits of multisensory interventions [33].
3. Linguistic and cultural adaptation. Whereas most global apps are available exclusively in English, the mobile application for psychoemotional support was specifically designed for Ukrainian-speaking users, with attention to the unique psychosocial context of war, displacement, and cultural trauma. This corresponds to the “digital care culture” approach described by O. Cherepiekhina [23].
4. Authentic therapist voices. User feedback consistently highlights the therapeutic value of listening to real psychologists’ voices with natural breathing and intonation. This rarely addressed feature is supported by Alemany-Martínez [18], who introduced the concept of “psychoacoustic presence” in emotional support tools.

Advantages of this design include:

- Empirical verification of intervention effectiveness;
- Ethical safety through non-interference with participants’ primary therapy;
- Use of an existing active user base within the mobile application for psychoemotional support ecosystem.

Informed consent was obtained from all participants, and the study was approved by the Ethics Committee of the Institute for the Development of Practical Psychology (Zaporizhzhia), Protocol No. 3, 30.03.2024. Ethical principles of anonymity, voluntariness, and confidentiality were strictly followed in accordance with the Declaration of Helsinki.

Descriptive statistics were expressed as means (M) and standard deviations (SD). Statistical analysis was conducted using IBM SPSS Statistics v.27 and Microsoft Excel 2016. The Student’s t-test for independent samples and the Mann–Whitney U test were employed to assess intergroup differences, with the threshold for statistical significance set at $p \leq 0.05$. For qualitative

analysis, inter-rater reliability was assessed using Cohen’s Kappa coefficient.

Practical Recommendations for the Mobile Application for Psychoemotional Support Use

To ensure optimal benefits, users are encouraged to follow structured scenarios and best practices. Table 1 presents the recommended approaches based on user feedback and the clinical experience of the authors.

General Recommendations for Users:

- Do not use the app while driving or operating machinery.
- Allocate 5–10 minutes daily for practice in a distraction-free environment.
- Select 1–2 preferred voices and tracks for consistent stabilization.
- Keep a self-observation journal (in-app notes or on paper) to track emotions and bodily responses.
- Use the mobile application for psychoemotional support as a supplement to psychotherapy, particularly in the intersessional period.

RESULTS AND DISCUSSION

Positive dynamics were observed in indicators of emotional self-regulation, reduced anxiety, improved sleep, and the formation of a sense of psychological support and internal stability. Data collection included user diaries, results from psychological questionnaires, and in-app behavioral analytics.

Following the 16-week intervention phase, a statistically significant reduction in anxiety levels was recorded in the IG according to the GAD-7 scale ($p < 0.01$), whereas the CG did not demonstrate statistically significant changes ($p > 0.05$). Within-group comparison confirmed that reductions in anxiety in the IG from baseline to post-intervention were statistically significant ($p < 0.01$). Between-group comparisons after the intervention further indicated significant differences between IG and CG ($p < 0.05$). The dynamics of these changes are presented in Table 2.

A detailed comparison of anxiety levels before and after the intervention, as measured by the GAD-7 scale, revealed significant positive dynamics within the IG. The

Table 1

Practical scenarios and recommended tracks

Situation	Recommended tracks / Voices
Morning mood setting	“I Wake Up in Resource”, “A New Day – A New Me” (dynamic female voice)
Panic attack or anxiety	“Calm Point”, “I Breathe” (whisper, slow tempo)
Fatigue or exhaustion	“Let the Day Go”, “Gratitude to the Body” (meditative pace, soft female voice)
Physical tension or insomnia	“Fall Asleep with Love”, “Hugs to the Body” (melodic timbre, nature sounds)
Pre-event focus	“I Am Centered”, “I Can” (steady rhythm, male or neutral voice)

Table 2

Dynamics of anxiety levels (GAD-7, points) in IG and CG before and after support

Indicator	IG (n = 414)		CG (n = 413)	
	Before support	After support	Before support	After support
Anxiety score	10.3 ± 2.1	6.8 ± 2.4*, **	10.1 ± 1.9	9.6 ± 2.2

Notes: * – statistically significant difference within IG before vs after support ($p < 0.01$); ** – statistically significant difference between IG and CG after support ($p < 0.05$).

Table 3

Distribution of participants by GAD-7 anxiety severity levels (n, %)

Anxiety level, points	IG (n = 414)		CG (n = 413)	
	Before support	After support	Before support	After support
Minimal (0–4)	36 (8.7)	146 (35.3)**	33 (8.0)	45 (10.9)
Mild (5–9)	106 (25.6)	127 (30.7)*	103 (24.9)	105 (25.4)
Moderate (10–14)	193 (46.6)	104 (25.1)**	191 (46.2)	187 (45.3)
Severe (15–21)	79 (19.1)	37 (8.9)**	86 (20.8)	76 (18.4)

Notes: * – statistically significant difference within the group (before vs after support), $p < 0.05$;

° – statistically significant difference between groups after support, $p < 0.05$.

proportion of participants with minimal anxiety (GAD-7 score 0–4) increased markedly from 8.7% ($n = 36$) at baseline to 35.3% ($n = 146$) post-intervention. Conversely, the number of women in the IG with severe anxiety (GAD-7 score 15–21) decreased substantially from 19.1% ($n = 79$) to 8.9% ($n = 37$). Participants with moderate anxiety (GAD-7 score 10–14) also decreased in the IG, from 46.6% to 25.1%, indicating a meaningful shift toward lower anxiety severity levels. Meanwhile, the share of women with mild anxiety (5–9 points) remained relatively stable (25.6% to 30.7%), suggesting that some participants transitioned from higher to milder states of anxiety rather than full remission.

In contrast, the CG, which received standard psychological support without the mobile application for psychoemotional support, showed only minor changes. The proportion of participants with minimal anxiety increased slightly from 8.0% ($n = 33$) to 10.9% ($n = 45$), while the rate of severe anxiety remained high (20.8% to 18.4%). The number of women with moderate anxiety in the CG decreased only marginally (46.2% to 45.3%). These findings support the hypothesis that the integration of the mobile application for psychoemotional support digital tool as an adjunct to standard care contributed to the statistically significant reduction in anxiety levels among women of reproductive age ($p < 0.01$). The distributional shift toward minimal and mild anxiety levels further indicates the clinical relevance of this improvement. Detailed values are presented in Table 3.

Qualitative Feedback Analysis. All participants in the IG ($n = 414$; 100%) provided qualitative feedback during or after the 16-week period of using the mobile application for psychoemotional support. Reflections were submitted via optional in-app prompts, structured feedback forms, or post-session surveys. A thematic analysis of the responses revealed several recurring categories that characterized users' subjective experience with the digital support tool.

Sense of presence and emotional support: 241 women (57.8%) described the app as a "safe space", a "gentle companion", or "something that holds you when no one else is around". The emotionally attuned tone and daily rhythm of the messages were perceived as fostering a feeling of psychological presence and containment.

Emotional stabilization: 219 participants (52.5%) reported decreased emotional reactivity and increased inner calm. Most attributed this to the audio practices, affirmations, and predictability of daily support.

Enhanced self-reflection and internal clarity: 204 women (48.9%) noted that the microtexts encouraged deeper emotional awareness, pattern recognition, and a sense of "seeing oneself from the outside".

Somatic awareness and bodily reconnection: 177 participants (42.4%) shared that the body-oriented practices helped reduce physical tension, improve sleep, and regulate their nervous system.

Therapeutic presence and personalization: 163 women (39.1%) emphasized the powerful effect of listening to a human therapist's voice, describing it as "warm", "alive", and "as if it were speaking directly to me".

Linguistic and cultural resonance: 145 users (34.8%) highlighted the emotional richness, poetic style, and culturally sensitive language of the app's content, especially in contrast to overly technical or English-only digital tools.

Increased autonomy and resourcefulness: 127 women (30.5%) described feeling more responsible for their emotional state and more empowered to manage it independently between sessions.

Critical remarks and reported limitations. Despite predominantly positive feedback, 43 participants (10.3%) expressed critical or mixed opinions. These included:

- 19 women (4.6%) struggled to use the app regularly due to daily overload, digital fatigue, or difficulty establishing a consistent practice routine.
- 11 participants (2.6%) found some content emotionally distant or insufficiently personalized, stating that certain messages felt too abstract or generic.
- 9 respondents (2.2%) requested more interactivity – such as feedback loops, greater customization options, or integrated communication with a professional.
- 4 women (1.0%) reported emotional saturation or fatigue, expressing a desire for lighter, more humorous content at times, rather than constant introspection.

These qualitative findings reinforce the quantitative results and confirm the potential of the mobile application for psychoemotional support as an effective digital tool for intersessional psychological support, particularly for women experiencing high emotional load, isolation, or limited access to in-person therapy. At the same time, critical comments underscore the need for flexible pacing, deeper personalization, and hybrid interaction formats. Acknowledging both strengths and limitations supports a more nuanced understanding of how digital emotional care can be ethically and effectively integrated into broader therapeutic ecosystems.

The results confirm the effectiveness of the mobile application for psychoemotional support as an innovative tool for intersessional psychological support among women experiencing emotional exhaustion, anxiety, or hormonal imbalance. In line with existing systematic reviews and

meta-analyses, the findings support the positive impact of e-mental health interventions on users' psychoemotional well-being [1, 4, 9–11]. Notably, J. Linardon et al. [13] emphasize that apps tailored to individual emotional response patterns show greater efficacy compared to standardized Cognitive Behavioral Therapy platforms. Similarly, E. Ford et al., L. Zettergren [19, 21, 22] highlight the correlation between high-quality digital content and improved reproductive health awareness and self-regulation in women [16].

Our empirical results also align with the findings of V. Mazin, Y. Kovalov, and V. Bytsiuk [2], who reported significant improvements in both physical and psychoemotional health among women aged 35–55 across three countries following participation in an adapted fitness program that included mental health support components. As with the mobile application for psychoemotional support, the key factor in effectiveness was the combined influence of physical and emotional regulation strategies tailored to cross-cultural contexts. This underscores the importance of developing culturally relevant digital tools that address both language and psychosocial needs.

Thus, the obtained results not only confirm the positive impact of the mobile application for psychoemotional support on women's psychoemotional states but also demonstrate its potential integration into hybrid models of psychological care. When combined with previous evidence on digital wellness solutions (A. Sadigursky; E. Ford et al.; M. Duggirala et al.) [16, 19, 21, 32] and individualized mobile platforms in related domains (E. Zakharina et al.) [31], the mobile application for psychoemotional support can be considered a next-generation high-efficiency application with strong scalability potential in multicultural and psychosocial support settings.

CONCLUSIONS

This study systematically investigated the effectiveness of the mobile application for psychoemotional support as an intercessional psychoemotional support tool for women of reproductive age. Based on a mixed-methods design involving 827 participants (414 in the IG and 413 in the CG), the findings provide statistically validated evidence of the app's positive impact.

Quantitative analysis using the GAD-7 scale revealed a statistically significant reduction in anxiety levels in the IG after 16+ weeks of app use (from $M = 10.3$, $SD = 2.1$ to $M = 6.8$, $SD = 2.4$; $p < 0.01$), whereas the CG showed no significant changes ($p > 0.05$). Specifically, in the IG, the proportion of women with minimal anxiety (GAD-7 score 0–4) increased from 8.7% ($n = 36$) to 35.3% ($n = 146$), and those with severe anxiety (GAD-7 score 15–21) decreased from 19.1% ($n = 79$) to 8.9% ($n = 37$). In comparison, the CG showed only slight changes: minimal anxiety increased from 8.0% ($n = 33$) to 10.9% ($n = 45$), while severe anxiety slightly decreased from 20.8% ($n = 86$) to 18.4% ($n = 76$).

In addition to quantitative improvements, qualitative feedback from 414 users demonstrated enhanced emotional self-regulation, reduced anticipatory anxiety between sessions, and the formation of new daily emotional care routines. Self-reports documented perceived improvements in well-being in contexts of migration-related stress, postpartum exhaustion, professional burnout, and hormonal transition.

The app was particularly effective during the intercessional period, functioning as a relapse-preventive, emotionally stabilizing resource that preserved a sense of therapeutic presence. Its effectiveness can be attributed to several features:

- personalized voice-guided sessions by licensed psychologists;
- multisensory and culturally adapted content;
- multilingual interface (in particular, Ukrainian, and English);
- and ease of integration into hybrid psychological care models (online/offline).

Given the urgency of safe, accessible tools for mental health in conditions of forced migration, motherhood, and psychoendocrine instability, the mobile application for psychoemotional support shows promise not only for individual self-care but also for implementation in clinical, educational, and humanitarian systems.

The results highlight the need for further rigorous, large-scale studies on the use of mobile technologies in women's mental health care, with attention to the principles of personalization, ethical responsibility, cultural sensitivity, and confidentiality. The mobile application for psychoemotional support experience contributes to the global discourse on digital mental health as a holistic, sustainable model of support at the intersection of technology, psychology, and human connection.

The findings underscore the importance of further research and refinement of digital solutions in the domain of women's mental health, with attention to the principles of personalization, ethical responsibility, confidentiality, and multicultural sensitivity. The mobile application for psychoemotional support implementation experience opens new avenues for the development of digital care as a holistic culture of support for women-at the intersection of psychology, technology, and human connection.

Limitations and future directions. This study has several limitations that should be acknowledged when interpreting the findings. Firstly, participation in the study was entirely voluntary, which may have introduced a self-selection bias, as more motivated or psychologically aware users may have been more likely to provide feedback. Secondly, although the total user base was international and relatively large, the proportion of in-depth qualitative interviews remained limited, thus restricting the depth of interpretive insights into the lived experiences of individual users. Thirdly, the current dataset includes no systematically recorded observations of male users, which narrows the gender scope of applicability and generalization.

Looking ahead, the future development of the mobile application for psychoemotional support may involve the integration of biofeedback functionality and algorithm-driven personalization of content delivery. These advancements are expected to improve user engagement and therapeutic effectiveness by enabling adaptive, physiology-informed practice pathways tailored to each user's psychophysiological profile.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Information about the authors

Cherepiekhina Olha A. – PHEI “Dnipro Technological University «STEP»”; tel.: (097) 421-28-47. *E-mail:* olga.cherry.2013@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6970-1217

Mazin Vasyl M. – National University Zaporizhzhia Polytechnic; tel.: (066) 108-72-65. *E-mail:* vmazin@zp.edu.ua

ORCID: 0000-0001-5247-1507

Turubarova Anastasiia V. – Municipal Institution of Higher Education “Khortytsia National Educational and Rehabilitational Academy” of Zaporizhzhia Regional Council, Zaporizhzhia; tel.: (099) 054-72-89. *E-mail:* turubarovaan@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4806-4519

Bulanov Valerii A. – National University Zaporizhzhia Polytechnic; tel.: (066) 299-65-63. *E-mail:* bulanovvalerij67@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2575-1367

Bobyleva Yana V. – Municipal Institution of Higher Education “Khortytsia National Educational and Rehabilitational Academy” of Zaporizhzhia Regional Council, Zaporizhzhia; tel.: (050) 912-01-95. *E-mail:* yvbobyleva@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1039-2963

Bessarab Anastasiia O. – Municipal Institution of Higher Education “Khortytsia National Educational and Rehabilitational Academy” of Zaporizhzhia Regional Council, Zaporizhzhia; tel.: (067) 260-68-09. *E-mail:* bessarab@khmnra.edu.ua

ORCID: 0000-0003-3155-5474

Відомості про авторів

Черепехіна Ольга Анатоліївна – ПЗВО «Дніпровський технологічний університет «ПАГ»»; тел.: (097) 421-28-47. *E-mail:* olga.cherry.2013@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6970-1217

Мазін Василь Миколайович – Національний університет «Запорізька політехніка»; тел.: (066) 108-72-65. *E-mail:* vmazin@zp.edu.ua

ORCID: 0000-0001-5247-1507

Турубарова Анастасія Володимирівна – Комунальний заклад вищої освіти «Хортицька національна навчально-реабілітаційна академія» Запорізької обласної ради, м. Запоріжжя; тел.: (099) 054-72-89. *E-mail:* turubarovaan@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4806-4519

Буланов Валерій Анатолійович – Національний університет «Запорізька політехніка»; тел.: (066) 299-65-63. *E-mail:* bulanovvalerij67@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2575-1367

Бобилева Яна В'ячеславівна – Комунальний заклад вищої освіти «Хортицька національна навчально-реабілітаційна академія» Запорізької обласної ради, м. Запоріжжя; тел.: (050) 912-01-95. *E-mail:* yvbobyleva@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1039-2963

Бессараб Анастасія Олександрівна – Комунальний заклад вищої освіти «Хортицька національна навчально-реабілітаційна академія» Запорізької обласної ради, м. Запоріжжя; тел.: (067) 260-68-09. *E-mail:* bessarab@khmnra.edu.ua

ORCID: 0000-0003-3155-5474

REFERENCES

- Vajeeha BS. Women and mental health: Use of technology. *Int J Multidiscip Educ Res.* 2021;10(6):9.
- Mazin V, Kovalov Y, Bytsiuk V. Effect of fitness classes on the physical and mental health of 35-55-year-old women living in Australia, Ukraine, and the UAE. *J Phys Educ Sport.* 2021;21(3):1406-12. doi: 10.7752/jpes.2021.03179.
- Kimport K. More than a physical burden: women's mental and emotional work in preventing pregnancy. *J Sex Res.* 2018;55(9):1096-105. doi: 10.1080/00224499.2017.1311834.
- Jamil A. Beyond the physical: understanding the emotional, psychological, and social factors affecting women's health today. *Cureus.* 2025;17(4):e81874. doi: 10.7759/cureus.81874.
- Saridi M, Toska A, Latsou D, Chondropoulou MA, Matsioulas A, Sarafis P. Assessment of quality of life and psycho-emotional burden in pregnant women in Greece. *Eur J Midwifery.* 2022;6(1):13. doi: 10.18332/ejm/145963.
- Beroukhim G, Esencan E, Seifer DB. Impact of sleep patterns upon female neuroendocrinology and reproductive outcomes: a comprehensive review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022;20(1):16. doi: 10.1186/s12958-022-00889-3.
- Othman A. The effects of pregnancy and childbirth on women's health-related quality of life: A scoping review. *Evid Based Nurs Res.* 2024;6(1):39-52.
- Li J, Huang Y, Xu S, Wang Y. Sleep disturbances and female infertility: a systematic review. *BMC Womens Health.* 2024;24(1):643. doi: 10.1186/s12905-024-03508-y.
- Armontrout JA, Torous J, Cohen M, McNiel DE, Binder R. Current regulation of mobile mental health applications. *J Am Acad Psychiatry Law.* 2018;46(2):204-11. doi: 10.29158/JAAPL.003748-18.
- Lui JHL, Marcus DK, Barry CT. Evidence-based apps? A review of mental health mobile applications in a psychotherapy context. *Prof Psychol Res Pract.* 2017;48(3):199-210.
- Khor CY. Development of an application to improve mental health (A) [Internet]. Singapore: Nanyang Technological University; 2023. Available from: <https://dr.ntu.edu.sg/entities/publication/ffd09a59-f927-48b6-b149-5cf7d73cae34>.
- Agarwal S, Jalan M, Wilcox HC, Sharma R, Hill R, Pantalone E, et al. Evaluation of Mental Health Mobile Applications [Internet]. (Technical Brief, No. 41.). Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580948/>.
- Linardon J, Shatte A, Messer M, Firth J, Fuller-Tyszkiewicz M. E-mental health interventions for the treatment and prevention of eating disorders: An updated systematic review and meta-analysis. *J Consult Clin Psychol.* 2020;88(11):994-1007. doi: 10.1037/ccp0000575.
- Sooradas S, Vatsa A, Negi A, Singh H, Mantri A, Khedkar S, et al. Mental health and well-being products/apps and their challenges. In: *Book: Community Mental Health and Well-Being in the New Normal.* Hershey (PA): IGI Global; 2023. p. 141-67. doi: 10.4018/978-1-6684-7221-7.ch009.
- Miller J. Shift your mind: A mental health app [thesis]. Brockport (NY): State University of New York; 2022. 28 p. Available from: <https://soar.suny.edu/handle/20.500.12648/8010>.
- Sadigursky A. Move my mood: Development and evaluation of a mobile mental health self-help app using behavioral activation for women with postpartum depression [dissertation]. San Francisco (CA): Alliant International University; 2018. 127 p.
- Coelho CC, Toba PR, Lacerda SS, Lima AH, Barrichello CRC, Amaro E Jr, et al. A new mental health mobile app for well-being and stress reduction in working women: randomized controlled trial. *J Med Internet Res.* 2019;21(11):e14269. doi: 10.2196/14269.
- Aleman-Martínez D. Strategies to improve women's wellbeing: An exploratory study of supportive mental health Apps. In: *2nd Global Conference on Women's Studies*; 2021 Jun 10-12; Berlin. Berlin: Alicant: EOI Alicante; 2021, p. 85-96.
- Ford EA, Roman SD, McLaughlin EA, Beckett EL, Sutherland JM. The association between reproductive health smartphone applications and fertility knowledge of Australian women. *BMC Womens Health.* 2020;20(1):45. doi: 10.1186/s12905-020-00912-y.
- Moglia ML, Castano PM. A review of

- smartphone applications designed for tracking women's reproductive health. *Obstet Gynecol.* 2015;125(1):41-2. doi: 10.1097/01.AOG.0000463053.22473.af.
21. Ford EA, Peters AE, Roman SD, McLaughlin EA, Beckett EL, Sutherland JM. A scoping review of the information provided by fertility smartphone applications. *Hum Fertil (Camb).* 2022;25(4):625-39. doi: 10.1080/14647273.2021.1871784.
22. Zettergren L, Larsson EC, Hellsten L, Kosidou K, Nielsen AM. Implementing digital sexual and reproductive health care services in youth clinics: A qualitative study on perceived barriers and facilitators among midwives in Stockholm, Sweden. *BMC Health Serv Res.* 2024;24(1):411. doi: 10.1186/s12913-024-10932-1.
23. Cherepiekhina OA. Digital care culture as a tool for psycho-educational support in times of crisis: challenges and opportunities for educational institutions. Education and science through the challenges of today. In: *Proceedings of the III International Scientific and Practical Conference "Education and Science Through the Challenges of Today"*. 2025 May 14-16; Zaporizhia. ZOIPPO. 2025;2(60):4.
24. Williams N. The GAD-7 questionnaire. *Occup Med (Lond).* 2014;64(3):224. doi: 10.1093/occmed/kqt161.
25. Braun V, Clarke V, Hayfield N. 'A starting point for your journey, not a map': Nikki Hayfield in conversation with Virginia Braun and Victoria Clarke about thematic analysis. *Qual Res Psychol.* 2022;19(2):424-45. doi: 10.1080/14780887.2019.1670765.
26. Hanley AW, Bernstein A, Nakamura Y, Hadaash Y, Rojas J, Tennant KE, et al. The metacognitive processes of decentering scale: development and initial validation of trait and state versions. *Psychol Assess.* 2020;32(10):956-71. doi: 10.1037/pas0000931.
27. Jain T, Mudliar P. Platforming PCOS treatment online: FemTech logics of care. In: *Proceedings of the 2024 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems.* 2024 May 11-16; Honolulu. New York: ACM; 2024, p. 1-18. doi: 10.1145/3613904.3642882.
28. Radovic A, Vona PL, Santostefano AM, Ciaravino S, Miller E, Stein BD. Smartphone applications for mental health. *Cyberpsychol Behav Soc Netw.* 2016;19(7):465-70.
29. Becker D. Acceptance of mobile mental health treatment applications. *Procedia Comput Sci.* 2016;98:220-27. doi: 10.1016/j.procs.2016.09.036.
30. Chandrashekar P. Do mental health mobile apps work: evidence and recommendations for designing high-efficacy mental health mobile apps. *Mhealth.* 2018;(4):6. doi: 10.21037/mhealth.2018.03.02.
31. Zakharina I, Mazin V, Shutko A. Using a cross-platform application for optimizing nutrition in the training process of powerlifters. *Sci J Dragomanov Ukr State Uni.* 2024;175(3):98-103. doi: 10.31392/UDU-nc.series15.2024.3(175).17.
32. Duggirala M, Varnika N, Mohan A, Patel S, Athavale S. Development of a digital companion for employee well-being: A mixed methods approach. In: Biswas UN, Biswas SN, editors. *Building a Resilient and Responsible World.* Singapore: Springer; 2025, p. 247-75. doi: 10.1007/978-981-96-0108-0_12.
33. Lee J, Trudel R. Man up! The mental health-feminine stereotype and its effect on the adoption of mental health apps. *J Consum Psychol.* 2025;35(1):121-28. doi: 10.1002/jcpsy.1405.

Стаття надійшла до редакції 22.07.2025. – Дата першого рішення 25.07.2025. – Стаття подана до друку 03.09.2025

Сучасні стратегії профілактики та лікування вірусу папіломи людини

Д. Г. Коньков¹, О. В. Тихолаз², Д. С. Ледін¹

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

²Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Вірус папіломи людини (ВПЛ) є одним із найпоширеніших збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом, із доведеною роллю високоонкогенних типів у розвитку раку шийки матки, аногенітальних та орофарингеальних новоутворень. Попри наявність ефективних профілактичних вакцин, висока поширеність ВПЛ-інфекцій, обмежена доступність імунопрофілактики в окремих регіонах і відсутність специфічної противірусної терапії зумовлюють необхідність удосконалення стратегій профілактики та лікування.

Проведено аналіз сучасних підходів до профілактики та лікування ВПЛ-інфекції з акцентом на ефективність вакцинації, можливості терапевтичних втручань, а також роль інтерферонотерапії, зокрема інтерферону (ІФН)- α -2b, як перспективного імуномодулювального засобу.

У роботі здійснено аналітичний огляд актуальних публікацій, клінічних настанов, рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (World Health Organization – WHO), Центрів із контролю та профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC), Європейського центру профілактики та контролю захворювань (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC), а також результатів рандомізованих клінічних досліджень, присвячених профілактиці й лікуванню ВПЛ-інфекції. Розглянуто доказову базу ефективності вакцинації, методів локальної деструкції, імуностимулювальної терапії та застосування ІФН.

Профілактична вакцинація залишається найефективнішим інструментом запобігання інфекції, зумовленій високо-небезпечними типами ВПЛ, а також асоційованим неопластичним ураженням. У лікуванні ВПЛ-індукованих змін використовують хірургічні та деструктивні методи, імуномодулювальні засоби, а також експериментальні терапевтичні вакцини, які перебувають на завершальних стадіях клінічних випробувань. ІФН- α -2b як імуномодулятор продемонстрував здатність сприяти регресії цервікальної інтраепітеліальної неоплазії та зниженню частоти рецидивів у пацієнток із персистувальною ВПЛ-інфекцією.

Сучасні стратегії профілактики та лікування ВПЛ мають бути комплексними, охоплюючи вакцинацію, скринінг, своєчасне виявлення уражень і персоналізовану терапію, зокрема із залученням імуностимулювальних засобів. Подальші дослідження ефективності інтерферонотерапії, зокрема ІФН- α -2b, є актуальними для розширення терапевтичного арсеналу у веденні пацієнтів із ВПЛ-інфекцією.

Ключові слова: вірус папіломи людини, вакцинація, профілактика, терапія, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, інтерферон- α -2b, репродуктивне здоров'я.

Modern strategies for the prevention and treatment of human papillomavirus

D. G. Konkov, O. V. Tykholaz, D. S. Ledin

Human papillomavirus (HPV) remains one of the most prevalent sexually transmitted infections worldwide, with high-risk oncogenic types being closely associated with the development of cervical, anogenital, and oropharyngeal cancers. Despite the availability of effective prophylactic vaccines, the widespread persistence of HPV infection, insufficient immunization coverage in certain regions, and the lack of specific antiviral therapy underscore the need to improve strategies for prevention and treatment.

To analyze current approaches to the prevention and treatment of HPV infection with an emphasis on the effectiveness of vaccination, therapeutic interventions, and the potential role of interferon therapy – particularly interferon- α -2b – as a promising immunomodulatory agent.

This article presents an analytical review of up-to-date publications, clinical guidelines, and recommendations from World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention, and European Centre for Disease Prevention and Control, along with results from randomized clinical trials regarding HPV prevention and treatment. The evidence base for vaccination, local destructive methods, immunostimulatory therapy, and interferon use is summarized and critically evaluated.

Prophylactic vaccination remains the most effective tool in preventing infections caused by high-risk HPV types and the associated precancerous lesions. In the treatment of HPV-induced changes, surgical and destructive methods, immunomodulatory agents, as well as experimental therapeutic vaccines that are in the final stages of clinical trials are used. Interferon- α -2b as an immunomodulator has demonstrated the ability to stimulate antiviral immune responses, promote the regression of cervical intraepithelial neoplasia, and reduce recurrence rates in patients with persistent HPV infection.

Modern strategies for HPV management should be comprehensive, combining vaccination, regular screening, timely lesion detection, and personalized treatment approaches, including immunomodulatory therapies. Further clinical studies on the use of interferon- α -2b are warranted to expand therapeutic options for patients with persistent HPV-related disease.

Keywords: human papillomavirus, vaccination, prevention, therapy, cervical intraepithelial neoplasia, interferon- α -2b, reproductive health.

Віруси папіломи людини (ВПЛ) належать до родини *Papillomaviridae* і характеризуються як малі, безоболонкові, дволанцюгові кільцеві віруси дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) [23]. Станом на сьогодні науковцями ідентифіковано понад 400 типів ВПЛ, з яких від 180 до 220 повністю класифіковані відповідно до міжнародних баз даних [11]. ВПЛ – одні з найпоширеніших патогенів людини, що передаються переважно статевим шляхом. Генітальна ВПЛ-інфекція є найпоширенішим у світі захворюванням, що передається статевим шляхом [9].

Згідно з оцінками Центрів із контролю та профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC), близько 80% сексуально активних людей інфікуються ВПЛ протягом життя [14]. У Великій Британії Національна служба охорони здоров'я (National Health Service – NHS) зазначає, що приблизно кожна десята жінка з нормальною цитологією може мати активну ВПЛ-інфекцію в будь-який момент часу [92]. Дані з Франції та Німеччини підтверджують високу поширеність вірусу серед молодих жінок віком до 25 років, що пов'язано з початком сексуальної активності. Китайські епідеміологічні дослідження вказують на значні регіональні варіації, однак поширеність ВПЛ серед жінок репродуктивного віку в деяких регіонах сягає 20–25% [50].

Хоча більшість інфекцій є безсимптомними та самоліквідуються протягом 6–24 місяців, у частини інфікованих осіб можуть виникати персистувальні або рецидивуючі доброякісні ураження, зокрема гострокінцеві кондиломи [4, 62]. У гіршому випадку може розвинути неоплазія шийки матки або інші види онкопатології [55, 62].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ВПЛ-інфекції спричиняють близько 5% усіх злоякісних новоутворень у світі. Щороку близько 625 600 жінок та 69 400 чоловіків хворіють на рак, пов'язаний із ВПЛ [97]. Майже всі випадки раку шийки матки (РШМ) (99,7%) асоційовані з ВПЛ, і на цю локалізацію припадає 80% усіх ВПЛ-асоційованих онкопатологій [19, 97]. ВПЛ також є причиною 71–90% випадків анального раку, 65–74% – вагінального, 43–74% – вульви, 43–63% – пеніса та до 70% – раку ротоглотки [22, 99].

У зв'язку з глобальним зростанням рівня ВПЛ-асоційованих захворювань, розробка та впровадження ефективних стратегій профілактики й лікування є надзвичайно актуальними. У провідних країнах світу вакцинація проти ВПЛ є основним інструментом первинної профілактики. У США вакцинація рекомендована CDC як для дівчат, так і для хлопців, починаючи з віку 11–12 років (із можливістю початку з 9 років) із подальшою вакцинацією до 26 років [15]. У Великій Британії програма імунізації проти ВПЛ охоплює школярів обох статей віком 12–13 років, що вже сприяло до понад 85% зниженню частоти високоризикових типів ВПЛ через 10 років після її впровадження [66].

Франція, Німеччина, Австралія та Китай також мають національні програми вакцинації, які відрізняються за типами вакцин (бівалентна, квадριвалентна або дев'ятивалентна) та віковими групами. В Ав-

стралії, що стала світовим лідером у боротьбі з ВПЛ, уже спостерігається зменшення частоти цервікальної інтраепітеліальної неоплазії II–III ступеня на понад 50% серед молодих жінок. ВООЗ у межах глобальної стратегії запобігання РШМ закликає до досягнення охоплення вакцинацією щонайменше 90% дівчат до 15 років до 2030 р. [91].

Вторинна профілактика, зокрема цервікальний скринінг, залишається критично важливою навіть у країнах із високим рівнем вакцинації. У США рекомендовано тестування на ВПЛ кожні 5 років для жінок віком 30–65 років або комбінацію цитології з ВПЛ-тестуванням (спільне тестування). У Великій Британії програма скринінгу охоплює жінок віком 25–64 років із використанням первинного ВПЛ-тесту [81]. Аналогічні програми реалізуються у Франції, Німеччині, Австралії та Китаї, з урахуванням національних особливостей систем охорони здоров'я [57].

Хоча специфічного етіотропного лікування ВПЛ не існує, для усунення клінічних проявів (наприклад, аногенітальних бородавок) використовують різні методи терапії: криодеструкція, лазерна абляція, електрохірургія, місцеві цитотоксичні препарати (подофілотоксин, імквімод), інтерферонотерапія [20, 45, 104]. Міжнародні клінічні настанови (Американське товариство кольпоскопії та патології шийки матки – American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP), США; Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги – National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Велика Британія; Європейське товариство з онкогінекології – European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), країни Європи) регулярно оновлюються й наголошують на необхідності персоніфікованого підходу до ведення пацієнтів з урахуванням віку, типу ВПЛ, результатів цитології/біопсії та репродуктивних планів [62].

Отже, міжнародний досвід переконливо свідчить: найбільш ефективна стратегія боротьби з ВПЛ включає поєднання вакцинації, організованого скринінгу, сучасних методів діагностики й доказових підходів до лікування. Успішна реалізація таких програм дозволяє суттєво зменшити частоту виникнення РШМ та інших ВПЛ-асоційованих злоякісних новоутворень, що є критично важливим як для окремих пацієнтів, так і для громадського здоров'я загалом [14, 96, 98].

Метою цієї публікації є аналіз сучасних підходів до профілактики та лікування ВПЛ-інфекції з акцентом на ефективність вакцинації, можливості терапевтичних втручань і роль інтерферонотерапії як перспективного імунomodulatory засобу. Аналіз спрямований на:

- оцінку ефективності вакцинальних програм та скринінгових стратегій у зниженні частоти ВПЛ-асоційованих захворювань;
- порівняння сучасних клінічних настанов щодо ведення пацієнтів із ВПЛ-інфекцією;
- виявлення спільних тенденцій і відмінностей між системами охорони здоров'я різних країн;
- формування рекомендацій щодо адаптації успішних міжнародних практик у національному контексті.

Для підготовки огляду проведено систематичний пошук літературних джерел у базах даних MEDLINE/PubMed,

Web of Science, Scopus, Google Scholar та ProQuest за період 2015–2025 рр. У межах огляду проаналізовано результати доклінічних і клінічних досліджень, присвячених оптимальній профілактиці та терапії ВПЛ-асоційованої патології відповідно до принципів доказової медицини. Використані такі пошукові терміни: «вірус папіломи людини» або «ВПЛ», «цервіко-епітеліальна неоплазія» або «CIN», а також «профілактика», «лікування» або «терапія». Отримані результати перевірялися на предмет включення відомого набору очікуваних цитат. Надалі було переглянуто результати та з'ясовано подальшу стратегію для аналізу отриманих даних. Загалом за період 1995–2025 рр. опубліковано 112 досліджень за тематикою огляду. Пік наукової активності припав на 2010–2025 рр. (71 публікація). З огляду на кількість статей та наміри забезпечити одночасне оновлення, цей систематичний пошук зосереджено на дослідженнях, опублікованих із 2015 р. Відібрано 45 статей, опублікованих у період із 2015 до 2025 р. Їх було перевірено, переглянуто назву та анотацію. Відповідні статті детально проаналізовані та обговорені в цьому огляді. Додатково здійснювався пошук у відповідних реєстрах України, США, Китаю, Європи, Нової Зеландії та Австралії.

Профілактичні вакцини проти ВПЛ: міжнародний досвід та доказова база

Сучасні профілактичні вакцини проти ВПЛ створені на основі рекомбінантного білка L1, який самозбирається у вірусоподібні частинки (virus-like particle – VLP), що не містять генетичного матеріалу, проте імітують зовнішню структуру вірусу, стимулюючи потужну імунну відповідь [14, 77, 102].

Першою затвердженою вакциною була Gardasil® (чотиривалентна вакцина), схвалена Управлінням із контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (Food and Drug Administration – FDA) у 2006 р., яка забезпечує захист від ВПЛ 6 і 11 типів (пов'язаних із виникненням генітальних бородавок), а також 16 і 18 (основні онкогенні типи). Cervarix® – двовалентна вакцина, що охоплює типи ВПЛ 16 та 18, була зареєстрована в Європі й США незабаром після Gardasil®. Дослідження продемонстрували, що Cervarix® може викликати вищі титри антитіл до типів 16 та 18 порівняно з Gardasil®, хоча обидві вакцини мають подібну клінічну ефективність щодо профілактики цервікальної неоплазії, спричиненої цими вірусами [53]. Водночас Cervarix® продемонструвала ширший перехресний захист. Наприклад, ефективність проти типу ВПЛ 31 типу становила 77,1% у випадку двовалентної вакцини та 42,6% – чотиривалентної; щодо ВПЛ 45 типу – 79% проти 7,8% відповідно [53, 54].

У 2014 р. з'явилася дев'ятивалентна вакцина Gardasil-9®, що охоплює типи ВПЛ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 [89]. Вона дозволила значно розширити спектр профілактики ВПЛ-асоційованих захворювань [39]. Починаючи з 2016 р., у США використовується виключно Gardasil-9®, а чотиривалентна вакцина повністю виведена з ринку [65].

Згідно з клінічними дослідженнями, ефективність Gardasil®, Gardasil-9® та Cervarix® у профілактиці цервікальної (cervical intraepithelial neoplasia – CIN), вуль-

варної (vulvar intraepithelial neoplasia – VIN) та пенільної (penile intraepithelial neoplasia – PIN) інтраепітеліальної неоплазії, спричиненої вакцинними типами ВПЛ, перевищує 90%, а в окремих випадках – майже 100% [24]. Gardasil® та Gardasil-9® також продемонстрували ефективність 89–98% у запобіганні генітальним бородавкам [58].

Масштабне дослідження CDC, проведене у США серед підлітків і молодих жінок віком 14–24 років, виявило понад 80% зниження частоти вакцинних типів ВПЛ за період 2015–2018 рр. порівняно з довакцинальним періодом (2003–2006 рр.) [8]. Також зафіксовано суттєве зниження рівня CIN 2+ та випадків РПІМ серед молоді, особливо у віковій групі 15–24 роки, що свідчить про значний позитивний вплив вакцинації на громадське здоров'я [75]. У Великій Британії, за даними UK Health Security Agency (UKHSA) (Агентство з безпеки здоров'я Великої Британії, раніше – Public Health England), після впровадження шкільної програми вакцинації охоплення серед дівчат-підлітків перевищило 85%, що призвело до зниження CIN 3 більш ніж на 87% серед жінок, вакцинованих до 15 років [29, 75, 96]. У Німеччині також впроваджено національну програму вакцинації з 2007 р. За останніми даними Німецького центру контролю інфекцій (Robert-Koch-Institut – RKI), охоплення вакцинацією залишається нижчим, ніж у сусідніх країнах (близько 50%), що вимагає подальших інтервенцій щодо покращення охоплення хлопців і дівчат [76, 96]. Бельгія забезпечує вакцинацію для школярів обох статей, й дослідження, опубліковані в European Journal of Cancer Prevention, демонструють зниження частоти дисплазій шийки матки серед вакцинованих осіб на понад 70% [5, 76, 84].

Китай, де вакцинація була схвалена пізніше (перша – Cervarix® у 2016 р.), демонструє стрімкий прогрес [95]. За останні роки зареєстровано ще 3 вакцини: дві в Китаї (ВПЛ 16 та 18 типів) та одна в Індії (ВПЛ 6, 11, 16 та 18). У Китаї завершено клінічні випробування III фази ще для двох вакцин (проти ВПЛ 6, 11, 16 та 18, а також ВПЛ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 типів). Попередні результати свідчать про те, що ці вакцини є імуногенними, безпечними та не поступаються за ефективністю оригінальним Gardasil® та Cervarix® [109, 110]. Усі вищезазначені вакцини демонструють значно вищу здатність індукувати імунну відповідь, зокрема утворення блокуючих антитіл і активацію клітинного імунітету, порівняно з природними інфекціями [27, 51, 95, 109–111]. Це відкриває шлях до масштабнішої та доступнішої вакцинації населення в країнах із низьким і середнім рівнем доходу.

Імунна система людини усуває більшість ВПЛ-інфекцій завдяки скоординованій взаємодії між вродженим та адаптивним імунітетом, однак основні імунні механізми цього процесу залишаються недостатньо вивченими, особливо у випадку онкологічних уражень, індукованих ВПЛ, де імунітет людини значною мірою модулюється типами ВПЛ високого ризику. Інтерферони (ІФН) I типу та інші цитокіни стимулюють протівірусний імунітет через НК-клітини (Natural Killer), кератиноцити та клітини Лангерганса, а також посилюють презентацію антигену для очищення від

Профілактичні вакцини проти ВІЛ [57]

Таблиця 1

Вакцина (виробник)	Типи ВПЛ, що входять до складу	Ад'ювант	Метод синтезу білків ВПЛ	Рік реєстрації	Графік вакцинації
Gardasil® (Merck & Co., Rahway, NJ, USA)	6 (20 мкг), 11 (40 мкг), 16 (40 мкг), 18 (20 мкг)	Аморфний гідроксифосфат сульфат алюмінію	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (дріжджі), що експресують L1	2006	в/м 9–14 років: 0, 6 міс. з 15 років – 0, 2, 6 міс.
Cervarix® (GlaxoSmithKline, Tsim Sha Tsui, Hong Kong)	16 (40 мкг), 18 (20 мкг)	3-О-деацил-4'-монофосфорилпілід А (МРЛ) 50 мкг, адсорбований на гідроксиді алюмінію (0,5 мг Al3+)	Система експресії бакуловірусу, з використанням клітин комах Hi-5 Rix446, отриманих із <i>Triothisia ni</i>	2007	в/м 9–14 років: 0, 6 міс. з 15 років – 0, 1, 6 міс.
Gardasil-9® (Merck & Co., Rahway, NJ, USA)	6 (30 мкг), 11 (40 мкг), 16 (60 мкг), 18 (40 мкг), 31 (20 мкг), 33 (20 мкг), 45 (20 мкг), 52 (20 мкг), 58 (20 мкг)	Аморфний алюмінію гідроксифосфат сульфат	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (дріжджі), що експресують L1	2014	в/м 9–14 років: 0, 6 міс. з 15 років – 0, 2, 6 міс.
Cesolin® (Xiamen Imvohax Biotechnology, Xiamen, China)	16 (40 мкг), 18 (20 мкг)	Гідроксид алюмінію	<i>Escherichia coli</i> (бактерії), що експресують L1	2020	в/м 9–14 років: 0, 6 або 0, 1, 6 міс. з 15 років – 0, 1, 6 міс.
Рекомбінантна вакцина проти ВПЛ Walvax (Hanghai Zetun Biotechnology, Shanghai, China; Subsidiary of Walvax Biotechnology, Shanghai, China)	16 (40 мкг), 18 (20 мкг)	Фосфат алюмінію	<i>Pichia pastoris</i> (дріжджі), що експресують L1	2022	в/м 9–14 років: 0, 6 або 0, 2, 6 міс. з 15 років – 0, 2, 6 міс.
Cervacac® (Serum Institute of India, Pune, India)	6 (≥ 20 мкг), 11 (≥ 40 мкг), 16 (≥ 40 мкг), 18 (≥ 20 мкг)	Алюміній (Al3+) ≥ 1,25 мг	<i>Haemella polygrapha</i> (дріжджі), що експресують L1	2022	в/м 9–14 років: 0, 6 міс. з 15 років – 0, 2, 6 міс.
Країна	Типи вакцин, що використовуються	Вік вакцинації, років	Стать	Покриття вакцинацією (%)	Особливості та ефекти
США	Gardasil-9® (9vHPV)	9–14 (переважно 11–12), наздоганяюча до 26 (до 45 у деяких випадках)	Дівчата та хлопці	~60–65 (підлітки)	Суттєве зменшення частоти випадків CIN 2+, генітальних бородавок, ВПЛ-позитивного раку
Велика Британія	Cervarix® (раніше), Gardasil®, зараз Gardasil-9®	12–13 (у школі)	З 2019 р. – обидві статі	> 85 (дівчата), ~80 (хлопці)	Зменшення частоти випадків CIN 3 на 87%, національна програма з безкоштовним охопленням
Бельгія	Gardasil-9®	11–12 (у школі)	Дівчата та хлопці	~80	Суттєве зменшення частоти випадків CIN, вакцинація безкоштовна у шкільному віці
Німеччина	Gardasil-9®	9–14 (наздоганяюча до 17)	З 2018 р. – обидві статі	~50–55 (дівчата), <20 (хлопці)	Активні рекомендації, проте низьке охоплення через відсутність шкільної програми
Китай	Cervarix®, Gardasil®, Gardasil-9® (локальні назви), 2vHPV, 4vHPV, 9vHPV (за кількістю валентностей)	9–14 (з 2020 р. запущено масову вакцинацію)	Дівчата (у певних регіонах хлопці)	~15–20 (зростає)	Власне виробництво, перспективи масштабної вакцинації, вартість знижена

Примітка: в/м – внутрішньом'язово.

вірусноінфікованих і ракових клітин цитотоксичними Т-лімфоцитами CD8+. Персистувальні ВПЛ-інфекції та пов'язані з ними захворювання переважають у людей з ослабленим імунітетом, коли вірус здатний пригнічувати й уникати імунітету господаря. Сучасні вакцини проти ВПЛ є високоефективними в запобіганні новим інфекціям ВПЛ шляхом індукції потужної відповіді. Чи залежить підтримка антитіл, індукованих вакциною, від стійких плазматичних клітин (long-lived plasma cells – LLPC) та В-клітин пам'яті (memory B-cells – Bmems), чи від обох, досі залишається нез'ясованим. Хоча роль Bmems була продемонстрована після вакцинації, профіль антитіл, що спостерігається на пізніх етапах після вакцинації, є типовим для стійкого утворення антитіл LLPC. Необхідні додаткові дослідження для з'ясування специфічних механізмів або імунних шляхів, що активуються вакцинацією проти ВПЛ, щоб викликати таку феноменальну стійкість антитіл до антигенів VLP. Це може сприяти оптимізації таргетування вакцини та розробці інших вакцин із подібним ефектом [46].

Порівняльну характеристику профілактичних ВПЛ-вакцин, зареєстрованих у різних країнах, наведено в табл. 1.

Альтернативним напрямом сучасних досліджень у сфері профілактики ВПЛ є розробка вакцин на основі білка L2 – другого структурного білка ВПЛ [13]. L2 привертає увагу завдяки високому ступеню консервативності серед різних типів ВПЛ, що теоретично дозволяє створити вакцину з широким спектром захисту, включно з менш поширеними онкогенними генотипами, не охопленими L1-вакцинами. Водночас використання L2 супроводжується низкою імунологічних викликів [13, 41]. Зокрема, білок L2, на відміну від L1, не здатен самостійно формувати VLP та демонструє нижчу імуногенність, що обмежує його потенціал як єдиного вакцинного компонента [88].

З метою посилення імунної відповіді активно досліджуються різноманітні носії для L2-антигену, зокрема: VLP на основі L1 ВПЛ 16; VLP бактеріофага MS2 з вставкою L2-пептиду (16L2 aa17–31); аденоасоційовані VLP (AAVLP-ВПЛ) [10]. Ці платформи слугують каркасами для презентації L2 в імуногенній формі. Додатково вивчається можливість кон'югації L2 з імуностимулювальними білками, наприклад, тіоредоксином із *Pyrococcus furiosus*, що потенційно підсилює адаптивну імунну відповідь. Наразі декілька L2-орієнтованих вакцин знаходяться на етапі досліджень *in vitro* та на тваринних моделях, і, згідно з опублікованими даними, вважається імовірним їх перехід до I фази клінічних випробувань найближчими роками. Крім того, розробляються пептидні та комбіновані профілактично-терапевтичні вакцини, що поєднують L2 з онкопротеїнами E6 та E7 – основними трансформувальними агентами ВПЛ. Такі платформи потенційно можуть забезпечити як широкий профілактичний захист, так і лікувальну дію у пацієнтів з уже наявними ВПЛ-інфекціями або передраковими станами [90, 98].

Терапевтичні вакцини

Постає важливе питання щодо можливості використання вже схвалених профілактичних вакцин проти ВПЛ у терапевтичних цілях [44]. Дані ретроспективного до-

слідження за участі жінок після конізації шийки матки з приводу плоскоклітинної інтраепітеліальної неоплазії високого ступеня (high grade squamous intraepithelial lesion – HSIL) продемонстрували, що рецидиви уражень спостерігалися у 4,3% пацієнток, які отримали дво- або чотиривалентну вакцину, порівняно з 9,8% серед невакцинованих, що є статистично значущим результатом [33, 35]. Інше дослідження продемонструвало ефективність чотиривалентної вакцини у 58,7% жінок із CIN 1–3 [42]. У ще одному дослідженні ефективність двовалентної вакцини після лікування становила 88,2% для CIN 2–3 та 42,6% для CIN 1 через 60 днів після втручання [40].

Інші дані свідчать про зниження ризику рецидиву анальної інтраепітеліальної неоплазії (anal intraepithelial neoplasia – AIN) у чоловіків, які мають статеві контакти з чоловіками, а також рецидивів уражень вульви [32, 71]. Жодне з досліджень не виявило серйозних побічних ефектів після вакцинації [36]. Це підтримує використання профілактичних вакцин як ад'ювантного методу після видалення ВПЛ-асоційованих уражень. Водночас результати одного з метааналізів свідчать лише про потенційне зниження ризику рецидиву після хірургічного лікування CIN 2–3, асоційованих із ВПЛ 16 та 18 типів, але не підтверджують ефективності для інших типів або уражень [52].

Профілактичні вакцини не демонструють чітких доказів елімінації наявної інфекції або індукованих нею змін. Їхній механізм дії після лікування залишається частково незрозумілим: невідомо, чи вони діють лише як захист від реінфекції, чи також сприяють елімінації персистувального вірусу. Очевидно, що вироблені після вакцинації антитіла до білка L1 блокують проникнення вірусу до клітини, однак вони не можуть вплинути на ВПЛ, який вже знаходиться всередині клітини. Водночас імунна відповідь клітинного типу, індукована вакциною, може відігравати роль у цьому процесі [78, 100].

На відміну від профілактичних, терапевтичні вакцини переважно націлені на онкопротеїни E6 та E7 (а іноді також E5 або E2), які є критичними для канцерогенезу [101]. Ці білки або їхні гени застосовують у формі рекомбінантних білків, ДНК або рибонуклеїнової кислоти (РНК). Оскільки ці антигени характеризуються низькою імуногенністю та здатністю до імуносупресії, їх модифікують для зменшення онкогенності та покращення імунної відповіді. Розроблені типи терапевтичних вакцин включають: (1) плазмідні ДНК-вакцини, (2) векторні вакцини (вірусні або бактеріальні), (3) РНК-вакцини, (4) пептидні вакцини та (5) вакцини на основі аутологічних імунних клітин, що презентують антигени ВПЛ [68, 101].

Станом на сьогодні низка терапевтичних вакцин перебуває на різних стадіях клінічних випробувань [18, 86]. Дослідження охоплюють пацієнтів із передраковими ураженнями, зокрема CIN, AIN, VIN, VaIN (vaginal intraepithelial neoplasia), а також деякі форми інвазивного раку [18]. Водночас ведуться дослідження щодо їх ефективності для лікування доброякісних, але персистувальних або рецидивуючих ВПЛ-асоційованих змін [86].

Узагальнений опис основних терапевтичних вакцин, що досліджуються в клінічних випробуваннях, наведено в табл. 2.

Терапевтичні ВПЛ-вакцини, що проходять клінічні випробування [57]

Таблиця 2

Назва вакцини	Тип вакцини	Цільові антигени	Стадія клінічного дослідження	Популяція/Показання	Ключові результати
VGX-3100	ДНК (електропорация)	HPV16/18 E6/E7	Фаза IIb – завершена; фаза III – триває	CIN 2-3	Продемонструвала регресію CIN 2/3 у 49,5% (проти 30,6% у плацебо); безпечна [87]
GX-188E	ДНК	HPV16/18 E6/E7	Фаза II – завершена	CIN 3	78% пацієнток – регресія уражень та елімінація ВПЛ [18]
ISA101b	Синтетичні довгі пептиди (SLP)	HPV16 E6/E7	Фаза II – триває	Пухлини, пов'язані з ВПЛ	Комбінація з імунотерапією (наприклад, анти-PD-1) демонструє перспективні результати
ADXS11-001 (AIM2CERV)	Бактеріальна (Listeria monocytogenes)	HPV16 E7	Фаза III – триває	Рецидивуючий/метастатичний РШМ шийкові	Активність CD8+ Т-клітин, стабільна хвороба у 38% пацієнток
MED10457	ДНК + IL-12	HPV16/18 E6/E7	Фаза I-II – завершена	Пухлини голови та шиї, анальні, шийкові	Безпечна, індукція CD8+ відповіді (Aragwal et al., 2019)
PDS0101	Ліпосомальна наночастинка (пептидна платформа Versamune®)	HPV16 E6/E7	Фаза II – триває	Персистувальна ВПЛ-інфекція, CIN	Комбінація з імунотерапією – покращення Т-клітинної відповіді
HB-201 / HB-202	Векторна на основі adenovirus	HPV16 E7/E6	Фаза I-II – триває	Метастатичні пухлини, пов'язані з ВПЛ	Потужна CD8+ відповідь; вивчається в моно- та комбінованій терапії
TG4001	Векторна (Modified Vaccinia Ankara, MVA)	HPV16 E6, E7 + IL-2	Фаза IIb	Індукує Т-клітинну імунну відповідь, IL-2 сприяє проліферації Т-клітин	Перспективна, комбінується з інгібіторами контрольних точок (наприклад, авелумаб)
MVA E2	Векторна (MVA)	Bovine papillomavirus E2	Фаза II-III	Спрямована на елімінацію ВПЛ-інфікованих клітин шляхом крос-реактивного імунітету	Позитивні дані щодо регресії CIN 1-3; застосовується переважно в Латинській Америці
rV1-11	ДНК	HPV16 E6, E7	Фаза I	Викликає клітинну імунну відповідь проти онкогенних білків	Безпечна, індукує специфічну імунну відповідь; потребує подальших досліджень
GLVL101c	Пептидна (довгі пептиди)	HPV16 E6, E7	Фаза I-IIa	Стимуляція CD4+ і CD8+ Т-клітинної відповіді	Добре переноситься, продемонструвала ефективність у пацієнток із ВПЛ-асоційованими дисплазіями
IGMKK16E7	ДНК	HPV16 E7	Фаза I-II	Імунна відповідь через електропорацию; специфічна активація CD8+ Т-клітин	Обнадійливі дані щодо регресії CIN 2+; розроблено в Німеччині
BLS-M07	Оральна бактеріальна	HPV16 E7 (у <i>Lactobacillus</i>)	Фаза I-II	Імунізація через слизову; індукція системної та локальної імунної відповіді	Перший пробіотичний підхід до терапії ВПЛ; перспективний для перорального застосування
HPV-16 E6 synthetis peptides	Пептидна (синтетичні пептиди)	HPV16 E6	Фаза I	Високоспецифічна CD8+ Т-клітинна відповідь проти інфікованих клітин	Індивідуалізований підхід; добра переносимість; потенціал для комбінації з ад'ювантами

Терапевтичні вакцини проти ВПЛ здебільшого являють собою ДНК-вакцини у формі плазмід, доставлених за допомогою вірусних або бактеріальних векторів. Окрім того, проводилися клінічні випробування І фази з використанням пептидних вакцин [17, 87]. Варіабельність способів введення вакцини та кількості доз може істотно впливати на клінічну ефективність імунної відповіді.

У ІІІ фазі клінічних досліджень вакцина VGX-3100, що містить дві плазмиди з оптимізованими генами E6 та E7 ВПЛ 16/18, демонструвала зникнення первікальних уражень (CIN 2/3) у 23,7% пацієнток [57]. Інша перспективна ДНК-вакцина – GX-188E, яка кодує модифіковані антигени E6/E7 та Flt3L (Fms-подібний ліганд тирозинкінази 3), досліджується в ІІ фазі клінічних випробувань [80].

Серед інших ДНК-вакцин слід згадати pBI-11 та pNGVL4a-CRT/E7(detox), які також продемонстрували безпеку та імуногенність у ранніх фазах випробувань [87].

MVA E2 – векторна вакцина, що містить білок E2 вірусу папіломи великої рогатої худоби у векторі модифікованого вірусу вакцини проти віспи (MVA). Завдяки високому рівню гомології білка E2 між різними типами папіломавірусів очікується перехресна імунна реакція. У ІІІ фазі клінічних досліджень повідомлялося про регресію CIN у 89% вакцинованих жінок і елімінацію вірусу у 81% випадків [12].

Терапевтичні вакцини активно вивчаються також у пацієнтів із ВПЛ-індукованими злоякісними новоутвореннями, включно з РППМ, раком вульви, анального каналу, пеніса та орофарингеальним раком. У таких випадках вакцини часто комбінуються з хіміотерапією або імунотерапією, зокрема інгібіторами імунних контрольних точок [2]. Так, вакцина MEDI0457/INO-3112, що включає три плазмиди з генами E6/E7 ВПЛ 16/18 та IL-12 (інтерлейкін – interleukin) як генетичний ад'ювант, вивчається для терапії ВПЛ-асоційованих злоякісностей (голова та шия, шийка матки, анус, пеніс) [2, 60].

Ще одна цікава розробка – вакцина ADXS11-001 (LM-LLO) на основі атенуйованої *Listeria monocytogenes*, яка експресує злитий білок з укороченого фрагмента лістеріолісину (listeriolysin O – LLO) та антигену E7 ВПЛ 16. У І–ІІ фазах вакцина продемонструвала здатність індукувати цитотоксичну Т-клітинну відповідь завдяки внутрішньоклітинній презентації антигену професійними антигенпрезентувальними клітинами [30, 73].

Індивідуалізовані вакцини, виготовлені на основі аутологічних дендритних клітин, що презентують антигену E7 ВПЛ 16/18, мають значний терапевтичний потенціал. Однак складність виробництва та висока вартість наразі обмежують їх широке клінічне застосування. Безпеку та імуногенність такої вакцини було продемонстровано ще у фазі ІВ/ІІА у 2008 р. [25, 74].

Станом на сьогодні РНК-вакцини для лікування ВПЛ залишаються на етапі доклінічних досліджень [21]. Нещодавно опубліковані результати доклінічного випробування трьох варіантів мРНК-вакцин (реплікативних і нереплікативних), інкапсульованих у ліпідні наночастинки, які кодують химерний білок E7

ВПЛ, злитий із глікопротеїном D вірусу простого герпесу (herpes simplex virus 1 – HSV1), демонструють обнадійливу імуногенність і терапевтичний ефект у тваринній моделі [64].

Попри обмеження, що виникають під час розробки терапевтичних вакцин проти ВПЛ, є надія, що подальші дослідження для кращого розуміння імунітету господаря можуть призвести до прориву в цій галузі. Терапевтичні вакцини проти ВПЛ мають потенціал стати життєво важливим інструментом для контролю інфекцій та запобігання розвитку захворювання в осіб, інфікованих ВПЛ, які не можуть отримати користь від сучасних профілактичних вакцин [46].

Сучасні нехірургічні підходи до лікування ВПЛ-інфекцій

Попри широке застосування хірургічних методів лікування ВПЛ-асоційованих уражень – зокрема кріотерапії, електрокоагуляції, лазерної абляції, кюретажу, хірургічного висічення, застосування трихлороцтової кислоти або фотодинамічної терапії – у сучасній практиці значна увага приділяється нехірургічним методам [47, 82].

Основні нехірургічні стратегії передбачають місце застосування препаратів із цитотоксичною або імуномодулювальною дією. Зокрема, саліцилова кислота самостійно або в комбінації з 5-фторурацилом (5-fluorouracil – 5-FU) широко використовується для терапії шкірних бородавок [31]. 5-FU – антиметаболіт, який пригнічує тимідилатсинтазу, вбудовується в РНК та ДНК клітин, що швидко діляться, та спричиняє їх апоптоз [20]. Препарат доступний у формі 5% крему або 0,5% розчину в комбінації з 10% саліциловою кислотою [113].

До інших засобів належать кантаридин та його комбінації, зокрема із саліциловою кислотою (30%) та подофілотоксином (5%), які застосовуються для лікування рефрактерних бородавок, особливо підшовних. Блеоміцин, що вводиться безпосередньо в ураження, чинить антимітотичну та цитотоксичну дію шляхом індукції розривів ланцюга ДНК [31]. Подофілотоксин – природна речовина рослинного походження, що зв'язується з тубуліном та пригнічує полімеризацію мікротрубочок, спричиняючи зупинку мітозу в метафазі. У результаті виникає локальний некроз тканин. Препарат схвалений FDA у формі 0,5% розчину, гелю або 0,15% крему для лікування аногенітальних бородавок [47].

Іміквімод – імуномодулятор та агоніст Toll-подібного рецептора 7 (TLR7) – активує продукцію ІЛ (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-12) та ІФН- α , - β , - γ , стимулюючи антивірусну імунну відповідь. Препарат також виявляє апоптотичний ефект за рахунок активації каспаз [104]. Іміквімод у формі 5% крему зареєстрований FDA у 1997 р. для лікування аногенітальних бородавок, а також використовувався при інтраепітеліальних неоплазіях, асоційованих із ВПЛ [16, 94].

Синекатехіни – стандартизований екстракт зеленої чаю (*Camellia sinensis*), що містить поліфеноли, переважно епігаллокатехін-3-галат (epigallocatechin-3-gallate – EGCG) – чинять протівірусну, антипроліферативну та імуномодулювальну дію. EGCG пригнічує

експресію онкобілків E6/E7, активує каспази, індукуює апоптоз, пригнічує теломеразу й чинить антиоксидантну дію. Препарат схвалений FDA у 2006 р. у формі 15% мазі (Polyphenon® E) для лікування аногенітальних бородавок [56].

Цидофовір (cidofovir – CDV) – нуклеотидний аналог, який після фосфорилювання інкорпорується в ДНК інфікованих клітин, пригнічуючи її реплікацію та індукуючи апоптоз. Попри обмежену доступність, CDV застосовується у вигляді 1–3% місцевих форм або ін'єкцій для внутрішньоосередкового введення при різних ВПЛ-асоційованих ураженнях [48].

Внутрішньоосередкове введення імуностимулювальних агентів, зокрема антигенів *Candida albicans*, вакцин проти кору, паротиту та краснухи (КПК), очищеного білкового похідного туберкуліну або вакцини *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG – БЦЖ), розглядається як ефективний метод лікування рефрактерних бородавок, зумовлених ВПЛ. Механізм дії цих препаратів, імовірно, реалізується через активацію вроджених механізмів імунітету, зокрема стимуляцію Toll-подібних рецепторів, що призводить до підвищеного синтезу прозапальних цитокінів і I типу ІФН. Така імуностимуляція здатна запускати системну імуну відповідь з елімінацією вірусінфікованих клітин. Ефективність цього підходу при звичайних бородавках становила: для КПК – 26–92%, *Candida*-антигенів – 39–88%, очищеного протеїнового деривата – 23,3–94,4%, а для БЦЖ – 33,3–70%, відповідно до різних клінічних досліджень [26, 59, 67].

Іншим напрямом є застосування ін'єкційної форми вітаміну D₃ шляхом введення в зону ураження. Механізм його дії полягає в супресії прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8, TNF- α (Tumor Necrosis Factor alpha)), регуляції проліферації кератиноцитів і стимуляції продукції ІФН- γ . Порівняльне дослідження засвідчило вищу ефективність вітаміну D₃ порівняно з БЦЖ при лікуванні звичайних бородавок [28].

Нові підходи до фармакологічної терапії ВПЛ-інфекції: експериментальні дослідження та перспективи

На сучасному етапі більшість досліджень, спрямованих на створення нових засобів терапії папіломavirusної інфекції, зосереджені на доклінічному рівні, зокрема в умовах *in silico* та *in vitro* експериментів [34, 63]. Особливу увагу приділяють білку E1 – одному з небагатьох білків ВПЛ з ферментативною активністю, що обумовлює його потенціал як терапевтичної мішені [34]. Крім того, білок E1 характеризується відносно низьким рівнем варіабельності серед різних типів ВПЛ, що підвищує його привабливість для цілеспрямованого інгібування [63].

Проведені комп'ютерні дослідження з молекулярного докінгу дозволили ідентифікувати перспективні інгібітори E1 серед уже відомих лікарських речовин [7]. Найвищу спорідненість до активного центру білка продемонстрували такі сполуки, як циналукаст, лобеглітазон та ефатутазон, що дає підстави розглядати їх як прототиби для створення специфічних інгібіторів E1 [112].

Раніше також було виявлено, що низькомолекулярна сполука індандіон здатна порушувати взаємодію між білками E1 та E2, що відкриває нові перспективи

для створення антивірусних засобів проти ВПЛ [57]. Окремі речовини, що інгібують клітинні ферменти PARP1 (poly[ADP-ribose] polymerase 1) та TDP (tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1), продемонстрували пригнічення реплікації ВПЛ 16 та 18 типів *in vitro* [85].

Значний інтерес викликають дослідження, присвячені білку E5. Зокрема, встановлено, що алкільовані аміноцукри можуть інгібувати формування іонних каналів, що утворюються цим білком. Крім того, повідомляється про зниження активності метаболічних шляхів, активованих E5, із супутнім зниженням проліферації клітин і стимуляцією їх диференціації [57].

Інгібування онкопротеїнів E6 та E7 розглядається як ключовий напрям антивірусної терапії. Застосовуються різні підходи, зокрема використання siRNA (small interfering RNA), антисенс-олігонуклеотидів, рибозимів, а також низькомолекулярних сполук, флавоноїдів, пептидів та інших внутрішньоклітинних агентів [57]. Цікаве дослідження з використанням структурно-орієнтованого віртуального скринінгу виявило низькомолекулярну сполуку, яка блокує зв'язування білка E7 ВПЛ 18 із клітинним білком RPTN14, що призводить до зниження проліферативної активності клітин [6].

Інноваційні підходи також передбачають блокування проникнення вірусу в клітину. Комплекс 3-гідроксифталевого ангідриду з β -лактоглобуліном продемонстрував високу здатність до зв'язування з позитивно зарядженими ділянками білка L1, ефективно запобігаючи проникненню вірусних частинок [37]. Подібний ефект було продемонстровано й для нефункціоналізованих наночастинок золота, які інгібують адсорбцію ВПЛ білка L1 на клітинній мембрані *in vitro* [93].

Інший підхід полягає в блокуванні транспортування ВПЛ у клітину. Пептид p16/16, що містить клітиннопроникну ділянку та сайт зв'язування з ретромером, може порушити взаємодію білка L2 ВПЛ 16 із білками ретромеру, тим самим блокуючи транслокацію вірусу в ядро [105, 106].

Також перспективними виглядають результати досліджень із протамінсульфатом, який, імовірно, взаємодіє з гепарансульфатами на поверхні клітин, блокуючи прикріплення та інтерналізацію вірусу. Ефективність речовини продемонстрована *in vitro* та на моделі з лабораторними мишами; наразі планується проведення клінічних випробувань [103].

Серед природних сполук значна увага приділяється речовинам рослинного походження, які продемонстрували антивірусну активність проти ВПЛ у лабораторних дослідженнях. До таких речовин належать епігалокатехін із *Camellia sinensis*, прополіс, ресвератрол, куркумін, силімарин, нім та берберин, які можуть стати основою для майбутніх фітотерапевтичних препаратів [45, 61, 70].

Інтерферонотерапія в лікуванні ВПЛ-асоційованих уражень

ІФН є важливими цитокінами з вираженою проти-вірусною, імуномодулювальною та антипроліферативною активністю, що обґрунтовує їх застосування при ВПЛ [38]. Дослідження застосування різних типів ІФН демонструють неоднозначну, але перспективну клінічну

ефективність у пацієнтів із ВПЛ-асоційованими ураженнями [38, 43].

У дослідженні, що включало 100 пацієнток, порівнювали ефективність лазерного видалення кондилом із додатковим введенням ІФН- α або без нього. Частка повної ерадикації уражень становила 62% у групі інтерферонотерапії проти 68% у групі без неї. Проте у пацієнток із ВПЛ 16/18 додавання ІФН достовірно знижувало частоту виникнення рецидивів [3].

У рандомізованому контрольованому дослідженні внутрішньом'язове введення ІФН- β продемонструвало вищу ефективність: частка успішного лікування на 6-му місяці становила 79% у групі ІФН проти 54% у групі плацебо, а на 12-му місяці – 70% проти 43% відповідно ($p < 0,01$) [72]. У дослідженні за участю 90 жінок із субклінічною ВПЛ-інфекцією встановлено, що високі дози ІФН- α -2b у поєднанні з червоною світлотерапією забезпечували значно вищі показники санації ВПЛ, ніж низькі дози препарату. Комбінація терапії виявилася найефективнішою та не спричиняла істотного збільшення частоти виникнення побічних ефектів [79].

У ретроспективному дослідженні в Китаї (2021–2024 рр.) проаналізовано дані 202 жінок із CIN та ВПЛ високого онкогенного ризику [107]. Пацієнтки, які отримували рекомбінантний людський ІФН- α -2b у формі вагінального гелю (pHuIFN- α -2b, 500 тис. МО, щоденно протягом 10 днів після петлевої електроексцизії шийки матки (loop electrosurgical excision procedure – LEEP)), мали достовірно вищу частоту ерадикації ВПЛ та CIN, а також коротший період кровотечі та тривалість госпіталізації порівняно з тими, кому проведено лише LEEP, без збільшення частоти виникнення побічних явищ [108].

Серед 17 молодих жінок із CIN 1–2 повна регресія уражень досягнута у 53%, а часткова – у 23,5% після внутрішньоцервікального введення ІФН- γ . Ці результати були статистично вищими за показники спонтанної регресії в передобсерваційному періоді ($p < 0,05$) [49].

ІФН- α -2b є рекомбінантним цитокином із потужною противірусною, імуномодулювальною та антипроліферативною активністю. Він індукуює експресію антивірусних генів, підвищує активність натуральних кілерів (НК-клітин), цитотоксичних Т-лімфоцитів та стимулює продукцію цитокинів (зокрема, ІФН- γ та IL-2), що сприяють елімінації ВПЛ-інфікованих клітин.

У лікуванні аногенітальних бородавок ІФН- α -2b застосовують як місцево, так і шляхом внутрішньоосередкового введення. Стандартна схема включає ін'єкції препарату в дозі 1–3 млн МО, що вводяться 3 рази на тиждень протягом 3–6 тиж. безпосередньо в основу ураження [69, 83].

Хоча інтерферонотерапія наразі не входить до базових клінічних настанов як стандарт першої лінії, її ад'ювантне використання в поєднанні з абляційними або ексцизійними методами, а також у пацієнток із протипоказаннями до хірургічного втручання, може бути клінічно доцільним. Зокрема, застосування ІФН- α -2b у формі супозиторіїв є неінвазивним, добре переноситься та розглядається як перспективний напрям консервативного лікування легких форм уражень. Клінічні дослідження засвідчують позитивний терапевтичний ефект

ІФН- α -2b у пацієнтів із рефрактерними ураженнями, особливо при його комбінації з іншими методами (наприклад, кріотерапією або лазерною абляцією) [1].

В Україні зареєстрований препарат Альфарекін® – лікарська форма рекомбінантного ІФН- α -2b, синтезованого клітинами *Escherichia coli* шляхом введення гена, що кодує білок, ідентичний природному ІФН- α -2b людини, з використанням методів генно-інженерної біотехнології. Альфарекін® за своєю активністю подібний до природного лейкоцитарного ІФН та характеризується широким спектром біологічних властивостей. Найважливішими серед них є виражена противірусна та імуномодулювальна дія. ІФН регулюють взаємодію між клітинною та гуморальною ланками імунітету, безпосередньо впливають на ключові етапи реплікації внутрішньоклітинних збудників, пригнічують їх розмноження та забезпечують ефективний лізис інфекційних агентів. Отже, ІФН- α -2b є патогенетично обґрунтованим і клінічно перспективним компонентом сучасних стратегій лікування ВПЛ-інфекції, особливо у випадках її хронічного перебігу й CIN низького/середнього ступеня. Подальші багаточетрові рандомізовані дослідження необхідні для уточнення оптимальних режимів введення, тривалості терапії та критеріїв відбору пацієнтів для досягнення стабільної вірусної елімінації й профілактики прогресії.

ВИСНОВКИ

1. Для удосконалення епідеміологічного моніторингу, підвищення ефективності діагностики й уніфікації підходів до ведення пацієнтів із ВПЛ-інфекцією доцільним є гармонізація наявних класифікацій та інтеграція інформації з різних наукових і медичних баз даних.

2. Сучасна терапія ВПЛ-асоційованих уражень ґрунтується переважно на хірургічному лікуванні та місцевому застосуванні препаратів з антипроліферативною, цитотоксичною або імуномодулювальною дією. Найбільш вивченими є подофілотоксин, блеоміцин, 5-фторурацил, цидофовір, імквімод та ІФН.

3. Перспективним напрямом розвитку є впровадження терапевтичних вакцин, зокрема таких, як MVA E2 і VGX-3100, які продемонстрували позитивні результати на завершальних етапах клінічних випробувань. Їх застосування може істотно розширити можливості лікування ВПЛ-інфекції та її ускладнень.

4. Профілактичні вакцини на основі VLP білка L1 довели свою ефективність у запобіганні інфекції онкогенними типами ВПЛ та в зниженні ризику виникнення рецидивів CIN. Розширення доступу до вакцинації та посилення інформування населення щодо її ефективності є актуальним завданням, зокрема в Україні.

5. Попри численні наукові дослідження, на сьогодні не розроблено препаратів, що безпосередньо пригнічують реплікацію ВПЛ. Утім, подальше вивчення біології вірусу відкриває перспективи створення таргетних противірусних засобів, які наразі перебувають переважно на етапі доклінічних досліджень.

6. Лікування передракових, злоякісних і рецидивуючих доброякісних уражень, асоційованих із ВПЛ, залишається актуальною клінічною проблемою. Використання імуномодулювальних засобів у складі комбінованих схем лікування може підвищити його ефективність.

7. Одним із найбільш перспективних імуномодуляторів є ІФН- α -2b, який сприяє активації протівірусного імунітету. Клінічні дослідження засвідчують, що локальне застосування або введення безпосередньо в зону ураження ІФН- α -2b здатне спричинити елімінацію ВПЛ, сприяти регресії CIN 1–2 та знижувати ризик рецидивів. З огляду на це, ІФН- α -2b може розглядатися як доцільна опція у складі персоналізованої терапії для пацієнок із персистувальною інфекцією, ускладненим перебігом або за наявності протипоказань до хірургічного втручання.

Перспективи подальших досліджень

Майбутні наукові зусилля доцільно зосередити на:

- клінічній оцінці ефективності та безпеки терапевтичних вакцин;
- вивченні таргетних протівірусних препаратів;
- оптимізації схем застосування інтерферонотерапії (зокрема, α -2b) у поєднанні з хірургічними та імуностимулювальними методами;
- впровадженні державних програм активної вакцинації серед молоді й жінок репродуктивного віку в Україні.

Відомості про авторів

Коньков Дмитро Геннадійович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 935-12-12. E-mail: drdiokonkov@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9375-7509

Тихолаз Оксана Валеріївна – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (063) 318-60-35. E-mail: tykholaz.ov@vnm.edu.ua

ORCID: 0000-0001-5022-2611

Ледін Дмитро Сергійович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 440-79-78. E-mail: ledin@tutaimail.com

ORCID: 0000-0002-6186-0026

Information about the authors

Konkov Dmytro G. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 935-12-12. E-mail: drdiokonkov@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9375-7509

Tykholaz Oksana V. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (063) 318-60-35. E-mail: tykholaz.ov@vnm.edu.ua

ORCID: 0000-0001-5022-2611

Ledin Dmytro S. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 440-79-78. E-mail: ledin@tutaimail.com

ORCID: 0000-0002-6186-0026

ПОСИЛАННЯ

1. Starover AV, Konkov DG. A comprehensive approach to the treatment of genital herpes infection in women. *Obst Gynecol Gen.* 2018;4(3):38-44.
2. Akhatova A, Chan CK, Azizan A, Aimagambetova G. The Efficacy of Therapeutic DNA Vaccines Expressing the Human Papillomavirus E6 and E7 Oncoproteins for Treatment of Cervical Cancer: Systematic Review. *Vaccines (Basel).* 2021;10(1):53. doi: 10.3390/vaccines10010053.
3. Nieminen P, Aho M, Lehtinen M, Vesteninen E, Vaheiri A, Paavonen J. Treatment of genital HPV infection with carbon dioxide laser and systemic interferon alpha-2b. *Sex Transm Dis.* 1994;21(2):65-9. doi: 10.1097/00007435-199403000-00002.
4. Aranda-Rivera AK, Cruz-Gregorio A, Briones-Herrera A, Pedraza-Chaverri J. Regulation of autophagy by high- and low-risk human papillomaviruses. *Rev Med Virol.* 2021;31(2):e2169. doi: 10.1002/rmv.2169.
5. Arbyn M, Bruni L, Kelly D, Basu P, Poljak M, Gultekin M, et al. Tackling cervical cancer in Europe amidst the COVID-19 pandemic. *Lancet Public Health.* 2020;5(8):e425. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30122-5.
6. Bertagnin C, Messa L, Pavan M, Celagato M, Sturlese M, Mercorelli B, et al. A small molecule targeting the interaction between human papillomavirus E7 oncoprotein and cellular phosphatase PTPN14 exerts antitumoral activity in cervical cancer cells. *Cancer Lett.* 2023;571:216331. doi: 10.1016/j.canlet.2023.216331.
7. Bhattacharjee R, Das SS, Biswal SS, Nath A, Das D, Basu A, et al. Mechanistic role of HPV-associated early proteins in cervical cancer: Molecular pathways and targeted therapeutic strategies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022;174:103675. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103675.
8. Boersma P, Black LJ. Human papillomavirus vaccination among adolescents aged 13–17 years: United States, 2019. *NCHS Data Brief.* 2020;(354):1-8.
9. Bouvard V, Wentzensen N, Mackie A, Berkhof J, Brotherton J, Giorgi-Rossi P, et al. The IARC Perspective on Cervical Cancer Screening. *N Engl J Med.* 2021;385(20):1908-18. doi: 10.1056/NEJMs2030640.
10. Olczak P, Roden RBS. Progress in L2-Based Prophylactic Vaccine Development for Protection against Diverse Human Papillomavirus Genotypes and Associated Diseases. *Vaccines (Basel).* 2020;8(4):568. doi: 10.3390/vaccines8040568.
11. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, et al. Human Papillomavirus and related diseases in the world. Summary Report [Internet]. *ICO/IARC HPV Information Centre;* 2023. 307 p. Available from: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/>.
12. Cabo Beltran OR, Rosales Ledezma R. MVA E2 therapeutic vaccine for marked reduction in likelihood of recurrence of respiratory papillomatosis. *Head Neck.* 2019;41(3):657-65. doi: 10.1002/hed.25477.
13. Trimble CL. Prospects for therapeutic HPV vaccines. *Gynecol Oncol.* 2005;99(3):249-50. doi: 10.1016/j.ygy.2005.07.098.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Genital HPV infection – fact sheet [Internet]. Atlanta: CDC; 2023. Available from: https://www.cdc.gov/sti/about/about-genital-hpv-infection.html?utm_source=chatgpt.com.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HPV vaccine recommendations [Internet]. Atlanta: CDC; 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html>.
16. Chanal J, Aubin F, Buffière I, Perrière C, Bocquet H, Aubin A, et al. A multicentre pragmatic randomized controlled trial comparing 50% salicylic acid, liquid nitrogen, 5% 5-fluorouracil cream, and 5% imiquimod cream in previously treated plantar warts. The VRAIE (VeRues plAntalres en villE) study. *Ann Dermatol Venerol.* 2025;152(3):103406. doi: 10.1016/j.annder.2025.103406.
17. Choi YJ, Hur SY, Kim TJ, Hong SR, Lee JK, Cho CH, et al. A Phase II, Prospective, Randomized, Multicenter, Open-Label Study of GX-188E, an HPV DNA Vaccine, in Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia 3. *Clin Cancer Res.* 2020;26(7):1616-23. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1513.
18. Choi YJ, Hur SY, Kim TJ, Hong SR, Lee JK, Cho CH, et al. A phase II study of GX-188E, a therapeutic DNA vaccine, in patients with CIN3 caused by HPV. *Clin Cancer Res.* 2019;25(7): 2120-8.
19. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(4):641-55.
20. Ciccarese G, Parodi A, Drago F. 5-Fluorouracil 0.5%/salicylic acid 10% solution in the treatment of ano-genital warts. *Dermatol Ther.* 2022;35(5):e15370. doi: 10.1111/dth.15370.
21. De Beuckelaer A, Pollard C, Van Lint S, Roose K, Van Hoecke L, Naessens T, et al. Type I Interferons Interfere with the Capacity of mRNA Lipoplex Vaccines to Elicit Cytolytic T Cell Responses. *Mol Ther.* 2016;24(11):2012-20. doi: 10.1038/mt.2016.161.
22. De Sanjosé S, Bruni L, Alemany L. HPV in genital cancers (at the exception of cervical cancer) and anal cancers. *Presse Med.* 2014;43(12):e423-8. doi: 10.1016/j.lpm.2014.10.001.
23. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology.*

- 2004;324(1):17-27. doi: 10.1016/j.virol.2004.03.033.
24. Drolet M, B  nard   , P  rez N, Brisson M; HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10197):497-509. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3.
25. Duan Y, Yang L, Wang W, Zhang P, Fu K, Li W, et al. A comprehensive bibliometric analysis (2000–2022) on the mapping of knowledge regarding immunotherapeutic treatments for advanced, recurrent, or metastatic cervical cancer. *Front Pharmacol*. 2024;15:1351363. doi: 10.3389/fphar.2024.1351363.
26. Eldahshan RM, Ashry WMO, El-saie ML. Comparative study between intralesional injection of MMR, BCG, and candida albicans antigen in treatment of multiple recalcitrant warts. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(3):1120-26. doi: 10.1111/jocd.14737.
27. Lv HK, Chen X, Xing B, Hu X-S, Zhang X-P, Yu-Gang S, et al. A phase 3 clinical trial on the immunogenicity and safety of booster vaccination after Zagreb or Essen regimens. *Sci Rep*. 2025;15:7079. doi: 10.1038/s41598-025-88361-1.
28. Elsayed Ghaly N, El-Ashmawy AA, Abou Zeid M, E Shaker ES. Efficacy and safety of intralesional injection of vitamin D3 versus tuberculin PPD in the treatment of plantar warts: A comparative controlled study. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(4):1231-40. doi: 10.1111/jocd.13712.
29. Falcaro M, Casta  n A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a registry-based observational study. *Lancet*. 2021;398(10316):2084-92. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02178-4.
30. Galicia-Carmona T, Arango-Bravo E, Serrano-Olivera JA, Flores-de La Torre C, Cruz-Esquivel I, Villalobos-Valencia R, et al. ADXS11-001 LM-LLO as specific immunotherapy in cervical cancer. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(8):2617-25. doi: 10.1080/21645515.2021.1893036.
31. Garc  a-Oreja S,   lvarez-Afonso FJ, Garc  a-  lvarez Y, Garc  a-Morales E, Sanz-Corbal  n I, L  zaro-Mart  nez JL. Topical treatment for plantar warts: A systematic review. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14621. doi: 10.1111/dth.14621.
32. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol*. 2018;151(2):229-34. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.08.033.
33. Goldstone SE. Human papillomavirus (HPV) vaccines in adults: Learnings from long-term follow-up of quadrivalent HPV vaccine clinical trials. *Hum Vaccin Immunother*. 2023;19(1):2184760. doi: 10.1080/21645515.2023.2184760.
34. Saucedo-Mendiola ML, R  os-Ba  uelos JL, V  zquez A, Coria-Qu  iones EM, Fr  as-Zepeda ME, G  ndara-Mireles A, et al. E1 and E2 Viral Proteins as Therapeutic Targets for Development of Antiviral Agents. In: *Viruses* [Internet]. London: IntechOpen; 2019. doi: 10.5772/intechopen.88697.
35. Han L, Zhang B. Can prophylactic HPV vaccination reduce the recurrence of cervical lesions after surgery? Review and prospect. *Infect Agent Cancer*. 2023;18(1):66. doi: 10.1186/s13027-023-00547-2.
36. Harper DM, Nieminen P, Donders G, Einstein MH, Garcia F, Huh WK, et al. The efficacy and safety of Tipapkinogen Sovacivec therapeutic HPV vaccine in cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3: Randomized controlled phase II trial with 2.5 years of follow-up. *Gynecol Oncol*. 2019;153(3):521-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.03.250.
37. Hua C, Zhu Y, Wu C, Si L, Wang Q, Sui L, et al. The Underlying Mechanism of 3-Hydroxyphthalic Anhydride-Modified Bovine Beta-Lactoglobulin to Block Human Papillomavirus Entry Into the Host Cell. *Front Microbiol*. 2019;10:2188. doi: 10.3389/fmicb.2019.02188.
38. Ili  zovi   E, Ljuca D, Sahimpasi   A, Avdi   S. Efficacy in treatment of cervical HRHPV infection by combination of beta interferon, and herbal therapy in woman with different cervical lesions. *Bosn J Basic Med Sci*. 2006;6(4):79-84. doi: 10.17305/bjbm.2006.3128.
39. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015;372(8):711-23. doi: 10.1056/NEJMoa1405044.
40. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol*. 2013;130(2):264-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.04.050.
41. Branda F, Pavia G, Ciccozzi A, Quirino A, Marascio N, Gigliotti S, et al. Human Papillomavirus (HPV) Vaccination: Progress, Challenges, and Future Directions in Global Immunization Strategies. *Vaccines (Basel)*. 2024;12(11):1293. doi: 10.3390/vaccines12111293.
42. Karimi-Zarchi M, Allahqoli L, Nehmati A, Kashi AM, Taghipour-Zahir S, Alkatout I. Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial. *BMC Public Health*. 2020;20(1):274. doi: 10.1186/s12889-020-8371-z.
43. Katesmark M, Coulter-Smith S, Reynolds K, Lawton F. A pilot study of the efficacy and tolerability of intralesional recombinant human beta-interferons in cervical intraepithelial neoplasia. *Ann Acad Med Singap*. 1999;28(6):775-7.
44. Kechagias KS, Kalliala I, Bowden SJ, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Paraskevaidis E, et al. Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;378:e070135. doi: 10.1136/bmj-2022-070135.
45. Khamjan NA, Beigh S, Algaissi A, Megha K, Lohani M, Darraj M, et al. Natural and synthetic drugs and formulations for intravaginal HPV clearance. *J Infect Public Health*. 2023;16(9):1471-80. doi: 10.1016/j.jiph.2023.06.016.
46. Kiamba EW, Goodier MR, Clarke E. Immune responses to human papillomavirus infection and vaccination. *Front Immunol*. 2025;16:1591297. doi: 10.3389/fimmu.2025.1591297.
47. Koli  para E, Ekhlassi E, Downing C, Guidry J, Lee M, Tying SK. Advancements in Pharmacotherapy for Non-cancerous Manifestations of HPV. *J Clin Med*. 2015;4(5):832-46. doi: 10.3390/jcm4050832.
48. Lau WC, Lau CB, Frangos JE, Nambudiri VE. Intralesional cidofovir for the management of refractory cutaneous verrucae: a review of applications and opportunities. *Ther Adv Infect Dis*. 2023;10:20499361231165862. doi: 10.1177/20499361231165862.
49. Li H. High-dose interferon-alpha 2b combined with photodynamic therapy in subclinical HPV infection: A clinical observation. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;29:101592.
50. Li J, Chen C, Yang L, Ma Y, Zhang X. Epidemiology of human papillomavirus infection among women in China: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2020;65:101661.
51. Li M, Zhao C, Zhao Y, Li J, Wei L. Immunogenicity, efficacy, and safety of human papillomavirus vaccine: Data from China. *Front Immunol*. 2023;14:1112750. doi: 10.3389/fimmu.2023.1112750.
52. Lichter K, Krause M, Prieske K, Burggraf M, Petry KU, Jentschke M. Risk of recurrence after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: impact of HPV vaccination. A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020;38(31):4933-44.
53. Malag  n T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(10):781-9. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70187-1.
54. Markowitz LE, Schiller JT. Human Papillomavirus Vaccines. *J Infect Dis*. 2021;224(12):S367-78. doi: 10.1093/infdis/jiaa621.
55. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol*. 2013;121(4):829-46. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182883a34.
56. Miyoshi N, Tanabe H, Suzuki T, Saeki K, Hara Y. Applications of a Standardized Green Tea Catechin Preparation for Viral Warts and Human Papilloma Virus-Related and Unrelated Cancers. *Molecules*. 2020;25(11):2588. doi: 10.3390/molecules25112588.
57. Mlynarczyk-Bonikowska B, Rudnicka L. HPV Infections-Classification, Pathogenesis, and Potential New Therapies. *Int J Mol Sci*. 2024;25(14):7616. doi: 10.3390/ijms25147616.
58. Mo Y, Ma J, Zhang H, Shen J, Chen J, Hong J, et al. Prophylactic and Therapeutic HPV Vaccines: Current Scenario and Perspectives. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:909223. doi: 10.3389/fcimb.2022.909223.
59. Mohammed YF, Ibrahim HS, Elbarbary MA, Elsaie ML. Comparative study of intralesional tuberculin protein purified derivative (PPD) and intralesional measles, mumps, rubella (MMR) vaccine for multiple resistant warts. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(3):868-74. doi: 10.1111/jocd.13634.
60. Morris VK, Jazaeri A, Westin SN, Pettaway C, George S, Huey RW, et al. Phase II Trial of MEDI0457 and Durvalumab for Patients With Recurrent/Metastatic Human Papillomavirus-Associated Cancers. *Oncologist*. 2023;28(7):618-23. doi: 10.1093/oncolo/oyad085.
61. Nadile M, Retsidou MI, Gioti K, Beloukas A, Tsiani E. Resveratrol against Cervical Cancer: Evidence from In Vitro and In Vivo Studies. *Nutrients*. 2022;14(24):5273. doi: 10.3390/nu14245273.
62. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cervical cancer: diagnosis and management. London: NICE; 2023. 34 p.
63. Gunasinghe J, Hwang SS, Yam WK, Rahman T, Wezen XC. In-silico discovery of inhibitors against human papillomavirus E1 protein. *J Biomol Struct Dyn*. 2023;41(12):5583-96. doi: 10.1080/07391102.2022.2091659.
64. Peng S, Hou F, Yang X, Wang W, Li X, Tang Y, et al. Therapeutic mRNA vaccines targeting human papillomavirus type 16 E7 protein demonstrate significant antitumor efficacy in murine models of HPV-associated tumors. *Int J Pharm*. 2025;680:125785. doi: 10.1016/j.jpharm.2025.125785.
65. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: Updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(11):300-4.
66. Public Health England. Impact and effectiveness of the HPV vaccination programme in the UK. London: PHE; 2022. 45 p.
67. Ragueh RM, Hewedy ES, Hegab DS. Intralesional injection of Candida albicans antigen versus measles, mumps, and rubella vaccine for treatment of plantar warts. *Acta Dermatovenol Alp Pannonica Adriat*. 2021;30(1):1-5.

68. Ranasinghe V, McMillan N. Novel therapeutic strategies for targeting E6 and E7 oncoproteins in cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2025;211:104721. doi: 10.1016/j.critrevonc.2025.104721.
69. Raza N, Usman Q, Khan MS. Intralesional immunotherapy for cutaneous warts: a review of current treatments and future prospects. *Dermatol Ther*. 2016;29(4):269-76.
70. Rezaei M, Dadgar R, Ghasemnejad-Berenji M. Herbal medicines targeting HPV: recent advances and future perspectives. *J Ethnopharmacol*. 2022;288:115018.
71. Richel O, de Vries HJC, Jongen WW, van Noesel CJM, Dijkstra MGW, Prins JM. A randomized controlled trial of quadrivalent HPV vaccination to prevent recurrence of anal intraepithelial neoplasia in HIV+ men. *Clin Infect Dis*. 2013;56(9):1237-43.
72. Rotola A, Costa S, Di Luca D, Stefanon B, Villani C, Micheletti L, et al. Beta-interferon treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a multicenter clinical trial. *Intervirol*. 1995;38(6):325-31. doi: 10.1159/000150459.
73. Safran H, Leonard KL, Perez K, Vrees M, Klipfel A, Schechter S, et al. Tolerability of ADXS11-001 Lm-ILLO Listeria-Based Immunotherapy With Mitomycin, Fluorouracil, and Radiation for Anal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(5):1175-78. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.004.
74. Santin AD, Bellone S, Roman J, Burnett A, Cannon MJ, Pecorelli S. Therapeutic vaccines for cervical cancer: dendritic cell-based immunotherapy. *Curr Pharm Des*. 2005;11(27):3485-500. doi: 10.2174/138161205774414565.
75. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, Lynch CF, Hernandez BY, Lyu CW, et al. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(6):djv086. doi: 10.1093/jnci/djv086.
76. Zhang Y, Fan Z, Wang J, Guan B, Zhou F, Tang Z, et al. HPV vaccination, screening disparities, and the shifting landscape of cervical cancer burden: a global analysis of trends, inequalities, and policy implications. *BMC Womens Health*. 2025;25(1):285. doi: 10.1186/s12905-025-03841-w.
77. Schiller JT, Lowy DR. Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(10):681-92. doi: 10.1038/nrmicro2872.
78. Schiller JT, Müller M. Next generation prophylactic human papillomavirus vaccines. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):e217-25. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71179-9.
79. Shi HJ, Song H, Zhao QY, Tao CX, Liu M, Zhu QJ. Efficacy and safety of combined high-dose interferon and red light therapy for the treatment of human papillomavirus and associated vaginitis and cervicitis: A prospective and randomized clinical study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(37):e12398. doi: 10.1097/MD.00000000000012398.
80. Skolnik JM, Morrow MP. Vaccines for HPV-associated diseases. *Mol Aspects Med*. 2023;94:101224. doi: 10.1016/j.mam.2023.101224.
81. Stefanos R, Lewis RM, Querec TD, Gargano JW, Unger ER, Markowitz LE. High impact of quadrivalent human papillomavirus vaccine across racial/ethnic groups: National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2006 and 2015–2018. *Hum Vaccin Immunother*. 2024;20(1):2308378. doi: 10.1080/21645515.2024.2308378.
82. Stern PL, van der Burg SH, Hampson IN, Broker TR, Fiander A, Lacey CJ, et al. Therapy of human papillomavirus-related disease. *Vaccine*. 2012;30(05):71-82. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.05.091.
83. Thappa DM, Chiramel MJ. Evolving role of immunotherapy in the treatment of refractory warts. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(5):364-70. doi: 10.4103/2229-5178.190487.
84. Tjalm WA, Depuydt CE. Cervical cancer screening: which HPV test should be used—L1 or E6/E7? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1):45-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.06.027.
85. Toots M, Ustav M Jr, Männik A, Mumm K, Tamm K, Tamm T, et al. Identification of several high-risk HPV inhibitors and drug targets with a novel high-throughput screening assay. *PLoS Pathog*. 2017;13(2):e1006168. doi: 10.1371/journal.ppat.1006168.
86. Trimble CL, Frazer IH, Shen X. Therapeutic vaccination for HPV-associated diseases. *J Clin Invest*. 2021;131(1):e144989.
87. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, Shen X, Dallas M, Yan J, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2078-88. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00239-1.
88. Tumban E. A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. *Viruses*. 2019;11(10):922. doi: 10.3390/v111100922.
89. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Gardasil 9 approval letter [Internet]. Silver Spring: FDA; 2014. Available from: <https://www.fda.gov/media/90064/download>.
90. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Available from: <https://clinicaltrials.gov>.
91. Ueda Y, Kawana K, Yanaiharu N, Banno K, Chhit M, Uy K, et al. Development and evaluation of a cervical cancer screening system in Cambodia: A collaborative project of the Cambodian Society of Gynecology and Obstetrics and Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(7):1260-67. doi: 10.1111/jog.13968.
92. UK National Health Service (NHS). HPV infection [Internet]. London: NHS; 2023. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/human-papilloma-virus-hpv/>.
93. Valencia-Reséndiz DG, Villegas A, Bahena D, Palomino K, Cornejo-Bravo JM, Quintanar L, et al. Non-Functionalized Gold Nanoparticles Inhibit Human Papillomavirus (HPV) Infection. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):7552. doi: 10.3390/ijms23147552.
94. Van de Sande AJM, van Baars R, Koenen MM, Gerstein CG, Kruse AJ, van Esch EMG, et al. Topical imiquimod treatment of residual or recurrent cervical intraepithelial neoplasia lesions (TOPI-C-2): A randomised controlled trial. *BJOG*. 2025;132(8):1056-64. doi: 10.1111/1471-0528.17808.
95. Wetherill LF, Wasson CW, Swinscoe G, Kealy D, Foster R, Griffin S, et al. Alkyl-imino sugars inhibit the pro-oncogenic ion channel function of human papillomavirus (HPV) E5. *Antiviral Res*. 2018;158:113-21. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.08.005.
96. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Wichmann O, Glodny S, Hummers-Pradier E, et al. Background paper to the updated pneumococcal vaccination recommendation for older adults in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2016;59(12):1623-57. doi: 10.1007/s00103-016-2466-9.
97. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem [Internet]. Geneva: WHO; 2020. 56 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>.
98. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2022;97(19):209-28.
99. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention [Internet]. Geneva: WHO; 2021. 115 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>.
100. Yan F, Cowell LG, Tomkies A, Day AT. Therapeutic Vaccination for HPV-Mediated Cancers. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2023;11(1):44-61. doi: 10.1007/s40136-023-00443-8.
101. Yang A, Farmer E, Lin J, Wu TC, Hung CF. The current state of therapeutic and T cell-based vaccines against human papillomaviruses. *Virus Res*. 2017;231:148-65. doi: 10.1016/j.virusres.2016.12.002.
102. Yang A, Jeang J, Cheng K, Cheng T, Yang B, Wu TC, et al. Current state in the development of candidate therapeutic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(8):989-07. doi: 10.1586/14760584.2016.1157477.
103. Young JM, Zine El Abidine A, Gómez-Martínez RA, Bondu V, Sterk RT, et al. Protamine Sulfate Is a Potent Inhibitor of Human Papillomavirus Infection In Vitro and In Vivo. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(1):e0151321. doi: 10.1128/AAC.01513-21.
104. Yuan J, Ni G, Wang T, Mounsey K, Cavezza S, Pan X, et al. Genital warts treatment: Beyond imiquimod. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(7):1815-19. doi: 10.1080/21645515.2018.1445947.
105. Zhang P, Monteiro da Silva G, Deatherage C, Burd C, DiMaio D. Cell-Penetrating Peptide Mediates Intracellular Membrane Passage of Human Papillomavirus L2 protein to Trigger Retrograde Trafficking. *Cell*. 2018;174(6):1465-76. e13. doi: 10.1016/j.cell.2018.07.031.
106. Zhang P, Moreno R, Lambert PF, DiMaio D. Cell-penetrating peptide inhibits retromer-mediated human papillomavirus trafficking during virus entry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(11):6121-28. doi: 10.1073/pnas.1917748117.
107. Zhang S, Huang X, Liu X. Clinical efficacy of recombinant human interferon α -2b gel combined with LEEP conization in treating cervical intraepithelial neoplasia with comorbid high-risk HPV infection. *Am J Transl Res*. 2024;16(10):5649-58. doi: 10.62347/ABUY6253.
108. Zhang W, Gong X, Wu Q, Liu Y, Lao G, Xiao J, et al. The Clearance of High-Risk Human Papillomavirus is Sooner After Thin Loop Electrosurgical Excision Procedure (t-LEEP). *J Invest Surg*. 2019;32:560-65. doi: 10.1080/08941939.2018.1483449.
109. Wang J, Tang W, Yang M, Yin Y, Li H, Hu F, et al. Inflammatory tumor microenvironment-responsive neutrophil exosomes-based drug delivery system for targeted glioma therapy. *Biomaterials*. 2021;273:120784. doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.120784.
110. Lv H, Wang S, Liang Z, Yu W, Yan C, Chen Y, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent human papillomavirus vaccine in Chinese females 9–45 years of age: A phase 3 open-label study. *Vaccine*. 2022;40(23):3263-71. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.02.061.
111. Zhu FC, Hu SY, Hong Y, Hu YM, Zhang X, Zhang Y-J, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in Chinese women aged 18–25 years: End-of-study results from a phase II/III, randomised, controlled trial. *Cancer Med*. 2019;8(14):6195-211. doi: 10.1002/cam4.2399.
112. Zheng K, Egawa N, Shiraz A, Katakuse M, Okamura M, Griffin HM, et al. The Reservoir of Persistent Human Papillomavirus Infection; Strategies for Elimination Using Anti-Viral Therapies. *Viruses*. 2022;14(2):214. doi: 10.3390/v14020214.
113. Zilliox J, Leone G, Goldman HB. Successfully treated urethral condyloma acuminatum utilizing intraurethral self-application of 5-fluorouracil via Q-tip. *Can J Urol*. 2022;29(5):11332-34.

Стаття надійшла до редакції 01.08.2025. – Дата першого рішення 07.08.2025. – Стаття подана до друку 15.09.2025

РЕДАКЦІЙНИЙ ПРОЦЕС

За науковий зміст рукопису відповідають автори. Журнал залишає за собою право запросити будь-які матеріали, на підставі яких була підготовлена стаття.

Всі рукописи, що надійшли до журналу «Репродуктивне здоров'я жінки» проходять перевірку:

- на плагіат;
- на відповідність загальній стандартній структурі наукових статей та вимогам щодо оформлення наукових публікацій;
- на точність цитування виданих джерел.

Журнал «Репродуктивне здоров'я жінки» застосовує наступні критерії відбору рукописів:

- новизна наданих матеріалів;
- актуальне клінічне значення;
- переконливість підтвердження висновків.

Головний редактор оцінює наукове значення та визначає терміни публікації статей.

Отримані рукописи протягом кількох днів підлягають експертизі для оцінки актуальності та важливості наукового матеріалу, чіткості викладення і релевантності для аудиторії журналу. Автори отримують повідомлення про отримання рукопису електронною поштою.

У тих випадках, коли необхідні окремі зміни, у повідомленні автору пропонується доопрацювати рукопис.

Всі рукописи розглядаються як конфіденційні документи і редактори не розкривають інформацію третім особам.

Всі рукописи рецензуються. Остаточне рішення про прийняття або відхилення статті ухвалює головний редактор або інші редактори, затверджені головним редактором. Редакція інформує автора про ухвалене рішення.

Виправлений авторами та перероблений варіант рукопису, погоджений з рецензентами, вважається остаточним і підписується рецензентами та авторами «до друку», після чого зміни тексту, малюнків або таблиць не дозволяються.

Процес розгляду рукопису від подання до рішення про публікацію може тривати до 3 місяців (включно з рецензуванням).

Прийнятому до друку рукопису додається цифровий ідентифікатор (Digital Objective Identifier, DOI). Редакція здійснює цифрову обробку матеріалів (конверсія у PDF, XML тощо).

РЕЦЕНЗУВАННЯ

Всі статті, що надійшли до журналу, підлягають обов'язковому рецензуванню, яке виконується за принципом «подвійного сліпого», коли особи рецензентів і авторів не розкриваються (double-blind peer review).

Автори можуть пропонувати кандидатури незалежних рецензентів для оцінки свого рукопису, а також просити виключити із списку рецензентів не більше двох вчених або/чи наукових установ. Редколегія з розумінням ставиться до таких бажань, проте рішення залишає за собою. Рукописи направляються на рецензію не менш як двом зовнішнім експертам відповідної галузі.

У своїй роботі рецензенти, редактор і редакційна колегія керуються принципами конфіденційності. Рецензенти не розкривають свою особу авторам або іншим колегам при проведенні рецензування. Журнал

категорично не схвалює спроб авторів ідентифікувати рецензентів і впливати на них.

Рецензенти повинні зберігати позитивне та неупереджене, але критичне ставлення до оцінки рукописів. Неокректні та образливі вислови не допускаються. Наскільки це можливо, негативний звіт повинен пояснити авторам недоліки їхнього рукопису, щоб вони могли зрозуміти причини рішення про переробку або відмову від публікації.

У випадку позитивного результату рецензування, рукопис направляється у редакцію для подальшої обробки та публікації. У випадку необхідності переробки рукопису автору направляється рецензія разом із усіма зауваженнями та побажаннями рецензентів. Перероблений варіант рукопису відправляється на повторне рецензування. У випадку негативного результату рецензування автору направляється рецензія з поясненням причин відмови. Рукопис автору не повертається.

Перспективи регуляції симптомів передменструального синдрому за допомогою фітотерапевтичних підходів: результати проспективного багатоцентрового дослідження

В. О. Бенюк¹, В. М. Комар¹, О. А. Диндар¹, В. М. Гончаренко², Т. В. Ковалюк¹, С. В. Бенюк¹, Н. С. Олюніна¹

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

²Центр жіночого здоров'я клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ

Передменструальний синдром (ПМС) – це комплекс циклічних психоемоційних, вегетативних і метаболічних порушень, що виникають у лютеїнову фазу менструального циклу. Останніми роками спостерігається зростання поширеності та тяжкості проявів ПМС, що негативно впливає на якість життя жінок і розглядається як актуальна медико-соціальна проблема.

Мета дослідження: визначити особливості динаміки симптомів ПМС під впливом комплексної фітотерапії, спрямованої на корекцію біохімічних, емоційно-поведінкових та репродуктивних показників жіночого організму.

Матеріали та методи. Проспективне багатоцентрове обсерваційне дослідження проводили у 2022–2025 рр. на базі жіночих консультацій комунальних некомерційних підприємств у всіх регіонах України. У ньому взяли участь 1413 жінок віком 18–40 років із симптомами ПМС. Учасниці отримували нутрицевтичний засіб із багатокомпонентним складом, що містить стандартизовані екстракти лікарських рослин (прудняк звичайний – 150 мг, пажитник посівний – 100 мг, циміцифуга – 50 мг), вітаміни та мікроелементи з гормонорегулювальним, протизапальним, седативним і метаболічним ефектом. Препарат призначали по 1 капсулі на добу протягом 3 міс. Ефективність оцінювали за допомогою спеціально розробленої анкети, що охоплювала основні симптоми ПМС – емоційно-поведінкові, когнітивні, соматичні, а також особливості менструального циклу та вплив на щоденну активність. Інтенсивність симптомів фіксували за візуальною аналоговою шкалою (0–3 бали).

Результати. Аналіз впливу ПМС на різні сфери життя учасниць продемонстрував значну диференціацію за ступенем негативного впливу на загальну діяльність (76%), роботу (64%), навчання (62,5%) та міжособистісні стосунки (60%). Завдяки застосуванню фітотерапевтичних підходів спостерігалось суттєве зниження вираженості основних симптомів ПМС. Частка жінок із максимальним рівнем гніву та роздратування знизилася з 16,1 до 0,1%, у безсимптомних – зросла з 28,7 до 85,5%. Аналогічно спостерігалось зменшення часток респонденток із такими симптомами: відчуття безпорадності, пригнічення настрою, підвищеної самокритичності (з 10,8 до 0,1%, у безсимптомних – з 44,0 до 89,8%), напруженість і тривожність (з 13,4 до 0,2%, у безсимптомних – з 26,3 до 83,9%), складність концентрації уваги (з 6,8 до 1,1%, у безсимптомних – з 49,8 до 89,9%), суттєві зміни апетиту (з 11,9 до 0,1%, у безсимптомних – з 44,0 до 86,2%), зниження інтересу до повсякденної діяльності (з 7,6 до 0%, у безсимптомних – з 50,7 до 91,0%), швидка втомлюваність та зниження енергії (з 11,0 до 0,1%, у безсимптомних – відсутність симптому зросла до 84,4%), пригніченість і втрата контролю над тим, що відбувається (з 7,4 до 0,1%, у безсимптомних – з 55,4 до 91,7%), соматичний комплекс (біль у молочних залозах, здуття живота, збільшення ваги, біль у суглобах/м'язах: з 22,6 до 0,1%, у безсимптомних – з 17,5 до 78,5%), сонливість/безсоння (з 8,6 до 0%, у безсимптомних – з 40,4 до 88,0%), головний біль (з 5,7 до 0%, у безсимптомних – з 5,7 до 91,3%) та відчуття серцебиття (з 3,0 до 0%, у безсимптомних – з 72,0 до 95,0%) ($p < 0,05$). Середні оцінки симптомів до лікування були найвищими для соматичного комплексу (біль у молочних залозах, здуття живота, збільшення ваги, біль у суглобах/м'язах) – $1,43 \pm 0,03$ бала, гніву та роздратування – $1,19 \pm 0,03$ бала, пригнічення та втрати контролю над тим, що відбувається – $0,91 \pm 0,03$ бала, напруженості й тривожності – $1,19 \pm 0,03$ бала. Через 1 міс. терапії ці показники знизилися до $0,87 \pm 0,02$, $0,83 \pm 0,02$, $0,69 \pm 0,02$ та $0,92 \pm 0,03$ бала відповідно і продовжували знижуватися до кінця курсу (3 міс.): $0,26 \pm 0,01$, $0,16 \pm 0,01$, $0,21 \pm 0,01$ та $0,21 \pm 0,01$ бала відповідно ($p < 0,05$). Також встановлено позитивний вплив тримісячного курсу терапії на менструальну функцію: відбулося зменшення середньої тривалості менструального циклу (з $32,18 \pm 7,91$ до $29,11 \pm 4,28$ дня) та тривалості менструації (з $5,91 \pm 2,13$ до $4,98 \pm 1,12$ дня), з одночасною стабілізацією цих показників у межах фізіологічної норми.

Висновки. Результати багатоцентрового дослідження підтвердили клінічну ефективність комплексного засобу, що містить стандартизовані екстракти трави прудняку звичайного (150 мг), насіння пажитнику посівного (100 мг), кореня циміцифуги (50 мг), вітаміни та мікроелементи, у пацієнток із ПМС. Препарат зменшував вираженість симптомів ПМС та позитивно впливав на функціональний стан репродуктивної системи. Повний тримісячний курс терапії сприяв стабільнішому лікувальному ефекту й підтримці репродуктивних ритмів.

Ключові слова: передменструальний синдром, фітотерапія, репродуктивне здоров'я, менструальна функція, якість життя.

Perspectives on the regulation of premenstrual syndrome symptoms using phytotherapeutic approaches: results of a prospective multicenter study

V. O. Beniuk, V. M. Komar, O. A. Dyndar, V. M. Goncharenko, T. V. Kovaliuk, S. V. Beniuk, N. S. Oliunina

Premenstrual syndrome (PMS) is a complex of cyclical psycho-emotional, vegetative, and metabolic disturbances that occur during the luteal phase of the menstrual cycle. In recent years, there has been an increase in the prevalence and severity of PMS manifestations, which negatively affects women's quality of life and is considered a pressing medical and social issue.

The objective: to identify the features of symptom dynamics of PMS under the influence of comprehensive phytotherapy aimed at correcting biochemical, emotional-behavioral, and reproductive indicators of the female body.

Materials and methods. A prospective multicenter observational study was conducted from 2022 to 2025 at women's outpatient clinics of communal non-commercial enterprises across all regions of Ukraine. The study included 1,413 women aged 18–40 years who had PMS symptoms. Participants received a nutraceutical with a multi-component composition containing standardized extracts of medicinal plants (*Vitex agnus-castus* – 150 mg, *Trigonella foenum-graecum* – 100 mg, *Cimicifuga racemosa* – 50 mg), along with vitamins and microelements with hormone-regulating, anti-inflammatory, sedative, and metabolic effects. The supplement was administered at a dose of one capsule per day for three months. Treatment effectiveness was assessed using a specially developed questionnaire that covered the main PMS symptoms – emotional-behavioral, cognitive, and somatic, as well as features of the menstrual cycle and impact on daily activity. Symptom intensity was recorded using a visual analog scale (0–3 points).

Results. Analysis of PMS impact on various life domains showed significant differentiation in negative effects on general activity (76%), work (64%), education (62.5%), and interpersonal relationships (60%). Phytotherapeutic approaches led to a significant reduction in the severity of main PMS symptoms. The proportion of women with the highest levels of anger and irritability decreased from 16.1 to 0.1%, while the proportion of asymptomatic individuals increased from 28.7 to 85.5%. Similarly, there was a decreased rate of respondents with the following symptoms: feeling of helplessness, depressed mood, and self-criticism (from 10.8 to 0.1%, the rate of asymptomatic cases increased from 44.0 to 89.8%), tension and anxiety (from 13.4 to 0.2%, the asymptomatic cases – from 26.3 to 83.9%), difficulty concentrating (from 6.8 to 1.1%, the asymptomatic cases – from 49.8 to 89.9%), significant appetite changes (from 11.9 to 0.1%, the asymptomatic cases – 44.0 to 86.2%), decreased interest in daily activities (from 7.6 to 0%, asymptomatic cases – from 50.7 to 91.0%), rapid fatigue and low energy (from 11.0 to 0.1%, asymptomatic cases – to 84.4%), feelings of oppression and loss of control (from 7.4 to 0.1%, asymptomatic cases – from 55.4 to 91.7%), somatic symptoms (breast pain, bloating, weight gain, joint/muscle pain; from 22.6 to 0.1%, asymptomatic cases – from 17.5 to 78.5%), drowsiness/insomnia (from 8.6 to 0%, asymptomatic cases – from 40.4 to 88.0%), headaches (from 5.7 to 0%, asymptomatic cases – from 5.7 to 91.3%), and heartbeat (from 3.0 to 0%, asymptomatic cases – from 72.0 to 95.0%) ($p < 0.05$). The highest mean pre-treatment symptom scores were recorded for the somatic symptom complex (breast pain, bloating, weight gain, joint/muscle pain) – 1.43 ± 0.03 points, anger and irritability – 1.19 ± 0.03 points, feelings of depression and loss of control – 0.91 ± 0.03 , and tension and anxiety – 1.19 ± 0.03 . After one month of therapy, these scores decreased to 0.87 ± 0.02 , 0.83 ± 0.02 , 0.69 ± 0.02 , and 0.92 ± 0.03 points, respectively, continuing to decline by the end of the course (3 months): to 0.26 ± 0.01 , 0.16 ± 0.01 , 0.21 ± 0.01 , and 0.21 ± 0.01 ($p < 0.05$). A positive effect of the three-month therapy on menstrual function was also established: the average duration of the menstrual cycle decreased (from 32.18 ± 7.91 to 29.11 ± 4.28 days), and the average duration of menstruation decreased (from 5.91 ± 2.13 to 4.98 ± 1.12 days), with a simultaneous stabilization of both indicators within the physiological norm.

Conclusions. The results of the multicenter study confirmed the clinical effectiveness of a complex product containing standardized extracts of *Vitex agnus-castus* (150 mg), *Trigonella foenum-graecum* (100 mg), *Cimicifuga racemosa* (50 mg), along with vitamins and microelements, in patients with PMS. The supplement reduced the severity of PMS symptoms and had a positive effect on the functional state of the reproductive system. A full three-month course of therapy contributed to a more stable therapeutic effect and the maintenance of reproductive rhythms.

Keywords: premenstrual syndrome, phytotherapy, reproductive health, menstrual function, quality of life.

Передменструальний синдром (ПМС) – це комплекс симптомів, що проявляються в лютеїновій фазі менструального циклу та охоплюють психоемоційні, вегетосудинні й обмінно-ендокринні порушення [16, 17, 19]. Цей патологічний стан був уперше описаний у 1931 р. Робертом Франком, засновником гормонотерапії, і відтоді залишається предметом активних наукових досліджень, спрямованих на з'ясування його етіології, патогенезу та класифікації [1]. Попри тривалу історію вивчення, у медичній літературі є кілька термінів, що відображають різні прояви ПМС, зокрема синдром передменструального напруження, циклічна хвороба, оваріальний циклічний синдром, а також DACH-синдром (абревіатура, що походить від англійських слів depression (депресія), anxiety (неспокій, тривога), craving (зміни пристрастей) та hyperhydration (гіпергідратація)) [1, 17, 19, 23].

Останнім часом інтерес до проблеми ПМС зростає у зв'язку зі збільшенням його поширеності та поси-

ленням клінічних проявів. Частота виникнення ПМС істотно залежить від віку пацієнток і варіює від 20% серед жінок до 30 років до 55–90% у віковій групі після 40 років [1, 24, 25]. За останніми науковими уявленнями, ПМС розглядають як одну з так званих хвороб цивілізації нарівні з атеросклерозом, ожирінням, синдромом хронічної втоми та остеопорозом. Найчастіше цей стан діагностується у мешканок урбанізованих територій, зокрема серед жінок, залучених до інтелектуальної праці, тоді як представниці професій, пов'язаних із фізичною активністю, страждають від ПМС значно рідше [1, 17].

Однією з ключових характеристик перебігу передменструальних розладів (ПМР) є їх чітка кореляція з лютеїновою фазою овуляторного менструального циклу. Водночас подібна періодичність може спостерігатися і в жінок із менструальними дисфункціями, після гістеректомії, а також у пубертатному або пери-

менопаузальному періоді [17, 18]. Незалежно від клінічного варіанта, симптоми мають бути вираженими настільки, щоб істотно впливати на повсякденну активність – знижувати працездатність, порушувати навчальний процес або ускладнювати міжособистісні стосунки [16–18]. Клінічна картина є неспецифічною: прояви можуть бути переважно психоемоційними, соматичними або змішаними, але в усіх випадках симптоми повторюються в межах овуляторних циклів, виникаючи в лютеїнову фазу й зникаючи з початком менструації, після чого зазвичай спостерігається тиждень безсимптомний інтервал [19, 20].

Окрім типових проявів, ПМР можуть мати альтернативні клінічні форми, які в міжнародному консенсусі International Society for Premenstrual Disorders (ISPMD) класифікують як «варіантні» [16, 18, 19]. Вони потребують індивідуалізованого підходу до діагностики та лікування. Наразі виділяють чотири основні підтипи таких станів:

1. Передменструальне загострення фонового захворювання – спостерігається у жінок із наявними хронічними станами, як-от депресією, епілепсією, цукровим діабетом, бронхіальною астмою або мігренню. У цих випадках пацієнтки відчувають типовий перебіг основного захворювання протягом усього циклу, однак у лютеїнову фазу відзначається помітне посилення симптоматики.
2. Неовуляторний ПМР – виникає за наявності активності яєчників без овуляції. Хоча цей підтип ще недостатньо досліджений, є підстави вважати, що гормональна активність фолікула без фактичної овуляції може провокувати появу симптомів, подібних до класичних ПМР.
3. Прогестаген-індукований ПМР – асоціюється із застосуванням екзогенних прогестагенів, зокрема у складі комбінованих оральних контрацептивів або гормональної терапії. У деяких жінок із підвищеною чутливістю до прогестагенів ці речовини можуть викликати симптоми, схожі на ПМР. Водночас реакції на препарати, що містять лише прогестагени та не мають циклічного введення, не належать до варіантних форм і трактуються як побічні ефекти безперервної терапії, хоч і з потенційно подібним патогенетичним механізмом.
4. ПМР за відсутності менструацій – характерний для жінок із функціонуючим оваріальним циклом, в яких фізіологічна менструація відсутня внаслідок гістеректомії, абляції ендометрія або використання внутрішньоматкових систем із левоноргестрелом. Попри відсутність менструальної кровотечі, циклічні симптоми зберігаються, що ускладнює діагностику та вимагає уважного клінічного аналізу [13, 14].

Традиційно ПМР класифікують на легку й тяжку форми – залежно від кількості симптомів, їх інтенсивності та тривалості. Зокрема, легка форма характеризується появою 3–4 симптомів за 2–10 днів перед початком менструації, при цьому 1–2 з них мають значну вираженість. Тяжка форма проявляється більшою кількістю симптомів – від 5 до 12, які виникають за

3–14 днів до менструації, при цьому 2–5 симптомів є вираженими й суттєво впливають на стан жінки.

Окрім цього, виділяють три стадії розвитку ПМР:

- 1) компенсована стадія – симптоми виникають у лютеїновій фазі менструального циклу та зникають із початком менструації, при цьому перебіг захворювання не прогресує з часом;
- 2) субкомпенсована стадія – клінічна картина погіршується, симптоматика наростає, але припиняється наприкінці менструації;
- 3) декомпенсована стадія – тяжкий перебіг, при якому симптоми зберігаються і після завершення менструації, а періоди безсимптомного стану стають дедалі коротшими.

Ця класифікація широко використовується в клінічній практиці для оцінювання тяжкості ПМС та вибору адекватної терапевтичної стратегії [1].

Етіопатогенез ПМР базується на складній взаємодії гормональних змін, порушень нейроендокринної регуляції, імунної активації та метаболічних дисфункцій, які разом формують широкий спектр клінічних проявів захворювання, проте самі механізми розвитку ПМС залишаються недостатньо вивченими [7].

Важливим компонентом патогенезу ПМС є порушення водно-електролітного балансу, що зумовлено дисрегуляцією системи ренін – ангіотензин – альдостерон. Підвищена секреція альдостерону, яка частково обумовлена зниженням гальмівної дії дофаміну, сприяє посиленню реабсорбції натрію і хлору в ниркових каналцях із наступною затримкою рідини в організмі [7]. Естрогени посилюють цей процес, безпосередньо стимулюючи ретенцію натрію, а дефіцит прогестерону, який природно є антагоністом альдостерону, додатково посилює гіперальдостеронізм і виникнення набрякових проявів ПМС [6, 7].

Поряд із цим, недостатність прогестерону та відносна гіперестрогенемія порушують інсулінову толерантність, що може призводити до помірної гіпоглікемії з відповідними клінічними симптомами втоми, сонливості та зниження фізичної активності [6].

Іншим важливим патогенетичним механізмом є дисбаланс у синтезі простагландинів, які виступають локальними гормонами, регулюючи функції різних органів і тканин. Порушення синтезу простагландинів у мозку, репродуктивній системі, молочних залозах, нирках і шлунково-кишковому тракті зумовлює виникнення больового синдрому, дратівливості, депресії, диспепсичних розладів та інших типових симптомів ПМС. Зокрема, підвищення рівня простагландину F2 α викликає судинні спазми та больові відчуття, тоді як простагландин E2 дає натрійуретичний ефект, сприяючи регуляції водно-сольового балансу [9].

Психоемоційні чинники, особливо хронічний стрес і підвищена тривожність, значно впливають на прояви ПМС. Стрессова реакція пов'язана з порушеннями метаболізму ендогенних опіоїдів та гормонів, які регулюють водно-електролітний баланс. Взаємодія імунної та нервової систем під час стресу активує неспецифічні запальні реакції, які посилюють клінічні прояви синдрому [2].

Крім того, зміни у функції щитоподібної залози, підвищений рівень андрогенів, кортикостероїдів та інших

гормонів також можуть відігравати роль у формуванні ПМС, що наголошує на мультифакторному характері захворювання [1].

Зважаючи на високу поширеність ПМС серед жінок репродуктивного віку в Україні, широкий спектр його клінічних проявів (від соматовегетативних до афективних) та відчутний негативний вплив на якість життя, питання своєчасної діагностики та ефективної терапії цього стану набуває особливого значення в сучасній медичній практиці.

Комплексність патогенезу ПМС, що охоплює нейроендокринну дисрегуляцію, гормональний дисбаланс, порушення метаболізму простагландинів і дезадаптацію стрес-реакцій, обґрунтовує доцільність використання багатокомпонентних засобів, здатних модуляторно впливати на декілька патофізіологічних шляхів одночасно [21, 28]. Один із них – Циклотайм® –нутрицевтичний засіб, до складу якого входять стандартизовані екстракти лікарських рослин із відомим гормонорегульовальним, протизапальним, седативним і метаболічним потенціалом. До складу однієї капсули Циклотайму® входять: екстракт трави прутняку звичайного (150 мг), екстракт насіння пажитнику посівного (100 мг), оксид магнію моногідрат (70 мг), екстракт кореня цимицифуги (50 мг), цинку бісгліцинат (12 мг), вітаміни B₆ (1,8 мг) та B₁₂ (3 мкг), а також хрому піколінат (50 мкг).

Прутняк звичайний (*Vitex agnus-castus*) – один із найвідоміших фітотерапевтичних засобів для лікування ПМС, діє через дофамінергічні механізми, пригнічуючи секрецію пролактину та опосередковано стимулюючи утворення прогестерону. З огляду на те, що гіперпролактинемія й дефіцит прогестерону є одними з патогенетичних основ ПМС, особливо при масталгії, набряковому та дисфоричному компонентах, саме ця дія має клінічну значущість. Крім того, існують докази, що *Vitex agnus-castus* демонструє ефективність, порівнянну з флуоксетином, у терапії передменструального дисфоричного розладу при кращому профілі безпеки [3–5, 8, 12, 26–28].

Пажитник посівний (*Trigonella foenum-graecum*) містить діосгенін – природну сполуку, подібну до прогестерону, яка виявляє м'яку естрогенну активність. Він також відомий своїми протизапальними властивостями, що потенційно впливає на зменшення субклінічного запалення, важливого в патогенезі ПМС, особливо в умовах хронічного стресу та імунної активації. Додатково пажитник підтримує рівень заліза, що може бути доцільним при порушеннях настрою, пов'язаних із латентним його дефіцитом [4, 28].

Цимицифуга (*Cimicifuga racemosa*) – джерело фітоестрогену формонетину, чинить селективну дію на естрогенові рецептори головного мозку, не стимулюючи ендометрій. Її седативна, спазмолітична та знеболювальна дія дає змогу ефективно впливати на соматовегетативні симптоми ПМС: дратівливість, тривожність, головний біль, дисменорею. Протизапальні властивості також важливі в контексті впливу на продукцію простагландинів, надлишок яких асоційований із соматичними симптомами синдрому [4, 28].

Додаткові компоненти Циклотайму® підсилюють комплексну дію препарату. Наприклад, магній бере участь у нейротрансмітерному метаболізмі та сприяє зни-

женню тривожності; вітаміни B₆ і B₁₂ підтримують функціонування центральної нервової системи (ЦНС), беруть участь у синтезі серотоніну; цинк впливає на функцію гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, має антиоксидантні властивості; хром знижує апетит та потяг до високовуглеводної їжі, сприяє стабілізації рівня глюкози, що важливо при ПМС з домінуючим харчовим компонентом і супутньою інсулінорезистентністю [1, 12, 15, 28].

Таким чином, комплексний засіб на основі фітоекстрактів Циклотайм® є перспективним засобом для патогенетично обґрунтованої терапії ПМС. Його компоненти забезпечують вплив на ключові етіопатогенетичні ланки синдрому – гормональні порушення, дисбаланс нейротрансмітерів, запальні процеси та психоемоційні прояви. Завдяки багатокомпонентному складу й хорошому профілю безпеки, Циклотайм® може розглядатись як ефективна альтернатива або доповнення до традиційної фармакотерапії в менеджменті ПМС.

Зважаючи на ці патогенетичні особливості та клінічну доцільність фітотерапії, особливу актуальність набуває практичне вивчення її ефективності у пацієнок із ПМС.

Мета дослідження: визначити особливості динаміки симптомів ПМС під впливом комплексної фітотерапії, спрямованої на корекцію біохімічних, емоційно-поведінкових і репродуктивних показників жіночого організму.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проспективне багатоцентрове обсерваційне дослідження «Життя без ПМС» проводили у 2022–2025 рр. із метою вдосконалення підходів до лікування ПМС та порушень менструального циклу. До участі було залучено жіночі консультації комунальних некомерційних підприємств у всіх регіонах України, що дало змогу охопити широкий спектр пацієнок та забезпечити репрезентативність вибірки.

У дослідження увійшли 1413 жінок віком від 18 до 40 років із наявністю симптомів ПМС. Критеріями включення були: відсутність органічної патології ЦНС, психічних захворювань, ендокринної патології (зокрема автоімунного тиреоїдиту та гіпотиреозу), хірургічних втручань на внутрішніх статевих органах (гістеректомія, абляція ендометрія), наркотичної залежності, регулярного або епізодичного (2–3 рази на тиждень) вживання алкоголю. Також виключалися пацієнтки з мігренню, синдромом хронічної втоми, синдромом подразненого кишечника, а також ті, хто застосовував гормональну контрацепцію впродовж 3 міс. до моменту включення в дослідження.

Перед включенням у дослідження всі учасниці пройшли клінічне обстеження, а діагноз ПМС встановлювали відповідно до положень Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Передменструальний синдром», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1218 від 13.07.2022.

Пацієнткам, які відповідали критеріям включення, було призначенонутрицевтичний засіб Циклотайм® у дозуванні 1 капсула на добу протягом 3 міс.

У цьому дослідженні ми оцінювали динаміку та ступінь вираженості основних симптомів ПМС у жінок репродуктивного віку під впливом фітотерапевтичної

підтримки. З цією метою проведено анкетування пацієнток жіночих консультацій, яке охоплювало емоційно-поведінкові симптоми (гнів і роздратування; відчуття безпорадності, пригнічення настрою, підвищеної самокритичності; напруженість і тривожність; відчуття пригніченості та втрати контролю над тим, що відбувається), когнітивні прояви (складність концентрації уваги; зниження інтересу до повсякденної діяльності) та соматичні скарги (швидка втомлюваність і зниження енергії; біль у молочних залозах, здуття живота, збільшення маси тіла, біль у суглобах і м'язах; суттєві зміни апетиту; сонливість або безсоння; головний біль; відчуття серцебиття). Враховували особливості менструального циклу та його суб'єктивне сприйняття. Також оцінювали вплив ПМС на щоденну активність пацієнток, зокрема на професійну, навчальну діяльність, соціальні взаємодії та загальний рівень функціонування.

Інтенсивність кожного з проявів оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) за 3-бальною системою: від 0 балів (відсутність симптомів) до 3 балів (максимальна вираженість). Анкетування проводили до початку приймання препарату та повторювали щомісяця протягом тримісячного курсу терапії. Усі отримані дані були внесені до єдиної бази для подальшого статистичного аналізу ефективності обраного лікувального підходу.

Дослідження не передбачало ризику для учасниць і здійснювалося в рамках науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Обґрунтування ролі сучасних лікувально-діагностичних технологій у забезпеченні якості життя жінок репродуктивного та перименопаузального віку» (державний реєстраційний номер 0124U001136). Усі учасниці дослідження надали поінформовану згоду напередодні участі.

Аналіз, статистичну обробку та інтерпретацію результатів проводили за загальноприйнятими методиками за принципами доказової медицини. Статистичне оброблення результатів здійснювали із застосуванням дисперсійного аналізу з повторними вимірюван-

нями (Repeated Measures ANOVA) із використанням парних порівнянь і поправки Бонферроні для оцінювання динаміки змін показників упродовж періоду спостереження. Отримані дані проаналізовано за допомогою програмного забезпечення R 4.0 та статистичного пакета EZR, а також Microsoft Excel 13.0. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$. Оформлення графічного матеріалу виконували з використанням пакета програм Microsoft Office 2013 для Windows 10.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для оцінювання характеристик вибірки в межах проведеного дослідження ми проаналізували розподіл учасниць за віковими категоріями. Загалом було обстежено 1413 жінок віком від 18 до 40 років. Учасниці віком 21–30 років становили майже половину вибірки – 49,47% ($n = 699$), з них 24,06% ($n = 340$) були у віковій категорії 21–25 років, а 25,41% ($n = 359$) – 26–30 років. Жінки віком 31–35 років становили 21,44% ($n = 303$), 18–20 років – 11,96% ($n = 169$), а 36–40 років – 17,13% ($n = 242$) (рис. 1).

У структурі соматичної захворюваності учасниць дослідження найчастіше реєстрували захворювання серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія, варикозне розширення вен) – 160 випадків (11,3%), дихальної системи (бронхіальна астма, хронічний бронхіт) – 150 (10,6%), травного тракту та гепатобіліарної системи (хронічний гастрит, гастродуоденіт, холецистит, хронічний панкреатит, дискінезія жовчних шляхів) – 190 (13,5%), ожиріння (I та II ступінь) та інсулінорезистентність – 170 (12,0%), сечовидільної системи (хронічний пієлонефрит, цистит, сечокам'яна хвороба) – 70 (5,0%), отоларингологічні (хронічний тонзиліт, хронічний риносинусит) – 80 (5,7%), очей (міопія різного ступеня, сенсорна туговухість) – 90 (6,4%), анемія (легкого та середнього ступеня) – 40 (2,8%) та нервової системи (мігрень без аурі, вегетосудинна дистонія) – 110 випадків (7,8%).

Серед обстежених пацієнток із ПМС у 53,5% ($n = 756$) не виявлено супутніх гінекологічних захворювань, тоді як

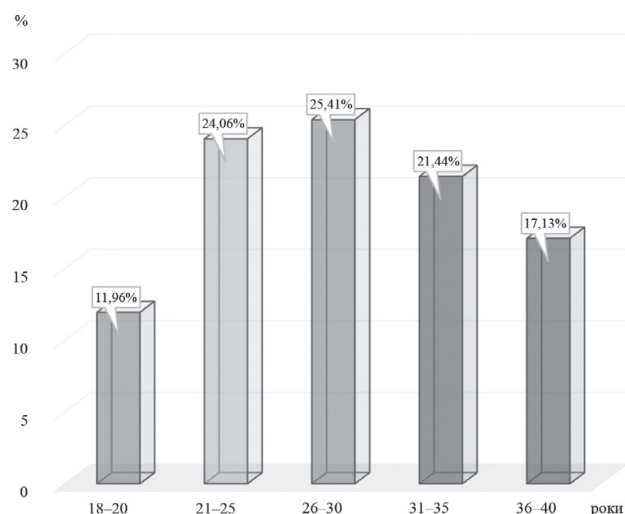


Рис. 1. Розподіл учасниць дослідження за віковими категоріями, %

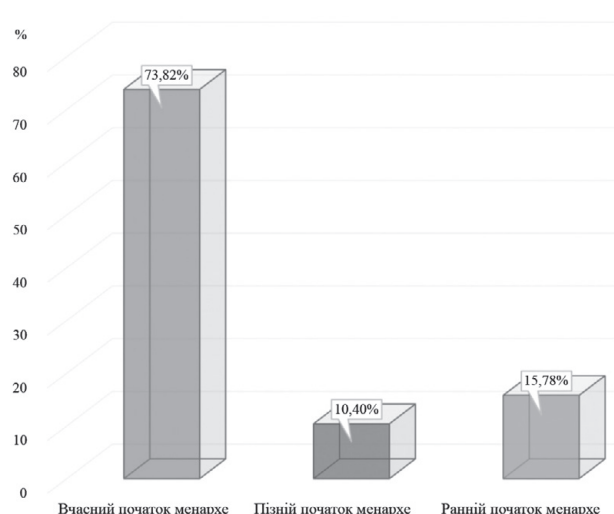


Рис. 2. Розподіл учасниць за терміном менархе, %

Таблиця 1

Репродуктивний анамнез обстежених жінок (n = 1413)

Кількість	Вагітності (n, %)	Пологи (n, %)	Переривання вагітності (n, %)
0	591 (41,8)	639 (45,2)	1105 (78,2)
1	396 (28,0)	489 (34,6)	225 (15,9)
2	261 (18,5)	244 (17,3)	55 (3,9)
3	98 (6,9)	37 (2,6)	16 (1,1)
4	47 (3,3)	3 (0,2)	10 (0,7)
5	11 (0,8)	1 (0,1)	1 (0,1)
6	8 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,1)
7	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

у 46,5% (n = 657) ПМС поєднувався із супутньою гінекологічною патологією, зокрема порушеннями менструального циклу – 154 випадки (10,9%), патологією шийки матки – 183 (12,9%), запальними захворюваннями органів малого таза – 110 (7,8%), аденоміозом – 83 (5,9%), новоутвореннями жіночої статеві системи (кісти яєчників, лейоміома) – 108 (7,6%) та синдромом полікістозних яєчників – 57 випадків (4,0%). Патологія молочних залоз (мастопатія) була зафіксована у 38 пацієнток (2,7%).

Під час аналізу віку настання менархе в обстежених жінок встановлено, що в переважній більшості (73,82%; n = 1043) відзначався вчасний початок менархе (12–14 років), у 15,78% (n = 223) – раннє (≤ 11 років), а у 10,40% (n = 147) – пізнє настання менархе (≥ 15 років) (рис. 2).

При аналізі репродуктивного анамнезу встановлено, що більшість пацієнток не вагітніли (41,8%), у решти переважно зафіксовано одну (28,0%) або дві вагітності (18,5%). Більшість обстежених жінок не народжували (45,2%), одні пологи в анамнезі відзначались у 34,6%, двоє – у 17,3% жінок. У більшості жінок (78,2%) не виявлено випадків переривання вагітності, одне переривання в анамнезі зафіксовано у 15,9%, два – у 3,9% обстежених жінок (табл. 1).

Аналіз впливу ПМС на різні сфери життя учасниць показав значну диференціацію за ступенем негативного впливу на діяльність, роботу, навчання та міжособистісні стосунки. Найбільша кількість пацієнток (n = 1074; 76,0%) відзначала вплив ПМС на загальну діяльність, тоді як вплив на роботу, навчання і стосунки спостерігався дещо рідше, проте залишався суттєвим – відповідно у 905 (64,0%), 884 (62,5%) і 848 (60,0%) жінок (рис. 3). Ці дані наголошують на багатогранності та комплексності симптоматики ПМС, що суттєво впливає на якість життя жінок.

На наступному етапі ми оцінювали динаміку зміни прояву та вираженості симптомів ПМС у жінок репродуктивного віку під впливом комплексної фітотерапії (препарат Циклогайм® у дозуванні 1 капсула на добу) протягом 3 міс.

Аналіз емоційно-поведінкових, когнітивних і соматичних симптомів ПМС здійснювався на підставі результатів анкетування, проведеного серед пацієнток. У динаміці оцінювали як інтенсивність клінічних проявів, так і суб'єктивне сприйняття менструального циклу (табл. 2).

Детальний аналіз динаміки розподілу пацієнток за ступенем вираженості симптомів ПМС свідчить про виражений клінічний ефект фітотерапії вже з 1-го місяця лікування, з поступовим наростанням ефективності протягом тримісячного курсу. Частка жінок із максимальним рівнем гніву та роздратування зменшилася з 16,1 до 0,1%, а безсимптомних – зросла з 28,7 до 85,5%. Аналогічно спостерігалось зменшення часток респонденток із такими симптомами: відчуття безпорадності, пригнічення настрою, підвищеної самокритичності (3 бали – зменшилася з 10,8 до 0,1%, у безсимптомних: 0 балів – зросла з 44,0 до 89,8%); напруженість і тривожність (3 бали – зменшилася з 13,4 до 0,2%, у безсимптомних – зросла з 26,3 до 83,9%); складність концентрації уваги (3 бали – знизилася з 6,8 до 1,1%, тоді як 0 балів фіксували у 89,9% пацієнток проти 49,8% до лікування). За показником суттєвих змін апетиту максимальна інтенсивність зменшилася з 11,9 до 0,1%, а повна відсутність симптому відзначена у 86,2% проти 44,0% на початку лікування. Зниження інтересу до повсякденної діяльності на рівні 3 балів спостерігалось у 7,6% жінок до лікування і не фіксувалося взагалі після 3 міс. терапії; у безсимптомних – у 91,0% (проти 50,7%). Швидка втомлюваність та зниження енергії у вираженій формі (3 бали) зменшилася з 11,0 до 0,1%, у безсимптомних – зросла до 84,4%. Пригніченість і втрата контролю над тим, що відбувається, у 7,4% пацієнток мала найвищу вираженість до лікування, і лише у 0,1% – після; у безсимптомних показник збільшився з 55,4 до 91,7%. Найпоширенішим симптомом до лікування був соматичний комплекс (біль у молочних залозах, здуття живота,

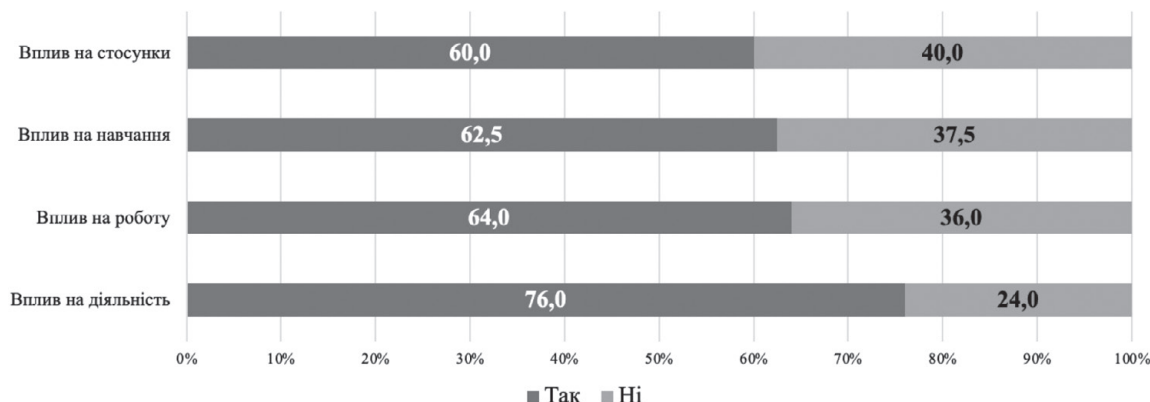


Рис. 3. Розподіл впливу ПМС на різні сфери життя пацієнток, %

Динаміка симптомів ПМС під впливом комплексної фітотерапії, абс. (%)

Симптом	Бал (ВАШ)	До лікування	Після лікування		
			1 міс.	2 міс.	3 міс.
Гнів, роздратування	3	227 (16,1)	76 (5,4)*	9 (0,6)***	1 (0,1)***
	2	227 (16,1)	245 (17,3)	110 (7,8)*	13 (0,9)***
	1	553 (39,1)	451 (31,9)*	363 (25,7)°	191 (13,5)***
	0	406 (28,7)	641 (45,4)°	931 (65,9)°	1208 (85,5)°
Відчуття безпорадності, пригнічення настрою, підвищеної самокритичності	3	153 (10,8)	41 (2,9)*	2 (0,1)***	2 (0,1)***
	2	182 (12,9)	178 (12,6)	57 (4,0)*	10 (0,7)***
	1	456 (32,3)	354 (25,1)*	257 (18,2)°	133 (9,4)***
	0	622 (44,0)	840 (59,4)°	1097 (77,7)°	1268 (89,8)°
Напруженість, тривожність	3	189 (13,4)	51 (3,6)*	8 (0,6)***	2 (0,2)***
	2	241 (17,1)	212 (15,0)	88 (6,2)*	17 (1,2)***
	1	611 (43,2)	519 (36,7)*	379 (26,8)°	208 (14,7)***
	0	372 (26,3)	631 (44,7)°	938 (66,4)°	1186 (83,9)°
Складність концентрації уваги	3	96 (6,8)	22 (1,6)*	2 (0,1)**	16 (1,1)
	2	180 (12,7)	130 (9,2)*	52 (3,7)°	15 (1,1)***
	1	434 (30,7)	358 (25,3)*	254 (17,9)°	112 (7,9)***
	0	703 (49,8)	903 (63,9)°	1105 (78,3)°	1270 (89,9)°
Суттєві зміни апетиту	3	169 (11,9)	54 (3,8)*	7 (0,5)***	2 (0,1)***
	2	171 (12,2)	170 (12,0)	73 (5,2)*	15 (1,1)***
	1	451 (31,9)	362 (25,6)*	297 (21,0)°	178 (12,6)***
	0	621 (44,0)	827 (58,6)°	1035 (73,3)°	1218 (86,2)°
Зниження інтересу до повсякденної діяльності	3	108 (7,6)	24 (1,7)*	3 (0,2)***	0 (0)***
	2	172 (12,2)	129 (9,1)*	42 (3,0)°	5 (0,4)***
	1	417 (29,5)	335 (23,7)*	243 (17,2)°	121 (8,6)***
	0	716 (50,7)	924 (65,5)°	1124 (79,6)°	1287 (91,0)°
Швидка втомлюваність, зниження енергії	3	156 (11,0)	41 (2,9)*	4 (0,3)***	1 (0,1)**
	2	213 (15,1)	214 (15,2)	79 (5,6)*	6 (0,4)***
	1	642 (45,4)	491 (34,8)*	395 (27,9)°	214 (15,1)***
	0	402 (28,5)	665 (47,1)°	935 (66,2)°	1192 (84,4)°
Пригніченість та втрата контролю над тим, що відбувається	3	105 (7,4)	24 (1,7)*	3 (0,2)***	1 (0,1)**
	2	131 (9,3)	126 (8,9)	40 (2,8)*	8 (0,6)***
	1	394 (27,9)	265 (18,8)*	204 (14,4)°	108 (7,6)***
	0	783 (55,4)	998 (70,6)°	1166 (82,6)°	1296 (91,7)°
Біль у молочних залозах, здуття живота, збільшення ваги, біль у суглобах і м'язах	3	320 (22,6)	105 (7,4)*	10 (0,7)***	2 (0,1)**
	2	251 (17,8)	319 (22,6)	163 (11,5)	24 (1,7)***
	1	594 (42,1)	544 (38,5)	463 (32,8)°	278 (19,7)***
	0	247 (17,5)	444 (31,5)°	777 (55,0)°	1109 (78,5)°
Сонливість/безсоння	3	122 (8,6)	27 (1,9)*	3 (0,2)***	0 (0)***
	2	164 (11,6)	138 (9,8)	47 (3,3)*	7 (0,5)***
	1	557 (39,4)	429 (30,4)	289 (20,5)°	163 (11,5)***
	0	570 (40,4)	819 (57,9)°	1074 (76,0)°	1243 (88,0)°
Головний біль	3	81 (5,7)	16 (1,1)*	2 (0,2)***	0 (0)***
	2	120 (8,5)	109 (7,7)	25 (1,8)*	10 (0,8)**
	1	534 (37,8)	346 (24,5)*	232 (16,4)°	112 (7,9)***
	0	678 (48,0)	942 (66,7)°	1153 (81,6)°	1290 (91,3)°
Відчуття серцебиття	3	43 (3,0)	4 (0,3)*	0 (0)**	0 (0)***
	2	77 (5,5)	63 (4,5)	12 (0,8)*	3 (0,2)**
	1	276 (19,5)	193 (13,7)*	113 (8,0)°	68 (4,8)***
	0	1016 (72,0)	1153 (81,5)°	1288 (91,2)°	1342 (95,0)°

Примітки: * – достовірна різниця порівняно з показниками до лікування та 1 міс. лікування; ** – достовірна різниця порівняно з показниками до лікування та 2 міс. лікування; *** – достовірна різниця порівняно з показниками до лікування та 3 міс. лікування; ° – достовірна різниця між суміжними періодами спостереження (1 → 2 міс., 2 → 3 міс.).

збільшення ваги, біль у суглобах/м'язах): 3 бали – 22,6%, у безсимптомних – лише у 17,5%. Наприкінці спостереження ці показники становили відповідно 0,1% та 78,5%. Сонливість/безсоння на рівні 3 балів зменшилася з 8,6 до 0%, а у безсимптомних – зросла з 40,4 до 88,0%. При головному болю на рівні 3 балів фіксували зниження з 5,7 до 0%, при цьому 91,3% жінок через 3 міс. не мали скарг. Відчуття серцебиття, хоч і мало відносно невелику початкову вираженість (3 бали – 3,0%), зникло повністю в усіх пацієнток (0 балів – з 72,0 до 95,0%).

Для більшої наочності ефективності лікування було розраховано середні бали вираженості кожного з основних симптомів ПМС до початку терапії, а також через 1, 2 та 3 міс. приймання препарату Циклотайм® (рис. 4). Найвищу середню оцінку до лікування отримали такі симптоми, як соматичний комплекс (біль у молочних залозах, здуття живота, збільшення ваги, біль у суглобах/м'язах) ($1,43 \pm 0,03$ бала); гнів і роздратування ($1,19 \pm 0,03$ бала); пригніченість та втрата контролю над тим, що відбувається ($0,91 \pm 0,03$ бала); напруженість і тривожність ($1,19 \pm 0,03$ бала), що свідчить про їхню провідну роль у клінічній картині ПМС. Уже через 1 міс. спостерігалось достовірне зниження інтенсивності всіх досліджуваних симптомів: наприклад, середній бал гніву і роздратування зменшився до $0,83 \pm 0,02$ бала; пригніченість та втрати контролю над тим, що відбувається – до $0,69 \pm 0,02$ бала; напруженості й тривожності – до $0,92 \pm 0,03$ бала; соматичного комплексу – до $0,87 \pm 0,02$ бала ($p < 0,05$). Подальше покращення відбувалося поетапно впродовж 2-го та 3-го місяців, і до завершення курсу лікування (3-й місяць) середні значення всіх симп-

томів досягли мінімальних значень: гнів і роздратування – $0,16 \pm 0,01$ бала, пригніченість та втрата контролю – $0,21 \pm 0,01$ бала, напруженість і тривожність – $0,21 \pm 0,01$ бала, соматичний комплекс – $0,26 \pm 0,01$ бала. Також спостерігалось суттєве зниження середньої вираженості таких симптомів, як швидка втомлюваність і зниження енергії (з $1,11 \pm 0,03$ до $0,22 \pm 0,01$ бала), суттєві зміни апетиту (з $1,00 \pm 0,03$ до $0,16 \pm 0,01$ бала), складність концентрації уваги (з $0,84 \pm 0,02$ до $0,14 \pm 0,01$ бала), головний біль (з $0,75 \pm 0,02$ до $0,11 \pm 0,01$ бала) та відчуття серцебиття (з $0,44 \pm 0,01$ до $0,07 \pm 0,01$ бала) ($p < 0,05$).

Отримані дані свідчать про системний вплив ну-трицевитичного засобу Циклотайм® на основні патогенетичні ланки ПМС, включно з емоційно-поведінковими, когнітивними та соматичними компонентами. Завдяки своїй багатокomпонентній фітонутрієнтній формулі препарат демонструє високу клінічну ефективність і добру переносимість, забезпечуючи поступове й стабільне зменшення інтенсивності симптомів упродовж усього курсу терапії.

Окрім оцінювання динаміки вираженості симптомів ПМС, у межах дослідження ми також додатково проаналізували вплив комплексного засобу Циклотайм® на менструальну функцію учасниць, зокрема враховували тривалість менструального циклу та тривалість менструації до лікування, через 1, 2 та 3 міс. приймання препарату. Відповідно до критеріїв Міжнародної федерації акушерів-гінекологів (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO), нормальна тривалість менструального циклу становить 24–38 днів, а тривалість менструації – 4–8 днів.

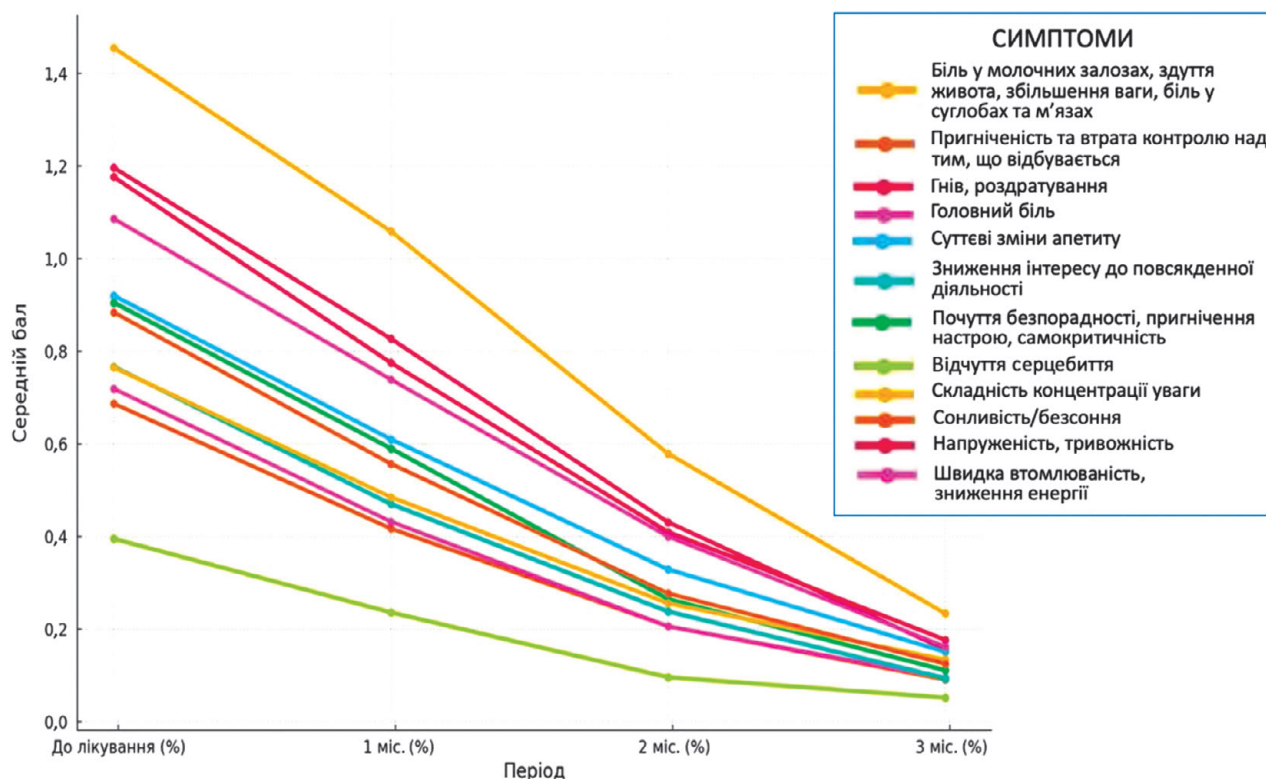


Рис. 4. Динаміка симптомів ПМС за середнім балом, %

Таблиця 3

Динаміка тривалості менструального циклу та менструацій під впливом комплексної фітотерапії, дні

Показник	Період	M ± SD	Мінімум і максимум
Тривалість менструального циклу	До лікування	32,18 ± 7,91	16–90
	Після лікування		
	1 міс.	30,84 ± 6,21	18–64
	2 міс.	29,83 ± 5,33	19–45
	3 міс.	29,11 ± 4,28	20–40
Тривалість менструації	До лікування	5,91 ± 2,13	2–14
	Після лікування		
	1 міс.	5,50 ± 1,78	2–10
	2 міс.	5,20 ± 1,51	2–9
	3 міс.	4,98 ± 1,12	2–8

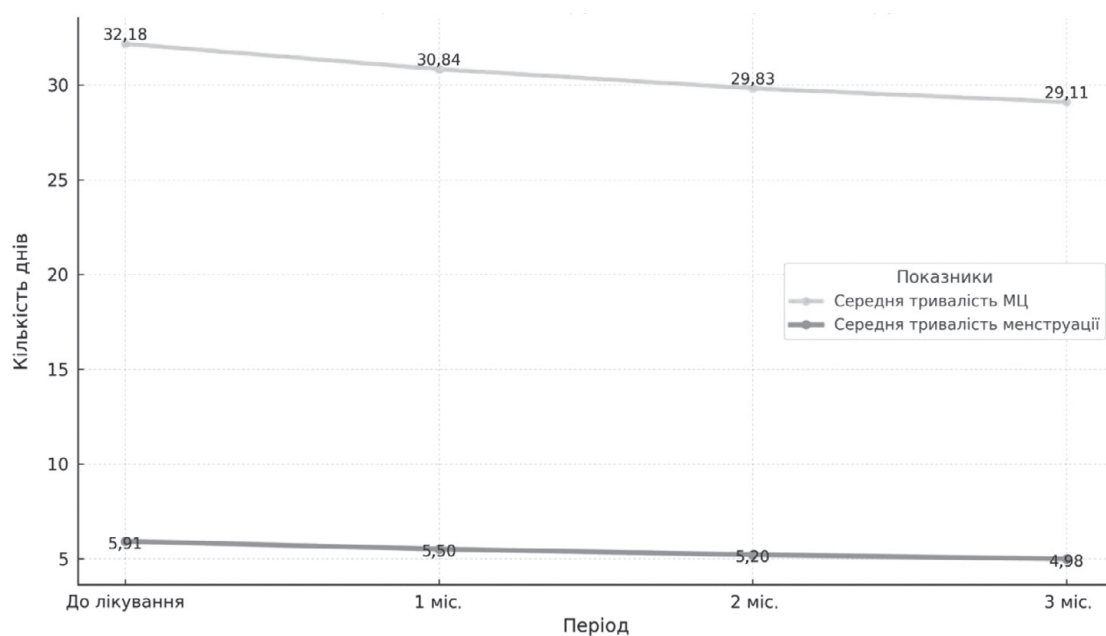


Рис. 5. Середня тривалість менструального циклу та менструацій

Примітка: МЦ – менструальний цикл.

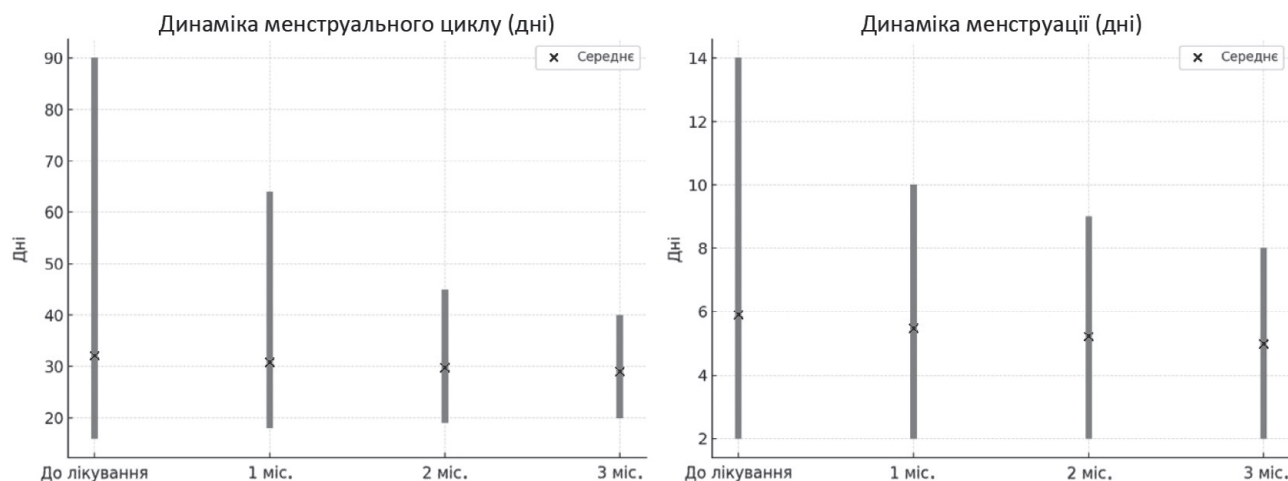


Рис. 6. Динаміка тривалості менструального циклу та менструацій

До початку лікування у пацієнток спостерігалися значні коливання обох показників: середня тривалість менструального циклу становила $32,18 \pm 7,91$ дня (з розкидом від 16 до 90 днів), а менструації – $5,91 \pm 2,13$ дня (від 2 до 14 днів), що часто виходило за межі фізіологічної норми (табл. 3).

Після місячного курсу приймання Циклотайму® ці показники поступово стабілізувалися. Уже через 3 міс. терапії середня тривалість менструального циклу скоротилася до $29,11 \pm 4,28$ дня, а тривалість менструації – до $4,98 \pm 1,12$ дня, наблизившись до оптимальних нормативів (рис. 5).

Графік динаміки демонструє, що протягом лікування нутрицевтичним засобом Циклотайм® спостерігається звуження розподілу тривалості циклу й менструації, зменшення варіабельності та зсув медіани до фізіологічної норми (рис. 6).

Таким чином, комплексний засіб на основі фітоекстрактів Циклотайм® продемонстрував не лише ефективність у зменшенні симптомів ПМС, а й значний регулювальний вплив на менструальну функцію, сприяючи її нормалізації в межах загальноприйнятих медичних стандартів. Це дозволяє розглядати препарат як ефективний засіб для комплексної підтримки репродуктивного здоров'я жінок.

Результати нашого багатоцентрового проспективного дослідження підтверджують високу клінічну ефективність нутрицевтичного засобу Циклотайм® у пацієнток із ПМС. Уже з 1-го місяця лікування спостерігалася достовірне зниження вираженості широкого спектра симптомів – емоційно-поведінкових, когнітивних і соматичних, із подальшим поступовим покращенням упродовж тримісячного курсу. Значне зменшення тяжкості симптомів підтверджується також переходом більшості пацієнток до категорії безсимптомних (0 балів за ВАШ).

Ці дані узгоджуються з результатами досліджень інших авторів, які демонструють позитивний вплив рослинних і комбінованих нутрицевтиків на регуляцію менструальної функції та полегшення симптомів ПМС. Дослідження вітчизняних колег показали ефективність фітотерапії в комплексному лікуванні стрес-індукованих порушень менструального циклу, з нормалізацією гормонального фону та зменшенням клінічних проявів у жінок, які перебувають у стресових умовах [11]. Попри деякі відмінності у складі препаратів (Циклотайм® містить, зокрема, екстракти прутняку, пажитнику, циміцифуги, вітаміни групи В, цинк і хром, тоді як у дослідженні застосовувався інший рослинний комплекс), ефективність у регуляції симптомів ПМС та нормалізації менструальної функції спостерігалася в обох випадках.

Подібні результати наводять також українські науковці, які вивчали комбіновані рослинні препарати в лікуванні масталгії – одного із соматичних симптомів ПМС – і зафіксували значне зниження інтенсивності больового синдрому, покращення психоемоційного стану та стабілізацію гормонального балансу в жінок репродуктивного віку [22].

Крім того, систематичний огляд van Die і співавт. підтверджує високу ефективність екстрактів *Vitex agnus-*

castus у лікуванні ПМС і передменструального дисфоричного розладу, зі значною дозозалежністю терапевтичного ефекту та хорошим профілем безпеки [26]. Важливо, що *Vitex agnus-castus* – один із ключових компонентів Циклотайму® – сьогодні є однією з небагатьох схвалених рослинних терапій для ПМС у багатьох країнах, включно зі Швейцарією [10].

Отже, отримані нами дані не лише підтверджують ефективність і безпеку Циклотайму®, а й розширюють розуміння можливостей нутрицевтичної терапії в комплексному менеджменті ПМС. Особливістю нашого дослідження є велика вибірка пацієнток, проспективний дизайн і детальний аналіз динаміки симптомів та параметрів менструальної функції.

Практичне значення наших результатів полягає в можливості широкого застосування Циклотайму® як безпечного й ефективного засобу для підвищення якості життя жінок із ПМС, особливо в умовах, коли застосування гормональної терапії обмежене або небажане.

ВИСНОВКИ

Результати багатоцентрового проспективного дослідження свідчать про високу клінічну ефективність нутрицевтичного засобу Циклотайм® у пацієнток із ПМС. Уже з 1-го місяця лікування відзначалося достовірне зниження вираженості емоційно-поведінкових, когнітивних і соматичних симптомів ПМС, з подальшим наростанням позитивної динаміки протягом тримісячного курсу. Зокрема, частка жінок із тяжкими проявами (3 бали за ВАШ) зменшилася практично до нуля за більшістю симптомів, натомість кількість безсимптомних пацієнток (0 балів) досягала 85–95% ($p < 0,05$).

Застосування Циклотайму® також сприяло значному покращенню менструальної функції. Спостерігалася не лише зменшення середньої тривалості менструального циклу (з $32,18 \pm 7,91$ до $29,11 \pm 4,28$ дня) та менструації (з $5,91 \pm 2,13$ до $4,98 \pm 1,12$ дня), а й достовірне зниження варіабельності цих показників. Якщо до початку терапії амплітуда коливань тривалості менструального циклу становила від 16 до 90 днів, а менструації – від 2 до 14 днів, що часто виходило за межі фізіологічної норми, то вже на 3-му місяці лікування переважна більшість пацієнток мала стабільний, регулярний цикл у межах оптимальних репродуктивних параметрів.

Сумарно це зумовило значне підвищення якості життя пацієнток, зниження частоти критичних днів, полегшення суб'єктивного сприйняття менструації та поліпшення психоемоційного стану. Отримані результати наголошують на важливості повного тримісячного курсу терапії, необхідного для досягнення стійкого терапевтичного ефекту та стабілізації репродуктивних ритмів.

З огляду на отримані результати, комплексний засіб на основі фітоекстрактів Циклотайм® продемонстрував не лише виражений клінічний вплив на інтенсивність симптомів ПМС, а й суттєвий регуляторний потенціал щодо функціонального стану репродуктивної системи, що дає змогу розглядати його як ефективний лікувальний засіб у межах комплексного підходу до підтримки жіночого здоров'я.

Відомості про авторів

- Бенюк Василь Олексійович** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 405-60-33
ORCID: 0000-0002-5984-3307
- Комар Вікторія Миколаївна** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (066) 032-41-70. *E-mail: vickimd12@gmail.com*
ORCID: 0009-0008-7193-1984
- Диндар Олена Анатоліївна** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 405-60-33. *E-mail: dyndar@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-0440-0410
- Гончаренко Вадим Миколайович** – Центр жіночого здоров'я клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ
ORCID: 0000-0002-8317-3737
- Ковалюк Тетяна Володимирівна** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0001-9339-881X
- Бенюк Світлана Василівна** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0003-4273-3934
- Оліуніна Наталія Сергіївна** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: oliunina.nataliya@gmail.com*
ORCID: 0009-0006-3066-6032

Information about the authors

- Beniuk Vasyly O.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 405-60-33
ORCID: 0000-0002-5984-3307
- Komar Viktoriia M.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (066) 032-41-70. *E-mail: vickimd12@gmail.com*
ORCID: 0009-0008-7193-1984
- Dyndar Olena A.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 405-60-33. *E-mail: dyndar@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-0440-0410
- Goncharenko Vadym M.** – Women's Health Center of the Clinical Hospital "Feofaniya" of State Management of Affairs of Ukraine, Kyiv
ORCID: 0000-0002-8317-3737
- Kovaliuk Tetiana V.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0000-0001-9339-881X
- Beniuk Svitlana V.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0000-0003-4273-3934
- Oliunina Nataliia S.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: oliunina.nataliya@gmail.com*
ORCID: 0009-0006-3066-6032

ПОСИЛАННЯ

- Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, Shaughn O'Brien PM. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: Systematic review. *BMJ*. 1999;318(7195):1375-81. doi: 10.1136/bmj.318.7195.1375.
- Ashby CR Jr, Carr LA, Cook CL, Steptoe MM, Franks DD. Alteration of platelet serotonergic mechanisms and monoamine oxidase activity in premenstrual syndrome. *Biol Psychiatry*. 1988;24(2):225-33. doi: 10.1016/0006-3223(88)90277-6.
- Csupor D, Lantos T, Hegyi P, Benkő R, Viola R, Gyöngyi Z, et al. Vitex agnus-castus in premenstrual syndrome: A meta-analysis of double-blind randomised controlled trials. *Complement Ther Med*. 2019;47:102190. doi: 10.1016/j.ctim.2019.08.024.
- Dante G, Facchinetti F. Herbal treatments for alleviating premenstrual symptoms: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2011;32(1):42-51. doi: 10.3109/0167482X.2010.538102.
- Di Pierro F, Prazzoli R, Candidi C, Attolico M. Premenstrual syndrome: Controlled clinical trial with a fast acting form of a highly standardized extract of Vitex agnus castus. *G Ital Ostet Ginecol*. 2009;31:153-7.
- Ford O, Lethaby A, Roberts H, Mol BW. Progesterone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(3):CD003415. doi: 10.1002/14651858.CD003415.pub4.
- Haußmann J, Goeckenjan M, Haußmann R, Wimberger P. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder – Overview on pathophysiology, diagnostics and treatment. *Nervenarzt*. 2024;95(3):268-74. doi: 10.1007/s00115-024-01625-5.
- He Z, Chen R, Zhou Y, Geng L, Zhang Z, Chen S, et al. Treatment for premenstrual syndrome with Vitex agnus castus: A prospective, randomized, multi-center placebo controlled study in China. *Maturitas*. 2009;63(1):99-103. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.01.006.
- Horrobin DF. The role of essential fatty acids and prostaglandins in the premenstrual syndrome. *J Reprod Med*. 1983;28(7):465-8.
- Stute P, Bodmer C, Ehrlert U, Eltbo-gen R, Ging A, Streuli I, et al. Interdisciplinary consensus on management of premenstrual disorders in Switzerland. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(5):342-8. doi: 10.1080/09513590.2017.1284788.
- Kozub T, Hnatiuk V. Possibilities of treatment of stress-induced disorders of the menstrual cycle with phytotherapy. *Reprod Health Woman*. 2024;(1):62-72. doi: 10.30841/2708-8731.1.2024.301601.
- Lauritzen C, Reuter HD, Repges R, Böhnert KJ, Schmidt U. Treatment of premenstrual tension syndrome with Vitex agnus castus controlled, double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine*. 1997;4(3):183-9. doi: 10.1016/S0944-7113(97)80066-9.
- Leminen H, Heliövaara-Peippo S, Halmesmäki K, Teperi J, Grenman S, Kivela A, et al. The effect of hysterectomy or levonorgestrel-releasing intrauterine system on premenstrual symptoms in women treated for menorrhagia: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(3):318-25. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01340.x.
- Lukes AS, McBride RJ, Her-ring AH, Fried M, Sherwani A, Dell D. Improved premenstrual syndrome symptoms after NovaSure endometrial ablation. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011;18(5):607-11. doi: 10.1016/j.jmig.2011.06.001.
- Mattes JA, Martin D. Pyridoxine in premenstrual depression. *Hum Nutr Appl Nutr*. 1982;36:131-3.
- Tatarchuk TF, Bulavenko OE, Dubossarska ZM, Dubossarska YU, Yefimenko OA, Zanko OV, et al. Premenstrual syndrome. Evidence-based clinical guideline [Internet]. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; State Expert Center; Institute of pediatrics obstetrics and gynecology named academic Elena M. Lukyanova National academy of medical sciences of Ukraine; 2021. 78 p. Available from: <https://repo.dma.dp.ua/8414/>.
- National Association for Premenstrual Syndrome. Menstrual diary [Internet]. Available from: <https://www.pms.org.uk/support/menstrual-diary/>.
- Nevatte T, O'Brien PM, Bäckström T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J,

- et al. ISPMO consensus on the management of premenstrual disorders. Arch Womens Ment Health. 2013;16(4):279-91. doi: 10.1007/s00737-013-0346-y.
19. O'Brien PM, Bäckström T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, Epperson CN, et al. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMO Montreal consensus. Arch Womens Ment Health. 2011;14(1):13-21. doi: 10.1007/s00737-010-0201-3.
20. O'Brien S, Rapkin A, Dennerstein L, Nevatte T. Diagnosis and management of premenstrual disorders. BMJ. 2011;342:d2994. doi: 10.1136/bmj.d2994.
21. Panay N. Treatment of premenstrual syndrome: a decision-making algorithm. Menopause Int. 2012;18(2):90-2. doi: 10.1258/mi.2012.012019.
22. Pyrohova V, Shurpyak S, Prokopychuk Y. Phytotherapy in the management of women of reproductive age with dysgynormonal gynecological pathology and mastalgia. Reprod Health Woman. 2024;(2):66-74. doi: 10.30841/2708-8731.2.2024.304659.
23. Green LJ, O'Brien PMS, Panay N, Craig M on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of premenstrual syndrome. BJOG. 2017;124:e73-105.
24. Schellenberg R, Zimmermann C, Drewe J, Hoexter G, Zahner C. Dose-dependent efficacy of the Vitex agnus castus extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. Phyto-medicine. 2012;19(14):1325-31. doi: 10.1016/j.phymed.2012.08.006.
25. Schellenberg R, Saller R, Hess L, Melzer J, Zimmermann C, Drewe J, Zahner C. Dose-dependent effects of the Cimicifuga racemosa Extract Ze 450 in the treatment of climacteric complaints: A randomized, placebo-controlled study. Evid Based Complement Alternat Med. 2012;2012:260301. doi: 10.1155/2012/260301.
26. Van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. Planta Med. 2013;79(7):562-75. doi: 10.1055/s-0032-1327831.
27. Ventskivska IB. Premenstrual syndrome: Clinical features, diagnosis, prognosis and treatment [dissertation]. Kyiv: Bohomolets National Medical University; 2006. 448 p.
28. Whelan AM, Jurgens TM, Naylor H. Herbs, vitamins and minerals in the treatment of premenstrual syndrome: A systematic review. Can J Clin Pharmacol. 2009;16(3):e407-29.

Стаття надійшла до редакції 09.07.2025. – Дата першого рішення 14.07.2025. – Стаття подана до друку 22.08.2025

Exploring the therapeutic potential of metformin in polycystic ovary syndrome: focusing on hyperandrogenism in a sample of Iraqi women

Y. S. Khudhur¹, Sh. S. Khudhur²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Tikrit University, Iraq

²Department of Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, Tikrit University, Iraq

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most commonly diagnosed condition in women of reproductive age. This pathology may be linked to an intricate endocrine disorder, given its diverse nature and the unexplained circumstances surrounding its origins. The main clinical features of PCOS include reduced ovulation frequency, irregular menstrual cycles, decreased fertility, polycystic ovaries detected by ultrasound examination, and elevated levels of male hormones like testosterone, which causes excessive facial or body hair growth and acne.

The objective: to examine the efficacy of metformin in diminishing hyperandrogenism and enhancing clinical outcomes in women diagnosed with PCOS.

Materials and methods. A total of 55 women diagnosed with PCOS were included in the study. The participants had a mean age of 31.70 ± 7.79 years, with a range between 18 and 45 years old. The diagnosis of PCOS was made based on the Rotterdam criteria. The patients took metformin, tablets, 500 mg twice a day with two main meals for 3 months. Serum concentrations of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), total and free testosterone were determined before treatment and 3 months after treatment.

Results. It was found that after taking metformin for 3 months, the concentrations of total testosterone and free testosterone significantly decreased compared to pre-treatment values ($p < 0.0001$). Similar changes were found in the levels of LH and FSH. Their values significantly decreased after 3 months of treatment compared to pre-treatment values ($p < 0.0001$).

Conclusions. Metformin treatment of PCOS induced significant reduction in serum luteinizing hormone, FSH, testosterone concentrations in the PCOS patient after three months treatment duration.

Keywords: polycystic ovary syndrome, metformin, hyperandrogenism, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone.

Вивчення терапевтичного потенціалу метформіну при синдромі полікістозних яєчників: фокусування на гіперандрогенії на прикладі вибірки іракських жінок

Y. S. Khudhur, Sh. S. Khudhur

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) найбільш часто діагностують у жінок репродуктивного віку. Ця патологія може визначатися як складний ендокринний розлад, враховуючи її різноманітну етіологію та не до кінця зрозумілі патогенетичні механізми. Основними клінічними ознаками СПКЯ є: зниження частоти овуляцій; нерегулярний менструальний цикл; зниження фертильності; полікістоз яєчників, виявлений за допомогою ультразвукового дослідження; підвищений рівень чоловічих гормонів, зокрема тестостерону, що спричиняє надмірний ріст волосся на обличчі або тілі та акне.

Мета дослідження: аналіз ефективності метформіну в зменшенні проявів гіперандрогенії та покращенні клінічних результатів у жінок із діагнозом СПКЯ.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 55 жінок із діагнозом СПКЯ. Середній вік учасниць становив $31,70 \pm 7,79$ року (від 18 до 45 років). Діагноз СПКЯ встановлювали на основі Роттердамських критеріїв. Пацієнтки приймали метформін, табл., по 500 мг двічі на добу під час двох основних прийомів їжі протягом 3 міс. До та через 3 міс. після лікування визначали в сироватці крові концентрації фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), загального та вільного тестостерону.

Результати. Встановлено, що після прийому метформіну впродовж 3 міс. концентрації загального та вільного тестостерону достовірно знизилися порівняно з показниками до лікування ($p < 0,0001$). Аналогічні зміни виявлено в рівнях ЛГ та ФСГ: їхні концентрації значуще знизилися після 3 міс. лікування порівняно з початковими значеннями ($p < 0,0001$).

Висновки. Лікування СПКЯ за допомогою метформіну індукує достовірне зниження рівнів ЛГ, ФСГ та тестостерону в сироватці крові у пацієнток із СПКЯ після тримісячного курсу терапії.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, метформін, гіперандрогенія, фолікулостимулюючий гормон, лютеїнізуючий гормон.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the predominant condition affecting females of reproductive age [1]. The issue may be linked to an intricate endocrine disorder, given its diverse nature and the unexplained circumstances surrounding its origins [2]. The main clinical features of PCOS include reduced ovulation frequency, irregular

menstrual cycles, decreased fertility, polycystic ovaries detected by ultrasound, and elevated proportion of male hormones like testosterone, which is a potential contributor of excessive facial or body hair growth and acne [3]. Consequently, PCOS has notable and diverse clinical consequences, encompassing reproductive issues just like

(hirsutism, infertility, hyperandrogenism), metabolic disturbances including insulin resistance, impaired glucose tolerance, type two diabetes mellitus, unfavorable cardiovascular risk profiles; and psychological aspects comprising depression and increased anxiety that can negatively impact quality of life [2]. The defining feature of PCOS is the presence of hyperandrogenic signs and clinical symptoms. The majority of women with PCOS exhibit clinical manifestations of hyperandrogenism, such as hirsutism, acne, greasy skin, and occasionally, male pattern balding or alopecia. Infrequently, individuals may experience virilizing symptoms, such as heightened muscular mass, depth of the voice, or clitoromegaly. However, the presence of these symptoms should lead to an investigation for an underlying ovarian or adrenal tumor, or a previously undiscovered congenital adrenal hyperplasia in its classic form [4]. PCOS is estimated to impact 116 million women globally, which accounts for around 3.4% of the female population, according to the World Health Organization [5].

Since the majority of research conducted in the Middle East use all three major diagnostic criteria for PCOS, it is possible to derive prevalence rates for females in the Middle East based on different criteria. A study conducted in Kurdistan, Iraq, found that polycystic ovary is a disorder that is influenced by age, with its prevalence decreasing as individuals become older [6]. The age group with the highest prevalence was 18–27 years, whereas the age group with the lowest prevalence was 38–47 years. No individuals diagnosed with polycystic ovarian syndrome were identified who were older than 48 years [6]. The origin of PCOS is still unknown, although it presents with numerous phenotypes including obesity and insulin resistance. Women diagnosed with PCOS typically exhibit a distinct metabolic profile, characterized by insulin resistance, central obesity, which manifest early in life [7]. Prolonged unveiling to these factors right through a woman's reproductive years can worsen the negative effects and increase their susceptibility to metabolic syndrome, cardiovascular diseases, and type 2 diabetic mellitus [8]. Polycystic ovarian syndrome is a multifactorial disorder characterized by increased levels of androgens, irregularities in menstrual cycles, and the presence of tiny cysts on one or both ovaries [9]. The disorder can be morphological (ovaries) or predominantly biochemical (hyperandrogenemia) [10]. Hyperandrogenism, a characteristic feature of PCOS, can lead to the suppression of follicular growth, the formation of small cysts in the ovaries, the absence of ovulation, and alterations in the menstrual cycle [11]. Consequently, serum free testosterone is considered the most sensitive indicator for diagnosing PCOS [12].

Pharmacotherapy is employed in the treatment of PCOS, encompassing the utilization of the hormonal contraceptives, insulin sensitizer (metformin), progestins, anti-androgens, and fertility medication (clomiphene citrate) [13]. Metformin is an oral medication commonly used as an antihyperglycemic agent and approved by the US Food and Administration (FDA) for the treatment of type 2 diabetic mellitus. Evidence has demonstrated the positive effects of metformin on insulin sensitivity in non-diabetic women with PCOS [14]. Metformin improves insulin sensitivity by reducing the production of new glucose, the formation of new lipids, and by promoting the ab-

sorption of glucose in the liver, skeletal muscle, adipose tissue, and ovaries. As women with PCOS have a heightened susceptibility to insulin resistance, metformin effectively enhances the process of insulin-mediated glucose elimination in women diagnosed with PCOS [15]. Preliminary investigations into the impact of metformin on women with PCOS have indicated a rise in insulin sensitivity, combined with a decline in insulin and androgen levels. The majority of studies have shown a reduction in the levels of freely circulating testosterone and androstenedione, as well as changes in adrenal androgen regulation and a decrease in the production of androgens inside the ovaries. Metformin inhibits the generation of ovarian androgens via affecting the steroidogenic acute regulatory protein and 17 α -hydroxylase [16]. The study's significance lies in its capacity to offer useful insights on the efficacy and safety of metformin in the management of hyperandrogenism, a prevalent hormonal imbalance linked to PCOS.

The objective: to examine the efficacy of metformin in diminishing hyperandrogenism and enhancing clinical outcomes in women diagnosed with PCOS.

MATERIALS AND METHODS

This observational study was carried out in Tikrit Teaching Hospital, obstetrics and gynecology department, and in private clinic (Tikrit, Iraq) from November 2023 till May 2024. Prior to data collection, signed consent was obtained from each participant. The study protocol was approved by the Scientific Research Ethical Committee (SREC) in the college of pharmacy, Tikrit University (approval number SREC 7). A total of 55 women diagnosed with PCOS were included in the study, the diagnosis was based on Rotterdam criteria. The participants had a mean age of 31.70 ± 7.79 years, with range was between 18 and 45 years old. Participants underwent an in-depth interview, completing a detailed questionnaire form developed by the investigator, which included their age, weight, length, and other relevant information. Participants who fulfilled the inclusion criteria at the beginning of the study were given instructions to consume 500 mg metformin tablets twice daily, with their two main meals, for a duration of 3 months.

Inclusion criteria: women with irregular menstrual cycles and evidence of polycystic ovaries on ultrasound.

Exclusion criteria: pregnancy or lactation, diabetes mellitus type 1 or 2, patients with hyperprolactinemia, patients with hypothyroidism, patients with congenital adrenal hyperplasia, concurrent hormonal therapies.

Data collection. The study enrolled women who had polycystic ovaries as observed on ultrasonography. Each patient provided a comprehensive menstrual history, which included information about the age at which they first started menstruating (menarche), the characteristics of their menstrual cycle, and the length of time they had been unable to conceive (infertility duration). Data on previous occurrences and familial background of diabetes mellitus and hypertension were also gathered. The body mass index (BMI) was computed using the measured height and weight according to the formula:

$$\text{BMI} = \frac{\text{weight (kg)}}{\text{height}^2 (\text{m}^2)}$$

A clinical examination specifically targeting hirsutism was conducted. Appropriate examinations, such as ultrasound, were performed.

Sample collection and preparation. A venous puncture was performed on each individual involved in this trial to obtain a 5 ml blood sample before metformin medication and 3 months after the initial visit. The blood samples were collected and placed into test tubes. Once the blood had clotted, the serum was obtained by centrifuging the drawn blood sample at $4000 \times g$ for 10 minutes in a gel tube. The separated serum was maintained in an Eppendorf tube and frozen at -20°C . The stored serum samples were intended for the measurement of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), total testosterone, and free testosterone levels.

Statistical analysis. Statistical analysis utilized SPSS software (version 22, IBM Corporation, NY). The comparison was conducted using t-test probability; p-value < 0.05 was deemed statistically significant, while a p-value < 0.01 was regarded extremely significant.

RESULTS AND DISCUSSION

Data regarding the demographics and characteristics of patients with PCOS

The demographic data and clinical characteristics factors of the research participants are presented in Table 1.

Table 1
Demographic data and the disease characteristics variables of participants (N = 55)

Parameters		Results
Age (years) (mean $\pm$ SD)		31.70 $\pm$ 7.79
BMI (kg/m ²) (mean $\pm$ SD)		30.05 $\pm$ 4.55
Disease duration category	< 5 years, n (%)	22 (40.00)
	$\geq$ 5 years, n (%)	33 (60.00)
Family history of PCOS, n (%)		30 (55.00)
Presence of	Alopecia, n (%)	14 (25.00)
	Acne, n (%)	37 (67.00)
	Hirsutism, n (%)	55 (100.00)

Notes: BMI – body mass index; PCOS – polycystic ovary syndrome; SD – standard deviation.

Metformin's impact on testosterone levels in PCOS patients

According to Table 2, research found women with PCOS exhibited the highest average level of total testosterone (2.49 ± 0.74 ng/mL) prior to receiving metformin medication. Following treatment, this level reduced to 1.44 ± 0.47 ng/mL, with a significant ($p < 0.0001$) and noteworthy difference at the level -42.00% , which was determined between the two measurements. Women had the greatest average level of free testosterone prior to the treatment (14.33 ± 2.73 ng/mL), which subsequently reduced after the administration of metformin (10.53 ± 1.07 ng/mL) with a very significant correlation ($p < 0.0001$), a marked decline of -26.00% was detected between the baseline and follow-up measurements. Normal value of total testosterone is $0.4\text{--}0.9$ ng/mL and for free testosterone is $0.8\text{--}9.2$ ng/mL.

Metformin's impact on LH and FSH in PCOS patients

The current study's findings revealed that women with PCOS exhibited the greatest average levels of LH and FSH prior to receiving metformin treatment, measuring at 8.45 ± 2.58 and 9.19 ± 2.01 $\mu\text{IU/mL}$, respectively (Table 3). In comparison, after undergoing metformin treatment, these same women demonstrated a very significant ($p\text{-value} < 0.0001$) decrease regarding LH, FSH levels (-42.00% , -21.00% , respectively). Normal range in follicular phase for LH is $1.5\text{--}8$ $\mu\text{IU/mL}$ and for FSH is $2.9\text{--}12$ $\mu\text{IU/mL}$.

Correlation between total and free testosterone serum levels after metformin treatment with BMI measured for women diagnosed with PCOS

Table 4 demonstrate the association between total testosterone, free testosterone serum level after metformin treatment, with BMI measured for each participant who took part in the research. The current investigations showed a non-significant negative correlation between total testosterone, free testosterone serum level and BMI scores after treatment ($r = -0.054$, $p\text{-value} = 0.692$; $r = -0.187$, $p\text{-value} = 0.170$; respectively).

Metformin's effect testosterone concentration in PCOS patients

Parameters	PCOS patients (N = 55)		p-value	% of change
	Before treatment	After 3-month treatment		
Total testosterone level (ng/mL)	2.49 ± 0.74	1.44 ± 0.47	$< 0.0001^*$	-42.00
Free testosterone level (ng/mL)	14.33 ± 2.73	10.53 ± 1.07	$< 0.0001^*$	-26.00

Notes: values are presented as mean $\pm$ SD; * – very highly significantly different compared to baseline within the same group ($p < 0.001$).

Metformin's effect on LH and FSH concentrations in PCOS patients

Parameters	PCOS patients (N = 55)		p-value	% of change
	Before treatment	After 3-month treatment		
LH ($\mu\text{IU/mL}$)	8.45 ± 2.58	4.91 ± 0.27	$< 0.0001^*$	-42.00
FSH ($\mu\text{IU/mL}$)	9.19 ± 2.01	7.26 ± 0.70	$< 0.0001^*$	-21.00

Notes: values are presented as mean $\pm$ SD; * – very highly significantly different compared to baseline within the same group ($p < 0.001$).

Table 2

Table 3

Metformin's impact on hormonal balance: BMI-Testosterone correlations in PCOS patients

Variable	Total testosterone level after treatment		Free testosterone level after treatment	
	r	p-value	r	p-value
BMI	-0.054	0.692	-0.187	0.170

Note: r – correlation coefficient.

PCOS is a multifactorial disorder distinguished by excess testosterone levels, irregular menstruation cycles, and the presence of tiny cysts on one or both ovaries. The condition can manifest as either morphological, characterized by the presence of polycystic ovaries, or predominantly biochemical, characterized by hyperandrogenemia. Hyperandrogenism, a characteristic feature of PCOS, can lead to the suppression of follicular development, the formation of small cysts in the ovaries, the absence of ovulation, and irregular menstrual cycles [10]. In the current research, the mean age was 31.70 ± 7.79 years. Hirsutism was observed in the entirety of the patient cohort (100.00%), this results is consistent to various previous studies [17, 18]. Hirsutism severity is potentially mediated by variations in 5α -reductase enzyme activity [12]. Additionally, the comorbidity of obesity and PCOS perpetuates menstrual dysregulation [19, 20]. In regard to the frequency of acne occurrence in all patients with PCOS, this study revealed that acne was more prevalent in patients with a frequency of 67.00%, compared to patients without acne, who had a frequency of 33.00%. This finding is consistent with the research conducted by S. Mukkamala et al., which also demonstrated that acne is the most common skin manifestation in the PCOS population [21]. PCOS patients have a cascade of skin abnormalities, such as hirsutism, acne, seborrhea, and androgenetic alopecia, due to the overproduction of androgens [22]. The current study demonstrated that metformin treatment led to a significant decrease in total testosterone levels in women with PCOS. Specifically, the levels decreased from 2.49 ± 0.74 to 1.44 ± 0.47 ng/mL. This finding aligns with a previous study by D. Kurzthaler et al., which also observed a decrease in testosterone and androgen levels after three months of metformin treatment in women with PCOS [23]. In the present research, we report initial findings suggesting that the drug's ability to reduce androgen and testosterone production may occur even more quickly, potentially within a few days. Due to the prevalence of hyperandrogenemia among patients participated in the current study, we cannot guarantee that our findings can be applied to normoandrogenemic women with PCOS who may not experience similar improvements. Despite the limited number of patients in this investigation, our sample size calculation was designed to detect within-group differences, with each subject serving as their own control. M. F. Sanoo et al. conducted a study to assess the

impact of metformin therapy for three months (1500 mg/day) on clinical and hormonal measures in a cohort of women with PCOS [24]. The results showed that metformin dramatically decreased testosterone levels [24] in consistent with present study result.

Inquiring about the impact of metformin on LH and FSH levels in women diagnosed with PCOS. A. Ulloa-Aguirre et al. conducted a study showing that in a specific group of women with PCOS, the treatment of metformin for a duration of 3 months resulted in a reduction in LH secretion [25], this finding partially aligns with the results of the current study, which also observed a significant reduction in LH levels after three months of treatment. However, the current study found a significant reduction in FSH levels following metformin treatment. A study conducted in Iraq by L. Baqer et al. found that metformin decreased the average serum levels of LH and FSH following treatment, although the reduction did not reach a statistically significant level. This finding is inconsistent with the results of the current research, which showed a significant decrease in FSH levels [26]. The study found no significant correlation between total testosterone, free testosterone serum levels, and BMI scores after metformin treatment. Conversely, a study by R. Pasquali et al. reported a significant negative correlation between testosterone levels and BMI in patients [27].

CONCLUSIONS

The findings of our study have limited generalizability, and it is important to consider these limitations. The study is restricted by its small sample size. The study's duration may be too short to capture long-term outcomes. Metformin treatment of PCOS induced a significant reduction in serum LH, FSH and Testosterone levels in the PCOS patients after a 3-month treatment duration.

Funding. No funding was received to assist with the preparation of this manuscript.

Competing interests. The authors declare no conflicts of interest.

Authors' contributions. Sample collection, sample analysis, data collection, statistical analysis, and manuscript writing, conceptualization of the research, design, and manuscript proofreading were done by both Dr. Yossra Saleh Khudhur and Dr. Shaimaa Saleh Khudhur.

Information about the authors

Yossra Saleh Khudhur – PhD, Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Tikrit University, Iraq; tel.: +964 771 776 4896. E-mail: yossraaljuboori@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5140-3315

Shaimaa Saleh Khudhur – PhD, Department of Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, Tikrit University, Iraq; tel.: +964 771 696 7528. E-mail: shaimaa.saleh@tu.edu.iq

ORCID: 0000-0003-0559-1228

REFERENCES

- Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):e1071-83. doi: 10.1210/clinem/dgaa839.
- Alur V, Vastrad B, Raju V, Vastrad C, Kotturshetti S. The identification of key genes and pathways in polycystic ovary syndrome by bioinformatics analysis of next-generation sequencing data. *Middle East Fertil Soc J.* 2024;29(1):53. doi: 10.1186/s4343-024-00212-7.
- Pakharenko L, Zhylka N, Shcherbinska O, Kravchuk I, Lasytchuk O, Zhurakivskyi V, et al. The modern pathogenetic challenges of polycystic ovary syndrome. *Reprod Health Woman.* 2024;(2):75-80. doi: 10.30841/2708-8731.2.2024.304662.
- Akgül S, Düzçeker Y, Kanbur N, Derman O. Do different diagnostic criteria impact polycystic ovary syndrome diagnosis for adolescents? *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2018;31(3):258-62. doi: 10.1016/j.jpaa.2017.12.002.
- Vidya BR, Swetha S, Neerajaa J, Varsha MJ, Janani DM, Rekha SN, et al. An epidemiological survey: Effect of predisposing factors for PCOS in Indian urban and rural population. *Middle East Fertil Soc J.* 2017;22(4):313-6. doi: 10.1016/j.mefs.2017.05.007.
- Jamal A, Sedeq M, Ismael R. Ultrasonographic prevalence of polycystic ovarian morphology among women of reproductive age group. *Zanco J Med Sci.* 2019;23(1):57-65. doi: 10.15218/zjms.2019.008.
- Sergiyenko M, Siusiuka V, Makurina G, Deinichenko O, Kolokot N, Chornenka A. Modern approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Reprod Health Woman.* 2022;(2):73-8. doi: 10.30841/2708-8731.2.2022.261816.
- Carreau AM, Battista MC, Baillargeon JP. Insulin Resistance and Lipotoxicity in PCOS: Causes and Consequences [Internet]. In: Pal L, Seifer DB, editors. *Polycystic ovary syndrome.* Springer, Cham; 2022. doi: 10.1007/978-3-030-92589-5_8.
- Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;182:27-36. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.04.008.
- Ndefo UA, Eaton A, Green MR. Polycystic ovary syndrome: a review of treatment options with a focus on pharmacological approaches. *P T.* 2013;38(6):336-55.
- Baptiste CG, Battista MC, Trotter A, Baillargeon JP. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;122(1-3):42-52. doi: 10.1016/j.jsbmb.2009.12.010.
- Sweed M, El-Kady O, AbdEl-Salam E, Mostafa M. Anti-Müllerian hormone and response to ovulation induction with clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol.* 2016;5(3):603-8. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20160478.
- Naderpoor N, Shorakae S, De Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycysticovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2015;21(5):560-74. doi: 10.1093/humupd/dmv025.
- Patel SS, Beshay VE, Carr BR. Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Bienn Rev Infertil.* 2009;1:21-8.
- Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, Purcărea VL, Hudita D. Metformin-clinical pharmacology in PCOs. *J Med Life.* 2015;8(2):187-92.
- Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandaraki E, Economou FN. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(2):193-212. doi: 10.1530/EJE-09-0733.
- Majithiya DJR, Majithiya DRH. Efficacy of metformin in treating polycystic ovarian syndrome among women: A observational study. *Int J Clin Obstet Gynaecol.* 2022;6(1):107-10. doi: 10.33545/gynae.2022.v6.i1b.1122.
- Harborne L, Fleming R, Lyall H, Sattar N, Norman J. Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(9):4116-23. doi: 10.1210/jc.2003-030424.
- Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016;106(1):6-15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003.
- Syusyuka V, Sergienko M, Makurina G, Yershova O, Chornenka A. Polycystic ovary syndrome: clinical and pathogenetic aspects of a multidisciplinary problem. *Reprod Health Woman.* 2021;(2):7-14. doi: 10.30841/2708-8731.2.2021.232513.
- Mukkamala S, Aruna C, Ramamurthy DV, Sridevi K, Senthil AL, Kameti S. Cutaneous manifestations in polycystic ovarian syndrome: a clinico-epidemiological study. *J Pakistan Assoc Dermatol.* 2018;28(4):410-4.
- Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;33(6):981-1030. doi: 10.1210/er.2011-1034.
- Kurzthaler D, Hadziomerovic-Pekic D, Wildt L, Seebert BE. Metformin induces a prompt decrease in LH-stimulated testosterone response in women with PCOS independent of its insulin-sensitizing effects. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;12(1):1-6. doi: 10.1186/1477-7827-12-98.
- Sanjeev MF, Neghab N, Rabiee S, Amiri I. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and ovarian volume in women with polycystic ovary syndrome. *Iran J Med Sci.* 2011;36(2):90-5. doi: 10.1016/S0015-0282(00)00501-X.
- Ulloa-Aguirre A, Portocarrero L, Zariñán T, Olivares A, Carranza-Lira S, Veldhuis JD, et al. Effects of metformin on inappropriate LH release in women with polycystic ovarian syndrome and insulin resistance. *Reprod Biomed Online.* 2006;12(6):669-83. doi: 10.1016/s1472-6483(10)61079-6.
- Baqer LS, Ahmeid MS, Al-Obaidi AH. Evaluation the effect of metformin on serum levels in women with polycystic ovary syndrome. *Tikrit J PureSci.* 2018;22(9):1-5.
- Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Human reproduction update.* 2003;9(4):359-72. doi: 10.1093/humupd/dmg024.

Стаття надійшла до редакції 06.02.2025. – Дата першого рішення 11.02.2025. – Стаття подана до друку 18.03.2025

Індивідуалізація лікування пацієнток із гіперплазією ендометрія із супутнім стеатогепатозом печінки

В. О. Бенюк, В. М. Гончаренко, Т. В. Ковалюк, С. В. Бенюк, В. М. Комар, Т. В. Ільницька, Д. Б. Буткевич

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Гіперплазія ендометрія (ГЕ) становить 10–18% у структурі гінекологічної патології та асоціюється з ризиком малігнізації, особливо в пацієнток із метаболічним синдромом і порушеннями функції печінки. Неалкогольна жирова хвороба печінки, поширеність якої сягає 25–30% серед дорослого населення, сприяє посиленню проліферативних процесів в ендометрії.

Мета дослідження: визначити ефективність комплексного лікування ГЕ у пацієнток із супутнім стеатогепатозом печінки шляхом індивідуалізації терапії з урахуванням метаболічного стану.

Матеріали та методи. Обстежено 114 жінок із гістологічно підтвердженою ГЕ без атипії та стеатогепатозом печінки, яких розподілено на дві групи. Жінки І групи отримували монотерапію дидрогестероном 20 мг/добу з 16-го по 25-й день менструального циклу. У ІІ групі – дидрогестерон у поєднанні з фітотерапевтичним засобом Артижель, до складу якого входять екстракти артишоку, кульбаби, холін та інозитол. Тривалість лікування становила 6 міс. Ефективність оцінювали за даними трансвагінального ультразвукового дослідження ендометрія, біохімічних показників функції печінки, показників ліпідного обміну, індексу НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – оцінювання інсулінорезистентності), рівня естрадіолу та глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ).

Результати. Після завершення 6-місячного курсу лікування в групі комбінованої терапії відзначено достовірне зниження рівня трансаміназ, зокрема рівень аспартатамінотрансферази знизився в 1,5 раза (з $42,7 \pm 3,1$ до $28,4 \pm 2,6$ ОД/л), аланінамінотрансферази – в 1,4 раза (з $46,2 \pm 3,5$ до $32,8 \pm 2,9$ ОД/л); зменшення індексу НОМА у 1,5 раза (з $4,8 \pm 0,6$ до $3,1 \pm 0,4$); покращення ліпідного профілю, зокрема рівень тригліцеридів знизився з $2,4 \pm 0,3$ до $1,6 \pm 0,2$ ммоль/л, ліпопротеїнів низької щільності – з $3,9 \pm 0,4$ до $2,6 \pm 0,3$ ммоль/л, рівень ліпопротеїнів високої щільності зріс в 1,4 раза (з $1,0 \pm 0,1$ до $1,4 \pm 0,2$ ммоль/л). У групі монотерапії таких змін не спостерігалось. На відміну від групи монотерапії дидрогестероном, у ІІ групі пацієнток зафіксовано підвищення рівня ГЗСГ (з $95,1 \pm 13,9$ до $128,5 \pm 11,6$ нмоль/л), що супроводжувалося зниженням біодоступного естрадіолу на 35% (з $118,9 \pm 12,5$ до $88,4 \pm 8,9$ пмоль/л). Частота рецидивів ГЕ була нижчою в групі комбінованої терапії – 17,2% проти 37,5% ($p < 0,05$).

Висновки. Комбінована терапія дидрогестероном у поєднанні з фітотерапевтичним засобом Артижель продемонструвала вищу ефективність лікування ГЕ порівняно з монотерапією дидрогестероном, оскільки не лише знижувала частоту рецидивів ГЕ, а й коригувала ключові патогенетичні механізми – інсулінорезистентність, дисліпідемію та гормональний дисбаланс. Це підтверджує доцільність комплексного підходу до лікування ГЕ у пацієнток із метаболічними порушеннями.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, глобулін, що зв'язує статеві гормони, дидрогестерон, екстракт артишоку, індивідуалізоване лікування, інозитол, метаболічний синдром, неалкогольна жирова хвороба печінки, стеатогепатоз.

Individualization of treatment in patients with endometrial hyperplasia and concomitant hepatic steatosis

V. O. Beniuk, V. M. Goncharenko, T. V. Kovaliuk, S. V. Beniuk, V. M. Komar, T. V. Ilnytska, D. B. Butkevych

Endometrial hyperplasia (EH) accounts for 10–18% of gynecological pathology and is associated with a risk of malignancy, particularly in patients with metabolic syndrome and impaired liver function. Nonalcoholic fatty liver disease, with a prevalence of 25–30% among the adult population, promotes proliferative processes in the endometrium.

The objective: to evaluate the effectiveness of comprehensive treatment of EH in patients with concomitant hepatic steatosis by individualizing therapy based on metabolic status.

Materials and methods. A total of 114 women with histologically confirmed non-atypical EH and hepatic steatosis were examined and divided into two groups. The patients in the I group received monotherapy with dydrogesterone 20 mg/day from the 16th to 25th days of the menstrual cycle. The II group received dydrogesterone in combination with the phytotherapeutic agent Artigel, which contains artichoke and dandelion extracts, choline and inositol. The treatment duration was 6 months. Effectiveness was evaluated based on transvaginal ultrasound of the endometrium, biochemical liver function parameters, lipid metabolism indicators, HOMA (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) index, estradiol and sex hormone-binding globulin (SHBG) levels.

Results. After the 6-month treatment course, the combined therapy group showed a significant reduction in transaminase levels, in particular, the level of aspartate aminotransferase decreased by 1.5 times (from 42.7 ± 3.1 to 28.4 ± 2.6 U/L), alanine aminotransferase – by 1.4 times (from 46.2 ± 3.5 to 32.8 ± 2.9 U/L); a 1.5-fold reduction in HOMA index (from 4.8 ± 0.6 to 3.1 ± 0.4); improvement in lipid profile, in particular, level of triglycerides decreased from 2.4 ± 0.3 to 1.6 ± 0.2 mmol/L, low-density lipoproteins – from 3.9 ± 0.4 to 2.6 ± 0.3 mmol/L, while the level of high-density lipoproteins increased in 1.4 times (from 1.0 ± 0.1 to 1.4 ± 0.2 mmol/L). These changes were not observed in the monotherapy group. Unlike the dydrogesterone monotherapy group, in the II group of patients an increased level of SHBG (from 95.1 ± 2.1 to 128.5 ± 11.6 nmol/L) was recorded, which was accompanied by a decrease in bioavailable estradiol by 35% (from 118.9 ± 12.5 to 88.4 ± 8.9 pmol/L). The recurrence rate of EH was lower in the combined therapy group – 17.2% versus 37.5% ($p < 0.05$).

Conclusions. Combined therapy with dydrogesterone and the phytotherapeutic agent Artigel demonstrated higher effectiveness in the treatment of EH compared with dydrogesterone monotherapy, as it not only reduced the recurrence rate of EH but also corrected key pathogenetic mechanisms such as insulin resistance, dyslipidemia and hormonal imbalance. These findings confirm the rationale for a comprehensive treatment approach to EH in patients with metabolic disorders.

Keywords: endometrial hyperplasia, sex hormone binding globulin, dydrogesterone, artichoke extract, individualized treatment, inositol, metabolic syndrome, nonalcoholic fatty liver disease, steatohepatitis.

Упродовж останніх десятиліть зберігається стійка тенденція до зростання частоти гормонозалежних захворювань і пухлин органів репродуктивної системи, у структурі яких важливе місце займають гіперпластичні процеси ендометрія, зокрема гіперплазія ендометрія (ГЕ) [1]. За даними вітчизняних і закордонних авторів, частка ГЕ у структурі гінекологічної патології становить від 10 до 18% [2, 3]. Найвища частота захворювання припадає на пізній репродуктивний і передменопаузальний періоди (до 70% випадків) [4] та розглядається як фонове або передракове захворювання, оскільки в низці випадків може трансформуватися в аденокарциному ендометрія [4, 5].

Паралельно у світі відзначається стрімке зростання поширеності неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), що виявляється у 25–30% дорослого населення, причому серед пацієнтів з ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу цей показник сягає 70–90%. НАЖХП розглядається як печінковий компонент метаболічного синдрому, що тісно пов'язаний з інсулінорезистентністю, дисліпідемією, гіпертонічною хворобою та хронічним запаленням [6–8].

Особливу увагу привертає коморбідність ГЕ та жирової хвороби печінки, оскільки порушення гормонального гомеостазу в жінок із метаболічним синдромом, а саме: гіперестрогенія, зниження інактиваційної функції печінки, посилена ароматизація андрогенів у жировій тканині, створюють передумови для проліферативних процесів в ендометрії [9, 10].

Печінка є ключовим органом метаболізму естрогенів, що відбувається шляхом двофазного процесу біотрансформації. Перша фаза метаболізму естрогенів опосередкована ферментами системи цитохрому P450, у результаті якої утворюються 2-, 4- та 16-гідроксиметаболіти естрогену [11, 12]. Друга фаза відбувається у два етапи. Під час першого етапу гідроксиметаболіти підлягають метилюванню ферментом катехол-О-метилтрансферази [13]. На другому етапі метаболіти естрогенів кон'югуються в печінці з глюкуроноювою кислотою за допомогою ферменту УДФ (уридиндифосфат)-глюкуронілтрансферази або із сульфатами за допомогою ферменту сульфотрансферази, що перетворює метаболіти в біологічно неактивні, водорозчинні, кон'юговані форми естрогену, готові до виведення з організму з жовчю та сечею [14].

Крім того, печінка синтезує глобулін, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), який регулює рівень вільного естрадіолу в крові [15, 16]. У разі патології печінки порушується як метаболізм естрадіолу, так і продукція ГЗСГ, що призводить до підвищення рівня біологічного активного естрадіолу в плазмі [17, 18]. Своєю чергою, інсулінорезистентність, властива НАЖХП, поглиблює цей стан внаслідок зниження рівня ГЗСГ, підвищення концентрації інсуліну, стимуляції синтезу андрогенів і периферичної ароматизації андрогенів в естрогени в жировій тканині [19–22].

Клінічне значення проблеми полягає в тому, що поєднання ГЕ та НАЖХП асоціюється з високим ризиком рецидиву ГЕ, розвитку атипичних форм і злоякісної трансформації [23–26]. Це обумовлює необхідність ранньої діагностики, своєчасної корекції метаболічних порушень та індивідуалізації терапії. Традиційні методи лікування ГЕ (призначення гестагенів, хірургічні втручання) не завжди забезпечують довготривалу ремісію в жінок із супутнім стеатогепатозом, оскільки не впливають на патогенетичну основу – інсулінорезистентність і метаболічний дисбаланс [27, 28].

Наукова новизна проблеми зумовлена недостатньою кількістю комплексних досліджень, що поєднують оцінювання стану ендометрія та печінки у пацієнток із ГЕ [29, 30]. У сучасній літературі все більше уваги приділяється пошуку нових терапевтичних стратегій, які б поєднували гормональний та метаболічний підхід: застосування інсуліносенситизаторів, гепатопротекторів, антиоксидантів і фітопрепаратів у комбінації з прогестинами [30–33].

Соціальна значущість проблеми також є надзвичайно високою. Зростання поширеності ожиріння та метаболічних порушень у світі призводить до збільшення кількості пацієнток із поєднаними патологіями [34–37]. Це формує додаткове навантаження на систему охорони здоров'я, підвищує економічні витрати та потребує нових ефективних підходів до профілактики й лікування.

Таким чином, вивчення взаємозв'язку між ГЕ та НАЖХП є надзвичайно актуальним завданням сучасної гінекології, гепатології та ендокринології. Дослідження в цьому напрямку має важливе клінічне, наукове й соціальне значення, оскільки дасть змогу

розробити нові персоналізовані стратегії терапії, знизити ризик рецидивів та злоякісних трансформацій, а також покращити якість життя пацієнток.

Мета дослідження: визначити ефективність комплексного лікування ГЕ у пацієнток із супутнім стеатогепатозом печінки шляхом індивідуалізації терапії з урахуванням метаболічного стану.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 114 жінок із ГЕ у віці від 26 до 45 років, які лікувалися в Центрі жіночого здоров'я КЛ «Феофанія» та Центрі материнства і дитинства КНП «Київська міська клінічна лікарня № 5».

Усім хворим проводили загальноклінічне обстеження згідно з регламентуючими наказами МОЗ України. Особливу увагу ми приділили вивченню морфометричних показників хворих із ГЕ та особливостям їх метаболічного профілю.

Метаболічний статус визначали шляхом оцінювання індексу маси тіла (ІМТ), обводу талії, систолічного й діастолічного артеріального тиску, загального та прямого білірубину, рівнів аламініаміотрансферази (АЛТ), аспартатамініотрансферази (АСТ), лужної фосфатази, глюкози, інсуліну, глікованого гемоглобіну, загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів, не-ЛПВЩ-холестерину, сечової кислоти, співвідношення АСТ/АЛТ та індексу співвідношення аспартатаміно-трансферази до кількості тромбоцитів (APRI – AST to Platelet Ratio Index). Дослідження сироватки крові на вміст гормонів проводили з використанням наборів для твердофазового хемілюмінесцентного дослідження на апаратах IMMULITE-2000 та IMMULITE I (обидва – DPC – Diagnostic Products Corporation, США). Проводили оцінювання ступеня стеатогепатозу (ультразвукове дослідження (УЗД), шкала NAS, біохімічні маркери, FIB-4, шкала NAFLD fibrosis score).

У групах дослідження діагностичний пошук здійснювали за допомогою УЗД з подальшим виконанням гістерорезектоскопії або роздільного вишкрібання слизової оболонки матки та каналу шийки матки.

УЗД проводили на апараті Hitachi 900 (Hitachi, Японія) з конвексним датчиком частотою 3,5 МГц і височастотним кавітальним датчиком 7,5 МГц. Матеріалом для морфологічного дослідження були вишкріби, резектати ендометрія та слизової оболонки каналу шийки матки. Зразки фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, зрізи завтовшки 4–5 мкм фарбували гематоксилін-еозином для подальшого мікроскопічного оцінювання.

Згідно з метою дослідження, пацієнтки зі стеатогепатозом печінки та гістологічно підтвердженою ГЕ без атипії були розділені на дві клінічні групи:

- I група (n = 56) отримувала стандартну терапію дигидрогестероном у дозі 20 мг/добу з 16-го по 25-й день менструального циклу відповідно до чинного клінічного протоколу;
- II група (n = 58) отримувала дигидрогестерон із 16-го по 25-й день менструального циклу в комбінації з фітотерапевтичним засобом Артижель,

до складу якого входять екстракти артишоку й кульбаби, холін та інозитол, протягом 2 циклів. Кожен цикл тривав 2 міс., після чого перед початком наступного робили перерву на 1 міс.

Тривалість лікування становила 6 міс., після завершення якої, з метою оцінювання її ефективності та особливостей нейроендокринного статусу, проводили комплексне обстеження, яке включало: трансвагінальне УЗД ендометрія, визначення рівнів АЛТ, АСТ, гамма-глутамілтрансептидази (ГГТП), ГЗСГ, загального холестерину, індексу НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – оцінювання інсулінорезистентності), естрадіолу.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel 2003 та Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У наведеному дослідженні було проведено порівняльний аналіз ефективності стандартної монотерапії дигидрогестероном і комбінованого лікування прогестинами в поєднанні із засобом Артижель, до складу якого входять екстракти артишоку й кульбаби, холін та інозитол, у жінок із ГЕ на тлі стеатогепатозу печінки. Оцінювали як клінічні, так і лабораторно-біохімічні показники, що відображають ефективність та безпечність терапії.

Комбінована терапія сприяла статистично значущому зниженню рівнів трансаміназ (АЛТ, АСТ), ГГТП, поліпшенню ліпідного профілю. Спостерігалось достовірне зниження рівня АСТ у II групі в 1,5 раза, у I групі статистичної різниці між рівнями до та після 6 міс. лікування не було встановлено (рис. 1). Односпрямовану тенденцію спостерігали під час аналізу рівня АЛТ – зниження рівня після лікування в 1,4 раза у II групі та відсутність статистичної різниці в I групі до та після лікування.

На нашу думку, отримані результати обумовлені властивостями засобу Артижель, який сприяє мобілізації та виведенню надлишку жирів із гепатоцитів, зменшенню токсичного навантаження вільних жирних кислот на клітини печінки, запобігає їх подальшому ушкодженню та, відповідно, знижує вивільнення трансаміназ у кров. З іншого боку, надлишок вільних жирних кислот у печінці активує продукцію вільних радикалів, що призводить до пероксидного ушкодження мембран гепатоцитів. Антиоксидантна дія компонентів засобу Артижель сприяє нейтралізації вільних радикалів, стабілізації мембран гепатоцитів, що, своєю чергою, знижує рівень вивільнення АЛТ та АСТ.

Аналіз динаміки рівня індексу НОМА показав, що у пацієнток I групи статистично значущих змін між вихідними значеннями та після завершення лікування не зафіксовано (рис. 2). Натомість у II групі відзначено достовірне зниження індексу інсулінорезистентності в 1,5 раза. Такий ефект пов'язаний із застосуванням комбінації екстрактів артишоку й кульбаби, холіну та інозитулу, що чинять метаболічну та гепатотропну дію, потенційно підвищують чутливість тканин до інсуліну та сприяють покращенню

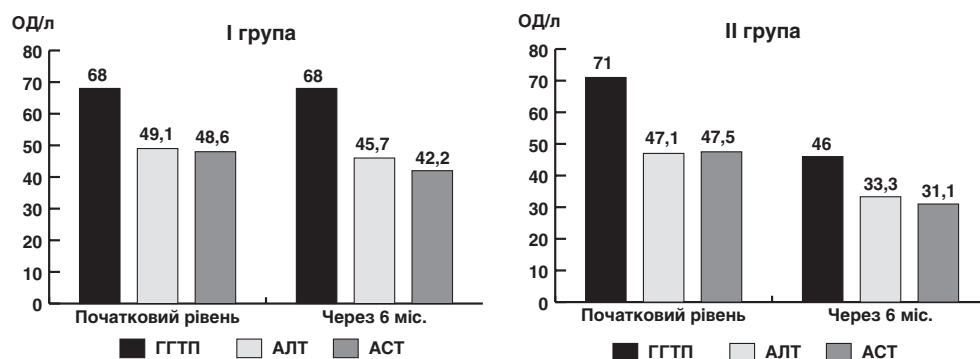


Рис. 1. Динаміка рівня трансаміназ та ГГТП у групах дослідження

функціонального стану печінки. Крім того, у жінок II групи (група з комбінованою терапією) зафіксовано достовірне зниження тригліцеридів і ЛПНЩ в 1,5 раза. У I групі подібна динаміка була менш вираженою або відсутня.

Оцінювання рівня ЛПВЩ дало змогу виявити відмінності в ліпідному профілі між пацієнтками двох груп (див. рис. 2). У II групі спостерігали ріст ЛПВЩ в 1,4 раза відносно вихідних показників і відсутність

статистичної різниці між показниками I групи. Зниження рівня ЛПНЩ у пацієнток II групи може бути пов'язане з позитивним впливом лікування на метаболічний статус, функціональний стан печінки та чутливість до інсуліну.

Аналіз отриманих даних показав, що в групі монотерапії (I група) ІМТ знизився незначно – у середньому на 0,9 кг/м² (рис. 3). У пацієнток, які додатково отримували Артижел, спостерігали зниження ІМТ в середньому

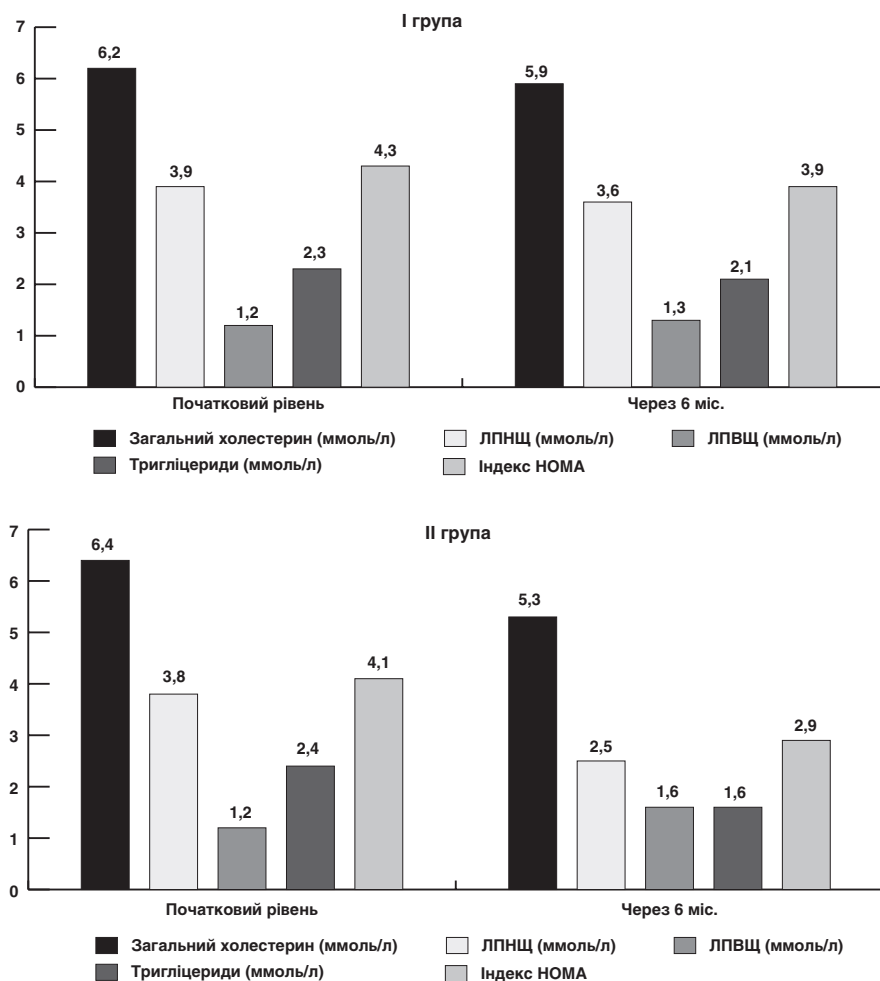


Рис. 2. Динаміка рівня показників ліпідного профілю та рівня інсулінорезистентності в групах дослідження

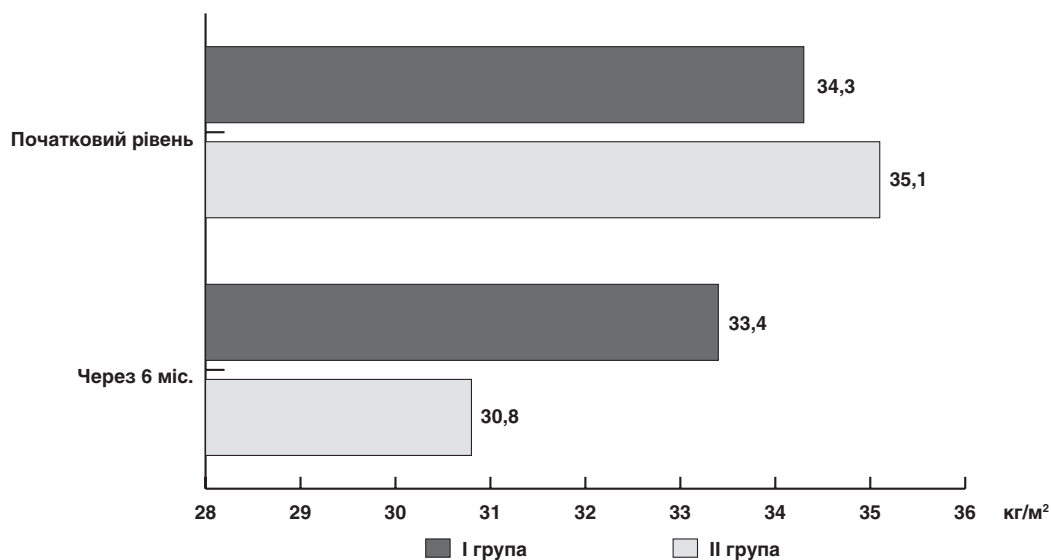


Рис. 3. Динаміка змін показника ІМТ у групах дослідження

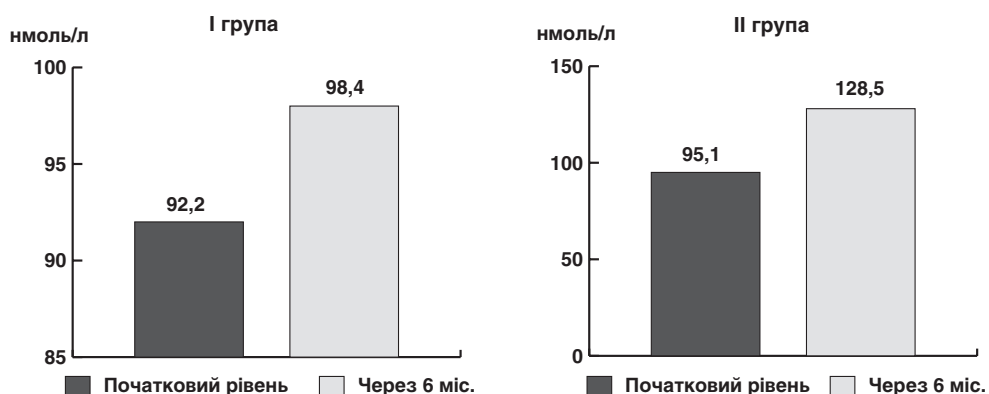


Рис. 4. Динаміка рівня ГЗСГ у групах дослідження

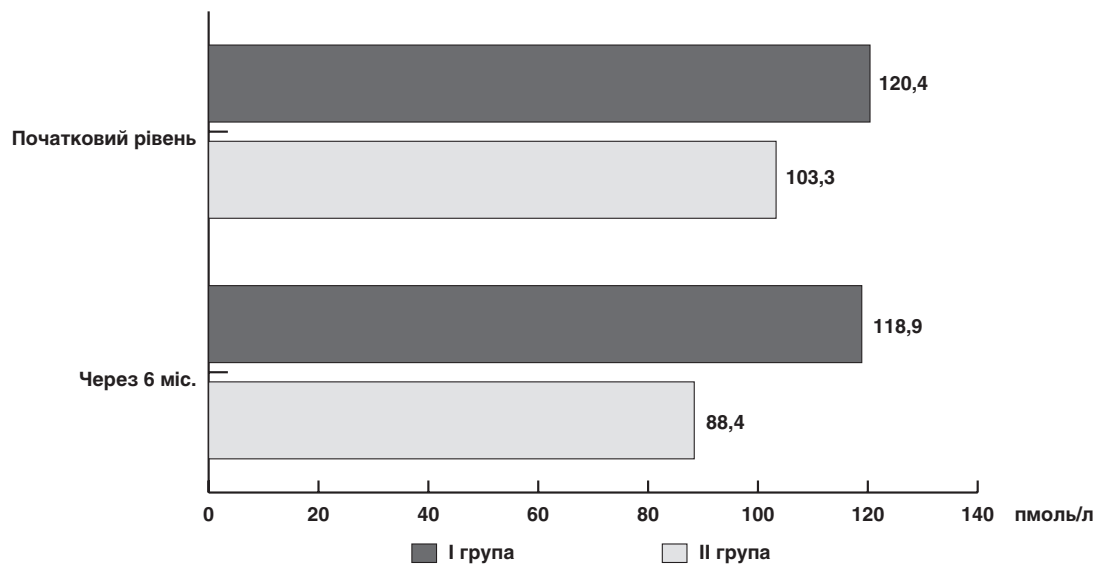


Рис. 5. Динаміка рівня естрадіолу в групах дослідження

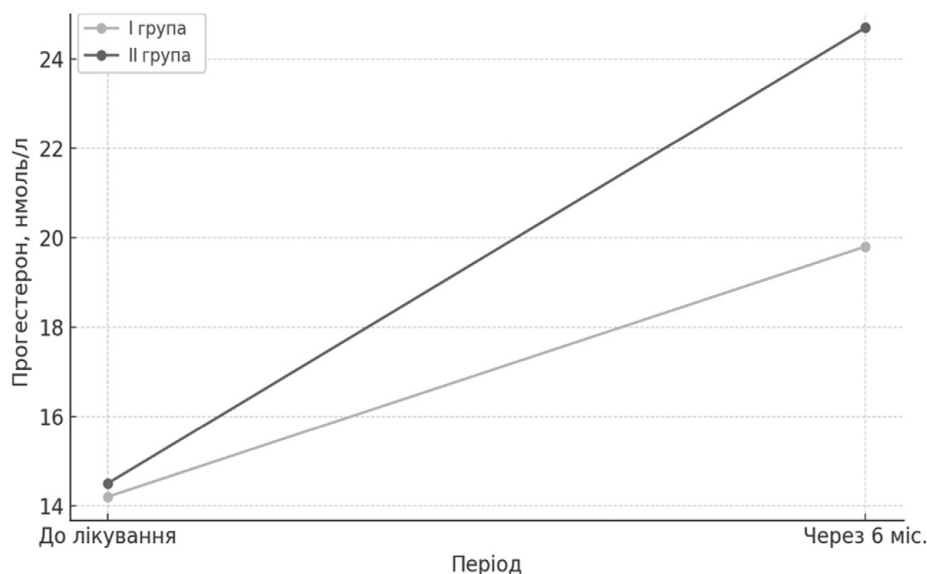


Рис. 6. Динаміка рівня прогестерону в групах дослідження

на 4,3 кг/м² ($p < 0,01$), що свідчить про позитивний метаболічний ефект екстрактів артишоку й кульбаби, холіну та інозитулу, зокрема за рахунок поліпшення інсулінорезистентності.

За результатами проведеного дослідження було встановлено достовірне підвищення рівня ГЗСГ у пацієнток II групи після курсу лікування, що свідчить про нормалізацію естрогенового метаболізму (рис. 4). Цей показник є важливим не лише як біохімічний маркер функціонального стану печінки, а й як критерій відображення загального гормонального та метаболічного балансу в організмі.

Аналіз рівня естрадіолу в жінок II групи мав тенденцію до зниження в 1,5 раза, тоді як у I групі достовірних змін між показниками до та після лікування не спостерігалось (рис. 5).

Одним із важливих фармакологічних ефектів інозитулу є опосередкована стимуляція овуляції шляхом нормалізації рівнів інсуліну й лютеїнізуючого гормону в жінок із гіперпластичними процесами, а також збільшення рівня прогестерону. Вивчення динаміки рівня прогестерону показало, що у пацієнток I групи, які отримували монотерапію дидрогестероном, не виявлено достовірного підвищення рівня ендogenous прогестерону після проведеного лікування (рис. 6). У II групі, де використовували комбіновану терапію, спостерігалось підвищення рівня ендogenous прогестерону в 1,4 раза, що може бути зумовлено відновленням овуляторної функції на тлі поліпшення метаболічного профілю та гормонального балансу.

У I групі частота рецидиву ГЕ протягом року після завершення курсу лікування становила 21 (37,5%) випадок, тоді як у II групі – лише 19 (17,2%) випадків ($p < 0,05$). Така різниця, ймовірно, зумовлена комбінованим характером терапії в II групі, яка включала не лише прогестини, а й метаболічно активні засоби, що позитивно впливали на чутливість до прогестерону, інсулінорезистентність, функцію печінки й загальний гормональний баланс. Отримані результати свідчать про доцільність патогенетично орієнтованої терапії в профілактиці рецидивів ГЕ.

Отже, нейроендокринні порушення відіграють важливу роль у патогенезі ГЕ у певної категорії пацієнток, що дає змогу розглядати це порушення не лише як локальну патологію ендометрії, а як частину системного нейроендокринного дисбалансу. Це наголошує на необхідності індивідуалізації лікування, оскільки поєднання цих патологій має взаємопосилювальний патогенетичний механізм.

ВИСНОВКИ

1. Комбінована терапія підвищує клінічну ефективність лікування ГЕ порівняно з монотерапією дидрогестероном. У пацієнток II групи, які отримували дидрогестерон у поєднанні з метаболічно активними препаратами (екстракти артишоку та кульбаби, холін, інозитол), зафіксовано вірогідно нижчу частоту рецидиву ГЕ (37,5% проти 17,2% у групі монотерапії), що свідчить про більш ефективне пригнічення проліферативних процесів в ендометрії на тлі корекції супутніх метаболічних порушень. Індивідуалізований підхід з урахуванням метаболічного статусу пацієнтки дає змогу не тільки підвищити ефективність лікування ГЕ, а й запобігти рецидиву захворювання.

2. Додавання екстрактів артишоку й кульбаби, холіну та інозитулу до схеми лікування сприяє покращенню метаболічного профілю пацієнток. У II групі спостерігалось достовірне зниження індексу НОМА (у 1,5 раза), зменшення рівня тригліцеридів, нормалізація фракцій ліпідів і стабілізація маси тіла. Ці зміни мають важливе патогенетичне значення, оскільки інсулінорезистентність, стеатогепатоз та надмірна вага є чинниками ризику рецидиву ГЕ.

3. Попри зниження проліферативних змін в ендометрії, монотерапія дидрогестероном не сприяла покращенню інсулінорезистентності, не змінювала рівень ендogenous прогестерону і супроводжувалася вищою частотою рецидивів ГЕ. Це наголошує на необхідності комплексного підходу до лікування ГЕ у пацієнток із метаболічними порушеннями.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Бенюк Василь Олексійович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 405-60-33. *E-mail: beniukdoc@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5984-3307

Гончаренко Вадим Миколайович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 405-60-33. *E-mail: Dr.v.goncharenko@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-8317-3737

Ковалюк Тетяна Володимирівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: ag3nmu@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-9339-881X

Бенюк Світлана Василівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: ag3nmu@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-4273-3934

Комар Вікторія Миколаївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: vickimd12@gmail.com*
ORCID: 0009-0008-7193-1984

Ільницька Тетяна Володимирівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (096) 633-60-60. *E-mail: itanya250999@gmail.com*
ORCID: 0009-0005-5922-7482

Буткевич Дарина Богданівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0009-0002-6554-313X

Information about the authors

Beniuk Vasyl O. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 405-60-33. *E-mail: beniukdoc@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5984-3307

Goncharenko Vadym M. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 405-60-33. *E-mail: Dr.v.goncharenko@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-8317-3737

Kovaliuk Tetiana V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: ag3nmu@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-9339-881X

Beniuk Svitlana V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: ag3nmu@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-4273-3934

Komar Viktoriia M. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: vickimd12@gmail.com*
ORCID: 0009-0008-7193-1984

Ilnytska Tetiana V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (096) 633-60-60. *E-mail: itanya250999@gmail.com*
ORCID: 0009-0005-5922-7482

Butkevych Daryna B. – Bogomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0009-0002-6554-313X

ПОСИЛАННЯ

1. Benyuk VO, Goncharenko VM. Individualization of treatment of women of reproductive and premenopausal age with endometrial hyperplastic processes. *Health Woman*. 2014;(10):125-9.
2. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, Juhasz-Böss I, Brucker S, Tempfer CB, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(2):407-21. doi: 10.1007/s00404-021-06380-5.
3. Amin R, Kazmi J, Jeelani B, Khurshed R. Prevalence of Endometrial Hyperplasia among Patients with Abnormal Uterine Bleeding: An Analysis from a Single Centre. *J Adv Med Med Res*. 2024;36(12):231-5. doi: 10.9734/jamr/2024/v36i125671.
4. Singh G, Cue L, Puckett Y. Endometrial hyperplasia [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560693/>.
5. Lonardo A, Nascimbeni F, Ballestri S, Fairweather D, Win S, Than TA, et al. Sex differences in nonalcoholic fatty liver disease: state of the art and identification of research gaps. *Hepatology*. 2019;70(4):1457-69. doi: 10.1002/hep.30626.
6. Abd El-Kader SM, El-Den Ashmawy EM. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. *World J Hepatol*. 2015;7(6):846-58. doi: 10.4254/wjh.v7.i6.846.
7. Tkach S. Diagnosis and treatment of metabolic-associated fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Review. *Clin Endocrinol Endocr Surg (Ukraine)*. 2023;(3):62-9. doi: 10.30978/CEES-2023-3-62.
8. Targher G, Tilg H, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:578-88. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00020-0.
9. Wei JY, Xu Z, Li H, Du WQ, Niu BL, Li S, et al. Relationship between the metabolic associated fatty liver disease and endometrial thickness in postmenopausal women: a cross-sectional study in China. *Int J Med Sci*. 2021;18(14):3082-9. doi: 10.7150/ijms.60780.
10. Park JH, Hong JY, Han K, Kang W, Shen JJ. Increased risk of early-onset endometrial cancer in women aged 20–39 years with non-alcoholic fatty liver disease: a nationwide cohort study. *Cancers (Basel)*. 2025;17:1322. doi: 10.3390/cancers17081322.
11. Mehta S, Singla A. Preventive oncology for the gynecologist. Singapore: Springer Singapore; 2019. 450 p. doi: 10.1007/978-981-13-3438-2.
12. Bukato K, Kostrzewa T, Gammazza AM, D'Amico M, Barone R, Bucolo C, et al. Endogenous estrogen metabolites as oxidative stress mediators and endometrial cancer biomarkers. *Cell Commun Signal*. 2024;22:205. doi: 10.1186/s12964-024-01385-2.
13. Lord RS, Bongiovanni B, Bralley JA. Estrogen metabolism and the diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites. *Altern Med Rev*. 2002;7(2):112-29.
14. Hu S, Ding Q, Zhang W, Kang M, Ma J, Zhao L. Gut microbial beta-glucuronidase: a vital regulator in female estrogen metabolism. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2236749. doi: 10.1080/19490976.2023.2236749.
15. Zhu Z, Zhao J, Fang Y, Hua R. Association between serum estradiol level, sex hormone binding globulin level, and bone mineral density in middle-aged postmenopausal women. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1):410. doi: 10.1186/s13018-021-02799-3.
16. Bourebaba N, Ngo T, Smieszek A, Bourebaba L, Marycz K. Sex hormone binding globulin as a potential drug candidate for liver-related metabolic disorders treatment. *Biomed Pharmacother*. 2022;153:113261. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113261.
17. Xing C, Zhang J, Zhao H, He B. Effect of sex hormone-binding globulin on polycystic ovary syndrome: mechanisms, manifestations, genetics, and treatment. *Int J Womens Health*. 2022;14:91-105. doi: 10.2147/IJWH.S342680.
18. Mullee A, Dimou N, Allen N, O'Mara T, Gunter MJ, Murphy N. Testosterone, sex hormone-binding globulin, insulin-like growth factor-1 and endometrial cancer risk: observational and Mendelian randomization analyses. *Br J Cancer*. 2021;125(9):1308-17. doi: 10.1038/s41416-021-01518-3.

19. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021;397:2212-24. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3.
20. Mladenic K, Lenartic M, Marinovic S, Polic B, Wensveen FM. The "Domino effect" in MASLD: The inflammatory cascade of steatohepatitis. *Eur J Immunol*. 2024;54(4):e2149641. doi: 10.1002/eji.202149641.
21. Petrescu M, Rusu E, Cismaru A, Muntean C, Rusu F, Cristea V, et al. Chronic inflammation – a link between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and dysfunctional adipose tissue. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(5):641. doi: 10.3390/medicina58050641.
22. Jin K, Shi Y, Zhang H, Zhangyuan G, Wang F, Li S, et al. A TNF α /Miz1-positive feedback loop inhibits mitophagy in hepatocytes and propagates non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2023;79(2):403-16. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.039.
23. Bassette E, Ducie JA. Endometrial cancer in reproductive-aged females: etiology and pathogenesis. *Biomedicines*. 2024;12(4):886. doi: 10.3390/biomedicines12040886.
24. Beniuk VO, Goncharenko VM, Nykoniuk TR. Current determinants of the pathogenesis of hyperplastic processes in the endometrium. *Health Woman*. 2016;5(1):137-42.
25. Beniuk VO, Goncharenko V, Kravchenko YV, Kalenska OV, Astaneg N. Modern aspects of the etiology and pathogenesis of hyperplastic endometrial processes. *Reprod Health Woman*. 2021;4(1):7-18. doi: 10.30841/2708-8731.4.2021.238156.
26. Dubossarska YuA. Pathology of the hepatobiliary system in the practice of a gynecologist. *J Med Aspects Women's Health*. 2010;3(30):12-9.
27. Wise MR, Gill P, Lensen S, Thompson JM, Farquhar CM. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(5):598.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.006.
28. Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol for primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care Endometrial hyperplasia [Internet]. 2021. Order No. 869; 2021 April 30. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/giperplaziya-endometriya/>.
29. Karra P, Winn M, Pauleck S, Bulsiewicz-Jacobsen A, Peterson L, Coletta A, et al. Metabolic dysfunction and obesity-related cancer: Beyond obesity and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2022;30(7):1323-34. doi: 10.1002/oby.23444.
30. Radu F, Potcovaru CG, Salmen T, Filip PV, Pop C, Fierbințeanu-Braticievici C. The Link between NAFLD and Metabolic Syndrome. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(4):614. doi: 10.3390/diagnostics13040614.
31. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-9. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
32. Menghini L, Genovese S, Epifano F, Tirillini B, Ferrante C, Leporini L. Antiproliferative, protective and antioxidant effects of artichoke, dandelion, turmeric and rosemary extracts and their formulation. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23(2):601-10. doi: 10.1177/039463201002300222.
33. Pani A, Giossi R, Menichelli D, Fitipaldo VA, Agnelli F, Inglese E, et al. Inositol and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review on deficiencies and supplementation. *Nutrients*. 2020;12(11):3379. doi: 10.3390/nu12113379.
34. Potapov VO. Modern strategies for the diagnosis and treatment of endometrial hyperplasia: From molecular mechanisms to personalized therapy. *Obst Gynecol Reprod Med*. 2024;4(1):3-8.
35. Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome: correlative clinical evaluation based on phenotypes. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1460:1-25. doi: 10.1007/978-3-031-63657-8_1.
36. Madan K, Paliwal S, Sharma S, Kesar S, Chauhan N, Madan M. Metabolic syndrome: the constellation of co-morbidities, a global threat. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2023;23(12):1491-504. doi: 10.2174/1871530323666230309144825.
37. Sarma S, Sockalingam S, Dash S. Obesity as a multisystem disease: Trends in obesity rates and obesity-related complications. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(1):3-16. doi: 10.1111/dom.14290.

Стаття надійшла до редакції 06.08.2025. – Дата першого рішення 12.08.2025. – Стаття подана до друку 18.09.2025

RECOMMENDATIONS FOR THE USE OF AI

Profluent Publishing House, publisher of the Women's Reproductive Health journal, strives to meet modern approaches and take into account the latest trends and innovative technologies in its activities. The growing popularity of generative artificial intelligence tools and artificial intelligence (AI)-based technologies, which are expected to be used more and more often by content creators (authors, scientists), requires clear policies and rules for their use. To this end, Profluent Publishing implements an AI policy for its journals.

This policy is based on the principles of Elsevier's general policy and suggests following the following rules to ensure greater transparency and provide appropriate guidance to authors, reviewers, editors, and readers.

Profluent supports the principles of responsible use of RELX artificial intelligence. Please note that this policy applies only to the writing process, not to the use of AI tools to analyse and draw conclusions from data as part of the research process.

FOR AUTHORS

1. Authors may use AI in the process of writing articles submitted to Profluent journals to improve readability and language quality.

2. Authors should carefully review and finalise the result obtained after using AI, as it may contain errors, including bias. The authors are ultimately responsible for the content of the paper.

3. Authors should disclose the use of AI technologies in their manuscripts, and a corresponding statement should be placed in the published work. A statement about the use of these technologies promotes transparency and trust between authors, readers, reviewers, and editors, and ensures compliance with the terms of use of the relevant tools or technologies.

4. Authors should not list AI technologies as authors or co-authors, nor should they refer to AI as an author. Each (co-)author is responsible for properly informing the editorial board of Profluent Publishing House journals.

5. The authors are also responsible for ensuring that the work is original and does not infringe the rights of third parties. They should read the policy on publication ethics before submitting.

6. Authors should not use AI to create or modify images in submitted manuscripts. The only exception is when the use of AI is part of the study design or research methods (e.g., in AI-assisted visualisation approaches to create or interpret the underlying research data, e.g., in biomedical visualisation). Such use should be described appropriately in the methods section. This should include an explanation of how the AI tools were used in the process of creating or modifying the image, as well as the name of the model or tool, version and extension number, and manufacturer.

7. Authors should adhere to specific rules for the use of AI software and ensure that content is properly attributed. Whenever possible, the editors may request the author(s) to provide AI-adjusted versions of images and/or raw images used to create the final submitted versions for editorial review.

FOR REVIEWERS

The Profluent Publishing House recommends that the editorial boards of its journals adhere to the following rules for the use of AI in the review process.

1. Reviewers must maintain confidentiality. Reviewers should not upload the submitted manuscript or any part of it to AI tools, as this may violate the authors' confidentiality and copyright, and if the article contains personal information, it may violate data privacy rights. This confidentiality requirement also applies to the reviewer's report, as it may contain confidential information about the manuscript and/

or authors. For this reason, reviewers should not upload their reviewer's report to an AI tool, even if it is only for the purpose of improving language and readability.

2. Reviewing a scientific manuscript involves a responsibility that can only be assigned to humans. AI tools should not be used for scientific peer review of an article, as the critical thinking and original evaluation required for peer review are beyond the scope of this technology, and there is a risk that this technology will lead to incorrect, incomplete, or biased conclusions about the manuscript.

3. Authors should disclose the use of AI technologies in their manuscripts, and a statement should be placed in the published work.

4. The reviewer is fully responsible for the content of the review report.

FOR EDITORS

Profluent Publishing recommends that editorial boards of its journals adhere to the following rules for using AI in the editorial process.

1. The submitted manuscript should be treated as a confidential document. Editors should not upload the submitted manuscript or any part of it to AI tools, as this may violate the confidentiality of authors and copyright, and, if the article contains personal information, may violate the rights to data privacy.

2. This confidentiality requirement applies to all communications regarding the manuscript, including any notification or decision letters, as they may contain confidential information about the manuscript and/or authors. For this reason, editors should not upload their letters to an AI tool, even if it is only for the purpose of improving language and readability.

3. Managing the editorial evaluation of a scientific manuscript involves a responsibility that can only be assigned to humans. AI tools should not be used by editors to assist in the evaluation process or decision-making about a manuscript, as the critical thinking and original evaluation required for this work is beyond the scope of this technology, and there is a risk that this technology will lead to incorrect, incomplete, or biased conclusions about the manuscript. The editor is responsible for the editorial process, the final decision and its communication to the authors.

4. Authors should disclose the use of AI-assisted technologies in their manuscripts, and a corresponding statement should be placed in the published work. If an editor suspects that an author or reviewer has violated our AI policies, they should notify the publisher.

Оцінювання ефективності проактивного менеджменту жінок репродуктивного віку з функціональними кістами яєчника

В. І. Пирогова, М. Т. Ференц

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

Значна частота пухлиноподібних утворень яєчників у жінок фертильного віку, неоднозначність їх впливу на репродуктивне здоров'я та фертильність визначає актуальність проблеми. Зростання частоти функціональних кіст яєчників (ФКЯ), яке спостерігається останніми роками, зумовлено впливом зовнішніх і внутрішніх факторів, загальним підвищенням гінекологічної захворюваності. Також розглядається взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D, схильністю до рецидивування ФКЯ та зниженням оваріального резерву.

Мета дослідження: оцінювання ефективності проактивного менеджменту пацієнток із ФКЯ.

Матеріали та методи. У дослідження були залучені 65 жінок репродуктивного віку (від 19 до 38 років) із фолікулярними кістами і кістами жовтого тіла з оцінкою за системою O-RADS 2–3. I групу становили 35 осіб: 15 жінок, прооперовані з приводу апоплексії яєчника, і 20 жінок із больовою формою апоплексії на тлі ФКЯ, які впродовж 6 міс. отримували комплекс гормонально-метаболічної терапії. Цей комплекс включав комбінований естроген-гестагенний препарат; комплекс вітамінів і мікроелементів; екстракт плодів прутняку звичайного; холекальциферол 20 000 МО (1 раз на тиждень). У II групу увійшли 15 пацієнток, які з моменту виявлення ФКЯ отримували аналогічний комплекс гормонально-метаболічної терапії. Групу порівняння склали 15 жінок із ФКЯ, які перебували під динамічним спостереженням і проактивну терапію не отримували. Оцінювання ефективності запропонованого проактивного менеджменту проводили за такими параметрами: регулярність менструального циклу, відновлення овуляції, відсутність рецидиву ФКЯ впродовж 12 міс. після завершення гормонально-метаболічної терапії.

Результати. Застосування ранньої гормонально-метаболічної терапії достовірно зменшує частоту порушень менструального циклу (94,3%), сприяє відновленню овуляторних менструальних циклів після припинення вживання комбінованих естроген-гестагенних препаратів (91,4%), запобігає рецидивам ФКЯ (97,1%).

Висновки. Отримані результати дозволяють рекомендувати впровадження проактивного менеджменту ФКЯ для зменшення частоти рецидивів та покращення репродуктивного здоров'я цієї категорії жінок.

Ключові слова: функціональні кісти яєчників, рецидиви, проактивний менеджмент, порушення менструального циклу, овуляція.

Assessment of the effectiveness of proactive management of women of reproductive age with functional ovarian cysts

V. I. Pyroghova, M. T. Ferents

The significant frequency of ovarian tumor-like formations in women of fertile age, the ambiguity of their impact on reproductive health and fertility determines the relevance of the problem. The increased frequency of functional ovarian cysts (FOC), which has been observed in recent years, is explained by the influence of external and internal factors, the general increase in gynecological morbidity. The relationship between vitamin D deficiency, the tendency to relapse of FOC and a decrease in ovarian reserve is also considered.

The objective: to assess the effectiveness of proactive management of patients with FOC.

Materials and methods. The study involved 65 women of reproductive age (from 19 to 38 years old) with follicular cysts and corpus luteum cysts with an O-RADS score of 2–3. The I group consisted of 35 persons: 15 women who were operated on for ovarian apoplexy and 20 women with painful apoplexy on the background of FOC, who received a complex of hormonal and metabolic therapy for 6 months. The treatment included a combined estrogen-gestogen drug; a complex of vitamins and microelements; an extract of common primrose fruit; cholecalciferol 20,000 IU (once a week). The II group included 15 patients with FOC who received a similar complex of hormonal and metabolic therapy. The comparison group consisted of 15 women with FOC who were under dynamic observation and did not receive proactive therapy. The effectiveness of the proposed proactive management was assessed using the following parameters: regularity of the menstrual cycle, restoration of ovulation, and absence of recurrence of FOC within 12 months after completion of hormonal-metabolic therapy.

Results. The use of early hormonal-metabolic therapy significantly reduced the frequency of menstrual cycle disorders (94.3%), contributed to the restoration of ovulatory menstrual cycles after discontinuation of combined estrogen-gestogen drugs (91.4%), and prevented recurrences of FOC (97.1%).

Conclusions. The results allow to recommend the implementation of proactive management of FOC to reduce the frequency of recurrences and improve the reproductive health of this group of women.

Keywords: functional ovarian cysts, recurrences, proactive management, menstrual cycle disorders, ovulation.

У структурі гінекологічної захворюваності серед усіх пухлин статевих органів пухлини яєчників займають друге місце (6–8%). Доброякісні форми зустрічаються в 75–80% випадках усіх істинних пухлин яєчників, з них 34% припадає на пухлиноподібні процеси [1, 15].

Актуальність питання, що розглядається, обумовлена високою частотою пухлиноподібних утворень у жінок фертильного віку та суперечливістю їх впливу на репродуктивне здоров'я та фертильність. Зростання частоти функціональних кіст яєчників (ФКЯ), що спостерігається останніми роками, зумовлено впливом як зовнішніх, так і внутрішніх факторів: шкідливі звички, екологія, ендокринні захворювання, ожиріння, дефіцит вітаміну D, психічні та фізичні стреси. Крім того, воно пов'язане із загальним підвищенням гінекологічної захворюваності в жінок різного віку [4–6, 9, 13, 19]. Розглядається взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D, схильністю до рецидивування ФКЯ, зниженням оваріального резерву [16, 17, 27]. До 10% жіночого населення піддаються оперативному лікуванню з приводу новоутворень яєчників, при цьому значна частка втручань обумовлена невизначеністю онкологічного ризику, що спричинює необґрунтовану хірургічну активність [15]. Помилки в діагностиці та виборі оптимальної тактики лікування й профілактики рецидивів призводять до порушення репродуктивної функції жінок, що зумовлює негативні наслідки для сім'ї та суспільства [3, 25]. Морфологічний аналіз видалених пухлин яєчників, за даними різних авторів, показав, що в 11–30% випадків операційних втручань утворення яєчників виявлялися ФКЯ, тому показання до їх оперативного видалення були необґрунтованими [8, 18, 23].

Своєчасна діагностика, адекватна лікувальна та профілактична тактика щодо новоутворень яєчників є важливим медико-соціальним завданням, оскільки як ускладнення патології (розвиток перекруту ніжки кісти яєчника, розриви кіст яєчників), так і необґрунтована хірургічна активність можуть погіршувати або навіть призводити до порушення репродуктивного здоров'я жінок [20].

До ФКЯ відносять фолікулярні й лютеїнові кісти, які найчастіше виникають у молодих жінок фертильного віку з фолікулів та жовтих тіл на тлі запальних процесів і гормональних порушень. Особливістю цих кіст є транзиторий перебіг захворювання та схильність до спонтанного регресу [1, 15].

Фолікулярні кісти мають гладку поверхню і тонку капсулу. Усередині капсула кісти покрита одним або двома шарами клітин кубічного епітелію. Вміст фолікулярних кіст – прозора світло-жовта рідина, що не містить слизу або муцину. Фолікулярні кісти найчастіше односторонні й досягають розміру від 2 до 8 см у діаметрі, однак можуть мати й значно більші розміри [14]. Для жінок із фолікулярними кістами характерний підвищений рівень естрадіолу в крові, що, за даними літератури, є одним із чинників утворення фолікулярних кіст і водночас наслідком їх наявності [22].

Пухлиноподібні процеси яєчників розвиваються найчастіше на тлі запальних захворювань статевих органів, неадекватного застосування антибіотиків, гормональних препаратів, що сприяє формуванню кістозних

утворень яєчників [13, 15]. Серед причин формування функціональних кіст у репродуктивному періоді розглядають: психічні, фізичні стреси; спайковий процес як наслідок перенесених запальних захворювань органів малого таза, хірургічних втручань на органах малого таза, особливо яєчниках; зовнішній генітальний ендометріоз; дисфункцію щитоподібної залози тощо [10, 24, 28, 30].

На сьогодні точна етіологія утворення фолікулярних кіст достеменно не відома, однак основною причиною вважається відсутність овуляції, що може мати різний генез. Своєю чергою, відсутність овуляції найчастіше пов'язана з гормональними порушеннями, при цьому дисбаланс гормонів характеризується гіперестрогенією, стрес-індукованою гіперпролактинемією, дисбалансом рівнів фолікулостимулювального (ФСГ) та лютеїнізуювального (ЛГ) гормонів [22, 27].

Кісти жовтого тіла формуються з жовтого тіла яєчника за рахунок трансудації рідини з кровоносних судин. Це серозно-геморагічні товстостінні утворення, вистелені лютеїновими або лютеїнізованими тека-клітинами. Найчастіше кісти жовтого тіла є односторонніми, не перевищують у діаметрі 6 см.

В основі патогенезу ФКЯ лежить дискоординація роботи гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної системи, що проявляється рецидивуванням кіст, порушеннями менструального циклу, безпліддям, больовим синдромом, гіперплазією ендометрія [15]. У разі безсимптомного перебігу ФКЯ є випадковою знахідкою під час проведення профілактичних гінекологічних оглядів або ультразвукового дослідження (УЗД) органів малого таза [20, 29].

Ретенційні утворення яєчників виявляються в 7,8% клінічно здорових жінок та у кожній другій (52,3%) пацієнтки з боєм унизу живота або з порушеннями циклу, при цьому відзначається схильність до їх рецидивування в половині спостережень [20]. За нашими даними, відсутність активного менеджменту та застосування пасивної тактики спостереження зумовлюють як значну частоту рецидивів ФКЯ (39,1%), так і ризик ургентної госпіталізації (30,0%) й необхідність оперативних втручань (54,5%) [12, 21].

Отже, на сьогодні недостатньо досліджень щодо взаємозв'язку ФКЯ із порушеннями репродуктивного здоров'я, оваріальним резервом, доцільності та обсягу лікувально-профілактичних заходів для пацієнток із ФКЯ [8, 11, 15, 25, 26].

Мета дослідження: оцінювання ефективності проактивного менеджменту пацієнток із ФКЯ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження за наявності інформованої згоди були залучені 65 жінок репродуктивного віку (від 19 до 38 років) із фолікулярними кістами та кістами жовтого тіла з оцінкою за системою O-RADS 2–3 [2]. Комплексне обстеження передбачало проведення клініко-антропометричного дослідження, трансвагінального УЗД на 5–7-й день менструального циклу при включенні в дослідження та в динаміці спостереження. Визначали рівні гонадотропних (ФСГ, ЛГ, пролактин) гормонів, стероїдних гормонів яєчника (естрадіол, індекс вільного тестостерону, прогестерон), тиреотропного гормону та титр антитіл до тиреопероксидази, антимиоллеро-

вого гормону (Elisa, Beckman Coulter, США), а також 25(ОН)D у сироватці крові за допомогою імунохімічного методу із хемілюмінесцентною детекцією. Оцінювання D-статусу проводили за загально визначеними на світовому рівні показниками [7].

До I групи увійшли 35 осіб: 15 пацієнок, які були прооперовані з приводу апоплексії яєчника, і 20 жінок із больовою формою апоплексії на тлі ФКЯ. Пацієнтки впродовж 6 міс. отримували комплекс гормонально-метаболическої терапії, який включав:

- комбінований естроген-гестагенний препарат, що містить 3 мг дроспіренону і 14,2 мг естетролу моногідрату (1 таблетка на добу в безперервному режимі);
- комплекс вітамінів і мікроелементів у складі міо-інозиту (2000 мг), фолієвої кислоти у формі глюкозамінової солі (6S)-5-метилтетрагідрофолату (200 мкг) та ціанокобаламіну (2,5 мкг) (1 саше на добу);
- екстракт плодів прутняку звичайного (4 мг) (1 таблетка на добу);
- холекальциферол 20 000 МО (1 раз на тиждень).

У II групу увійшли 15 пацієнок, які з моменту виявлення ФКЯ отримували аналогічний комплекс гормонально-метаболическої терапії. Групу порівняння становили 15 жінок із ФКЯ, які перебували під динамічним спостереженням і проактивну терапію не отримували. Оцінювання ефективності запропонованого проактивного менеджменту проводили за такими параметрами: регулярність менструального циклу, відновлення овуляції, відсутність рецидиву ФКЯ впродовж 12 міс. після завершення гормонально-метаболическої терапії.

Дослідження проводили відповідно до принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини, відповідних законів України, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнок, з отриманням інформованої згоди та дотриманням конфіденційності особистих і медичних даних на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (ЛНМУ) в рамках науково-дослідної роботи (№ держреєстрації 0120U002140). Проведення дослідження погоджено комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ (протокол № 3 від 25 березня 2019 р.), що забезпечує дотримання міжнародних етичних стандартів і прозорість дослідницького процесу.

Статистичний аналіз даних проведено з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 10.0 і StatSoft Statistica 10.0. Критичний рівень статистичної значущості (p) при перевірці гіпотез установлено на рівні 0,05 із поправкою на множинні порівняння.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнок становив $27,4 \pm 2,6$ (Me 27) року і достовірно між групами не відрізнявся.

У залученій у дослідження когорті пацієнок ФКЯ були виявлені під час проведення УЗД у 14 (21,5%) жінок, в яких не було жодних скарг, у 34 (52,3%) – з порушеннями менструального циклу та у 17 (15,5%) – з больовим синдромом. Рецидиви ФКЯ мали місце у 24 (36,9%) пацієнок, при цьому больовий синдром переважно спостерігався у пацієнок з ускладненим перебігом ФКЯ (апоплексія яєчника, незалежно від наявності операційного втручання).

У пацієнок із фолікулярними кістами яєчників до лікування було вірогідне підвищення рівня ФСГ при зниженому рівні ЛГ у сироватці крові на 3–4-й день менструального циклу. У пацієнок із кістами жовтого тіла вірогідних відмінностей рівнів ФСГ і ЛГ у сироватці крові від показників здорових жінок не виявлено, однак відзначено підвищення рівнів пролактину у сироватці крові.

Порушення менструальної функції зафіксовано у 22 (64,7%) пацієнок із фолікулярними кістами яєчника та у 12 (35,2%) – з кістами жовтого тіла. У пацієнок із фолікулярними кістами яєчника переважали нерегулярні менструації (11; 50,0%), вторинна аменорея (8; 36,4%), тяжкі менструальні кровотечі (3; 13,6%), а для пацієнок із кістами жовтого тіла більш притаманні нерегулярні менструації (7; 58,3%) із тривалими незначними кров'янистими виділеннями (5; 41,7%).

Оцінювання ефективності проактивного менеджменту проводили на основі визначення регулярності менструального циклу, відновлення овуляції, відсутності рецидиву ФКЯ впродовж 12 міс. після завершення гормонально-метаболическої терапії (таблиця).

Як засвідчив аналіз, застосування ранньої гормонально-метаболическої терапії достовірно зменшує частоту порушень менструального циклу (94,3%), сприяє відновленню овуляторних менструальних циклів після припинення приймання комбінованих естроген-гестагенних препаратів (91,4%), запобігає рецидивам ФКЯ (97,1%).

Оцінювання ефективності проактивного менеджменту (абс., %)

Показники	Групи пацієнок					
	I (n = 35)		II (n = 15)		Порівняння (n = 15)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Аномальні маткові кровотечі	20 (57,1)	2 (5,7)*	6 (40,0)	–	8 (53,3)	7 (46,7)
Больовий синдром	10 (26,6)	3 (8,6)*	3 (20,0)	1 (6,7)*	4 (26,7)	3 (20,0)
Ановуляція	35 (100)	3 (8,6)*	15 (100)	–	15 (100)	10 (66,7)
Рецидив ФКЯ	15 (42,9)	1 (2,9)*	4 (26,7)	–	5 (33,3)	3 (20,0)

Примітка: * – $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей між показниками до і після лікування.

ВИСНОВКИ

ФКЯ залишаються актуальною проблемою репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку, з огляду на їх високу поширеність, рецидивний характер перебігу, асоціацію з порушеннями менструального циклу, ановуляцією та ризиком ургентних станів.

Проведений аналіз продемонстрував, що відсутність проактивного менеджменту і пасивна тактика спостере-

ження супроводжуються високою частотою рецидивів ФКЯ, підвищеним ризиком ургентної госпіталізації та необхідністю оперативних втручань. Це вказує на недостатню ефективність очікувального підходу.

Отримані результати дозволяють рекомендувати впровадження проактивного менеджменту ФКЯ для зменшення частоти рецидивів і покращення репродуктивного здоров'я цієї когорти жінок.

Інформація про авторів

Пирогова Віра Іванівна – ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (050) 581-94-48. E-mail: vira.pyrohova@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Ференц Марта Тарасівна – ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (097) 258-73-51. E-mail: martaferenc@ukr.net

ORCID: 0009-0007-9003-486X

Information about the authors

Pyrohova Vira I. – SNPE “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”; tel.: (050) 581-94-48. E-mail: vira.pyrohova@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Ferents Marta T. – SNPE “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”; tel.: (097) 258-73-51. E-mail: martaferenc@ukr.net

ORCID: 0009-0007-9003-486X

ПОСИЛАННЯ

1. Al Zahidy ZA. Causes and management of ovarian cysts. *Egypt J Hospital Med.* 2018;70(10):1818-22. doi: 10.12816/0044759.
2. Andreotti RF, Timmerman D, Strachowski LM, Froyman W, Benacerraf BR, Bennett GL, et al. O-RADS US risk stratification and management system: a consensus guideline from the ACR Ovarian-adnexal reporting and data system committee. *Radiology.* 2020;294:168-85. doi: 10.1148/radiol.2019191150.
3. Atri M, Alabousi A, Reinhold C, Akin EA, Benson CB, Bhosale PR, et al. ACR Appropriateness criteria clinically suspected adnexal mass, no acute symptoms. *J Am Coll Radiol.* 2019;16(5):77-93. doi: 10.1016/j.jacr.2019.02.011.
4. Bacanakgil BH, İlhan G, Ohanoğlu K. Effects of vitamin D supplementation on ovarian reserve markers in infertile women with diminished ovarian reserve. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(6):e28796. doi: 10.1097/MD.00000000000028796.
5. Bourdon M, Santulli P, Kateb F, Marcellin L, Bertho G, Chapron C, et al. Association between vitamin D deficiency and reduced ovarian reserve: Implications for fertility. *Fertil Steril.* 2021;116(1):243-54. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.031.
6. Fichera M, Török P, Tesarik J, Della CL, Rizzo G, Garzon S, et al. Vitamin D, reproductive disorders and assisted reproduction: Evidences and perspectives. *Int J Food Sci Nutr.* 2020;71(3):276-85. doi: 10.1080/09637486.2019.1661978.
7. Grygorieva NV, Tronko MD, Kovalenko VM, Komisarenko SV, Tatchuk TF, Dedukh NV, et al. Diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults. *Pain Joints Spine.* 2023;13(2):60-76. doi: 10.22141/pjs.13.2.2023.368.
8. Henes M, Engler T, Taran FA, Brucker S, Rall K, Janz B, et al. Ovarian cyst removal influences ovarian reserve dependent on histology, size and type of operation. *Womens Health (Lond).* 2018;14:1745506518778992. doi: 10.1177/1745506518778992.
9. Holt VL, Cushing-Haugen KL, Darling JR. Risk of functional ovarian cyst: Effects of smoking and marijuana use according to body mass index. *Am J Epidemiol.* 2005;161(6):520-5. doi: 10.1093/aje/kwi080.
10. Ji H, Su Y, Zhang M, Li X, Li X, Ding H, et al. Functional ovarian cysts in artificial frozen-thawed embryo transfer cycles with depot gonadotropin-releasing hormone agonist. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:828993. doi: 10.3389/fendo.2022.828993.
11. Jin J, Ruan X, Hua L, Mueck AO. Prevalence of diminished ovarian reserve in Chinese women with follicular cysts and menstrual disorders. *Gynecol Endocrinol.* 2023;39(1):2250004. doi: 10.1080/09513590.2023.2250004.
12. Karimi E, Arab A, Rafiee M, Amani R. A systematic review and meta-analysis of the association between vitamin D and ovarian reserve. *Sci Rep.* 2021;11(1):16005. doi: 10.1038/s41598-021-95481-x.
13. Klipping C, Duijkers I, Mawet M, Mailard C, Bastidas A, Jost M, et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception.* 2021;103(4):213-21. doi: 10.1016/j.contraception.2021.01.001.
14. Levine D, Patel MD, Suh-Burgmann EJ, Andreotti RF, Benacerraf BR, Benson CB, et al. Simple adnexal cysts: SRU Consensus conference update on follow-up and reporting. *Radiology.* 2019;293(2):359-71. doi: 10.1148/radiol.2019191354.
15. Mobeen S, Apostol R. Ovarian Cyst [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560541/>.
16. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11):3361-73. doi: 10.1210/clinem/dgaa513.
17. Moridi I, Chen A, Tal O, Tal R. The Association between Vitamin D and Anti-Müllerian Hormone: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020;12(6):1567. doi: 10.3390/nu12061567.
18. Neelgund S. A retrospective study of ovarian cysts. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2016;5(6):1969-73. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20161700.
19. Nosenko OM, Novikova OV. Inositols in reproductive medicine. *Reprod Endocrinol.* 2020;(56):23-34. doi: 10.18370/2309-4117.2020.56.23-34.
20. Pyrohova VI, Ferents MT. Clinical and anamnestic characteristics of patients with functional ovarian cysts (Retrospective study). *Reprod Health Women.* 2024;(7):60-4. doi: 10.30841/2708-8731.7.2024.315440.
21. Pyrohova VI, Ferents MT. Medical and social characteristics of women of reproductive age with benign ovarian neoplasms. *Reprod Health Women.* 2025;(2):33-7. doi: 10.30841/2708-8731.2.2025.326509.
22. Pyrohova VI, Ferents MT. Peculiarities of hormonal and metabolic homeostasis in women of reproductive age with functional ovarian cysts. *Reprod Health Women.* 2025;(3):77-82. doi: 10.30841/2708-8731.3.2025.331534.
23. Jha R, Karki S. Histological pattern of ovarian tumors and their age distribution. *Nepal Med Coll J.* 2008;10(2):81-5.
24. Shahabifar R, Abolmoulouki M, Karami-manesh M, Raeesi R. Evaluation of the relationship between type and amount of fat consumption in the diet and functional ovarian cysts in females of reproductive age. *Am J Biomed Sci Res.* 2023;20(2):244-50. doi: 10.34297/AJBSR.2023.20.002698.
25. Shapoval OS. Problematic issues of treatment of patients of reproductive age with functional ovarian cysts. *Health Woman.* 2018;(5):80-5. doi: 10.15574/HW.2018.131.80.
26. Shrikhande L, Shrikhande B, Shrikhande A. AMH and Its Clinical Implications. *J Obstet Gynaecol India.* 2020;70(5):337-41. doi: 10.1007/s13224-020-01362-0.
27. Sinha S, Sharan A, Sinha S. Anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian reserve and function. *Cureus.* 2022;14(9):e29214. doi: 10.7759/cureus.29214.
28. Tatchuk TF, Kosei NV, Zanko OV, Okolokh OH. The role of relative hyperprolactinemia in the genesis of the ovarian follicular cysts development. *Reprod Endocrinol.* 2020;(53):23-9. doi: 10.18370/2309-4117.202053.23-29.
29. Terzic M, Aimagambetova G, Norton M, Della Corte L, Marin-Buck A, Lisón JF, et al. Scoring systems for the evaluation of adnexal masses nature: current knowledge and clinical applications. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(3):340-7. doi: 10.1080/01443615.2020.1732892.
30. Tresa A, Rema P, Suchetha S, Dinesh D, Sivaranjith J, Nath AG. Hypothyroidism presenting as ovarian cysts – a case series. *Indian J Surg Oncol.* 2021;12(2):343-7. doi: 10.1007/s13193-020-01263-8.

Стаття надійшла до редакції 21.07.2025. – Дата першого рішення 12.08.2025. – Стаття подана до друку 18.09.2025

Пологовий біль як передумова післяпологової депресії: шляхи подолання в сучасних українських реаліях

Л. Г. Назаренко¹, О. М. Настенко²

¹Харківський національний медичний університет

²КНП «Міський клінічний пологовий будинок № 6» Харківської міської ради

В умовах повномасштабної російсько-української війни на психоемоційний стан жінки в гестаційний період неминуче впливає надмірне стресове навантаження. На цьому тлі будь-яка гостра подія підвищує ймовірність виснаження адаптаційних механізмів із формуванням психосоматичних хворобливих станів. Пологи є особливим стрес-фактором для жіночого організму, зокрема щодо реакції на біль. За сучасними даними, сприйняття пологового болю залежить від психологічного стану породіллі, що актуалізує поширення практики знеболення шляхом епідуральної анальгезії (ЕА) як заходу профілактики післяпологової депресії (ППД).

Мета дослідження: визначення місця і ролі знеболення пологів шляхом ЕА в контексті формування ППД, а також можливості зниження частоти її розвитку у жінок, які проживають у прифронтовому регіоні.

Матеріали та методи. Проведено порівняльне проспективне спостереження за двома клінічними групами: група ЕА+, до якої увійшли 98 жінок, які народжували з використанням ЕА; група ЕА– – 297 жінок, які народжували без ЕА. Симптоми пренатальної/післяпологової депресії оцінювали за Единбурзькою шкалою післяпологової депресії на 2-гу – 3-ю добу та через 6 тиж. після пологів. Додатково вибірково контингенту проведено психодіагностичне обстеження за допомогою онлайн-тестування. Для оцінки болю під час пологів і після них використовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ). ЕА забезпечували шляхом введення місцевого анестетика ропівакаїну. Знеболення розпочинали при розкритті згладженої шийки матки на 1 см і більше. Болосно вводили 10 мл 0,2% розчину ропівакаїну через епідуральний катетер. Додаткову дозу вводили через 20 хв, якщо оцінка болю за ВАШ залишалася на рівні понад 3–4 см.

Результати. Вибір жінками «пологів без болю» частіше обумовлювався наявністю ускладнень під час попередніх пологів. У групі ЕА+ відзначено більшу питому вагу запланованих вагітностей із прегравідарною підготовкою, вищу частоту відвідування занять із підготовки до пологів, а також нижчу частоту індукції пологів. У цій групі зафіксовано нижчий рівень кесаревих розтинів (насамперед ургентних), відповідно, вищу частоту спонтанних вагінальних пологів, а також відносно більшу кількість вакуум-асистованих пологів.

У групі ЕА+ показники болю за ВАШ при розкритті шийки матки на 10 см були значно нижчими, як і в 1-шу добу після пологів. Встановлено, що стимуляція пологової діяльності окситоцином без ЕА підвищує ризик ППД. Частка жінок із проявами ППД на 2-гу – 3-ю добу після пологів була в 5 разів нижчою у тих, хто народжував з ЕА, ніж у тих, кому ЕА не проводилася. Відзначено позитивний вплив безболісних пологів на лактаційну функцію.

Висновки. ППД є поширеним ускладненням у жінок в умовах воєнного стану. Для зниження ризику її розвитку та запобігання негативним медико-соціальним наслідкам слід завчасно ідентифікувати контингент жінок із високим ризиком ППД, уточнити доцільність застосування ЕА, яка є золотим стандартом знеболення пологів, і поширити практику її використання.

Оптимальним вибором анестетика для забезпечення ЕА в сучасних умовах є місцевий анестетик вітчизняного виробництва Ропілонг (ропівакаїн, виробник – ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ»).

Ключові слова: пологи, пологовий біль, знеболення, епідуральна анальгезія, післяпологова депресія, ропівакаїн.

Labour pain as a risk factor for postpartum depression: strategies for management in contemporary Ukrainian realities

L. H. Nazarenko, O. M. Nastenko

In the context of the full-scale russian-Ukrainian war, the psycho-emotional state of women during the gestational period is inevitably affected by excessive stress. Against this backdrop, any acute event increases the likelihood of adaptive mechanism exhaustion, potentially leading to psychosomatic pathological conditions. Labour is a unique stressor for the female organism, particularly in terms of the pain response. According to current data, the perception of labour pain depends significantly on a woman's psychological state, which highlights the importance of expanding the use of epidural analgesia (EA) as a preventive measure against postpartum depression (PPD).

The objective: to determine the role and significance of labour pain relief through EA in the context of PPD development and the potential to reduce its incidence among women in frontline regions.

Materials and methods. A prospective comparative study was conducted involving two clinical groups: the EA+ group included 98 women who gave birth with EA; while the EA– group involved 297 women who delivered without EA. Symptoms of prenatal and PPD were assessed using the Edinburgh Postnatal Depression Scale on the 2nd – 3rd days and in 6 weeks after delivery. Additionally, a psychodiagnostic examination using online testing was conducted on the sample contingent. Pain intensity during

and after labour was assessed using the Visual Analogue Scale (VAS). EA was provided with the local anaesthetic ropivacaine. EA was initiated when cervical effacement and dilation reached 1 cm or more. A bolus dose of 10 mL of 0.2% ropivacaine was administered via an epidural catheter. A repeat dose was given 20 minutes later if the VAS score remained above 3–4 cm.

Results. The woman's choice "pain-free childbirth" was influenced by a higher incidence of complications in previous deliveries. The EA+ group demonstrated a higher proportion of planned pregnancies with preconception preparation, more frequent attendance of antenatal education classes, and a lower rate of labour induction. Cesarean section rates (especially urgent) were lower in the EA+ group, with a corresponding increase in the rate of spontaneous vaginal deliveries and a relatively higher incidence of vacuum-assisted births.

In the EA+ group, pain scores on the VAS at 10 cm cervical dilation and during the 1st postpartum day were significantly lower. It was found that oxytocin stimulation without EA was associated with an increased risk of PPD. The proportion of women with PPD on the 2nd – 3rd days after delivery was 5 times lower among those who received EA compared to those women who gave birth without EA. Pain-free labour was also positively associated with improved lactation function.

Conclusions. PPD is a common complication among women in conditions of martial law. To reduce the risk of its development and prevent negative medical and social consequences, it is necessary to identify in advance the contingent of women with a high risk of PPD, clarify the appropriateness of using EA, which is the gold standard of labor pain relief, and expand the practice of its use. The optimal choice of anaesthetic for EA under current circumstances is the domestically produced local anesthetic Ropivacaine (ropivacaine, manufactured by LLC "YURIA-PHARM").

Keywords: childbirth, labour pain, analgesia, epidural analgesia, postpartum depression, ropivacaine.

Біль під час пологів для більшості жінок є найсильнішим «больовим досвідом», який вони переживають у своєму житті. Природа і унікальність пологового болю, філософські та теоретичні аспекти його доцільності, детермінанти й фактори, що впливають на нього, здавна привертають увагу.

Згідно із сучасними уявленнями, народження дитини є складним психосоціобіологічним процесом, в якому кожен компонент відіграє важливу роль [1]. На жаль, саме психологічний компонент часто недооцінюється фахівцями. Утім, у сучасних реаліях психологічна складова забезпечення гомеостазу організму, зокрема в процесі пологів, набуває дедалі більшого значення.

В умовах повномасштабної російсько-української війни на психоемоційний стан жінки в гестаційний період та її поведінку неминуче впливає надмірне стресове навантаження. Адже вагітна жінка – майбутня мати – є найбільш вразливим представником соціуму, який особливо гостро відчуває і сприймає стрес з усіма його негативними наслідками для власного здоров'я, перебігу вагітності, пологів, що, своєю чергою, впливає й на плід.

На 4-му році війни в країні констатується хронізація стресу. У суспільному вимірі стрес як універсальна неспецифічна нейробіологічна реакція у відповідь на вплив несприятливих фізичних і психологічних факторів перебуває наразі на «стадії спротиву» (адаптації, пристосування) [2]. У таких умовах будь-яка додаткова гостра подія підвищує ймовірність зриву адаптаційних механізмів, переходу організму до стадії виснаження ресурсів, що проявляється, зокрема, низкою психосоматичних хворобливих станів.

Пологи є одним із найбільш серйозних випробувань для жіночого організму, потужним стрес-фактором, що значною мірою стосується реакції на біль [3]. Наслідки стресового навантаження, пов'язаного з війною, для майбутньої матері та дитини активно досліджуються, однак досі не усвідомлені повною мірою. Отже, питання подолання пологового болю й визначення оптимальних для кожної жінки способів досягнення цієї мети є сьогодні надзвичайно актуальними, асоціюються з успішними пологами, безпекою та психоемоційним комфортом породіллі при народженні дитини в умовах медичного закладу.

Біль, пов'язаний із пологами, може спричинити низку нейрофізіологічних змін, зокрема підвищення у жінки рівня гормонів стресу і прозапальних цитокінів, артеріального тиску, гіпервентиляцію легень, зниження транспорту кисню до плода, а також психологічний стрес [2].

Встановлено зв'язок між психологічними характеристиками жінки та перебігом пологів. За спостереженнями практикуючих акушерів, породілля реагує на нестерпний біль як конструктивно (подолання – відхід від болю), так і деструктивно (когнітивна дезорганізація, емоційно-афективна чи агресивна поведінка).

Констатовано пряму кореляцію між інтенсивністю болю та збільшенням частоти оперативного розродження методом кесаревого розтину (КР), вакуум-екстракції (ВЕ) плода, а також із тривалістю та ускладненнями пологів, неправильним положенням плода [4–6].

Знеболення пологів віддавна оточене міфами й суперечностями. У деяких культурах і в малорозвинених регіонах світу жінок і досі переконують, що пологовий біль є природним, а здатність терпіти його є ознакою жіночості. Водночас розуміння в медичних колах унікальності пологів як процесу складної взаємодії множинних фізіологічних, психологічних, соціальних факторів, що впливають на індивідуальне сприйняття породіллею перейм, обумовило прагнення до полегшення болю у жінки, яка народжує, з використанням різних методів, спрямованих на позбавлення її від негативних емоцій, зменшення страху і страждань.

Історично лікування пологового болю зазнало низки революційних змін. У 1847 р. шотландський акушер-гінеколог Джеймс Янг Сімпсон (James Young Simpson) уперше відзначив, що хлороформ здатен полегшити біль у жінок під час пологів. Наступним важливим етапом стало впровадження психопрофілактичної системи знеболення пологів, розробленої та поширеної у 1950-х роках XX століття І. З. Вельвовським і В. А. Плотічером. Надалі, на фоні комерціалізації медичних послуг, популярності набули так звані «природні пологи», що передбачають відмову від медикаментозних втручань і використання різноманітних програм: фізичних, психологічних і немедикаментозних методів (когнітивно-поведінкова психотерапія, йога, ароматерапія, абдомінальна декомпресія, вокальна анестезія, пологи у воді,

черезшкірна стимуляція нервів тощо), а також пологи поза межами акушерських відділень. Це позиціонувалося як альтернатива «медикалізованому» і «ультрахірургічному» акушерству.

Однак не викликає сумнівів відсутність у таких заходах анальгетичної дії в прямому сенсі, ймовірність низки акушерських ускладнень, особливо у жінок із факторами акушерського ризику. Більшість із перелічених практик перинатального супроводу є, безсумнівно, позитивними, мають реальну виховну цінність, спрямовані насамперед на підвищення обізнаності жінки, віри у власні сили, більш відповідальне ставлення до майбутніх пологів, формування впевненості у сприятливому результаті пологів для матері й дитини, готовності до материнства. Проте усе це за ефективністю не є еквівалентом медикаментозних методів знеболення [7, 8].

Знеболення пологів набуває дедалі більшого поширення в усьому світі. У сучасній клінічній практиці одним із найбільш ефективних методів контролю болю під час пологів визнано нейроаксіальну анальгезію (НА): спінальну, епідуральну та комбіновану спіно-епідуральну. Найпоширенішою є епідуральна анальгезія (ЕА), впровадження якої в 1970-х роках ХХ століття відкрило «золоту еру полегшення пологового болю» [9].

Існує суттєва нерівність у доступності ЕА між різними країнами. Практика застосування ЕА вища в країнах із високим рівнем доходу, де в 50–90% акушерських відділень вона є основою знеболення пологів. Протягом останніх 20 років спостерігається стаке зростання застосування регіонарної анальгезії під час пологів. У країнах Західної Європи та Північної Америки частота її застосування перевищує 60–80%. У США понад 70% вагітних мають запит на ЕА; у Франції, Великій Британії, Швеції 60–80% пологів супроводжуються регіонарним знеболенням, у Канаді – близько 65%; в Австралії 85,7% жінок, які народжують вперше, отримують ЕА [10]. Це різко контрастує з країнами з низьким рівнем доходу, де лише 1,3–12% породіль мають доступ до ЕА [10, 11].

В Україні відповідні показники також залишаються невисокими, але спостерігається позитивна тенденція. До 2010 р. частота застосування регіонарної анальгезії коливалась у межах 10–15%, переважно в приватних клініках і великих обласних клінічних установах. Станом на 2024 р. цей показник зріс до 25–30%, однак нерівномірно – залежно від регіону, технічного і кадрового забезпечення, обізнаності жінок щодо можливостей знеболення [12].

Сьогодні існує низка передумов для підвищення уваги до знеболення пологів, уточнення впливу анальгезії, зокрема, ЕА, конкретизації уявлень про найближчі та віддалені результати для матері й дитини. За останнє десятиріччя у світі відбулися зміни в характеристиках репродуктивного контингенту жінок, і це, зокрема, стосується України. Підвищився середній вік перших пологів, паралельно збільшилась частота супутніх захворювань, насамперед ожиріння, змінилися умови праці та побуту. Медичний супровід і тактика ведення пологів також зазнали змін: рівень спонтанного початку пологової діяльності знизився до 50%, а частота виконання КР зросла до понад 30%. Породілля може мати доступ як до сучасних методів знеболення, зокрема мобільної ЕА, так

і до альтернативних варіантів супроводу під час пологів, насамперед безперервної підтримки партнера [13].

В умовах повномасштабної затяжної війни, від 2022 р. в Україні актуалізуються численні проблеми, зокрема пов'язані з психологічним тиском на вагітних: інформаційне перенавантаження, обстріли населених пунктів, евакуація, повітряні тривоги вдень і вночі, відчуття страху, порушення сну, ускладнені побутові умови, зниження рівня соціальної підтримки, депресивні настрої тощо.

За даними деяких досліджень, близько 20% молодих матерів навіть у мирний час переживають один або кілька епізодів депресії протягом 3 міс. після пологів. Клінічні симптоми депресивного стану включають пригнічений настрій, дисфорію, безсоння, занепокоєння, втрату інтересу і навіть відчай [14]. З огляду на зазначені обставини, запит на застосування ЕА має зростати.

Дослідники повідомляють, що між сильним болем під час пологів і розвитком післяпологової депресії (ППД) існує причинно-наслідковий зв'язок, що підтверджує перспективність поширення практики подолання болю як одного зі способів поліпшення психологічного стану породіллі [13, 15, 16]. У вітчизняному акушерстві роль знеболення пологів у розвитку ППД на фоні зростаючого стресового навантаження в умовах війни залишається відкритим питанням.

З одного боку, частина жінок прагне до неінтервенційних пологів на користь фізичного і психологічного благополуччя, бажаючи повністю уникнути інтранатальних втручань, а знеболення з використанням медикаментозних засобів сприймає як небажаний і навіть негативний елемент під час пологів. В окремих медичних колах анальгезія розглядається в контексті «медикалізації» пологів і навіть як прояв «акушерської агресії» [17, 18].

З іншого боку, негативний досвід попередніх пологів, пов'язаний із сильним болем, а також обмін заперечливими думками спонукають вагітних шукати допомоги й безпеки в медичних установах, в яких працюють прихильники ЕА. Необхідно також враховувати, що ефективність немедикаментозних і психотерапевтичних практик не завжди є прогнозованою, адже залежить від вихідного психоемоційного стану жінки [19, 20]. Оцінка й корекція цього стану на рутинній основі в сучасних умовах є проблематичною, оскільки персонал акушерських відділень за умов обмежених кадрових ресурсів також зазнає психоемоційного навантаження під час війни й зазвичай не має відповідної фахової підготовки та компетенцій у психології.

Це дослідження присвячене пошуку відповіді на питання, чи є корисним і обґрунтованим застосування ЕА під час пологів із погляду її впливу на частоту ППД серед жінок у прифронтовому регіоні України.

Під впливом тривалого стресу в умовах війни фахівці та соціологи відзначають зростання поширеності психічних розладів із невтішними прогнозами збільшення їхньої частоти в майбутньому [21]. Отже, передбачуваним і навіть очікуваним є збільшення частоти випадків ППД.

ППД асоціюється з низкою суттєвих несприятливих наслідків не лише для самої породіллі, а й її дитини та всієї сім'ї. Материнська депресія корелює з підвищеним ризиком розвитку когнітивних і емоційних розладів у дітей у ранньому й пізньому дитинстві [22, 23].

У більшості випадків ППД розвивається протягом перших 4–6 тиж. після пологів і самостійно минає через 3–6 міс. У деяких тяжких випадках депресивні симптоми можуть тривати роками. Ранній початок депресії підвищує ймовірність її затяжного перебігу [4, 10].

ППД формується за багатофакторним механізмом, передумовами її розвитку є перинатальні коливання рівнів гормонів. Факторами ризику вважаються наявність в анамнезі психічних розладів, пренатальна депресія, досвід стресових життєвих подій під час вагітності або раннього післяпологового періоду, низький рівень соціальної підтримки. Сучасна ситуація в Україні в умовах повномасштабної війни потенціює вплив усіх цих факторів.

Мета дослідження: визначення місця і ролі знеболення пологів шляхом ЕА в контексті формування ППД, а також можливості зниження частоти її розвитку у жінок, які проживають у прифронтовому регіоні.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дизайн дослідження. Це ініціативне дослідження є суцільним проспективним спостереженням, спрямованим на оцінку впливу знеболення пологів за допомогою ЕА як можливого інструменту попередження ППД.

Дослідження проведено на клінічних матеріалах пологового будинку 2-го рівня перинатальної допомоги – Миського клінічного пологового будинку № 6 Харківської міської ради – за період із 1 січня 2023 р. по 31 березня 2025 р.

За цей час завершили вагітність пологами 1180 жінок. З них 887 розроджень (75,2%) відбулися через природні пологові шляхи, 293 – шляхом КР (24,8%). У тому числі, планово КР виконано в 172 випадках, ургентно – у 121, що становить відповідно 58,7% і 41,3%. Слід зазначити, що частота КР у закладі зросла з 22,3% у 2023 р. до 27,3% у I кварталі 2025 р., що пов'язано зі зростанням кількості ургентних операцій. Це підтверджує вплив стресогенних факторів на результати акушерської допомоги, зокрема на частоту оперативних розроджень.

Із загального числа розроджень у дослідження було включено 590 випадків, в яких були заплановані вагінальні пологи. Критерії виключення: випадки планового КР, а також ургентного абдомінального розродження жінок, які надійшли до пологового будинку з ускладненнями та потребували термінової операції; вік жінки < 18 років; наявність в анамнезі психіатричного захворювання; протипоказання до НА (інфекційні захворювання ЦНС, травми або операції на хребті, інфекції шкіри або м'яких тканин у локації пункції, ознаки коагулопатії).

Погодилися на застосування НА під час пологів 98 жінок (11% серед усіх із запланованими вагінальними пологами). Учасниці заздалегідь були ознайомлені з цією технологією, її перевагами, наслідками, можливими ускладненнями. Від усіх учасниць отримано письмову інформовану згоду перед включенням у дослідження і заяву на свідомий вибір НА.

Симптоми пренатальної/післяпологової депресії оцінювали за Единбурзькою шкалою післяпологової депресії (ЕШППД), яка є скринінговим інструментом із помірною психометричною надійністю для фахівців, які не є психотерапевтами. ЕШППД використовується на рутинній основі в Україні з 2022 р. (наказ

МОЗ України від 9 серпня 2022 р. № 1437 «Нормальна вагітність»). Заповнення ЕШППД здійснювалося під час першого візиту при вагітності або пізніше. Після пологів опитування проводили на 2-гу – 3-ю добу. Усі відповіді пацієнтки надавали особисто, без обговорення з членами сім'ї. Оцінку ≥ 10 балів вважали як порогову для виявлення депресії.

У форматі проспективного дослідження жінкам перед пологами додатково проводили психодіагностичне обстеження з використанням комплексу методів діагностики стану психоемоційної сфери, які дозволили окреслити клініко-психологічний портрет кожної жінки. Під час психодіагностичного обстеження були застосовані:

- Фрайбурзький багатофакторний особистісний опитувальник (Freiburger Persönlichkeitsinventar – FPI) з використанням онлайн версії;
- Шкала проявів тривожності Тейлора (Taylor Manifest Anxiety Scale – TMAS) з використанням онлайн версії Т. А. Немчинова;
- Шкала реактивної та особистісної тривожності Ч. Д. Спілбергера і Ю. Л. Ханіна з використанням онлайн версії.

Повторне опитування за ЕШППД проводилося через 6 тиж. після пологів.

Набір інформації, яка підлягала аналізу, включав: соціально-демографічні характеристики, гінекологічний анамнез, внутрішні захворювання, перинатальні результати (історію поточної вагітності, перебіг пологів, дані про новонародженого).

Для оцінки болю під час пологів і після них використовували візуально-аналогову шкалу (ВАШ).

ЕА забезпечувалася застосуванням місцевого анестетика Ропілонг (ропівакаїн) виробництва української фармацевтичної групи компаній «ЮРІЯ-ФАРМ». Ропівакаїн – амідний місцевий анестетик тривалої дії, який широко використовується у світі для акушерської допомоги. Ропівакаїн відрізняється від інших анестетиків мінімальним впливом на серцево-судинну та центральну нервову системи й відсутністю негативного впливу на плід.

Механізм знеболення полягає в пригніченні нервової провідності, блокаді натрієвих каналів у мембранах нервів, що, своєю чергою, перешкоджає передаванню нервових імпульсів цими волокнами. Блокування імпульсу болю при ЕА зазвичай настає протягом 10–15 хв.

У дослідженні враховували такі важливі моменти, як тривалість періодів пологів, вплив на моторну активність жінки, ризик оперативного розродження, а також факти гіпотензії матері, післяпункційного головного болю. Здійснювався моніторинг частоти серцевих скорочень плода як обов'язковий компонент ведення пологів зі знеболенням.

Рішення про медикаментозне знеболення ухвалювали самі жінки. Тим, хто відмовився від медикаментозного знеболення, надавали стандартну допомогу без використання наркотичних анальгетиків, із можливістю варіювати умови в пологовій залі – партнерську підтримку, ароматизатори, музичний супровід тощо.

Знеболення пологів розпочинали при розкритті зглаженої шийки матки на ≥ 1 см. Вводили болюсну дозу 10 мл суміші (0,2% ропівакаїну) через епідуральний катетер. Додаткова доза вводилася через 20 хв, якщо оцінка болю за шкалою ВАШ залишалася на рівні > 3 –4 см.

У разі конверсії у веденні вагінальних пологів у бік екстреного КР тим жінкам, які отримали ЕА під час І періоду пологів, за відсутності протипоказань із боку матері й плода (насамперед гострого дистресу) використовували підсилення анальгезії до рівня анестезії шляхом введення в епідуральний простір через катетер ропівакаїну у дозі й концентрації відповідно до мети – 7,5% розчин (7,5 мг/мл) 10–20 мл. Це забезпечувало початок операції вже через 10–15 хв, у середньому на 5 хв раніше порівняно з бупівакаїном, що дозволяло досягти необхідного для проведення КР рівня анестезії без застосування наркотичних анальгетиків та інших анестетиків.

Така методика відпрацьована нами в попередні роки. Власний досвід використання НА під час пологів охоплює 25 років, понад 2700 епідуральних і спінальних анальгезій. При цьому засвідчено беззаперечну перевагу ропівакаїну порівняно з бупівакаїном у таких аспектах: стабільніша гемодинаміка (лише в поодиноких випадках виникає гіпотензія, яка успішно коригується медикаментозно), відсутні випадки колапсу, на відміну від дії НА з лонгокаїном або лідокаїном.

У разі невідкладних показань до КР (геморагічні ускладнення, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання, тяжкий гострий дистрес плода) методом вибору знеболення був багатокомпонентний ендотрахеальний наркоз із штучною вентиляцією легень.

ЕА підтримувалася протягом 24 год після операції.

Окрім використання ЕА, аналізували такі перинатальні дані: застосування індукції пологів, тривалість І і II періоду пологів, температуру тіла, спосіб розродження, об'єм крововтрати, переносимість знеболення та ускладнення для матері. У роділь, яким проводилася ЕА, оцінювали біль за шкалою ВАІП до анальгезії, через 10 і 30 хв після неї, а також при повному розкритті шийки матки. Для тих, кому не застосовувалася ЕА, оцінка болю проводилася при розкритті згладженої шийки матки > 1 см та при повному розкритті.

Через добу після пологів оцінювали спосіб вигодовування дитини, рівень болю, ступінь задоволеності перинатальною допомогою. Через 6 тиж. (42–45 днів)

проводилося інтерв'ю з використанням ЕШПД. Загальний бал ≥ 10 розцінювали як пороговий рівень для діагностики ППД. Додатково враховували спосіб вигодовування дитини, характеристику болю, наявність постійного болю та його вплив на повсякденне життя (порушення ходи, сну, настрою, концентрації уваги) й інші проблеми.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено локальним етичним комітетом пологового будинку № 6 – клінічної бази кафедри акушерства та гінекології № 3 Харківського національного медичного університету (протокол № 1 від 05.01.2023 р.).

Під час опрацювання матеріалу використовували математичні методи статистичної обробки даних клінічних досліджень, зокрема t-критерій Стюдента, критерій Фішера, відношення шансів (ВШ) при 95% довірчому інтервалі (ДІ), достовірність яких визначали при $p \leq 0,05$. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою персонального комп'ютера з використанням програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel та пакета для статистичного аналізу STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США) for Windows (версія 6.0).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З 590 жінок, ідентифікованих як придатні до участі в дослідженні, 180 відмовилися брати в ньому участь, а з 15 зв'язок було втрачено. Завершили добове і 6-тижневе спостереження 395 жінок, яких було включено в дослідження. Таким чином, порівняльний аналіз проводився між двома групами спостережень: жінки, пологи в яких проводилися із застосуванням ЕА – група ЕА+ (n = 98) та учасниці без ЕА – група ЕА– (n = 297).

Демографічні характеристики обстежених жінок наведено в табл. 1. Згідно з поданими даними, суттєвої різниці в більшості вихідних середніх показників між групами не виявлено, за винятком ускладнень під час попередніх вагітностей і пологів.

Таблиця 1

Демографічні та вихідні клініко-анамнестичні дані обстежених жінок

Показники	ЕА+ (n = 98)	ЕА– (n = 297)
Вік, роки	28 (26–32)	26 (25–30)
Середня спеціальна / вища освіта, n (%)	54 (55)	144 (48,5)
Зайнятість, n (%)	48 (50)	137 (46,2)
Перші пологи, n (%)	59 (60,2)	203 (68,4)
Індекс маси тіла, кг/м ²	27,5 $\pm$ 1,7	27,0 $\pm$ 2,1
Анамнез:		
Екстрагенітальна патологія до вагітності, n (%)	21 (21,5)	52 (17,5)
Гінекологічні захворювання, n (%)	12 (12,2)	20 (6,7)
Аборти до вагітності, n (%)	25 (25,5)	56 (18,9)
Оперативні втручання, n (%)	11 (11,2)	49 (16,5)
Коморбідні стани під час вагітності, n (%)	19 (19,4)	75 (25,3)
Ускладнення під час попередньої вагітності й пологів, n (%)*	12 (23,5)	16 (14)

Примітка: * – за кількістю жінок, що народжували повторно.

Перелік екстрагенітальних захворювань включав: варикозне розширення вен, ожиріння, бронхіальну астму, хронічний гастродуоденіт, хронічний тонзиліт, вазомоторний риніт, вегетосудинну дистонію, аутоімунний тиреоїдит. До коморбідних станів належали порушення толерантності до глюкози, гестаційний діабет, гестаційна гіпертензія, гестаційний пієлонефрит.

У спектрі гінекологічних захворювань відзначено наявність дисменореї, передменструального синдрому, функціональних кіст яєчників, ендометріозу, полікістозних яєчників, запальних процесів внутрішніх статевих органів, аномальних маткових кровотеч.

Кількість жінок, що народжували повторно, у групі ЕА+ становила 51 (52%), у групі ЕА– – 115 (38%). Частота ускладнень під час попередніх пологів у групі ЕА+ була в 1,6 раза вищою, і цей негативний досвід, імовірно, вплинув на вибір жінками «пологів без болю» при поточній вагітності [24].

Дані про перебіг нинішньої вагітності та особливості пологів зведено в табл. 2. Аналіз наведених даних дозволив виявити відмінності між групами.

По-перше, у групі ЕА+ спостерігалася більша кількість запланованих вагітностей, і, як наслідок, частіше проводилася прегравідарна підготовка порівняно з гру-

пою ЕА– (ВІП 2,09; 95% ДІ [1,35–3,64], $p = 0,04$), що відображає кращу поінформованість жінок, обізнаність у питаннях негативних наслідків надмірного болю та сучасних можливостей їх мінімізації при прогнозуванні ними «сценарію» майбутніх пологів.

По-друге, у групі ЕА+ серед жінок, які обрали та отримали ЕА, порівняно з родільями групи ЕА–, частота відвідування занять із підготовки до пологів була вищою (ВІП 3,84; 95% ДІ [2,21–5,76], $p < 0,001$), а індукція пологів – менш поширеною (ВІП 3,6; 95% ДІ [0,37–0,99], $p = 0,019$), ніж у групі ЕА–.

По-третє, кожна 4–5-та породілья повідомляла про надзвичайні стресові події під час поточної вагітності, що, ймовірно, сприяло пошуку захисту від болю при майбутніх пологах. Зазначення таких подій та хронічних больових відчуттів у попереково-крижовому відділі хребта й у нижній частині живота (як прояв загрози переривання вагітності або астено-невротичного синдрому) спостерігалися майже вдвічі частіше в групі ЕА+ (у групі ЕА+: ВІП 0,74; 95% ДІ [0,43–1,29]; у групі ЕА–: ВІП 1,35; 95% ДІ [0,79–2,35]), але цього виявилось недостатньо для встановлення зв'язку між цими факторами та формуванням у жінки настрою на знеболення пологів ($p > 0,05$).

Таблиця 2

Дані про перебіг теперішньої вагітності та пологів – перинатальні показники

Показники	ЕА+ (n = 98)	ЕА– (n = 297)
Запланована вагітність, n (%)	32 (32,7)	54 (18,2)
Низький перинатальний ризик, n (%)	48 (49)	134 (45,1)
Гіпертензивні ускладнення, n (%)	13 (13,3)	45 (15,2)
Тривалість вагітності, днів	278 (270–288)	282 (279–292)
Паління під час вагітності, n (%)	0	5 (1,7)
Вживання алкоголю, n (%)	2 (2,0)	15 (5,0)
Стресові події, n (%)	24 (24,5)	58 (19,5)
Школа підготовки до пологів, n (%)	65 (66,3)	105 (35,4)
Хронічний біль, який впливає на повсякденне життя, n (%)	23 (23,5)	55 (18,5)
Аntenатальне обстеження за ЕШППД, бали	7 (5–8)	6 (5–8)
Індукція пологів, n (%)	30 (30,6)	125 (42)
Тривалість I періоду пологів, хв	410–810 (590)	240–560 (358)
Тривалість II періоду пологів, хв	36–70 (51)	25–50 (32)
Застосування окситоцину, n (%)	42 (42,9)	107 (36)
Амніотомія, n (%)	36 (36,7)	99 (33,3)
Епізіотомія, n (%)	30 (30,6)	75 (25,3)
Спосіб розродження:		
КР, n (%)	15 (15,3)	102 (34,3)
Спонтанні пологи, n (%)	72 (73,5)	185 (62,3)
ВЕ плода, n (%)	7 (7,1)	10 (3,4)
Характеристика болю під час пологів:		
ВАШ при розкритті шийки матки на 1 см, бали	7–9 (8)	7–9 (8)
ВАШ через 10 хв після ЕА, бали	2–5 (4)	–
ВАШ через 30 хв після ЕА, бали	1–3 (2)	–
ВАШ при розкритті шийки матки на 10 см, бали	4–6 (5)	9–10 (9)

Дані про новонароджених і післяпологовий період у досліджуваних групах

Показники	ЕА+ (n = 98)	ЕА- (n = 297)
Чоловіча стать, n (%)	55 (56,1)	144 (48,5)
Маса тіла, г	3428 ± 389	3398 ± 401
Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хв	6–9 (8)	6–9 (8)
Надходження до палати неонатального нагляду, n (%)	8 (8,2)	25 (8,4)
Первинна реанімація, n (%)	2 (2,0)	8 (2,7)
Початок грудного вигодовування в 1-шу добу, n (%)	96 (96)	260 (87,2)
Показник болю за ВАШ у матері в 1-шу добу післяпологового періоду, бали	2–4 (3)	3–5 (5)

За частотою застосування окситоцину, проведення амніотомії й епізіотомії статистично достовірних відмінностей між групами не виявлено.

По-четверте, попри загальну частоту КР у досліджуваний когорти на рівні 29,6%, слід відзначити як однозначно позитивну обставину нижчий рівень КР в групі ЕА+ (ВШ 0,34; 95% ДІ [0,19–0,62], $p < 0,001$) і, відповідно, вищу частоту спонтанних вагінальних пологів (ВШ 1,85; 95% ДІ [1,11–3,02], $p = 0,022$). Отже, зниження показника КР щонайменше вдвічі на популяційному рівні можливе за умови своєчасного та ефективного контролю пологового болю шляхом застосування ЕА, зокрема ропівакаїну. Це стосується насамперед ургентних операцій, зменшення кількості яких є актуальним завданням сучасного акушерства.

По-п'яте, загальна частота ВЕ плода в досліджуваному контингенті становила 5,7%, що узгоджується з міжнародними рекомендаціями щодо 5–6% вакуум-асистованих пологів від загальної кількості усіх розроджень, а також із даними щодо 4,6% таких пологів в Україні [25, 26]. Як продемонстровано в табл. 2, група ЕА+ відіграє більшу роль у формуванні загального показника ВЕ плода (7 випадків – 7,1%), ніж група ЕА– (10 спостережень – 3,4%; ВШ 3,63; 95% ДІ [1,51–8,59], $p = 0,006$). При цьому слід зазначити, що частота ВЕ в групі ЕА+ є на 1/3 нижчою за рівень вакуум-асистованих пологів у США (10–15%) та Великій Британії (10–13%).

Зафіксовано нижчий показник болю за шкалою ВАШ у групі ЕА+ при розкритті шийки матки на 10 см ($p < 0,001$), що, беззаперечно, свідчить про ефективність і користь знеболення. У цьому вбачаємо можливе пояснення кращих результатів пологів, зокрема більшої частки розроджень через природні шляхи та меншої потреби в ургентному КР.

Дані щодо новонароджених і післяпологовий період у жінок подано в табл. 3.

Згідно з наведеними даними, не виявлено відмінностей за статтю дитини, масою тіла, оцінкою за шкалою Апгар, частотою випадків із потребою в первинній реанімації та госпіталізації до відділення неонатального нагляду. Відносна кількість дітей з оцінкою за шкалою Апгар < 7 балів була однаковою в обох групах. Інтранатальних втрат не зафіксовано. У групі ЕА+ відзначено вищу частоту грудного вигодовування протягом 1-ї доби (ВШ 3,02; 95% ДІ [1,11–8,26], $p = 0,015$)

і нижчий показник болю за шкалою ВАШ на 1-й день після пологів (≥ 4 за ВАШ у 30% жінок групи ЕА–, $p = 0,014$).

Стабільне повноцінне грудне вигодовування, розпочате в перші 2–3 доби, засвідчено частіше в групі ЕА+ (85,7%), ніж у групі ЕА– (69,7%) (ВШ 2,54; 95% ДІ [1,38–4,67], $p = 0,006$). Через 6 тиж. після пологів більшість дітей в обох групах перебували на виключно грудному вигодовуванні, але відсоток таких спостережень був вищим у групі ЕА+ порівняно з ЕА– (96,9% проти 86,5%).

Узагальнюючи наведені дані, слід зазначити, що репрезентативність досліджуваного контингенту дає підстави для висновків щодо позитивного впливу ЕА на перинатальні результати пологів як для матері, так і для дитини.

Кінцевою точкою дослідження було визначення частоти ППД під впливом знеболення шляхом ЕА із застосуванням ропівакаїну. Серед усіх жінок, включених до остаточного аналізу, у 13,4% зафіксовано депресію, а у 5,6% – депресію як на 1-шу добу після пологів, так і на 6-му тижні післяпологового періоду.

Показовою була різниця міжгрупових даних «на користь» ЕА. Так, у групі ЕА+ оцінка за ЕШППД після пологів становила 4–8 балів, у середньому $6,00 \pm 0,45$, тоді як у групі ЕА– – 4–12 балів, у середньому $8,6 \pm 1,1$ ($p < 0,05$) Оцінка за ЕШППД на 6-му тижні в середньому була нижчою у жінок, яким проводилася ЕА, ніж в учасниць без ЕА ($4,60 \pm 0,45$ і $8,0 \pm 0,9$, відповідно, $p < 0,001$). Частота ППД на 2-гу – 3-ю добу була в 5 разів нижчою у жінок з ЕА (–3,1%; 3/98), порівняно з ЕА– (16,8%; 50/297), що свідчить про достовірне зниження ризику материнської депресії при використанні знеболення пологів (ВШ 0,18; 95% ДІ [0,06–0,54], $p = 0,001$). Отже, спостереження узгоджуються з даними літератури про те, що НА забезпечує ефективний захист від ризику розвитку ППД [13, 27, 28].

Частка жінок із 6-тижневою ППД також була нижчою у групі ЕА+ (–2%; 2/98) порівняно з групою ЕА– (6,7%; 20/297).

Як зазначалося раніше, простежується зв'язок вибору ЕА з кращою обізнаністю жінок щодо доступності знеболення, його переваг і можливостей подолання болю під час пологів. Про важливість прекоцепційної й допологової підготовки під час вибору жінкою «пологів без болю» свідчить наявність пев-

них суттєвих відмінностей між групами в результатах функціональних тестів, асоційованих із психоемоційним напруженням матері перед пологамі. Доцільно розглянути їх детальніше.

Дослідження психоемоційного стану жінок проведено за 10–24 год до початку пологів у вибірково-му контингенті – 38 жінок групи ЕА+ і 46 учасниць групи ЕА–. Для аналізу індивідуально-психологічних особливостей жінок було використано опитувальник FPI. Жінки групи ЕА+ продемонстрували нижчі оцінки за шкалою «спонтанної агресивності» ($4,90 \pm 0,28$ бала проти $6,70 \pm 0,27$ у групі ЕА–, $p < 0,01$), «реактивної агресивності» ($5,00 \pm 0,41$ бала проти $6,60 \pm 0,36$, $p < 0,05$), вищі оцінки за шкалою відкритості ($6,50 \pm 0,52$ бала проти $4,80 \pm 0,35$, $p < 0,01$). За шкалою депресивності/песимістичності середні бальні оцінки були однаково невисокими в обох групах ($4,70 \pm 0,42$ у групі ЕА+ і $4,60 \pm 0,32$ у групі ЕА–). Ці дані узгоджувалися з оцінками за ЕШППД при антенатальному обстеженні.

За результатами аналізу психоемоційного статусу з використанням опитувальника ТМАС, у групі ЕА+ дуже високий рівень тривоги/нейротизму продемонстрували 17 жінок (17,3%), у групі ЕА– – 15 (5%). Середній (із тенденцією низького) рівень тривоги зафіксовано у 27 осіб (27,6%) групи ЕА+ і 35 (11,8%) – групи ЕА–.

Середнє значення за шкалою проявів особистісної тривожності Тейлора у групі ЕА+ становило $46,5 \pm 2,0$ бала, у групі ЕА– – $36,30 \pm 2,15$ ($p < 0,05$).

За методикою Ч. Д. Спілбергера і Ю. Л. Ханіна, високий рівень реактивної тривоги виявлено у 52,6% жінок (20 спостережень) групи ЕА+ і 41,3% (19 жінок) групи ЕА–. Особистісна тривожність високого рівня зафіксована у 44,8% жінок групи ЕА+ (26 пацієток) і 39,1% групи ЕА– (18 випадків).

За тестом Люшера, 31 жінка групи ЕА+ (64,6%) і 19 учасниць групи ЕА– (41,3%) отримали характеристики, які базуються на негативних елементах – прикрісті, тривожна невпевненість у собі, емоційна лабільність.

Отже, контингент жінок, які свідомо надають перевагу «пологам без болю», характеризується вищим рівнем тривожності (як особистісної, так і ситуативної) на тлі невисокої частки позитивних характерологічних рис. Також доволі показовим є той факт, що більше ніж половина учасниць дослідження (55%) за середньою оцінкою наприкінці вагітності й перед пологамі не демонструвала спокійного, стриманого та зрівноваженого емоційного стану.

Таким чином, є підстави зазначити, що відсоток пологів, проведених зі знеболенням у пологовому будинку № 6 м. Харкова в останні роки (11%), не можна вважати задовільним. Навпаки, його слід розцінювати як вкрай недостатній, з огляду на вихідний портрет сучасних породіль, які перебувають у прифронтовому регіоні та зазнають високого рівня психоемоційного напруження безпосередньо перед пологамі.

Для формування контингенту, якому доцільно задалегідь передбачити знеболення пологів шляхом ЕА, слід рекомендувати розширення обсягу дослідження психоемоційної сфери як доповнення до антенатального заповнення ЕШППД. Доступність онлайн-тесту-

вання в регламенті самооцінки в сучасних умовах є гарантією ширшого розуміння як для самої жінки, так і відповідального лікаря, про стан психоемоційного напруження. Це, своєю чергою, дозволяє визначити потребу в застосуванні ЕА.

Індивідуальний аналіз спостережень продемонстрував, що у жінок, яким проводилася стимуляція пологової діяльності окситоцином без застосування ЕА, спостерігалось підвищення ризику розвитку ППД. У пацієток, яким одночасно проводилася ЕА і стимуляція пологів, ризику ППД не відзначено. Отже, це дає підстави рекомендувати жінкам, яким проводяться індукція та стимуляція пологів, розглянути доцільність застосування ЕА.

У групі ЕА– встановлено, що жінки з ≥ 2 хронічними захворюваннями більш схильні до ППД в ранньому післяпологовому періоді. Подібної закономірності в групі ЕА+ не зафіксовано. Слід зазначити, що показник ППД за ЕШППД на 6-му тижні також був нижчим у групі ЕА+ ($p = 0,002$).

Встановлено певну закономірність між припиненням грудного вигодовування до 6 тижнів та розвитком ППД, особливо в групі ЕА–. Своєю чергою, припинення грудного вигодовування вважається фактором ризику ППД. Отже, результати дослідження засвідчують, що ефективне знеболення під час пологів позитивно впливає на лактацію, а це, як відомо, чинить сприятливий вплив на здоров'я матері та дитини [28].

ВИСНОВКИ

На підставі проведеного дослідження вважаємо за доцільне відзначити, що ППД є поширеним і клінічно значущим ускладненням гестаційного процесу у жінок в умовах воєнного стану. Її частота є порівняною зі звичними коморбідними станами при вагітності (гіпертензивні стани, гестаційний цукровий діабет, гестаційний пієлонефрит тощо) і це потребує профілактичних і превентивних заходів.

Для зниження ризику розвитку ППД та запобігання негативним медико-соціальним наслідкам необхідно передбачити низку заходів на етапі антенатального спостереження, серед яких важливе місце посідає визначення контингенту жінок, яким рекомендоване проведення ЕА, яка є золотим стандартом знеболення пологів.

Оптимальним вибором анестетика для забезпечення ЕА в сучасних умовах є місцевий анестетик вітчизняного виробництва Ропілонг (ропівакаїн, виробник – ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ»).

ЕА асоціюється з нижчою частотою розроджень шляхом КР, відповідно, зі зниженням частоти ускладнень під час пологів, які є показаннями для ургентного абдомінального розродження, обумовлює краще становлення лактаційної функції, що позитивно впливає на психоемоційний стан жінки у віддаленому періоді, а також здоров'я дитини.

Ефективне своєчасне знеболення пологів за допомогою ЕА забезпечує надійний захист жінок від ППД, що є надзвичайно важливим в умовах підвищеного психоемоційного напруження в українському суспільстві, обґрунтовує доцільність поширення практики ЕА в акушерських стаціонарах країни.

Відомості про авторів

Назаренко Лариса Григорівна – Харківський національний медичний університет; тел.: (067) 570-40-05. E-mail: dr.lgn@ukr.net

ORCID: 0000-0001-6064-8026

Настенко Олександр Михайлович – КНП «Міський клінічний пологовий будинок № 6» Харківської міської ради; тел.: (067) 110-16-40. E-mail: oleksandrastehko86@gmail.com

ORCID: 0009-0005-6638-5622

Information about the authors

Nazarenko Larysa H. – Kharkiv National Medical University; tel.: (067) 570-40-05. E-mail: dr.lgn@ukr.net

ORCID: 0000-0001-6064-8026

Nastenko Olexsandr M. – MNPE “Municipal Clinical Maternity Hospital No. 6” of the Kharkiv City Council; tel.: (067) 110-16-40. E-mail: oleksandrastehko86@gmail.com

ORCID: 0009-0005-6638-5622

ПОСИЛАННЯ

- Olza I, Uvnas-Moberg K, Ekström-Bergström A, Leahy-Warren P, Karlsdottir SI, Nieuwenhuijze M, et al. Birth as a neuro-psycho-social event: An integrative model of maternal experiences and their relation to neurohormonal events during childbirth. *PLoS One*. 2020;15(7):e0230992. doi: 10.1371/journal.pone.0230992.
- Ghasemi F, Beversdorf DQ, Herman KC. Stress and stress responses: A narrative literature review from physiological mechanisms to intervention approaches. *J Pacific Rim Psychol*. 2024;(9):18. doi: 10.1177/1834490924128922.
- Hermans EJ, Hendler T, Kalisch R. Building resilience: the stress response as a driving force for neuroplasticity and adaptation. *Biol Psychiatry*. 2025;97(4):330-8. doi: 10.1016/j.biopsych.2024.10.016.
- Liu ZH, He ST, Deng CM, Ding T, Xu MJ, Wang L, et al. Neuraxial labour analgesia is associated with a reduced risk of maternal depression at 2 years after childbirth: A multicentre, prospective, longitudinal study. *Eur J Anaesthesiol*. 2019;36(10):745-54. doi: 10.1097/EJA.0000000000001058.
- Hess PE, Pratt SD, Soni AK, Sarna MC, Oriol NE. An association between severe labor pain and cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2000;90(4):881-6. doi: 10.1097/0000539-200004000-00020.
- Schaal NK, Fehm T, Helbig M, Fleisch M, Hepp P. The influence of personality and anxiety traits on birth experience and epidural use in vaginal deliveries – a cohort study. *Women Health*. 2020;60(10):1141-50. doi: 10.1080/03630242.2020.1802640.
- Anim-Somuah M, Smyth RM, Cyna AM, Cuthbert A. Epidural versus non-epidural or no analgesia for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD000331. doi: 10.1002/14651858.CD000331.pub4.
- Reitsma A, Simioni J, Brunton G, Kaufman K, Hutton EK. Maternal outcomes and birth interventions among women who begin labour intending to give birth at home compared to women of low obstetrical risk who intend to give birth in hospital: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;21:100319. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100319.
- World Health Organization. WHO recommendations: intrapartum care for a positive childbirth experience [Internet]. Geneva: WHO; 2018. 238 p. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789241550215>.
- Mhyre JM, D'Orta R, Hameed AB, Lappen JR, Holley SL, Hunter SK, et al. The maternal early warning criteria: a proposal from the national partnership for maternal safety. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):782-6. doi: 10.1097/AOG.0000000000000480.
- World Health Organization. WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health, 2010–2011 [Internet]. Geneva: WHO; 2014. Available from: https://who.int/reproductivehealth/topic/maternal_perinatal/maternal-newborn-health-survey/en/.
- Kuchyn I, Govsieiev D, Bielka K, Romanenko A. Labor analgesia in Kyiv (Ukraine). *Pain, Anaesthesia Intensive Care*. 2021;95(2):39-46. doi: 10.25284/2519-2078.2(95).2021.238306.
- Lim G, Farrell LM, Facco FL, Gold MS, Wasan AD. Labor analgesia as a predictor for reduced postpartum depression scores: A retrospective observational study. *Anesth Analg*. 2018;126(5):1598-605. doi: 10.1213/ANE.0000000000002720.
- Woolhouse H, James J, Gartland D, McDonald E, Brown SJ. Maternal depressive symptoms at three months postpartum and breastfeeding rates at six months postpartum: Implications for primary care in a prospective cohort study of primiparous women in Australia. *Women Birth*. 2016;29(4):381-7. doi: 10.1016/j.wombi.2016.05.008.
- Lara-Cinisomo S, McKenney K, Di Florio A, Meltzer-Brody S. Associations Between Postpartum Depression, Breastfeeding, and Oxytocin Levels in Latina Mothers. *Breastfeed Med*. 2017;12(7):436-42. doi: 10.1089/bfm.2016.0213.
- Mo J, Ning Z, Wang X, Lv F, Feng J, Pan L. Association between perinatal pain and postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022;312:92-9. doi: 10.1016/j.jad.2022.06.010.
- Westergren A, Edin K, Lindkvist M, Christianson M. Exploring the medicalisation of childbirth through women's preferences for and use of pain relief. *Women Birth*. 2021;34(2):e118-27. doi: 10.1016/j.wombi.2020.02.009.
- Zhylika N, Kovalova O, Shcherbinska O, Dudnyk S, Prishchepa A, Shchedrov A. Application of epidural analgesia in obstetric hospitals of Ukraine and its alternative. *Reprod Health Woman*. 2024;(2):36-44. doi: 10.30841/2708-8731.2.2024.304650.
- Nori W, Kassim MAK, Helmi ZR, Pantazi AC, Brezeanu D, Brezeanu AM, et al. Non-pharmacological pain management in labor: A systematic review. *J Clin Med*. 2023;12(23):7203. doi: 10.3390/jcm12237203.
- Rzorić P, Podgórski M, Łazarewicz M, Gałazkowski R, Rzorić E, Detysk O, et al. The prevalence and determinants of PTSD, anxiety, and depression in Ukrainian civilian physicians and paramedics in wartime – An observational cross-sectional study six months after outbreak. *Psychiatry Res*. 2024;334:115836. doi: 10.1016/j.psychres.2024.115836.
- Yurieva L, Vyshnichenko S, Shornikov A. Analysis of the phenomena of anxiety and depression in the first weeks of the war: gender and age aspects. *PMGP*. 2022;7(1):e0701351. doi: 10.26766/pmgp.v7i1.351.
- Martucci M, Aceti F, Giacchetti N, Sogos C. The mother-baby bond: a systematic review about perinatal depression and child developmental disorders. *Riv Psichiatr*. 2021;56(5):223-36. doi: 10.1708/3681.36670.
- Śliwierski A, Kossakowska K, Jarecka K, Światalska J, Bielawska-Batorowicz E. The effect of maternal depression on infant attachment: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(8):2675. doi: 10.3390/ijerph17082675.
- Kearns RJ, Kyzayeva A, Halliday LOE, Lawlor DA, Shaw M, Nelson SM. Epidural analgesia during labour and severe maternal morbidity: population based study. *BMJ*. 2024;385:e077190. doi: 10.1136/bmj-2023-077190.
- Svelato A, Carabaneanu A, Sergiampietri C, Mannella P, D'Avino S, De Luca C, et al. “To get the baby out off the hook”: a prospective, longitudinal, multicenter, observational study about decision making in vacuum-assisted operative vaginal delivery. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):128. doi: 10.1186/s12884-022-04440-5.
- Mogilevskina I, Gurianov V, Lindmark G. Effectiveness of emergency obstetric care training at the regional level in Ukraine: a non-randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22:145. doi: 10.1186/s12884-022-04458-9.
- Wang J, Zhao G, Song G, Liu J. Association between neuraxial labor analgesia and postpartum depression: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022;311:95-102. doi: 10.1016/j.jad.2022.05.095.
- Li B, Tang X, Wang T. Neuraxial analgesia during labor and postpartum depression: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(8):e33039. doi: 10.1097/MD.00000000000033039.

Стаття надійшла до редакції 22.07.2025. – Дата першого рішення 25.07.2025. – Стаття подана до друку 29.08.2025

РЕКОМЕНДАЦІЙ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ШІ

Видавництво «Професіонал-Івент», видавець журналу «Репродуктивне здоров'я жінки» прагне відповідати сучасним підходам та враховувати у своїй діяльності новітні тренди та інноваційні технології. Зростання популярності інструментів генеративного штучного інтелекту та технологій на основі штучного інтелекту (ШІ), які, як очікується, дедалі частіше використовуватимуть творці контенту (автори, науковці), потребує чіткої політики та правил їхнього використання. З цією метою видавництво впроваджує політику ШІ для своїх журналів.

Ця політика базується на засадах загальної політики Elsevier та пропонує дотримання наступних правил, спрямованих на забезпечення більшої прозорості та надання відповідних рекомендацій авторам, рецензентам, редакторам та читачам.

Видавництво «Професіонал-Івент» підтримує принципи відповідального використання штучного інтелекту RELX. Зверніть увагу, що ця політика стосується лише процесу написання, а не використання інструментів ШІ для аналізу та отримання висновків з даних як частини дослідницького процесу.

ДЛЯ АВТОРІВ

1. Автори можуть використовувати ШІ в процесі написання статей, що подаються до журналів Видавництва, з метою покращення читабельності та якості мови.

2. Автори повинні ретельно переглядати та остаточно редагувати результат, отриманий після використання ШІ, оскільки він може містити помилки, включно з упередженістю. Автори несуть остаточною відповідальність за зміст роботи.

3. Автори повинні розкрити у своїх рукописах факт використання технологій ШІ, і відповідна заява має бути розміщена в опублікованій роботі. Заява про використання цих технологій сприяє прозорості та довірі між авторами, читачами, рецензентами та редакторами, а також забезпечує дотримання умов використання відповідних інструментів чи технологій.

4. Автори не повинні вказувати технології ШІ в якості авторів чи співавторів, а також посилатися на ШІ, як на автора. Кожен (спів) автор несе відповідальність за належне інформування редакції журналів Видавництва.

5. Автори також несуть відповідальність за те, що робота є оригінальною та не порушує прав третіх осіб. Вони повинні ознайомитися політикою щодо етики публікацій перед поданням.

6. Автори не повинні використовувати ШІ для створення або зміни зображень у поданих рукописах. Єдиним винятком є випадок, коли використання ШІ є частиною дизайну дослідження або методів дослідження (наприклад, у підходах до візуалізації за допомогою ШІ для створення або інтерпретації основних дослідницьких даних, наприклад, у галузі біомедицинської візуалізації). Таке використання має бути описано відповідним чином у розділі методів. Це повинно включати пояснення того, як інструменти ШІ використовувалися в процесі створення або зміни зображення, а також назву моделі або інструменту, номер версії та розширення, а також виробника.

7. Автори повинні дотримуватися конкретних правил використання програмного забезпечення ШІ та забезпечувати правильну атрибуцію контенту. Де це можливо, редакція може запросити у автора/авторів надати попередньо скориговані за допомогою ШІ версії зображень та/або необроблені зображення, використані для створення остаточних поданих версій, для редакційної оцінки.

ДЛЯ РЕЦЕНЗЕНТІВ

Видавництво «Професіонал-Івент» рекомендує редколегіям своїх журналів дотримуватися наступних правил щодо використання ШІ, у процесі рецензування.

1. Рецензенти мають дотримуватися конфіденційності. Рецензенти не повинні завантажувати поданий рукопис або будь-яку його частину в інструменти ШІ, оскільки це може порушити конфіденційність авторів та авторське право, а якщо стаття містить особисту інформацію, може порушити

права на конфіденційність даних. Ця вимога конфіденційності поширюється і на звіт рецензента, оскільки він може містити конфіденційну інформацію про рукопис та/або авторів. З цієї причини рецензенти не повинні завантажувати свій звіт рецензента в інструмент ШІ, навіть якщо це зроблено лише з метою покращення мови та читабельності.

2. Рецензування наукового рукопису передбачає відповідальність, яку можна покласти лише на людей. Інструменти ШІ не повинні використовуватися для наукового рецензування статті, оскільки критичне мислення та оригінальна оцінка, необхідні для рецензування, виходять за рамки цієї технології, і існує ризик того, що ця технологія призведе до неправильних, неповних або упереджених висновків щодо рукопису.

3. Автори повинні розкрити у своїх рукописах використання технологій ШІ, і відповідна заява має бути розміщена в опублікованій роботі.

4. Рецензент несе повну відповідальність за зміст звіту про рецензування.

ДЛЯ РЕДАКТОРІВ

Видавництво «Професіонал-Івент» рекомендує редколегіям своїх журналів дотримуватися наступних правил щодо використання ШІ у редакційному процесі.

1. Поданий рукопис має розглядатися як конфіденційний документ. Редактори не повинні завантажувати поданий рукопис або будь-яку його частину в інструменти ШІ, оскільки це може порушити конфіденційність авторів та авторське право, а також, якщо стаття містить особисту інформацію, може порушити права на конфіденційність даних.

2. Ця вимога конфіденційності поширюється на всі повідомлення щодо рукопису, включаючи будь-які листи з повідомленнями або рішеннями, оскільки вони можуть містити конфіденційну інформацію про рукопис та/або авторів. З цієї причини редактори не повинні завантажувати свої листи в інструмент ШІ, навіть якщо це зроблено лише з метою покращення мови та читабельності.

3. Управління редакційною оцінкою наукового рукопису передбачає відповідальність, яку можна покласти лише на людей. Інструменти ШІ не повинні використовуватися редакторами для допомоги в процесі оцінювання або ухвалення рішень щодо рукопису, оскільки критичне мислення та оригінальна оцінка, необхідні для цієї роботи, виходять за рамки цієї технології, і існує ризик того, що ця технологія призведе до неправильних, неповних або упереджених висновків щодо рукопису. Редактор несе відповідальність за редакційний процес, остаточне рішення та його повідомлення авторам.

4. Автори повинні розкрити у своїх рукописах використання технологій, що підтримуються ШІ, і відповідна заява має бути розміщена в опублікованій роботі. Якщо редактор підозрює, що автор або рецензент порушив наші політики щодо ШІ, він повинен повідомити про це видавця.

Hypertensive disorders during pregnancy: current aspects of pathogenesis, screening and prevention

V. H. Siusiuka, I. F. Belenichev, M. M. Kyrychenko, O. V. Deinichenko, M. Y. Sergienko, O. D. Kyryliuk
Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

Hypertensive disorders of pregnancy, including preeclampsia (PE) and gestational hypertension, are among the most common complications of the gestational period and represent one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide. They occur in approximately 10% of pregnancies and significantly influence outcomes for both the mother and the child. Women who have experienced these complications are at increased long-term risk of developing arterial hypertension, ischemic heart disease, heart failure, and other metabolic and vascular disorders. The article highlights current insights into the multifactorial pathogenesis of hypertensive disorders in pregnancy. Defective placentation, insufficient trophoblast invasion, impaired spiral artery remodeling, placental ischemia, angiogenic imbalance, oxidative stress, immunological alterations, and endothelial dysfunction have been identified as key mechanisms in these pathologies. Recent studies support the rationale for molecular subclassification of PE, which makes it possible to distinguish different clinical and pathogenetic phenotypes and to develop individualized preventive approaches. Particular attention is given to biomarkers, including placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 receptor, and soluble endoglin, which reflect angiogenic balance and can be used to predict adverse obstetric and perinatal outcomes. Uterine artery Doppler in the I trimester is emphasized as an important method for early screening of placental disorders. The review discusses prevention strategies supported by evidence-based medicine, recommendations of professional medical societies of various countries, including Ukraine. The most studied and safe interventions are the use of low-dose acetylsalicylic acid and calcium supplementation in women with insufficient dietary calcium intake. Promising directions of prevention and treatment, such as the use of L-arginine, vitamin D, low-molecular-weight heparins, progesterone, and statins, are also analyzed. At the same time, the absence of a universal test or a single preventive strategy able to avert all cases of PE is emphasized.

In conclusion, the contemporary concept of screening is based on the integration of clinical risk factors with biochemical and biophysical markers, enabling the identification of high-risk groups and the timely implementation of preventive measures. Future research should aim to refine prediction algorithms, optimize preventive strategies, and evaluate their long-term effectiveness and safety for both mothers and children.

Keywords: hypertensive disorders of pregnancy, preeclampsia, gestational hypertension, pregnancy, imbalance of angiogenic and antiangiogenic factors, endothelial dysfunction, biomarkers, uterine artery Doppler, pregnancy screening, prevention of preeclampsia.

Гіпертензивні розлади під час вагітності: сучасні аспекти патогенезу, скринінгу та профілактики

В. Г. Сюсюка, І. Ф. Бєленічев, М. М. Кириченко, О. В. Дейніченко, М. Ю. Сергієнко, О. Д. Кирилук

Гіпертензивні розлади у вагітних, зокрема пreeклampсія (ПЕ) та гестаційна гіпертензія, належать до найпоширеніших ускладнень гестаційного періоду і становлять одну з провідних причин материнської й перинатальної захворюваності та смертності у світі. Вони трапляються у близько 10% вагітностей і суттєво впливають на прогноз як для матері, так і для дитини. У жінок, які перенесли ці ускладнення, у майбутньому підвищується ризик розвитку артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності та інших метаболічних і судинних порушень.

У статті висвітлено сучасні уявлення про багатофакторний патогенез гіпертензивних розладів у вагітних. Встановлено, що ключову роль у розвитку цих станів відіграють порушення плацентації, недостатня інвазія трофобласта, дефектне ремоделювання спіральних артерій, ішемія плаценти, ангіогенний дисбаланс, оксидативний стрес, імунологічні зміни та ендотеліальна дисфункція. Останні дослідження підтверджують доцільність молекулярної субкласифікації ПЕ, що дозволяє виокремлювати різні клініко-патогенетичні фенотипи й формувати індивідуалізовані підходи до профілактики. Окрему увагу приділено біомаркерам, зокрема плацентарному фактору росту, розчинному рецептору fms-подібної тирозинкінази 1 (sFlt-1) та розчинному ендогліну, які відображають стан ангіогенного балансу й можуть бути використані для прогнозування несприятливих акушерських і перинатальних наслідків. Важливу роль відіграє доплерометрія маткових артерій у I триместрі як метод раннього скринінгу порушень плацентації.

У роботі розглянуто стратегії профілактики, підтверджені даними доказової медицини, рекомендації професійних медичних товариств різних країн, зокрема й України. Найбільш дослідженими та безпечними є застосування низьких доз ацетилсаліцилової кислоти й додатковий прийом кальцію у жінок із недостатнім його харчовим споживанням. Також аналізуються перспективні напрями профілактики й лікування, зокрема із застосуванням L-аргініну, вітаміну D, низькомолекулярних гепаринів, прогестерону та статинів. Водночас підкреслюється відсутність універсального тесту або єдиної профілактичної схеми, здатної запобігти розвитку всіх випадків ПЕ.

Отже, сучасна концепція скринінгу ґрунтується на поєднанні клінічних факторів ризику, біохімічних і біофізичних маркерів, що дозволяє формувати групи високого ризику та своєчасно здійснювати профілактичні заходи. Подальші дослідження мають бути спрямовані на вдосконалення алгоритмів прогнозування, оптимізацію стратегій профілактики, а також на оцінку їхньої довгострокової ефективності й безпеки для матері та дитини.

Ключові слова: гіпертензивні розлади у вагітних, преєклампсія, гестаційна гіпертензія, вагітність, дисбаланс ангіогенних та антиангіогенних факторів, ендотеліальна дисфункція, біомаркери, доплерометрія маткових артерій, скринінг вагітних, профілактика преєклампсії.

Hypertensive disorders of pregnancy (HDP) is one of the most common cardiometabolic disorders, affecting up to 10% of women worldwide [1–10]. Following assisted reproductive technology programs, HDP complicate the course of pregnancy in more than 40% of women [11]. These conditions also impose a considerable psychological and physiological stress burden, thereby adversely influencing the overall health of both mother and child [12]. Preeclampsia (PE) and gestational hypertension represent the most frequent clinical forms of HDP, being associated with unfavorable outcomes for both mother and offspring and constituting a leading cause of maternal and neonatal morbidity and mortality [3, 4, 9, 10, 13–16].

It should be noted that women who have undergone HDP have shown an increased risk of developing cardiovascular disease in the long term [17, 18], as well as a higher prevalence of hypertensive disorders during subsequent pregnancies compared to women who did not have this complication [17, 19]. HDP is associated with an increased short-term and long-term risk of developing ischemic and non-ischemic heart failure [20]. Women with this condition have approximately twice the risk of coronary heart disease during the first 12 years after pregnancy. There may be a significant association between the timing of PE onset and long-term cardiovascular outcomes [21].

Currently, PE is classified by its severity and gestational age at diagnosis [22]. However, in recent years, increasing attention has been paid to the molecular subclassification of this pregnancy complication and the identification of subgroups of patients with different molecular patterns [22, 23]. Thus, three molecular subclasses of diseases are associated with different clinical manifestations and include “canonical preeclampsia”, “immunologic preeclampsia” and “maternal preeclampsia” [23–25]. HDP, including PE, is a heterogeneous disease with diverse clinical phenotypes reflecting different pathogenetic mechanisms that ultimately lead to endothelial dysfunction and systemic damage [26]. It is now established that vascular abnormalities are inherent to PE, they begin with placentation and continue to spread well after delivery and are likely the result of some combination of insufficient trophoblast invasion, insufficient oxygen extraction by the placental environment, a pro-inflammatory immune environment, anti-angiogenic factors, endothelial dysfunction and oxidative stress [27]. The current model of this process is characterized by defective and inadequate trophoblast invasion of the maternal decidual membrane and its artery in the early stages of placental development. Incomplete remodeling of the spiral artery leads to improper placental perfusion, placental ischemia in later pregnancy [15, 28–30]. Subsequently, a systemic maternal response occurs, including the release of antiangiogenic factors, causing generalized endothelial dysfunction and systemic inflammation [31, 32].

HDP such as PE share common etiological pathways with preterm labor, including dysregulated inflammation, aberrant placentation, and endothelial dysfunction. PE is also associated with fetal growth restriction (FGR), placental abruption, and stillbirth [33, 34]. PE and eclampsia belong to the “Major Obstetric Syndromes” (MOS), in which multiple pathological processes activate a common pathway, leading to the clinical recognition of these disorders [35]. MOS are obstetric complications that occur in about 15% of pregnancies, cause severe complications during the gestational period, and can lead to fetal and maternal mortality [36]. Further research is currently needed to establish an effective I trimester combined screening test for predicting the development of MOS requiring delivery at < 34 weeks [37]. Classification of obstetric syndromes depending on the presence or absence of placental lesions associated with maternal vascular malperfusion allows the use of biomarkers in early pregnancy [38]. An imbalance between the bioavailability and activity of endothelial-derived relaxing factors and endothelial-derived contractile factors plays a key role in the vascular dysfunction of PE, which is considered a complex multisystem disease of pregnancy and is increasingly recognized as a state of angiogenic imbalance characterized by altered concentrations of placental growth factor (PlGF) and soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) [15, 39]. The imbalance between PlGF and sFlt-1 seems to be one of the main causes of the well-known endothelial cell disease with decreased nitric oxide (NO) synthesis and the well-known imbalance of prostacyclin and thromboxane A₂ [40]. Thus, changes in circulating angiogenic factors are associated with the diagnosis of PE and correlate with adverse perinatal outcomes. Results of an observational study among women with singleton pregnancies at risk of adverse outcomes showed a higher sFlt-1/PlGF ratio, which continued to increase until delivery. Women with a high sFlt-1/PlGF ratio delivered earlier than women with a low ratio [41]. Furthermore, these disorders are closely associated with cardiovascular morbidity and mortality in later life [42]. PlGF is an angiogenic protein synthesized in the placenta, and its concentration in the mother's blood increases with increasing gestational age, reaching a peak at week 30 [43]. It is secreted by trophoblast cells, belongs to the angiogenic vascular endothelial growth factor (VEGF) family, and has both vasculogenic and angiogenic functions [2]. Abnormally low PlGF concentrations precede the onset of clinical PE. Soluble sFlt-1 is a circulating antiangiogenic protein that binds to the receptor-binding domains of PlGF and VEGF. Its concentrations are prematurely elevated in the serum of women with PE [43]. The sFlt-1/PlGF ratio is used to predict and diagnose PE, and maintaining a balance between these circulating factors is of great importance for preventing endothelial dysfunction [42, 44–47].

Another marker that is widely studied as an antiangiogenic marker of PE is soluble endoglin (sEng). It is high levels of sEng and sFlt-1 that lead to endothelial dysfunction, vasoconstriction, and immune dysregulation [4].

Beyond biochemical markers, imaging techniques such as uterine artery Doppler also play an important role in early prediction of PE. The use of ultrasound as a screening/predictive tool for PE is based on the fact that defective placentation results in incomplete transformation of the spiral arteries. Uterine artery Doppler examination between 11 + 0 and 13 + 6 weeks can be performed transabdominally or transvaginally, and the mean uterine artery PI should be the Doppler index of choice for the I trimester screening [48].

The terms “screening” and “prediction” are often used interchangeably, but screening is actually a broader process. Thus, when the identification of a risk factor can lead to its prevention, “screening” is the preferred term, while “prediction” is the preferred term when there is no evidence that identifying women at risk will ultimately improve their outcome. Prediction, or calculating the risk of a disease, is an integral part of the screening process itself, but it is not equivalent to screening, as the latter also involves an intervention offered to individuals at high risk and aims to alter the natural course of the screened condition and ultimately improve outcome [49]. Regarding PE, the importance of screening and effective prevention is unquestionable, given that PE progresses rapidly, virtually without warning. Blood pressure (BP) alone is not a reliable way to stratify immediate risk for PE, as some pregnant women develop serious target organ dysfunction or uteroplacental dysfunction even with minimally elevated BP [49]. It is also proven that the duration of pregnancy decreased with increasing risk of PE in the I trimester. In the high-risk group, compared with the low-risk group, the risk of spontaneous birth was 4 times higher at gestational age from 24 to 26 weeks, 3 times higher at gestational age from 28 to 32 weeks, and 2 times higher at gestational age from 34 to 39 weeks [50].

Therefore, given that a state of angiogenic imbalance is central to the pathogenesis of PE, this knowledge is increasingly influencing the use of angiogenic biomarkers to improve the prognosis, diagnosis, and treatment of the disease [39]. The Fetal Medicine Foundation (FMF) algorithm takes into account risk factors such as BP, placental biomarkers: pregnancy-associated plasma protein (PAPP) A and PlGF; uterine artery Doppler [51]. Therefore, women should be screened for clinical risk markers of PE at the time of enrollment. A repeat screening is recommended at 11–14 weeks using a combination of clinical risk factors, BP, uterine artery pulsatility index, and PlGF, even if patients already have “high risk” clinical factors [49]. Interpretation of PlGF-based test results may help clinicians improve pregnancy outcomes, as increasing evidence points to a role for sFlt-1/PlGF in predicting adverse pregnancy and perinatal events [39].

In addition, calculating PE risk using online calculators [51, 52] involves taking into account maternal cardiometabolic risk factors that affect early placentation, as well as maternal vascular adaptation to pregnancy (e.g., chronic hypertension, diabetes, obesity, kidney disease, and autoimmune diseases prior to pregnancy) [15, 28, 29].

Management of pregnant women in Ukraine, in accordance with the unified clinical protocol, involves referring patients for examination in accordance with the gestational age and existing risk factors. It is important for women to be explained in an accessible form the essence of the problems associated with the development of HDP [53]. The effectiveness of screening is significantly increased when maternal characteristics are combined with biochemical and biophysical markers. As a result, it is important to identify pregnant women at high risk, ideally using predictive algorithms [54]. New and potential risk factors can be used to quantify the risk of PE. These include family history (age of the pregnant woman 40 years or older, PE in the mother/sister, early onset of cardiovascular disease in the family); ethnic group (African American / South Asian, mixed marriage). According to the history, risk factors are PE in a previous pregnancy, antiphospholipid syndrome, hypertension (diastolic BP ≥ 90 mmHg), kidney disease or proteinuria; diabetes mellitus, low birth weight and/or preterm birth, hereditary thrombophilias, elevated triglycerides, cocaine and methamphetamine use, and previous miscarriage before 10 weeks with the same partner and body mass index (BMI) ≥ 35 kg/m². Risk factors during the current pregnancy are multiple pregnancy, bleeding in early pregnancy, first pregnancy, interval between pregnancies of more than 10 years or less than 2 years, systolic BP of 130 mmHg or diastolic BP of 80 mmHg or more, use of assisted reproductive technologies, new partner, short duration of sexual intercourse, gestational trophoblastic disease, excessive weight gain during pregnancy, infections during pregnancy (urinary tract infections, periodontal disease). Biochemical and clinical risk markers in the I trimester are microalbuminuria and abnormal levels of screening markers PAPP, human chorionic gonadotropin (hCG), PlGF < 12 pg/mL. In the II and III trimesters – gestational hypertension, abnormal levels of the II trimester screening markers (alpha-fetoprotein, hCG, InH_A, estriol), abnormal uterine artery blood flow velocity, FGR, as well as an increase in the sFlt-1/PlGF ratio > 85 (20 + 0 – 33 + 6 weeks). The clinical significance of the above risk factors for PE is currently being discussed. Practical recommendations, if the patient has one or more of them, have not yet been developed [53].

It should also be noted that no single test or set of tests in the I or II trimester can reliably predict the development of all cases of PE [55].

According to the results of the examination, a pregnant woman in the risk group should be informed that low doses of acetylsalicylic acid from the early stages may be useful for the prevention of PE. According to the standard of medical care, the risk group for the disease includes women who have at least one high-risk factor (type 1 or 2 diabetes mellitus, chronic arterial hypertension, hypertensive disorders during the previous pregnancy(s), chronic kidney disease, autoimmune diseases (systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome), multiple pregnancy) or two moderate-risk factors (first pregnancy, age of the pregnant woman 40 years and older, interval between pregnancies more than 10 years, BMI 35 kg/m² or more at the first visit to the antenatal clinic, family history of PE) [56].

Daily low-dose aspirin use during pregnancy is now considered safe and has a low risk of serious maternal or fetal complications, or both, associated with the drug. The American College of Obstetricians and Gynecologists and the Society for Maternal-Fetal Medicine support the criteria for the US Preventive Services Task Force recommendations for the prevention of PE. However, in the absence of high-risk factors for PE, current evidence does not support the use of low-dose aspirin prophylactically to prevent early pregnancy loss, FGR, stillbirth, or preterm birth [48, 57]. Aspirin is a nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drug that irreversibly inhibits cyclooxygenase enzymes involved in the conversion of arachidonic acid to prostaglandins and thromboxane. It inhibits the production of thromboxane A₂ by platelet aggregation, thereby increasing the prostacyclin/thromboxane A₂ ratio and decreasing platelet aggregation [54].

As evidence for the prevention of PE with aspirin accumulates, a recent study examined its efficacy at doses of 150 mg, which is higher than previously recommended. However, there is ongoing debate about the dose of the drug that should be used during pregnancy and when to start therapy. Recommendations for its prophylactic use in pregnant women vary somewhat, for example, depending on the country [54, 58]. Specific doses of aspirin and prevention of PE have been studied in 23 randomized trials (32,370 women). Women randomly assigned to 150 mg of aspirin had a 62% reduction in the risk of PE (0.38). All doses of aspirin had a maximum reduction in the risk of PE at any gestational age of 30% [59].

The strategy of screening and prevention of PE is well accepted by a large number of women of different ethnic backgrounds. It should be noted that low-dose aspirin is considered a safe intervention during pregnancy. However, there are studies that show that the implementation of such a strategy is not associated with a significant reduction in the incidence of PE, but at the prevention stage, low-dose aspirin is effective in reducing its incidence by 41% among women at high risk [37]. In Ukraine, in accordance with the standard of medical care, the recommended dose of acetylsalicylic acid is 100–150 mg per day every evening, starting from 12 to 36 weeks of pregnancy. Its administration requires an increase in the dose of folic acid to 800 mcg (0.8 mg) per day [56]. Oral calcium is recommended as an additional preventive measure for women with insufficient dietary intake [49, 60–64]. A systematic Cochrane review has shown that calcium supplementation before and during pregnancy may reduce the risk of PE in women or pregnancy loss at any stage of gestation [65]. A recent meta-analysis of 26 randomized controlled trials (total number of participants 20,038) showed that calcium supplementation reduced the risk of PE by 49% and the risk of gestational hypertension by 30% compared with placebo. In addition, there was a trend towards a lower incidence of preterm birth, induction of labor, low birth weight, perinatal mortality, and maternal mortality in the calcium-supplemented group [66]. Therefore, in population groups with insufficient dietary calcium intake (less than 600 mg per day), to reduce the risk of PE, pregnant women from 16 weeks and until delivery are recommended to take its preparations daily at a dose of 1.5–2 g in terms of elemental calcium (during meals) [56].

Insufficiency and deficiency of vitamin D in the mother are increasingly recognized as a public health problem and are associated with adverse consequences for the mother and fetus [67–71]. An updated Cochrane review found that vitamin D supplementation compared with placebo for the prevention of PE (8 studies, 2,313 women) demonstrated very uncertain evidence [72]. However, a systematic review and meta-analysis from 2024 to 2025 suggest a potential association between vitamin D intake and a reduced risk of PE in pregnant women. The pooled analysis demonstrated a significant reduction in the risk of PE among those receiving vitamin D supplementation (hazard ratio 0.61; 95% confidence interval (CI) [0.50–0.75], $p < 0.001$), suggesting a potential protective effect. Vitamin D supplementation during pregnancy significantly reduces the risk of both PE and preterm birth, although its effect on neonatal outcomes remains unclear. These findings highlight the potential value of vitamin D supplementation in prenatal care to improve maternal outcomes. Therefore, future research should focus on improving our understanding of the mechanisms linking vitamin D deficiency to PE, and on clarifying the precise conditions and requirements for the effective use of vitamin D supplementation during pregnancy [73, 74]. According to the recommendations of the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) for the prevention of hypertensive disorders during pregnancy, NO donors, progesterone (Pr), diuretics and low molecular weight heparin (LMWH), as well as magnesium, folic acid, antioxidants (vitamins C and E), fish oil, etc., are not recommended [17]. However, recent multicenter studies have shown promise in the use of pravastatin and prophylactic drugs such as metformin, LMWH, NO donors, and L-arginine, which may be effective for selected patients with specific risk profiles (morbid obesity, placental thrombosis, etc.) [40]. Therefore, it is systematic review studies that contribute to making better decisions about their results [75]. One such systematic literature review included studies conducted over a long period of time and indicated a current interest in the use of L-arginine in reproductive medicine, both among women and in experimental studies [16]. Taking L-arginine during pregnancy may have a positive effect on fetal growth, maternal BP, and the prevention of PE [76]. As a precursor for the synthesis of NO, polyamines, and other biologically important molecules, arginine plays a key role in pregnancy and fetal development. These mechanisms may be crucial for fertilization, implantation, embryonic development, and placental angiogenesis. In addition, NO is a relaxing factor important for the regulation of placental-fetal blood flow. Experimental studies have shown that arginine deficiency in the placenta of women with PE reduces NO and increases superoxide formation, leading to NO deficiency and excessive peroxynitrite formation [77]. Moderate to high-quality evidence suggests a beneficial effect of prenatal oral L-arginine in women with a history of adverse pregnancy outcomes. Therefore, its use can be at least moderately recommended for women with a history of adverse pregnancy outcomes and high risk of PE, or with PE, gestational or mild chronic hypertension [78]. Results of a systematic review and meta-analysis showed

that L-arginine supplementation during pregnancy reduces the incidence of PE in women at high risk of it. However, it does not significantly improve maternal and neonatal outcomes [79].

Hormonal effects on angiogenic balance and BP have been demonstrated in the treatment of PE. Administration of Pr drugs has been shown to improve PE-like symptoms in rat models. This raises the possibility that the previously described increase in hormone levels in this disease is compensatory, but probably insufficient [80]. Endogenous Pr is known to support pregnancy and has anti-inflammatory properties that may modulate the inflammatory response associated with pathogenesis PE [34]. One potential trigger for the development of PE is an imbalance between T-helper 1 and T-helper 2 (Th1/Th2), caused by Pr deficiency, an increase in cytolytic natural killer (NK) cells and inflammatory cytokines, which in turn leads to endothelial dysfunction, fetal growth retardation and hypertension. Pr signals the synthesis of Pr-induced blocking factor (PIBF), which has anti-inflammatory effects and may contribute to the regulation of the balance of inflammation during pregnancy. Blockade of this factor causes hypertension, inflammation and signs of endothelial dysfunction [81]. PIBF secreted by maternal lymphocytes provides the immunological effect of Pr during pregnancy, and its reduced levels play an important immunological role in the occurrence of PE [82]. In addition to its anti-inflammatory effects, Pr has a regulatory role in the adaptation of the maternal cardiovascular system during pregnancy. This adaptation of maternal vessels to pregnancy is critical for expanding the capacity of blood flow through the uteroplacental unit to meet the needs of the developing fetus, and the failure of the maternal vascular system to adapt appropriately can lead to pregnancy-related complications such as PE [83]. To date, the results of a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials have established that vaginal Pr when used in the I trimester of pregnancy can prevent PE and hypertensive diseases during pregnancy. It should be noted that when the drug is started in the II or III trimester, it does not have such an effect [84].

LMWH is a class of anticoagulant drugs and is increasingly being used in the modulation of inflammation, anti-cancer therapy, and obstetric complications [85]. LMWH has been evaluated for the prevention of various placenta-mediated pregnancy complications, including severe PE and recurrent miscarriage. The study demonstrates significant cardiovascular abnormalities in pregnant women at high risk for PE and suggests that LMWH improves maternal vascular function [86]. A systematic review showed that LMWH was associated with a significant reduction in the risk of PE and other placental-mediated complications in women at high risk and when treatment was initiated before 16 weeks of gestation. Combination therapy with low-dose aspirin was associated with a significant reduction in the risk of PE compared with low-dose aspirin alone [87]. A subsequent systematic review and meta-analysis found that in women at high risk of PE without thrombophilia, the combination of LMWH and low-dose aspirin is effective in preventing both PE

and preterm birth and FGR [88]. However, there have been publications about conflicting results of clinical trials evaluating LMWH for the prevention of PE [89]. Thus, a randomized controlled trial conducted in 5 top-tier centers in 3 countries showed that the use of enoxaparin in addition to standard therapy does not reduce the risk of recurrence of PE and the birth of babies with low weight for gestational age during subsequent pregnancies [90]. Prophylactic LMWH therapy initiated before 14 weeks of gestation, with aspirin use during pregnancy, is not associated with an improvement in the angiogenic profile, which may be a molecular explanation for the lack of clinical benefit reported in studies [91].

Given that there is no effective treatment for PE other than delivery, therapeutic perspectives on oxidative stress and NO / endothelial NO synthase (eNOS) dysfunction should be considered. For example, multicenter, randomized, double-blind clinical trials based on vitamin C and E supplementation in early pregnancy have not shown significant improvement or reduction in adverse maternal or perinatal outcomes in high-risk women [92, 93]. However, a recent meta-analysis of the use of oral antioxidant therapy in the prevention and/or treatment of PE demonstrated its positive effect on the prevention of PE and FGR. A total of 32 studies were selected for analysis (22 of which focused on the analysis of methods for the prevention of PE and 10 on its treatment) and included 11,198 participants [94].

High-certainty evidence suggests that dietary and/or physical activity interventions have little or no effect on the risk of PE (15 studies, 5,330 women; relative risk (RR) 0.95; 95% CI [0.77–1.16]) [95, 96]. However, moderate-certainty evidence suggests that dietary and/or physical activity interventions probably prevent hypertension during pregnancy (11 studies, 5,162 women; RR 0.70; 95% CI [0.51–0.96]) [95, 96]. In addition, salt restriction during pregnancy is not recommended solely to prevent gestational hypertension or PE. Regarding rest, exercise, and work, women with chronic hypertension or those at risk of HDP should be given the same advice as healthy pregnant women [17].

Given the evidence that treatment can reduce maternal and perinatal morbidity and mortality, as well as the well-established accuracy of BP measurements, the US Preventive Services Task Force found sufficient evidence that screening for PE leads to significant benefits for the mother and child [97].

Therefore, there is currently no doubt that further research is needed to develop a more individualized preventive approach for individual women with individual risk profiles, and especially with regard to the timing of intervention, dose, and long-term safety [40].

CONCLUSIONS

HDP, particularly PE, remain a major cause of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide. Contemporary evidence highlights the multifactorial nature of their pathogenesis, with central roles played by defective placentation, angiogenic imbalance, endothelial dysfunction, oxidative stress, and immunologic dysregulation. Recent advances in molecular subclassification and

the study of angiogenic biomarkers such as PlGF, sFlt-1, and sEng provide new opportunities for improving diagnosis, prognosis, and risk stratification.

Screening strategies that combine maternal characteristics with biochemical and biophysical markers show the greatest promise, while low-dose aspirin and calcium supplementation remain the most evidence-based preventive interventions. Novel therapeutic approaches, including L-arginine, LMWH, vitamin D, and pravastatin, show potential but require further validation in large randomized controlled trials. Despite these advances, no single test or intervention can yet reliably predict or prevent all cases

of PE. Future research should focus on refining individualized risk assessment, optimizing preventive strategies, and clarifying the long-term cardiovascular and metabolic implications for both mother and offspring.

Funding. The study is a fragment of scientific research work of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University on the topic “Prediction and prevention of gestation complications in women with comorbid states”, state registration No. 0121U112325 (2021–2025).

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Information about the authors

Siusiuka Volodymyr H. – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: svg.zp.ua@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-3183-4556

Belenichev Igor F. – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: i.belenichev1914@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-1273-5314

Kyrychenko Mykhailo M. – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: kirichenkomihail93@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-8658-9148

Deinichenko Olena V. – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: agol0309@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-8932-230X

Sergienko Marina Y. – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: smugynec@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6795-769X

Kyryliuk Oleksandr D. – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: rdom5@i.ua*
ORCID: 0000-0002-0173-5661

Відомості про авторів

Сюсюка Володимир Григорович – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: svg.zp.ua@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3183-4556

Беленічев Ігор Федорович – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: i.belenichev1914@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1273-5314

Кириченко Михайло Михайлович – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: kirichenkomihail93@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-8658-9148

Дейніченко Олена Валеріївна – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: agol0309@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-8932-230X

Сергієнко Марина Юріївна – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: smugynec@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6795-769X

Кирилюк Олександр Дмитрович – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: rdom5@i.ua*
ORCID: 0000-0002-0173-5661

REFERENCES

- Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC; Guideline Committee. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2019;366:15119. doi: 10.1136/bmj.15119.
- Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145(1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802.
- Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):237-60. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891.
- Ives CW, Sinkov R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(14):1690-702. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.014.
- Cifková R. Hypertension in Pregnancy: A Diagnostic and Therapeutic Overview. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2023;30(4):289-303. doi: 10.1007/s40292-023-00582-5.
- Sisti G, Fochesato C, Elkafrawi D, Marcus B, Schiattarella A. Is blood pressure 120–139/80–89 mmHg before 20 weeks a risk factor for hypertensive disorders of pregnancy? A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023;284:66-75. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.03.011.
- Zhu H, You X, Jing Y, Chen Y, Jiang Y, Lin Y, et al. Maternal hypertensive disorder in pregnancy and childhood strabismus in offspring. *JAMA Netw Open*. 2024;7(7):e2423946. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.23946.
- Bucher V, Mitchell AR, Gudmundsson P, Atkinson J, Wallin N, Asp J, et al. Prediction of adverse maternal and perinatal outcomes associated with pre-eclampsia and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2024;76:102861. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102861.
- Hu Q, Liao H, Yu H. Global, regional, and national burden of maternal hypertensive disorder: 1990–2021 analysis and future projections. *BMC Public Health*. 2025;25(1):2276. doi: 10.1186/s12889-025-23528-z.
- Conti-Ramsden F, de Marvao A, Chappell LC. PREGNANCY DISORDERS AND MATERNAL CONSEQUENCES: Ethnic disparities in hypertensive disorders of pregnancy. *Reproduction*. 2025;169(6):e250049. doi: 10.1530/REP-25-0049.
- Islamova OV, Kyrylchuk MYe, Bulyk LM. Probable clinical and paraclinical factors of the occurrence of gestational hypertensive disorders in pregnant women after the use of assisted reproductive technologies. *Reprod Health Woman*. 2022;(8):73-8. doi: 10.30841/2708-8731.8.2022.273300.
- Husieva AY, Kyrylchuk MY. Non-pharmacological prevention of pregnancy complications in women with hypertension in the context of military operations in Ukraine. *Zaporozhye Med J*. 2025;27(2):132-8. doi: 10.14739/2310-1210.2025.2.314347.
- ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):1. doi: 10.1097/AOG.0000000000003018.

14. Bajpai D, Popa C, Verma P, Duman-ski S, Shah S. Evaluation and Manage-ment of Hypertensive Disorders of Preg-nancy. *Kidney* 2023;4(10):1512-25. doi: 10.34067/KID.0000000000000228.
15. Honigberg MC, Truong B, Khan RR, Xiao B, Bhatta L, Vy HMT, et al. Polygenic prediction of preeclampsia and gestational hypertension. *Nat Med*. 2023;29(6):1540-49. doi: 10.1038/s41591-023-02374-9.
16. Menichini D, Feliciello L, Neri I, Fac-chinetti F. L-Arginine supplementation in pregnancy: a systematic review of ma-ternal and fetal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(1):2217465. doi: 10.1080/14767058.2023.2217465.
17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in pregnancy: diagnosis and manage-ment [Internet]. London: NICE; 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>.
18. Stuart JJ, Tanz LJ, Rimm EB, Spiegel-man D, Missmer SA, Mukamal KJ, et al. Cardiovascular Risk Factors Mediate the Long-Term Maternal Risk Associated With Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(19):1901-13. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.335.
19. Mureddu GF. How much does hy-pertension in pregnancy affect the risk of future cardiovascular events? *Eur Heart J Suppl*. 2023;25(B):B111-B13. doi: 10.1093/eurheartj/suad085.
20. Mantel Å, Sandström A, Faxén J, Andersson DC, Razaz N, Cnattingius S, et al. Pregnancy-induced hypertensive disorder and risks of future ischemic and nonischemic heart failure. *JACC Heart Fail*. 2023;11(9):1216-28. doi: 10.1016/j.jchf.2023.03.021.
21. Radparvar AA, Vani K, Fiori K, Gupta S, Chavez P, Fisher M, et al. Hyper-tensive Disorders of Pregnancy: Inno-vative Management Strategies. *JACC Adv*. 2024;3(3):100864. doi: 10.1016/j.jaccadv.2024.100864.
22. Than NG, Romero R, Posta M, Györfy D, Szalai G, Rossi SW, et al. Classification of preeclampsia accord-ing to molecular clusters with the goal of achieving personalized prevention. *J Reprod Immunol*. 2024;161:104172. doi: 10.1016/j.jri.2023.104172.
23. Benton SJ, Leavey K, Gynspan D, Cox BJ, Bainbridge SA. The clinical het-erogeneity of preeclampsia is related to both placental gene expression and placental histopathology. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(6):604.e1-25. doi: 10.1016/j.ajog.2018.09.036.
24. Leavey K, Bainbridge SA, Cox BJ. Large scale aggregate microarray anal-ysis reveals three distinct molecular subclasses of human preeclampsia. *PLoS One*. 2015;10(2):e0116508. doi: 10.1371/journal.pone.0116508.
25. Leavey K, Benton SJ, Gynspan D, Kingdom JC, Bainbridge SA, Cox BJ. Un-supervised placental gene expression pro-filing identifies clinically relevant subclass-es of human preeclampsia. *Hyperten-sion*. 2016;68(1):137-47. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07293.
26. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigot-ti FN, Maxia S, Lepori N, et al. Risk of ad-verse pregnancy outcomes in women with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(8):2011-22. doi: 10.1681/ASN.2014050459.
27. Opichka MA, Rappelt MW, Gut-terman DD, Grobe JL, McIntosh JJ. Vascular Dysfunction in Preeclampsia. *Cells*. 2021;10(11):3055. doi: 10.3390/cells10113055.
28. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Patho-physiology, Challenges, and Perspec-tives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094-112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
29. Burton GJ, Redman CW, Rob-erts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical impli-cations. *BMJ*. 2019;366:12381. doi: 10.1136/bmj.12381.
30. Rybak-Krzyszowska M, Staniczek J, Kondracka A, Bogusławska J, Kwiatkow-ski S, Góra T, et al. From biomarkers to the molecular mechanism of preeclampsia – a comprehensive literature review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13252. doi: 10.3390/ijms241713252.
31. Kornacki J, Olejniczak O, Sibiak R, Gutaj P, Wender-Ożegowska E. Patho-physiology of pre-eclampsia-two theo-ries of the development of the disease. *Int J Mol Sci*. 2023;25(1):307. doi: 10.3390/ijms25010307.
32. Torres-Torres J, Espino-Y-Sosa S, Martinez-Portilla R, Borboa-Olivares H, Estrada-Gutierrez G, Acevedo-Gal-legos S, et al. A narrative review on the pathophysiology of preeclampsia. *Int J Mol Sci*. 2024;25(14):7569. doi: 10.3390/ijms25147569.
33. Stepan H, Galindo A, Hund M, Schlembach D, Sillman J, Surbek D, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;61(2):168-80. doi: 10.1002/uog.26032.
34. Yaghi O, Prasad S, Boorman H, Kala-fat E, Khalil A. Is micronized vaginal pro-gesterone effective for the prevention of preeclampsia in twin pregnancies? *Am J Obstet Gynecol*. 2024;231(2):72-5. doi: 10.1016/j.ajog.2024.04.013.
35. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lo-pez N, Chaemsaitong P, Jaovisidha A, et al. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):844-66. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356.
36. Romanenko TH, Mitsoda RM, Bo-bik YY, Lemish NY. Modern view on Great obstetrical syndromes (Foreign literature review). *Health Woman*. 2019;138(2):96-103. doi: 10.15574/HW.2019.138.96.
37. Nguyen-Hoang L, Dinh LT, Tai AST, Nguyen DA, Pooh RK, Shiozaki A, et al. Implementation of first-trimester screening and prevention of preeclampsia: a stepped wedge cluster-randomized trial in Asia. *Circulation*. 2024;150(16):1223-35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069907.
38. Romero R, Jung E, Chaiworapong-sa T, Erez O, Gudicha DW, Kim YM, et al. Toward a new taxonomy of obstetrical disease: Improved performance of ma-ternal blood biomarkers for the great obstetrical syndromes when classified according to placental pathology. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227(4):615.e1-25. doi: 10.1016/j.ajog.2022.04.015.
39. Creswell L, O'Gorman N, Palmer KR, da Silva Costa F, Rolnik DL. Perspectives on the Use of Placental Growth Factor (PlGF) in the Prediction and Diagnosis of Pre-Ec-lampsia: Recent Insights and Future Steps. *Int J Womens Health*. 2023;15:255-271. doi: 10.2147/IJWH.S368454.
40. Aldika Akbar MI, Rosaudyn R, Gumil-lar KE, Shanmugalingam R, Dekker G. Secondary prevention of preeclampsia. *Front Cell Dev Biol*. 2025;13:1520218. doi: 10.3389/fcell.2025.1520218.
41. Baltajan K, Bajracharya S, Sala-huddin S, Berg AH, Geahchan C, Wenger JB, et al. Sequential plasma angiogenic factors levels in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(1):89.e1-e10. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.168.
42. Yang C, Baker PN, Granger JP, Da-vidge ST, Tong C. Long-Term Impacts of Preeclampsia on the Cardiovascular Sys-tem of Mother and Offspring. *Hyperten-sion*. 2023;80(9):1821-33. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21061.
43. Hurrell A, Sparkes J, Duhig K, Seed PT, Myers J, Battersby C, et al. Placental growth factor Repeat sam-pling for Reduction of adverse perinatal Outcomes in women with suspectEd pre-eclampsia: study protocol for a ran-domised controlled trial (PARROT-2). *Trials*. 2022;23(1):722. doi: 10.1186/s13063-022-06652-8.
44. Deinichenko OV, Krut YuYa. Factors of angiogenesis and placental hormones in pregnant women with arterial hyperten-sion. *Pathologia*. 2019;16(3):368-72. doi: 10.14739/2310-1237.2019.3.188891.
45. Deinichenko OV, Krut YuYa, Siusi-uka VG, Kyrlyuk OD, Boguslavskaya NYu, Shevchenko AO. Peculiarities of blood flow in the uterine arteries, factors of angiogenesis, hormonal profile and their relationships in pregnant women with hypertension. *Reprod Health Woman*. 2021;9(10):33-8. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252586.
46. Deinichenko OV, Siusiuka VG, Krut YuYa, Gaidai NV, Pavlyuchenko MI, Puchkov VA, et al. Indicators of angio-genesis and hormonal profile in pregnant women with chronic hypertension in the first trimester. *Reprod Health Woman*. 2022;3(3):34-9. doi: 10.30841/2708-8731.3.2022.262372.
47. Deinichenko OV, Siusiuka VG, Krut YuYa, Pavlyuchenko MI, Kyrly-uk OD, Boguslavskaya NYu. Prediction of the development of fetal growth retardation in pregnant women with chronic arterial hypertension. *Reprod Health Women*. 2022;7(7):14-20. doi: 10.30841/2708-8731.7.2022.272466.
48. Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and fol-low-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(1):7-22. doi: 10.1002/uog.20105.
49. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international prac-tice. *Pregnancy Hypertens*. 2022;27:148-69. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008.
50. Cavoretto PI, Farina A, Salmeri N, Syngelaki A, Tan MY, Nicolaides KH. First trimester risk of preeclampsia and rate of spontaneous birth in patients without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2024;231(4):452.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2024.01.008.
51. Fetal Medicine Foundation. Risk for preeclampsia [Internet]. Available from: <https://www.fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>.
52. Fetal Medicine Barcelona. Pre-eclampsia risk calculator [Internet]. 2021. Available from: <http://medicinafetalbarcelona.org/calcul>.
53. Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly special-ized) medical care "Hypertensive disor-ders during pregnancy, childhood and in the postpartum period" [Internet]. 2022. Order No. 151; 2022 Jan 24. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/2022_151_ykp-md_giprozvagitr.pdf.
54. Ahn TG, Hwang JY. Preeclampsia and aspirin. *Obstet Gynecol Sci*. 2023;66(3):120-32. doi: 10.5468/ogs.22261.
55. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagno-sis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hyper-tens*. 2018;13:291-310. doi: 10.1016/j.preghy.2018.05.004.
56. Ministry of Health of Ukraine. Stan-dards of medical care "Normal pregnan-cy" [Internet]. 2022. Order No. 1437; 2022 Aug 9. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/up-loads/2022/08/2022_1437_smd_nv.pdf.
57. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnan-cy. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):44-52. doi: 10.1097/AOG.00000000000002708.
58. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):1108-19. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.045.

59. Tsao CW, Aday AW, Almarazqoq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):e93-621. doi: 10.1161/CIR.0000000000001123.
60. World Health Organization. WHO recommendation: Calcium supplementation during pregnancy for the prevention of pre-eclampsia and its complications [Internet]. Geneva: WHO; 2018. 44 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550451>.
61. World Health Organization. WHO recommendation on calcium supplementation before pregnancy for the prevention of pre-eclampsia and its complications [Internet]. Geneva: WHO; 2020. 38 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240003118>.
62. Gomes F, Ashorn P, Askari S, Belizan JM, Boy E, Cormick G, et al. Calcium supplementation for the prevention of hypertensive disorders of pregnancy: Current evidence and programmatic considerations. *Ann NY Acad Sci*. 2022;1510(1):52-67. doi: 10.1111/nyas.14733.
63. Magee LA, Smith GN, Bloch C, Côté AM, Jain V, Nerenberg K, et al. Guideline No. 426: Hypertensive Disorders of Pregnancy: Diagnosis, Prediction, Prevention, and Management. *J Obstet Gynaecol Can*. 2022;44(5):547-71. doi: 10.1016/j.jogc.2022.03.002.
64. Gerede A, Papasozomenou P, Stavros S, Potiris A, Domali E, Nikolettos N. Calcium Supplementation in Pregnancy: A Systematic Review of Clinical Studies. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(7):1195. doi: 10.3390/medicina61071195.
65. Hofmeyr GJ, Manyame S, Medley N, Williams MJ. Calcium supplementation commencing before or early in pregnancy, for preventing hypertensive disorders of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD011192. doi: 10.1002/14651858.CD011192.pub3.
66. Jaiswal V, Joshi A, Jha M, Hanif M, Arora A, Gupta S, et al. Association between calcium supplementation and gestational hypertension, and preeclampsia: A Meta-analysis of 26 randomized controlled trials. *Curr Probl Cardiol*. 2024;49(3):102217. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102217.
67. Purswani JM, Gala P, Dwarkanath P, Larkin HM, Kurpad A, Mehta S. The role of vitamin D in pre-eclampsia: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):231. doi: 10.1186/s12884-017-1408-3.
68. Christoph P, Challande P, Raio L, Surbek D. High prevalence of severe vitamin D deficiency during the first trimester in pregnant women in Switzerland and its potential contributions to adverse outcomes in the pregnancy. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20238. doi: 10.4414/smw.2020.20238.
69. Hu KL, Zhang CX, Chen P, Zhang D, Hunt S. Vitamin D levels in early and middle pregnancy and preeclampsia, a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2022;14(5):999. doi: 10.3390/nu14050999.
70. Reverzani C, Zaake D, Nansubuga F, Ssempeho H, Manirakiza L, Kayiira A, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its association with adverse obstetric outcomes among pregnant women in Uganda: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2025;15(1):e089504. doi: 10.1136/bmjopen-2024-089504.
71. Correa P, Bennett H, Jemutai N, Hanna F. Vitamin D Deficiency and Risk of Gestational Diabetes Mellitus in Western Countries: A Scoping Review. *Nutrients*. 2025;17(15):2429. doi: 10.3390/nu17152429.
72. Palacios C, Kostui LL, Cuthbert A, Weeks J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;7(7):CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub5.
73. Moghib K, Ghanm TI, Abunamoo A, Rajabi M, Moawad SM, Mohsen A, et al. Efficacy of vitamin D supplementation on the incidence of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24(1):852. doi: 10.1186/s12884-024-07081-y.
74. Kokkinari A, Antoniou E, Orovou E, Andronikidi PE, Tziritidou-Chatzopoulou M, Sarantaki A, et al. The Role of Vitamin D Supplementation in Preventing Pre-Eclampsia: A Review of Randomized Controlled Trials with Meta-Analysis. *Healthcare (Basel)*. 2025;13(11):1221. doi: 10.3390/healthcare13111221.
75. Rahnamaei FA, Fashami MA, Abdi F, Abbasi M. Factors effective in the prevention of Preeclampsia: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59(2):173-82. doi: 10.1016/j.tjog.2020.01.002.
76. Vaishnavi VS, Sanku BMM, Kadir SK, Kumar MM, Lingaiah M. Applications of L-Arginine in Pregnancy and Beyond: An Emerging Pharmacogenomic Approach. *Curr Gene Ther*. 2025;25(1):22-33. doi: 10.2174/0115665232262213240329034826.
77. Hsu CN, Tain YL. Impact of arginine nutrition and metabolism during pregnancy on offspring outcomes. *Nutrients*. 2019;11(7):1452. doi: 10.3390/nu11071452.
78. Goto E. Effects of prenatal oral L-arginine on birth outcomes: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):22748. doi: 10.1038/s41598-021-02182-6.
79. Naderipour F, Keshavarzi F, Mirfakhraee H, Dini P, Jamshidnezhad N, Abolghasem N, et al. Efficacy of L-arginine for preventing preeclampsia and improving maternal and neonatal outcomes in high-risk pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Int J Fertil Steril*. 2024;18(4):323-8. doi: 10.22074/ijfs.2024.2016433.
80. Gunaratne MDSK, Thorsteinsdottir B, Garovic VD. Combined oral contraceptive pill-induced hypertension and hypertensive disorders of pregnancy: shared mechanisms and clinical similarities. *Curr Hypertens Rep*. 2021;23(5):29. doi: 10.1007/s11906-021-01147-4.
81. Meadors A, Comley K, Cottrell JN, Ibahim T, Cunningham MW Jr, Amaral LM. Progesterone-induced blocking factor blockade causes hypertension in pregnant rats. *Am J Reprod Immunol*. 2024;91(1):e13805. doi: 10.1111/aji.13805.
82. Sahin E, Madendag Y, Eraslan Sahin M, Col Madendag I, Kirlangic MM, Muhtaroglu S. Evaluation of maternal serum progesterone-induced blocking factor levels in pregnancies complicated with early- and late-onset preeclampsia. *J Obstet Gynaecol*. 2022;42(6):1991-95. doi: 10.1080/01443615.2022.2056832.
83. Boeldt DS, Bird IM. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *J Endocrinol*. 2017;232(1):R27-44. doi: 10.1530/JOE-16-0340.
84. Melo P, Devall A, Shennan AH, Vatsish M, Becker CM, Granne I, et al. Vaginal micronised progesterone for the prevention of hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2024;131(6):727-39. doi: 10.1111/1471-0528.17705.
85. Zhang Y, Guo S, Xu J. Multifunctional applications and research advances of low-molecular-weight heparin. *Front Pharmacol*. 2025;16:1585762. doi: 10.3389/fphar.2025.1585762.
86. McLaughlin K, Baczyk D, Potts A, Hladunewich M, Parker JD, Kingdom JC. Low molecular weight heparin improves endothelial function in pregnant women at high risk of preeclampsia. *Hypertension*. 2017;69(1):180-88. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08298.
87. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, Lurba E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2):S1126-44. e17. doi: 10.1016/j.ajog.2020.11.006.
88. Chen J, Huai J, Yang H. Low-molecular-weight heparin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnancies without thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24(1):68. doi: 10.1186/s12884-023-06218-9.
89. McLaughlin K, Scholten RR, Parker JD, Ferrazzi E, Kingdom JCP. Low molecular weight heparin for the prevention of severe preeclampsia: where next? *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(4):673-8. doi: 10.1111/bcp.13483.
90. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, Lee AC, Said JM, Kane SC, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(3):296.1-14. doi: 10.1016/j.ajog.2017.01.014.
91. Lecarpentier E, Gris JC, Cocheray-Nouvellon E, Mercier E, Touboul C, Thadhani R, et al. Angiogenic factor profiles in pregnant women with a history of early-onset severe preeclampsia receiving low-molecular-weight heparin prophylaxis. *Obstet Gynecol*. 2018;131(1):63-9. doi: 10.1097/AOG.0000000000002380.
92. Tenório MB, Ferreira RC, Moura FA, Bueno NB, Goulart MOF, Oliveira ACM. Oral antioxidant therapy for prevention and treatment of preeclampsia: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(9):865-76. doi: 10.1016/j.numecd.2018.06.002.
93. Guerby P, Tasta O, Swiader A, Pont F, Bujold E, Parant O, et al. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biol*. 2021;40:101861. doi: 10.1016/j.redox.2021.101861.
94. Alves PRMM, Fragoso MBT, Tenório MCS, Bueno NB, Goulart MOF, Oliveira ACM. The role played by oral antioxidant therapies in preventing and treating preeclampsia: An updated meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023;33(7):1277-92. doi: 10.1016/j.numecd.2023.02.003.
95. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience [Internet]. Geneva: WHO; 2016. 196 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549912>.
96. Ministry of Health of Ukraine. Normal pregnancy evidence-based clinical guidelines [Internet]. 2022. Order No. 1437; 2022 Aug 9. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/08/2022_1437_kn-normal-na-vaginit.pdf.
97. US Preventive Services Task Force; Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, et al. Screening for Preeclampsia: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017;317(16):1661-67. doi: 10.1001/jama.2017.3439.

Стаття надійшла до редакції 06.08.2025. – Дата першого рішення 11.08.2025. – Стаття подана до друку 17.09.2025

Особливості перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених у вагітних на тлі гіперандрогенії в анамнезі

Л. Ю. Стаселович, Т. Г. Романенко, Г. М. Жалоба

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

В умовах сьогодення антенатальна охорона плода – одна з найактуальніших задач перинатології, що тісно пов'язана зі зниженням перинатальної смертності й захворюваності в групах високого ризику. У сучасних умовах серед факторів ризику, що впливають на формування перинатальної патології, а також антенатальної загибелі плода, зросла частка ендокринної патології, у тому числі гіперандрогенії різного генезу.

Мета дослідження: вивчити клінічні особливості перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених у вагітних на тлі гіперандрогенії в анамнезі.

Матеріали та методи. Проведено дослідження у 93 вагітних жінок, вивчено особливості перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених. До I групи увійшло 48 жінок із гіперандрогенією в анамнезі, яку діагностовано до вагітності. Контрольну групу (КГ) становили 45 здорових вагітних без гіперандрогенії, обтяженого акушерського й соматичного анамнезу.

Результати. 1-ша половина вагітності у пацієнок із гіперандрогенією в анамнезі характеризувалася підвищеною частотою раннього токсикозу – 27,1% випадків проти 11,1% у КГ; гестаційної анемії – 31,3% проти 8,9% відповідно ($p < 0,05$); загрозою переривання – 37,5% випадків, причому в 16,7% випадках спостерігалася істміко-цервікальна недостатність (ПЦН), що було достовірно вище порівняно з КГ – 4,4% випадки загрози переривання та відсутність ПЦН ($p < 0,05$). У 2-й половині вагітності в I групі достовірно частіше відносно КГ встановлено частоту гестаційної анемії – 35,4% випадків проти 15,6% ($p < 0,05$), плацентарної дисфункції – 27,1% випадків проти 6,7% ($p < 0,05$). Основними клінічними проявами плацентарної дисфункції в I групі дослідження були: ознаки синдрому затримки росту плода, які становили 14,6% випадків; загрози передчасних пологів – 25,0% випадків проти 4,4% в КГ ($p < 0,05$); преєклампсії – 18,7% випадків проти 2,2% відповідно ($p < 0,05$). Перинатальні наслідки розродження характеризувалися достовірним підвищенням частоти виникнення синдрому затримки росту плода – 10,4% випадків у I групі проти відсутності цього ускладнення у вагітних КГ; асфіксії новонароджених – 18,7% випадків проти 4,4% у КГ. Частота задовільного стану новонароджених була достовірно нижче – 81,2% випадків у I групі дослідження проти 95,6% у КГ ($p < 0,05$).

Висновки. Перебіг вагітності, пологів і стан новонароджених у пацієнок із гіперандрогенією в анамнезі характеризується достовірним зростанням частоти акушерських та перинатальних ускладнень. Різноманіття клінічних проявів патологічного перебігу вагітності, безсумнівно, пов'язане з функціональним станом системи мати – плацента – плід.

Ключові слова: вагітність, гіперандрогенія, акушерські та перинатальні наслідки розродження, ускладнення вагітності, загроза передчасних пологів, плацентарна дисфункція, ускладнення пологів, стан новонароджених.

Features of the course of pregnancy, childbirth and the condition of newborns in pregnant women with a history of hyperandrogenism

L. Y. Staselovych, T. G. Romanenko, H. M. Zhaloba

Today, antenatal protection of the fetus is one of the most urgent tasks of perinatology, which is closely related to the reduction of perinatal mortality and morbidity in high-risk groups. In modern conditions, among the risk factors affecting the formation of perinatal pathology, as well as antenatal fetal death, the frequency of endocrine pathology, including hyperandrogenism of various genesis, has increased.

The objective: to study the clinical features of pregnancy, childbirth, and the condition of newborns in pregnant women with a history of hyperandrogenism.

Materials and methods. A study included 93 pregnant women, the course of pregnancy, childbirth and the condition of newborns were analyzed. I group involved 48 women with a history of hyperandrogenism which was diagnosed before pregnancy. Control group (CG) consisted of 45 healthy pregnant women without hyperandrogenism, a burdened obstetric and somatic history.

Results. The first half of pregnancy in patients with a history of hyperandrogenism was characterized by an increased frequency of early toxicosis – 27.1% of cases vs 11.1% of cases in the CG; gestational anemia – 31.3% of cases vs 8.9% of cases, respectively ($p < 0.05$); threat of pregnancy interruption – 37.5% of cases, and in 16.7% of cases cervical insufficiency (CI) was diagnosed, which was significantly higher compared to the CG – 4.4% cases of threat of interruption and absence of CI ($p < 0.05$). In the second half of pregnancy in women of the I group compared to the CG a significantly high frequency of gestational anemia – 35.4% of cases vs 15.6% ($p < 0.05$); placental dysfunction (PD) – 27.1% vs 6.7% ($p < 0.05$) were found. The main clinical manifestations of PD in the I group of the study were signs of the fetal growth retardation (FGR) which accounted for 14.6% of cases; threat of premature birth – 25.0% of cases vs 4.4% of cases in ($p < 0.05$); preeclampsia – 18.7% of cases vs 2.2% ($p < 0.05$). Perinatal outcomes of childbirth were characterized by a significant increase in the frequency of FGR – 10.4% of cases in the I group vs the absence of this

complication in pregnant women in the CG; neonatal asphyxia – 18.7% vs 4.4% in the CG. The frequency of satisfactory condition of the newborn was significantly lower – 81.2% of cases in the I group vs 95.6% in the CG ($p < 0.05$).

Conclusions. The course of pregnancy, childbirth and the condition of newborns in patients with a history of hyperandrogenism is characterized by a significant increase in the frequency of both obstetric and perinatal complications. The variety of clinical manifestations of the pathological course of pregnancy is undoubtedly associated with the functional state of the mother-placenta-fetus system.

Keywords: pregnancy, hyperandrogenism, obstetric and perinatal consequences of childbirth, pregnancy complications, the threat of premature birth, placental dysfunction, complications of childbirth, the condition of newborns.

В умовах сьогодення антенатальна охорона плода – одна з найактуальніших задач перинатології, тісно пов'язана зі зниженням перинатальної смертності й захворюваності в групах високого ризику [1–3]. У сучасних умовах серед факторів ризику, що впливають на формування перинатальної патології, а також антенатальної загибелі плода, зросла частка ендокринної патології, у тому числі гіперандрогенії різного генезу [3, 4].

Основним етіологічним чинником розвитку гіперандрогенії є генетично обумовлена, пов'язана із системою HLA (Human leukocyte antigen) неповноцінність ферментативних систем у корі надниркових залоз і/або яєчників або їхнє одночасне порушення, обумовлене спільним ембріональним походженням (з одного зародкового ціломічного мезотелію). У результаті спостерігається зниження рівня нормальних продуктів стероїдогенезу і збільшення продукції андрогенів [1, 4, 5].

Гіперандрогенія при вагітності розглядається як потенційний фактор ризику розвитку перинатальних ускладнень, що призводить до порушення відношень у системі мати – плацента – плід [3, 6]. Надлишкова кількість андрогенів під час вагітності спричинює стаз і склеротичні зміни у руслі мікроциркуляції, підвищується ламкість судин міометрія та плаценти. Це несприятливо відбивається на стані матково-плацентарного кровотоку і призводить, своєю чергою, до порушення функціонування фетоплацентарної системи, розвитку плацентарної дисфункції (ПД) та внутрішньоутробної гіпоксії плода [1, 4, 7].

Багато дослідників вважають, що внаслідок формування неповноцінного жовтого тіла у разі настання вагітності вона переривається на ранніх термінах, оскільки при дефіциті прогестерону є неможливими повноцінна імплантація та плацентація [3, 4]. Цьому сприяє також склерозування судин ендометрія та хоріона, що спостерігається при цій патології. В ендометрії виникають розриви судин із крововиливами в децидуальну оболонку з утворенням ретроплацентарних гематом і часткове відшарування хоріона. Звичайний викидень на тлі гіперандрогенії, як правило, починається з кровотечі. Частота невиношування вагітності при гіперандрогенії досягає 26%, приблизно в 17% спостережень відбувається загибель зародка і припинення розвитку вагітності [3, 4, 7].

Виражена форма гіперандрогенії найчастіше призводить до неплідності, причиною невиношування є слабко виражені, стерті форми захворювання [6, 8, 9]. На особливу увагу заслуговує тактика ведення вагітних із гіперандрогенією, тому що настання вагітності в разі стертих форм захворювання не такий вже рідкісний факт. Свідченням цього є велика питома вага гіперандрогенії у структурі причин звичного невиношування [3, 4, 7]. Відповідно до досліджень авторів, у вагітних із невиношуванням вагітності клінічні ознаки гіперандрогенії

відзначені у 30,9%, а серед жінок із передчасними пологамі цей показник становив 44,9% [4, 9].

Дослідженнями встановлено, що у жінок із прихованими формами гіперандрогенії при загрозі переривання вагітності відбувається надмірне утворення найактивніших метаболітів 17-кетостероїдів (17-КС) (андростендіону, андростерону та етіохоланолону), паралельно знижується відсоток дегідроепіандростерону в сумарних 17-КС [1, 2, 10]. При цьому підвищуються індекс андрогенності та індекс активності андрогенів, знижується екскреція 17-кетогенних стероїдів [1, 2, 10].

За даними авторів, у пацієток із гіперандрогенією в I триместрі спостерігалася загроза переривання в 36%, у II – істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) – у 30,8%, і в III триместрі – прееклампсія та синдром затримки росту плода (ЗРП) – у 34,2% та 2,7% відповідно [1, 3]. З ускладнень пологового акту відзначені: передчасне вилиття навколоплідних вод – у 29–33%, слабкість пологової діяльності – у 25%, гострий дистрес плода в пологах – у 10%, швидкі та стрімкі пологи – у 5,4% спостережень [2, 11].

Під час морфологічного дослідження плацент у жінок із гіперандрогенією хронічна ПД зустрічалася у 87,5% [3]. При гіпоксії плода, асфіксії новонароджених й у випадках синдрому ЗРП була відсутня компенсаторна гіперплазія капілярів, виникали склеротичні зміни строми ворсин і уповільнення материнського кровообігу [11].

Важлива проблема – вплив високого рівня андрогенів під час вагітності на розвиток ембріона й плода. Андрогени вільно проникають через плацентарний бар'єр і впливають на формування зовнішніх статевих органів плодів жіночої статі. Вплив підвищеного рівня андрогенів матері на плід виявляється по-різному, залежно від стадії внутрішньоутробного розвитку плода. Вплив підвищеної концентрації андрогенів у період між 8-м і 12-м тижнями вагітності викликає формування зовнішніх статевих органів у плодів жіночої статі за чоловічим типом (жіночий псевдогермафродитизм). При впливі в період між 13-м і 20-м тижнями розвивається *sinus urogenitalis*, а при дії після 20-го тижня відзначається збільшення клітора різного ступеня. Вплив підвищеної кількості андрогенів на плід чоловічої статі спричиняє надалі раннє статеве дозрівання таких хлопчиків [8, 12].

Поряд із цим існує думка, що пренатальна гіперандрогенія викликає і глибші зміни жіночого організму. Зокрема, ряд авторів вважає, що андрогени можуть впливати на формування і правильне функціонування нейроендокринних механізмів регуляції, а також статеве диференціювання мозку плода [12, 13].

Гіпоталамо-гіпофізарний комплекс (як у чоловіків, так і в жінок) має генетично детерміновану здатність до циклічної секреції лютеїнізуючого гормону. У плодів чоловічої статі на певному етапі раннього онтогенезу під

впливом андрогенів, що виробляються в яєчках, відбувається перебудова гіпоталамічних центрів за ациклічним типом. У жінок ця здатність зберігається протягом усього репродуктивного періоду, забезпечуючи поряд з іншими факторами овуляцію. Вплив підвищеного рівня андрогенів в антенатальному періоді на плоди жіночої статі при досягненні пубертатного віку проявляються порушеннями статевого розвитку, розладами оваріального циклу [14]. Дослідження показали, що значна частина дітей (41%), яка зазнала антенатальної гіперандрогенії, мала зміни психосексуальної орієнтації, що виражалося в схильності до гомосексуальних контактів [12, 13, 15, 16].

Спостереження за розвитком дітей, що народилися від матерів із встановленою під час вагітності ПД, привели дослідників до висновків про те, що ця патологія, порушуючи життєдіяльність плода, не тільки спричиняє різке збільшення частоти ЗРП, перинатальної смертності, а й викликає в організмі дитини зміни, що протягом багатьох років життя стають безпосередньою причиною порушень її фізичного і розумового розвитку, а також опосередковано зумовлюють підвищення соматичної та інфекційної захворюваності [14, 17]. Це є підставою для раціонального диспансерного спостереження в групі підвищеного ризику виникнення та розвитку післяпологових захворювань немовлят і дітей першого року життя [12, 14, 17].

Попри велику кількість наукових публікацій, присвячених проблемі акушерських і перинатальних ускладнень, не можна вважати всі питання цілком вирішеними. Однією з таких наукових задач є зниження частоти ускладнень вагітності й пологів у жінок із гіперандрогенією. На наш погляд, усе вищевикладене є достатнім обґрунтуванням актуальності обраної наукової задачі.

Мета дослідження: вивчити клінічні особливості перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених у вагітних на тлі гіперандрогенії в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети, на базі Київського обласного перинатального центру за період 2022–2024 рр. (клінічна база кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика) були проаналізовані особливості перебігу вагітності, пологів та стан новонароджених у 93 пацієнток: 48 жінок із гіперандрогенією в анамнезі увійшли до І групи, а до групи порівняння – контрольної групи (КГ) – 45 соматично здорових вагітних без акушерських ускладнень, які не мали гіперандрогенії в анамнезі. У всіх пацієнток І групи було встановлено діагноз до настання вагітності – гіперандрогенія яєчникового генезу (синдром полікістозних яєчників). Діагностували синдром полікістозних яєчників відповідно до Консенсусу Європейського товариства репродукції людини та ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE) / Американського товариства репродуктивної медицини (American Society for Reproductive Medicine – ASRM) (Rotterdam PCOS Consensus, 2003). Аналіз клінічної характеристики показав, що основними скаргами жінок із гіперандрогенією в анамнезі були порушення менструального циклу, не-

повноцінна репродуктивна функція та гіперандрогенні дермопатії. Вагітність у всіх досліджуваних пацієнток настала спонтанно природним шляхом.

Щодо клінічних методів дослідження необхідно відзначити, що проводилося стандартне опитування із заповненням спеціально розробленої статистичної карти. Обстеження новонародженого здійснювали за загальноприйнятою методикою лікарі-неонатологи. Після народження оцінювали новонародженого за шкалою Апгар та проводили антропометричні дослідження. Особливу увагу приділяли наявності у дитини ознак незрілості та гіпотрофії.

Математичні методи дослідження були виконані згідно з рекомендаціями О. П. Мінцера з використанням комп'ютера Pentium-IV. Достовірність відмінностей між парами середніх обчислювали за допомогою критеріїв Ст'юдента та Фішера. Статистичну обробку результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм Microsoft Excel 7.0 і Statistica 6.0. Статистично значущими прийнято розбіжності за $p < 0,05$ [18].

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Кількість першовагітних за групами становила: у І групі – 28 (58,3%) проти 18 (40,0%) у КГ, повторновагітні в І групі – 20 (41,7%) проти 27 (60,0%) у КГ. Пацієнтки, які народжують уперше, у І групі дослідження становили 33 (68,7%) проти 24 (53,3%) у КГ; жінки, які народжують повторно, у І групі – 15 (31,3%) проти 21 (46,7%) у КГ.

Клінічний перебіг вагітності й пологів у жінок із високим ступенем акушерського і перинатального ризику є предметом численних наукових досліджень. Однак за наявності гіперандрогенії в анамнезі ці питання залишаються практично невивченими. Згідно з отриманими нами результатами, основним ускладненням 1-ї половини вагітності у пацієнток із гіперандрогенією в анамнезі (рис. 1) є загроза переривання вагітності, яка досягала 18 (37,5%) випадків, причому у 8 (16,7%) випадках спостерігалася ПЦН, що було достовірно вище порівняно з КГ – 2 (4,4%) випадки загрози переривання та відсутність ПЦН ($p < 0,05$). Клінічно це проявлялося в незначних кров'янистих виділеннях зі статевих шляхів, болям унизу живота і підвищеною збудливістю матки. Найнебезпечнішим періодом у І триместрі був 7–8-й тиждень вагітності. Розвиток ПЦН зазвичай відбувався у 16–18 тиж., що клінічно проявлялося у відчутті важкості внизу живота. Пацієнтки скаржилися на біль унизу живота з іррадіацією в ділянку промежини.

Серед інших особливостей 1-ї половини вагітності у пацієнток І групи з гіперандрогенією в анамнезі варто виділити: підвищену частоту блювання – 13 (27,1%) випадків проти 5 (11,1%) у КГ; гестаційної анемії – 15 (31,3%) випадків проти 4 (8,9%) у КГ відповідно ($p < 0,05$). Загострення екстрагенітальної патології спостерігалися тільки у вагітних І групи – 5 (10,4%) випадків.

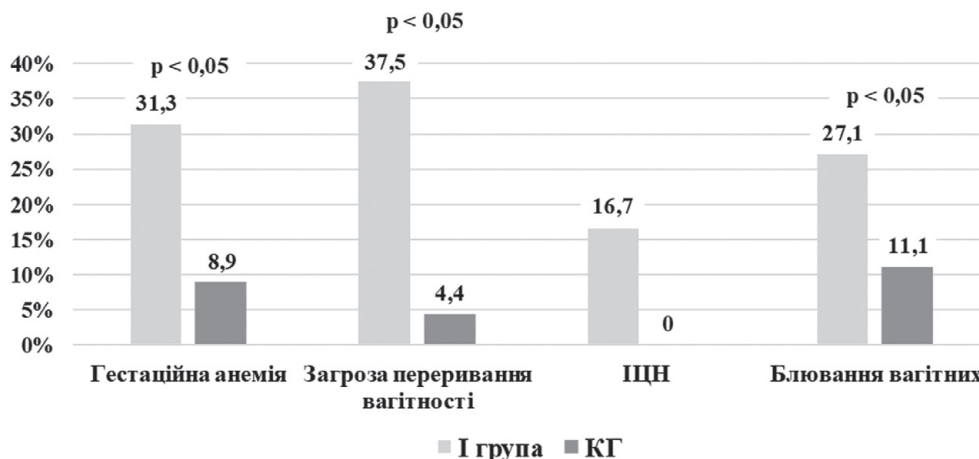


Рис. 1. Ускладнення 1-ї половини вагітності в досліджуваних групах

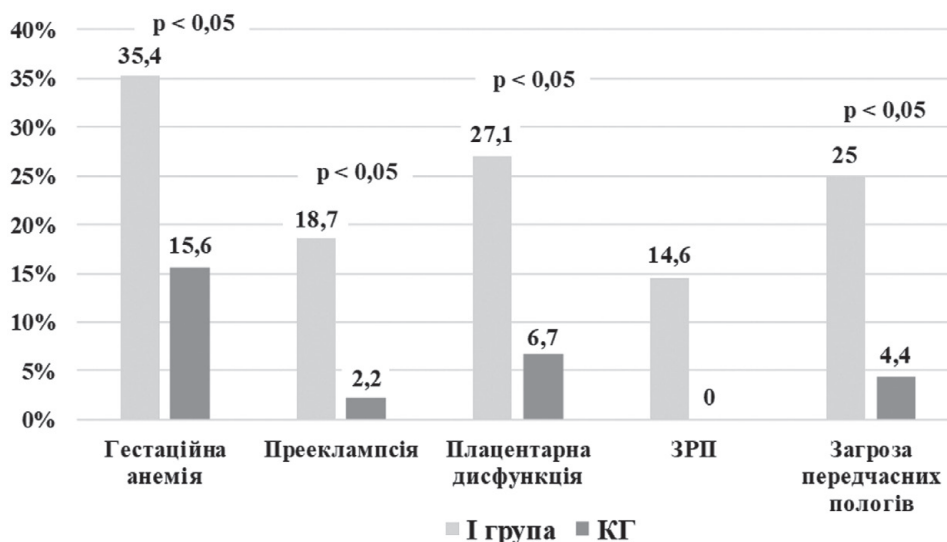


Рис. 2. Ускладнення 2-ї половини вагітності в досліджуваних групах

Після 20 тиж. вагітності (рис. 2) необхідно відзначити достовірно високу частоту в I групі дослідження такої патології, як гестаційна анемія, частота якої становила 17 (35,4%) випадків проти 7 (15,6%) у КГ відповідно ($p < 0,05$). Частота ПД сягала 13 (27,1%) випадків проти 3 (6,7%) у КГ відповідно ($p < 0,05$), основними клінічними проявами ПД в I групі дослідження були ознаки синдрому ЗРП, що становило 7 (14,6%) випадків. Загроза передчасних пологів відзначалася у 12 (25,0%) випадках у I групі проти 2 (4,4%) у КГ відповідно ($p < 0,05$). Частота прееклампсії становила 9 (18,7%) випадків у I групі проти 1 (2,2%) випадку в КГ ($p < 0,05$).

Дуже показовим є той факт, що загроза передчасних пологів, як правило, розвивалася в терміні 28–30 тиж. вагітності і характеризувалася регулярним гіпертонусом матки, нерегулярними переймами і тягучим болем унизу живота.

Під час оцінювання термінів розвитку основних акушерських ускладнень ми встановили, що спочатку в пацієток із гіперандрогенією виникала гестаційна анемія – у $24,1 \pm 1,2$ тижня, а потім – прееклампсія – у $26,2 \pm 1,4$ тижня та ПД – у $30,1 \pm 1,8$ тижня.

У структурі розродження (рис. 3) привертає увагу високий рівень передчасних пологів у I групі дослідження, частота яких була достовірно вище і становила 9 (18,7%) випадків, за відсутності передчасних пологів у КГ.

Серед основних методів розродження (див. рис. 3) варто вказати на достовірно високу частоту кесаревого розтину (КР) – 17 (35,4%) випадків проти 2 (4,4%) у КГ, $p < 0,05$. У структурі показань до КР переважали такі (рис. 4): наявність тяжкої ПД на тлі ЗРП – 5 (29,4%) випадків, неефективне лікування аномалій пологової діяльності – 5 (29,4%) випадків, гострий дистрес плода в пологах – 4 (23,5%) випадки. В інших випадках мали місце ножне передлежання великого плода та клінічно вузький таз – в 1 (5,9%) та 2 (11,7%) випадках відповідно. У вагітних КГ показанням до КР були 2 (4,4%) випадки клінічно вузького таза.

Аналізуючи перинатальні наслідки розродження (рис. 5), необхідно відзначити в I групі достовірно підвищення частоти ЗРП, що становило 5 (10,4%) випадків проти відсутності цього ускладнення у вагітних КГ. Частота асфіксії новонароджених була достовірно вищою в I групі – 9 (18,7%) випадків проти 2 (4,4%)

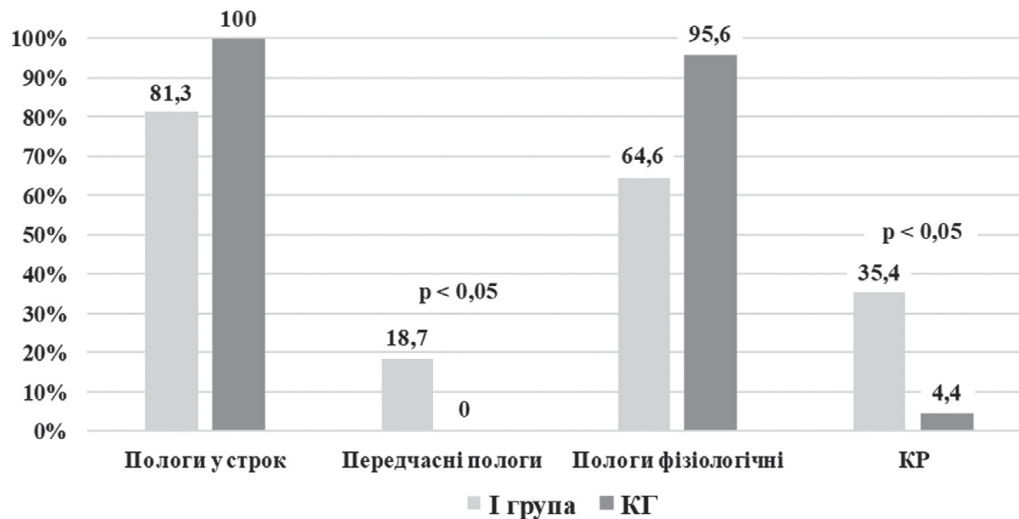


Рис. 3. Терміни та методи розродження в досліджуваних групах

Примітка: КР – кесарів розтин.



Рис. 4. Структура показань до КР у вагітних із гіперандрогенією в анамнезі (I група, n = 17)

Примітка: ПЕ – преєклампсія.

у КГ. Частота задовільного стану новонародженого була значно вищою в КГ – 43 (95,6%) випадки проти 39 (81,2%) у I групі дослідження.

У ранньому неонатальному періоді (рис. 6) основними патологіями в I групі дослідження були синдром дихальних розладів, обумовлений недоношеністю – 9 (18,7%) випадків, та постгіпоксична енцефалопатія – 7 (14,6%) випадків.

В одиничних випадках були наявні такі ускладнення, як гіпербілірубінемія – 2 (4,2%) та геморагічний синдром – 3 (6,3%). У новонароджених КГ ми спостерігали 1 (2,2%) випадок постгіпоксичної енцефалопатії.

Клінічний перебіг вагітності й пологів у жінок із високим ступенем акушерського і перинатального ризику є предметом численних наукових досліджень [1, 2, 19–21]. Однак при початковій гіперандрогенії ці питання є практично невивченими.

Згідно з одержаними нами результатами, основним ускладненням 1-ї половини вагітності у жінок із гіперандрогенією є загроза переривання вагітності, а у 2-й половині вагітності – гестаційна анемія, ПД, загроза передчасних пологів та преєклампсія. Основними

клінічними проявами ПД був синдром ЗРП, що підтверджується багатьма науковцями [3, 4, 21].

Відповідно до даних сучасної літератури, жінки з початковою ендокринопатією становлять групу високого ризику щодо недоношування [2, 21, 22]. У наших спостереженнях привертає увагу високий рівень передчасних пологів. При вивченні причин передчасних пологів у жінок I групи виявилось, що найчастіше вони починалися з передчасного розриву плодових оболонок, причому в усіх цих пацієнток виконано хірургічну корекцію ПЦН.

Серед основних методів розродження варто вказати на високу частоту КР, у структурі показань до якого переважали гострий дистрес плода та неефективне лікування аномалій пологової діяльності, на що вказують і сучасні дані наукової літератури [2, 23, 24].

Поряд із вивченням клінічного перебігу вагітності, пологів, стану фетоплацентарного комплексу в жінок із гіперандрогенією, особливий інтерес становить оцінювання новонароджених і подальший їхній розвиток у ранньому неонатальному періоді. Стан здоров'я матері, особливості перебігу вагітності й пологів впливають на плід і новонародженого. Крім того, вивчення стану

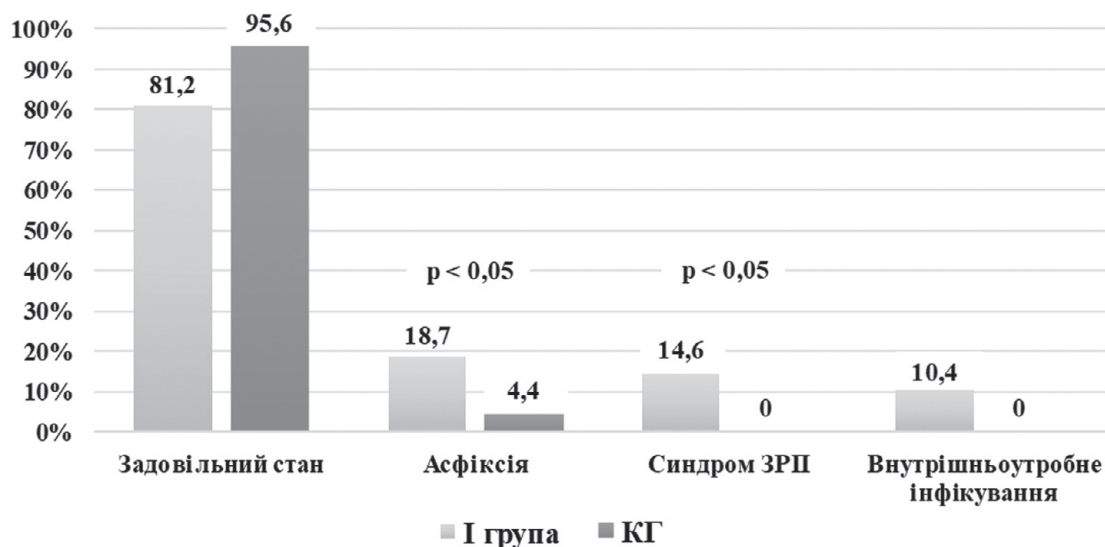


Рис. 5. Стан новонароджених у досліджуваних групах

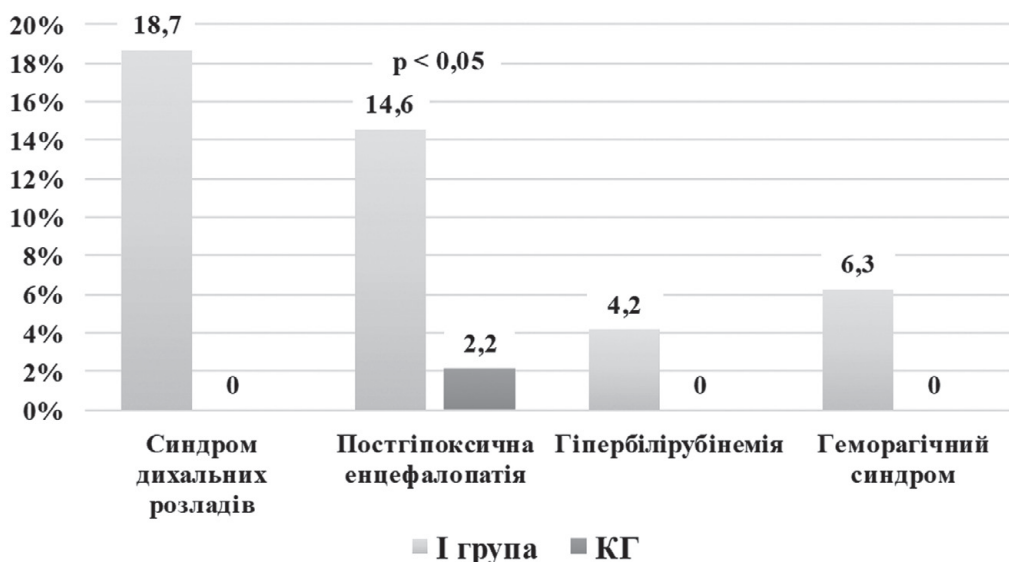


Рис. 6. Перебіг неонатального періоду в обстежених групах

новонародженого дає можливість ретроспективного оцінювання фетоплацентарного комплексу [1, 25, 26].

Аналізуючи перинатальні наслідки розродження в нашому дослідженні, потрібно відзначити в I групі значний рівень ЗРП, асфіксії новонароджених. Водночас у КГ частота задовільного стану новонароджених була значно вищою. У ранньому неонатальному періоді основними патологіями були обумовлений недоношеністю синдром дихальних розладів і постгіпоксична енцефалопатія.

З огляду на вищевикладене, можна зробити висновок, що перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених у пацієток із гіперандрогенією в анамнезі характеризується зростанням частоти як акушерських, так і перинатальних ускладнень. Різноманіття клінічних проявів патологічного перебігу вагітності, безсумнівно, пов'язано з функціональним станом системи мати – плацента – плід. Отже, діагностичні заходи можуть бути обґрунтованими тільки тоді, коли вони

спрямовані на виявлення ранніх динамічних порушень у цій системі в даного контингенту жінок, що наголошує на актуальності досліджень у цьому напрямку.

ВИСНОВКИ

1. Особливостями перебігу вагітності та пологів у пацієток із гіперандрогенією в анамнезі є такі:

- 1-ша половина вагітності: достовірно висока частота загрози переривання вагітності – 37,5%, ПЦН – 16,7%;
- 2-га половина: гестаційна анемія – 35,4%, ПД – 27,1%, загроза передчасних пологів – 25,0%, пре-еклампсія – 18,7%, синдром ЗРП – 14,6%.

Частота передчасних пологів становить 18,7%, при розродженні має місце висока частота КР – 35,4%.

2. Перинатальні наслідки розродження вагітних із гіперандрогенією в анамнезі характеризуються високою частотою синдрому ЗРП – 10,4%.

Відомості про авторів

- Стаселович Лариса Юріївна** – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. E-mail: ls3837207@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4975-3356
- Романенко Тамара Григорівна** – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. E-mail: romanenko.tmr@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0157-6223
- Жалоба Галина Миколаївна** – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. E-mail: i_zhalo@ukr.net
ORCID: 0009-0004-0257-6289

Information about the authors

- Staselovych Larysa Y.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. E-mail: ls3837207@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4975-3356
- Romanenko Tamara G.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. E-mail: romanenko.tmr@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0157-6223
- Zhaloba Halina M.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. E-mail: i_zhalo@ukr.net
ORCID: 0009-0004-0257-6289

ПОСИЛАННЯ

- Alenezi SA, Khan R, Amer S. The impact of high BMI on pregnancy outcomes and complications in women with PCOS undergoing IVF – A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2024;13(6):1578. doi: 10.3390/jcm13061578.
- Kollmann M, Klaritsch P, Martins WP, Guenther F, Schneider V, Herzog SA, et al. Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with PCOS: comparison of different diagnostic definitions. *Hum Reprod*. 2015;30(10):2396-403. doi: 10.1093/humrep/dev187.
- Guo X, Yao Y, Wang T, Wu J, Jiang R. The impact of hyperandrogenemia on pregnancy complications and outcomes in patients with PCOS: A systematic review and meta-analysis. *Hypertens Pregnancy*. 2024;43(1):2379389. doi: 10.1080/10641955.2024.2379389.
- Semeniuk LM, Likhachov VK, Yuzvenko TY, Dobrovol'ska LM, Makarov OG. Risk markers of reproductive loss in women with hyperandrogenism. *Wlad Lek*. 2018;71(8):1550-53.
- Pakharenko LV, Zhylka NYa, Shcherbinska OS, Kravchuk IV, Lasytchuk OM, Zhurakivskyi VM, et al. The modern pathogenetic challenges of polycystic ovary syndrome. *Reprod Health Woman*. 2024;2(2):75-80. doi: 10.30841/2708-8731.2.2024.304662.
- Syusyuka V, Sergienko M, Makurina G, Yershova O, Chornenka A. Polycystic ovary syndrome: clinical and pathogenetic aspects of a multidisciplinary problem. *Reprod Health Woman*. 2021;2(2):7-14. doi: 10.30841/2708-8731.2.2021.232513.
- Yusuf ANM, Amri MF, Ugusman A, Hamid AA, Wahab NA, Mokhtar MH. Hyperandrogenism and its possible effects on endometrial receptivity: A review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):12026. doi: 10.3390/ijms241512026.
- Barrett ES, Hoeger KM, Sathyanarayana S, Abbott DH, Redmon JB, Nguyen RHN, et al. Anogenital distance in newborn daughters of women with polycystic ovary syndrome indicates fetal testosterone exposure. *J Dev Orig Health Dis*. 2018;9(3):307-14. doi: 10.1017/S2040174417001118.
- Korchynska O, Khascha I, Shumilina T. Current perspectives on the metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Reprod Health Woman*. 2023;8(8):64-71. doi: 10.30841/2708-8731.8.2023.297796.
- El Mahdi E, Fekry N, Ahmed M, Ghebremeskel K. Testosterone, sex hormone-binding globulin and dehydroepiandrosterone levels and cervical length of Egyptian women with a history of recurrent miscarriages, polycystic ovary syndrome and without the conditions at three stages of pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2023;43(1):2163625. doi: 10.1080/01443615.2022.2163625.
- Lakhno YuM. Influence of hyperandrogenism in anamnesis on endocrinological status and content of placental proteins in a fetoplacental complex. *Perinatol Reproductol*. 2024;4(4-1):16-22. doi: 10.52705/2788-6190-2024-04.1-02.
- Darlas M, Kalantaridou S, Valsamakis G. Maternal hyperandrogenemia and the long-term neuropsychological, sex developmental, and metabolic effects on offspring. *Int J Mol Sci*. 2025;26(5):2199. doi: 10.3390/ijms26052199.
- Kassotaki I, Valsamakis G, Mastorakos G, Grammatopoulos DK. Placental CRH as a signal of pregnancy adversity and impact on fetal neurodevelopment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:714214. doi: 10.3389/fendo.2021.714214.
- Siusiuka V, Sergienko M, Makarchuk O, Shevchenko A, Deinichenko O. Gynecological and dermatological aspects of diagnostics of polycystic ovary syndrome from puberty to menopause. *Reprod Health Woman*. 2023;6(7):7-14. doi: 10.30841/2708-8731.6.2023.289991.
- Avni E, Ben-Itzhak E, Zachor DA. The Presence of Comorbid ADHD and Anxiety Symptoms in Autism Spectrum Disorder: Clinical Presentation and Predictors. *Front Psychiatry*. 2018;9:717. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00717.
- Cesta CE, Öberg AS, Ibrahimson A, Yusuf I, Larsson H, Almqvist C, et al. Maternal polycystic ovary syndrome and risk of neuropsychiatric disorders in offspring: prenatal androgen exposure or genetic confounding? *Psychol Med*. 2020;50(4):616-24. doi: 10.1017/S0033291719000424.
- Dong L, Wenxi C, Qian Z. Multisystem health consequences of prenatal hyperandrogenism in offspring. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2024;51(10):223. doi: 10.31083/j.ceog5110223.
- Mintser OP. Statistical methods of research in the performance of scientific works. *Pract Med*. 2018;8(8):112-8.
- Ministry of Health of Ukraine. On approval of the standards of medical care "Normal Pregnancy" [Internet]. Order No. 1437; 2022 Aug 09. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/normalna-vaginitis/>.
- Wang K, Bu Z, Ge X, Wang F, Zhang M, Guo Y. Hyperandrogenism increases late spontaneous miscarriage in polycystic ovary syndrome women due to cervical insufficiency? A propensity-score matching study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025;25(1):222. doi: 10.1186/s12884-025-07342-4.
- Perkhulyn O, Pakharenko L. Cervical elastography in patients with cervical insufficiency and a history of anovulatory infertility. *Reprod Health Woman*. 2021;3(3):34-6. doi: 10.30841/2708-8731.3.2021.234240.
- Kolokythas A, Badeghiesh A, Baghlaf H, Dahan M. A comparison of obstetrical and neonatal outcomes in patients with the hyperandrogenic states, polycystic ovarian syndrome (PCOS) and congenital adrenal hyperplasia (CAH): A retrospective population-database study. *Hum Reprod*. 2023;38(1):dead093.919. doi: 10.1093/humrep/dead093.919.
- Roper M, Badeghiesh A, Baghlaf H, Dahan MH. P-601 Comparison of adverse obstetric outcomes in women with the hyperandrogenic syndromes, polycystic ovary syndrome and Cushing's syndrome: an evaluation of a population database. *Hum Reprod*. 2023;38(1):dead093.930. doi: 10.1093/humrep/dead093.930.
- Risal S, Manti M, Lu H, Fornes R, Larsson H, Benrick A, et al. Prenatal androgen exposure causes a sexually dimorphic transgenerational increase in offspring susceptibility to anxiety disorders. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):45. doi: 10.1038/s41398-020-01183-9.
- Abruzzese GA, Silva AF, Velazquez ME, Ferrer MJ, Motta AB. Hyperandrogenism and Polycystic ovary syndrome: Effects in pregnancy and offspring development. *WIREs Mech Dis*. 2022;14(5):e1558. doi: 10.1002/wsbm.1558.
- Hakim C, Padmanabhan V, Vyas AK. Gestational Hyperandrogenism in Developmental Programming. *Endocrinology*. 2017;158(2):199-212. doi: 10.1210/en.2016-1801.

Стаття надійшла до редакції 11.07.2025. – Дата першого рішення 16.07.2025. – Стаття подана до друку 14.08.2025

Нові можливості лікування функціональних розладів травного тракту у вагітних

А. П. Гайдай, В. І. Медведь

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

Вагітність супроводжується численними фізіологічними й гормональними змінами, які можуть впливати на функціонування травного тракту, зумовлюючи розвиток функціональних розладів та спричиняючи такі симптоми, як нудота, здуття, відрижка, печія та закреп. Через обмежені можливості медикаментозного лікування під час вагітності, з огляду на потенційні ризики для плода, актуальним є пошук безпечних і водночас ефективних немедикаментозних засобів. Одним із можливих варіантів є застосування ензимної терапії.

Мета дослідження: аналіз ефективності та безпеки використання мультиензимної дієтичної добавки у вагітних із функціональними розладами шлунково-кишкового тракту.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 60 пацієнток віком від 18 до 41 року в термінах вагітності від 6 до 38 тиж. із симптомами функціональних розладів травного тракту, що були діагностовані на основі Римських критеріїв IV. Пацієнток рандомізовано на дві групи по 30 жінок у кожній: I група – вагітні, які, окрім базової терапії (спазмолітики, прокінетики, симетикон), додатково вживали мультиензимну дієтичну добавку; II група – пацієнтки, що отримували лише стандартну терапію. Курс лікування тривав 14 днів. Ефективність терапії оцінювалася за шкалою шлунково-кишкових симптомів (Gastrointestinal Symptom Rating Scale – GSRS), шкалою оцінки абдомінального болю, а також за показниками копрограми. Оцінка безпеки базувалася на моніторингу перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та стану новонароджених.

Результати. За шкалою оцінки абдомінального болю в I групі спостерігалось достовірне зменшення вираженості симптомів порівняно з II групою на 14-й день лікування. За шкалою GSRS достовірно менш вираженими були симптоми диспепсії й абдомінального болю на 7-й та 14-й день лікування у пацієнток I групи порівняно з II групою. За підскалами рефлюксного, діарейного та констипаційного синдромів шкали GSRS достовірних відмінностей не виявлено. Дані копрограми засвідчили зниження рівня стеатореї в I групі порівняно з II після завершення лікування. Під час оцінки безпеки дієтичної добавки не виявлено достовірної різниці між перебігом вагітності, пологів, післяпологового періоду та станом новонароджених у двох групах. Не зафіксовано жодного випадку вад розвитку плода в обох групах.

Висновки. Мультиензимна дієтична добавка може бути безпечною і ефективним варіантом лікування вагітних із симптомами функціональних розладів травного тракту. Водночас, з огляду на невеликий розмір вибірки, доцільним є проведення подальших досліджень на більших когортах пацієнток.

Ключові слова: вагітність, функціональні розлади травного тракту, ензимна терапія.

New approaches to the treatment of functional gastrointestinal disorders in pregnant women

A. P. Haidai, V. I. Medved

Pregnancy is accompanied by numerous physiological and hormonal changes that may affect the function of the gastrointestinal tract, contributing to the development of functional disorders and causing symptoms such as nausea, bloating, belching, heartburn, and constipation. Due to the limited possibilities of pharmacological treatment during pregnancy, related to the potential risks for the fetus, the search for safe and at the same time effective non-pharmacological therapies is relevant. One of the possible approaches is enzyme therapy.

The objective: to evaluate the efficacy and safety of the multi-enzyme dietary supplement in pregnant women with functional gastrointestinal disorders.

Materials and methods. Sixty pregnant women aged 18 to 41 years, at gestational ages from 6 to 38 weeks, with symptoms of functional gastrointestinal disorders according to the Rome IV criteria were examined. The patients were randomized into two groups of 30 women each: I group – pregnant women who received multi-enzyme dietary supplement in addition to standard therapy (spasmolytics, prokinetics, simethicone); II group – patients who received only standard therapy. The treatment lasted 14 days. The effectiveness was assessed using the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), the Abdominal Pain Rating Scale, and based on coprogram parameters. Safety assessment was based on monitoring pregnancy course, delivery, postpartum period, and neonatal outcomes.

Results. According to the Abdominal Pain Rating Scale, there was a significant reduction in symptoms intensity in the I group compared to the II group on 14th day of treatment. Based on the GSRS scale, significantly less intensity of symptoms of dyspepsia and abdominal pain were observed in the I group compared to the II group on the 7th and 14th days of treatment. No significant differences were found between the groups regarding the GSRS subscales for reflux, diarrhea, and constipation syndromes. The coprogram showed a reduction in steatorrhea in the I group compared to the II group at the end of treatment. During safety assessment, no significant differences were found between the groups in the course of pregnancy, delivery, postpartum period, or neonatal outcomes. No congenital anomalies were detected in either group.

Conclusions. Multi-enzyme dietary supplement may be a safe and effective treatment option for pregnant women with symptoms of functional gastrointestinal disorders. However, given the small sample size, further studies on larger patient cohorts are warranted.

Keywords: pregnancy, functional gastrointestinal disorders, enzyme therapy.

Функціональні розлади травного тракту (ФРТТ) – це група захворювань, що характеризуються хронічними або рецидивуючими шлунково-кишковими симптомами без виявлених структурних або біохімічних аномалій, які можуть обґрунтувати клінічну картину. До них належать синдром подразненого кишечника (СПК) і функціональна диспепсія. Ці стани виникають внаслідок порушення взаємодії між центральною нервовою системою та шлунково-кишковим трактом (ШКТ), що призводить до змін моторики, чутливості та секреції.

ФРТТ є поширеними захворюваннями, які істотно впливають на якість життя людини. Згідно з глобальним дослідженням, проведеним у 2020 р., понад 40% дорослого населення світу відповідає критеріям принаймні одного з двох варіантів ФРТТ [1]. Ці розлади частіше відзначаються у жінок і обумовлюють часті звернення по медичну допомогу.

Діагностика ФРТТ базується на клінічних симптомах і виключенні органічної патології. Основним керівним документом є Римські критерії IV, оновлені у 2016 р., які дозволяють стандартизувати підходи до діагностики ФРТТ та покращити якість досліджень і клінічної практики [2].

Лікування ФРТТ є комплексним, залежить від провідного синдрому й зазвичай включає спеціальну дієту з низьким вмістом вуглеводів, що погано перетравлюються і всмоктуються (моносахариди, дисахариди, олігосахариди та поліоли), спричиняючи процеси бродіння в кишечнику [3–6], фармакотерапію (спазмолітики, проносні засоби, антидепресанти в низьких дозах, ферментні препарати) [7–9], психотерапію (когнітивно-поведінкові вправи, гіпнотерапія та інші методи) [10–12] і фізичну активність (регулярні фізичні вправи, що сприяють покращенню моторики кишечника) [13, 14].

Під час вагітності в організмі жінки відбуваються значні фізіологічні та гормональні зміни, які негативно впливають на перебіг ФРТТ. Зокрема, підвищення концентрації прогестерону призводить до зниження тону гладенької мускулатури, що спричиняє затримку спорожнення шлунка та зниження моторики усіх відділів травного тракту. Як наслідок, сповільнюється проходження хімусу кишечником, що призводить до більшого всмоктування рідини з нього, розвитку метеоризму, здуття та закрепів. Також через гіперпрогестеронемію порушується функція стравохідно-шлункового сфінктера, що спричиняє розвиток гастроєзофагеального рефлюксу. Виникнення цих станів також зумовлюється збільшенням матки, яка створює механічний тиск на органи черевної порожнини та «відтискає» їх назад. Для вагітних також характерне зниження кислотності шлункового соку та послаблення моторики жовчаних міхурів, що негативно впливає на процеси перетравлення їжі як у шлунку, так і в нижчих відділах ШКТ.

Дослідження, проведене в Італії та Швейцарії, продемонструвало, що в III триместрі вагітності 66,6% жінок скаржилися на закрепи, 67,9% – на зміни консистенції випорожнень, 49,9% – на симптоми обструктивної дефекації. Ці симптоми суттєво впливали на якість життя 16,4% учасниць дослідження [15].

Інше дослідження в США виявило, що 75% жінок у I триместрі вагітності мали симптоми, що відпові-

дають критеріям ФРТТ, проте лише 24% з них були задокументовані в медичних записах, що свідчить про недооцінювання цієї проблеми в клінічній практиці [16].

Попри високу поширеність ФРТТ серед вагітних та їхній негативний вплив на якість життя, лікування цих станів залишається складним завданням через цілком виправдані обмеження в застосуванні медикаментозних засобів. Тому актуальним є пошук безпечних та ефективних методів лікування, одним з яких може бути безпечне застосування ензимної терапії.

Використання поліферментних препаратів або дієтичних добавок із подібною дією вже продемонструвало ефективність у лікуванні ФРТТ, особливо за наявності постпрандального дистрес-синдрому чи СПК [17, 18]. Враховуючи їх локальний вплив на органи травлення та відсутність системного ефекту, такі засоби теоретично є безпечними для плода і можуть використовуватися під час вагітності.

Дієтична добавка Санзим® виробництва компанії «Новеко» є поліферментним засобом, до складу якого входять лише природні компоненти, та комбінацією окремих травних ферментів – папаїну, пепсину й спеціального мультиензимного комплексу Санзим®. Пепсин – фермент класу гідролаз тваринного походження, що спричиняє гідроліз білків і пептидів. Інші ферменти мають рослинне або фунгальне походження. Відомо, що рослинні й фунгальні ферменти є більш стійкими в кислому середовищі, ніж тваринні, більш резистентними до інгібіторів тваринних панкреатичних ферментів та мають ширший спектр субстратної специфічності [19, 20]. Папаїн виявляє як кислотні, так і лужні властивості; він гідролізує білки, аміди та ефіри й проявляє максимальну активність при рН 5–8, що є суттєвою перевагою в лікуванні вагітних з огляду на фізіологічні зміни їхньої травної системи. Папаїн також здатен потенціювати дію інших протеаз.

Санзим® – мультиензимний комплекс, отриманий в Японії шляхом ферментації грибка *Aspergillus oryzae*. Основним його компонентом є α -амілаза, але до складу комплексу входять також протеаза, ліпаза та багато інших ензимів, включно з целюлазою, пектиназою, фосфатазою, рибонуклеазою тощо. Такий склад сприяє гідролізу майже всіх компонентів хімусу, зокрема білків, жирів, вуглеводів і полісахаридів, що входять до складу рослинних оболонок. Санзим® не лише компенсує дефіцит ферментів, але й стимулює секреторно-евакуаторну функцію травного каналу і мобілізує власні можливості інтестинальної системи [21], що є додатковою причиною вибору саме цього ферментного комплексу для лікування вагітних пацієнток.

Щодо ефективності використання дієтичної добавки Санзим® при лікуванні розладів травлення, то раніше були проведені дослідження, зокрема й у педіатричній практиці, які продемонстрували її високу ефективність при функціональній диспепсії, а також при лікуванні харчової непереносимості у дітей [21–23].

З огляду на викладене, у відділенні внутрішньої патології вагітних ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» проведено спеціальне дослідження.

Мета дослідження: вивчення клінічної ефективності та безпеки дієтичної добавки Санзим® у вагітних із симптомними ФРТТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження сплановане і виконане як відкрите проспективне з паралельним контролем; проводилося в період із листопада 2023 р. до кінця травня 2025 р. в ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України». Дослідження затверджене етичним комітетом ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (протокол № 2 від 17.03.2023 р.).

Здійснено обстеження 60 пацієнток віком від 18 до 41 року на різних термінах вагітності (від 6 до 38 тижнів). Усі жінки мали клінічну симптоматику ФРТТ відповідно до Римських критеріїв IV. У дослідження були включені пацієнтки без органічної патології ШКТ зі скаргами функціонального характеру. Виключалися пацієнтки, в яких до початку лікування були виявлені вроджені вади розвитку плода.

Пацієнток рандомізовано на дві групи:

- I група (основна) – 30 жінок, які отримували стандартну терапію (мебеверин 135 мг 3 рази на добу перорально під час їди, симетикон 40 мг 3 рази на добу перорально) у поєднанні з вживанням дієтичної добавки Санзим® по 1 капсулі 3 рази на добу впродовж 14 днів;
- II група (порівняння) – 30 жінок, які отримували лише стандартну терапію.

Дослідження проводилося у два етапи. На 1-му основну увагу зосереджено на вивченні клінічної ефективності дієтичної добавки Санзим® у комплексному лікуванні вагітних із ФРТТ.

Оцінку вихідного стану пацієнток та ефективності терапії проводили за допомогою шкали оцінки шлунково-кишкових симптомів Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) [24], шкали оцінки абдомінального болю [25] та на підставі показників копрограми.

Тривалість спостереження становила 14 днів. Опикування пацієнток за шкалами здійснювалося до початку терапії (0-й день), на 7-й та 14-й день дослідження. З метою оцінки ферментної активності дієтичної добавки Санзим® на 0-й та 14-й день проводили дослідження копрограми.

Шкала абдомінального болю (табл. 1) передбачає мінімальну набрану суму 12 балів і максимальну – 60 балів. Чим вищий сумарний бал, тим інтенсивнішими є виявлені розлади. Нижня межа наявності ознак порушень ШКТ становить 16 балів. Чутливість анкети в разі досягнення цього значення або вище сягає 82%, специфічність – 83% [25].

Шкала GSRS (табл. 2) валідована до використання у хворих на СПК та виразкову хворобу [24]. У поточному дослідженні використовувався переклад шкали, здійснений Тернопільським національним медичним університетом [25]. Вона складається з 15 питань, що стосуються різноманітних гастроінтестинальних симптомів. Кожен елемент оцінюється за результатами минулого тижня. Для кожного запитання використовується 5-бальна шкала відповідей. Варіанти відповідей варіюються від 0 («не турбували») до 5 («дуже сильний дискомфорт»).

Питання GSRS охоплюють п'ять синдромів, які також називаються підшкалами:

- DS (Diarrhea syndrome) – діарейний синдром;
- IS (Indigestion syndrome) – диспепсичний синдром (метеоризм, важкість, здуття);
- CS (Constipation syndrome) – констипаційний синдром (закреп);
- AP (Abdominal pain syndrome) – синдром абдомінального болю;
- RS (Reflux syndrome) – рефлюксний синдром.

За кожною підшкалою можна отримати від 0 до 20 балів. Кількість балів прямо пропорційна інтенсивності симптомів.

На 2-му етапі дослідження проаналізовано перебіг вагітності, пологів, стан новонароджених та особливості

Таблиця 1

Шкала оцінки абдомінального болю, бали [25]

Симптом	Ступінь вираженості симптомів				
	Немає відчуттів	Легкі	Помірні	Сильні	Нестерпно сильні
1. Біль у животі без чіткої локалізації	1	2	3	4	5
2. Біль у верхніх черевних квадрантах поверхневий	1	2	3	4	5
3. Біль у верхніх черевних квадрантах глибокий	1	2	3	4	5
4. Біль у животі перед їдою (натщесерце)	1	2	3	4	5
5. Біль у животі в нічний час	1	2	3	4	5
6. Блювання	1	2	3	4	5
7. Нудота	1	2	3	4	5
8. Відрижка повітрям	1	2	3	4	5
9. Кисла відрижка	1	2	3	4	5
10. Печія	1	2	3	4	5
11. Відчуття печіння в животі	1	2	3	4	5
12. Втрата апетиту	1	2	3	4	5

Шкала оцінки шлунково-кишкових симптомів GSRS [24, 25]

Черговість питання	Синдром	Питання*	Оцінка пацієнта, бали					
1	AP	Чи турбували Вас біль або відчуття дискомфорту у верхній частині живота або ділянці шлунка?	0	1	2	3	4	5
2	RS	Чи турбувала Вас печія?	0	1	2	3	4	5
3	RS	Чи турбував Вас кислотний рефлюкс?	0	1	2	3	4	5
4	AP	Чи турбували Вас «голодні болі» в животі?	0	1	2	3	4	5
5	RS	Чи турбували Вас напади нудоти?	0	1	2	3	4	5
6	IS	Чи турбувало Вас урчання в животі?	0	1	2	3	4	5
7	IS	Чи турбувало Вас здуття живота?	0	1	2	3	4	5
8	IS	Чи турбувала Вас відрижка?	0	1	2	3	4	5
9	IS	Чи турбував Вас метеоризм?	0	1	2	3	4	5
10	CS	Чи турбував Вас закреп?	0	1	2	3	4	5
11	DS	Чи турбувала Вас діарея?	0	1	2	3	4	5
12	DS	Чи турбували Вас рідкі випорожнення?	0	1	2	3	4	5
13	CS	Чи турбував Вас твердий стілець?	0	1	2	3	4	5
14	DS	Чи виникала у Вас потреба раптово випорожнити кишечник?	0	1	2	3	4	5
15	CS	Чи виникало у Вас відчуття не повністю випорожненого кишечника при відвідуванні туалету?	0	1	2	3	4	5

Примітка: * – усі питання стосуються минулого тижня.

Таблиця 3

Сумарна оцінка абдомінального болю, бали ($M \pm m$)

День дослідження	I група (n = 30)	II група (n = 30)	p
До початку лікування	23,3 $\pm$ 0,4	22,0 $\pm$ 0,4	> 0,05
7-й (після початку прийому)	19,1 $\pm$ 0,5	19,8 $\pm$ 0,4	> 0,05
14-й (після початку прийому)	15,4 $\pm$ 0,3	16,6 $\pm$ 0,4	< 0,05

післяпологового періоду у пацієнок, які вживали дієтичну добавку Санзім® (I група) порівняно з жінками, які отримували лише стандартну терапію (II група). Окрім порівняльного аналізу частоти ускладнень вагітності та пологів, особливу увагу приділено стану новонароджених дітей.

Статистичний аналіз проводили з використанням t-критерію Стюдента. Розрахунки виконано за допомогою онлайн-калькулятора MedCalc (MedCalc Software Ltd., Бельгія). Рівень статистичної значущості визначали за значенням p. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За шкалою оцінки абдомінального болю спостерігалася стійка позитивна динаміка у пацієнок обох груп (табл. 3), однак на 14-й день лікування більш виражене зменшення суми балів відзначалося у вагітних I групи, які вживали Санзім®.

За допомогою шкали GSRS виявлено, що у пацієнок I групи інтенсивність диспепсичних симптомів (IS) знизилася з $8,8 \pm 0,7$ до $1,5 \pm 0,3$ бала, а абдомінального

Таблиця 4

Оцінка шлунково-кишкових симптомів за шкалою GSRS, бали ($M \pm m$)

Синдром	Група	До лікування	7-й день лікування	14-й день лікування
DS	I	1,4 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 0,1
	II	1,4 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,1	0,9 $\pm$ 0,1
IS	I	8,8 $\pm$ 0,7	4,2 $\pm$ 0,5	1,5 $\pm$ 0,3
	II	8,6 $\pm$ 0,6	5,8 $\pm$ 0,5 ($p < 0,05$)	2,8 $\pm$ 0,5 ($p < 0,05$)
CS	I	2,7 $\pm$ 0,3	2,2 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,2
	II	2,3 $\pm$ 0,3	2,1 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,2
AP	I	5,5 $\pm$ 0,2	2,0 $\pm$ 0,1	0,4 $\pm$ 0,1
	II	5,5 $\pm$ 0,3	3,2 $\pm$ 0,2 ($p < 0,01$)	1,1 $\pm$ 0,1 ($p < 0,01$)
RS	I	1,4 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,2
	II	1,6 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,1

Примітки: IS – диспепсичний синдром; AP – синдром абдомінального болю; DS – діарейний синдром; CS – констипаційний синдром; RS – рефлюксний синдром; p – рівень статистичної значущості різниці між I та II групами у відповідний період спостереження.

болю (AP) – майже з $5,5 \pm 0,2$ до $0,4 \pm 0,1$ бала (табл. 4). У II групі також відзначалося поліпшення, проте менш виражене: IS знизилася з $8,6 \pm 0,6$ до $2,8 \pm 0,5$ балів, а AP – з $5,5 \pm 0,3$ до $1,1 \pm 0,1$ бала. Крім того, достовірно менш вираженими ці симптоми були в групі, що вживала Санзім®, вже на 7-й день лікування (порівняно з II групою). Таким чином, додавання до комплексної терапії дієтичної добавки Санзім® сприяло покращенню динаміки зменшення вираженості як диспепсичних симптомів, так і болю.

Основні причини проведення КР, абс. ч. (%)

Причини абдомінального розродження		I група (n = 14)	II група (n = 16)
Ургентно:	Тяжка прееклампсія	1 (7,1)	1 (6,3)
	Дистрес плода поза пологами	1 (7,1)	2 (12,5)
	Дистрес плода в пологах	1 (7,1)	–
	Розрив плодових оболонок чи початок пологової діяльності при запланованому КР	3 (21,4)	2 (12,5)
	Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	–	1 (6,3)
	Випадіння петель пуповини	–	1 (6,3)
	Погіршення основного захворювання	–	1 (6,3)
Планово:	Основне захворювання	3 (21,4)	1 (6,3)
	Наявність рубця на матці	1 (7,1)	2 (12,5)
	Діабетична фетопатія	1 (7,1)	–
	Посттравматичні особливості кісткового таза	1 (7,1)	–
	Сідничне передлежання плода	1 (7,1)	2 (12,5)
	Невдала преіндукція пологів	1 (7,1)	2 (12,5)
	Лейоміома матки	–	1 (6,3)

Водночас за шкалами діарейного, констипаційного та рефлюксного синдромів не виявлено достовірної різниці між двома групами.

Дані копрограми свідчили про зменшення вираженості стеатореї у пацієнток I групи, порівняно з групою жінок, що не вживала Санзим® під час лікування. У I групі до початку лікування виявлено 16 жінок зі стеатореєю (53,3%) та 4 пацієнтки після завершення курсу (13,3%). Тим часом у II групі на початок лікування виявлено 14 жінок зі стеатореєю (46,6%) та 11 пацієнток (36,6%) після завершення лікування. Це спостереження підтверджує виразну ліпазну активність дієтичної добавки.

Упродовж 14-денного спостереження жодна пацієнтка не повідомляла про можливі побічні ефекти дієтичної добавки Санзим®.

Отже, різниця в зменшенні вираженості симптомів між I та II групами була клінічно значущою, хоча через обмежений обсяг вибірки статистична достовірність досягнута не за всіма дослідженими показниками. Імовірно, у разі збільшення когорти результати були б переконливішими. Проте наявні підсумки описаного вище 1-го етапу свідчать, що включення дієтичної добавки Санзим® до комплексної терапії вагітних із ФРТГ дозволяє досягти кращої клінічної відповіді, особливо при диспепсичному синдромі та синдромі абдомінального болю.

Ускладнення перебігу вагітності спостерігалися в обох групах. У II групі зафіксовано 4 випадки розвитку гестаційного діабету (13,3%), 2 – загрозового викидня (6,7%), 2 – затримки росту плода (6,7%), 1 – порушення пуповинного кровотоку (3,4%), 5 – прееклампсії (16,7%) та 1 випадок гестаційної тромбозитопенії (3,4%). У I групі, учасниці якої додатково вживали Санзим®, виявлено 3 випадки гестаційного діабету (10%), 1 – маніфестного цукрового діабету (3,4%), 3 – загрозового викидня (10%), 3 – прееклампсії (10%) та 2 – затримки росту плода (6,7%).

Частота зазначених ускладнень статистично не відрізнялася між групами. Хоча з отриманих даних можна дійти висновку щодо відсутності значущого впливу дієтичної добавки Санзим® на розвиток ускладнень вагітності, з огляду на малу вибірку пацієнток доцільно продовжити дослідження на кількісних більших когортах.

Середній термін розродження в I групі становив $38,6 \pm 0,54$ тиж., тоді як у II групі – $38,3 \pm 0,7$ тиж. ($p > 0,05$). Передчасні пологи мали місце в обох групах: 4 випадки в II групі (13,3%) та 3 – у I групі (10%). Зокрема, у II групі на 32 тиж. вагітності зафіксовано 1 випадок передчасного відшарування нормально розташованої плаценти (3,4%), 1 – самовільних пологів у терміні 35 тиж. (3,4%) та 2 – пологів у терміні 36 тиж. (6,7%): в 1 пацієнтки пологова діяльність розпочалася самостійно, в іншій виконано кесарів розтин (КР) у зв'язку з тяжкою прееклампсією. У I групі спостерігався 1 випадок (3,4%) пологів у терміні 34 тиж. вагітності – КР у зв'язку з тяжкою прееклампсією, а також 2 випадки (6,7%) пологів у терміні 36 тиж. (1 самостійне розродження та 1 КР у зв'язку із затримкою росту плода та порушенням пуповинного кровотоку).

Частка КР в II групі становила 53,3% (16 жінок), з яких половина – ургентні. У I групі КР виконано в 46,6% випадків (14 жінок), з яких 6 (42,9%) – в ургентному порядку. Основні причини КР в обох групах наведено в табл. 5.

Різниця в частоті оперативного розродження не була суттєвою, що може свідчити про відсутність впливу дієтичної добавки Санзим® на перебіг пологів, здатного змінити частоту оперативного втручання. Так само в поточному дослідженні не виявлено суттєвого переважання однієї з причин проведення абдомінального розродження в одній із груп, проте необхідно враховувати малий обсяг вибірки та її варіабельність під час оцінки даних.

Потреба в медичних втручаннях під час вагінальних пологів, абс. ч. (%)

Медичне втручання	I група (n = 16)	II група (n = 14)
Індукція пологів	2 (12,5)	2 (14,3)
Вакуум-екстракція плода чи накладання акушерських щипців	1 (6,3)	2 (14,3)
Ручне відділення плаценти	1 (6,3)	–
Інструментальна ревізія стінок порожнини матки	–	1 (7,1)

Середній об'єм крововтрати під час КР в II групі становив $568,2 \pm 31,3$ мл, у I групі – $583,5 \pm 23,5$ мл; статистично достовірної різниці між показниками не виявлено.

Щодо вагінальних пологів, для їх оцінки проаналізовано потребу в медичних втручаннях (табл. 6). Подібно до потреби в оперативному розродженні, суттєвої різниці між двома групами під час вагінальних пологів не виявлено. Середній об'єм крововтрати під час вагінальних пологів у II групі становив $225,0 \pm 27,4$ мл, у I – $221,9 \pm 15,8$ мл ($p > 0,05$).

У новонароджених обох груп спостерігалися подібні антропометричні показники:

- середня маса тіла: $3084,0 \pm 143,4$ г (I група) проти $3107,3 \pm 175,6$ г (II група);
- середній зріст: $50,7 \pm 0,8$ см (I група) та $50,3 \pm 1,0$ см (II група);
- середня оцінка за шкалою Апгар: $7,0 \pm 0,2$ бала на 1-й хв. та $7,5 \pm 0,2$ бала на 5-й хв. (I група) проти $7,2 \pm 0,2$ бала та $7,6 \pm 0,2$ бала відповідно (II група).

Частота неонатальних ускладнень також істотно не відрізнялася. У II групі зафіксовано 3 випадки (10%) асфіксії новонародженого (враховуючи народженого в терміні 32 тиж. вагітності), 1 – кефалогематомою (3,4%), 2 – малою для гестаційного віку маси тіла (6,7%), 1 – вродженої пневмонії (3,4%) та 2 – неонатальної жовтяниці (6,7%). У I групі відзначено також 2 випадки асфіксії новонародженого (6,7%), 1 – діабетичної фетопатії (3,4%), 2 – малою для гестаційного віку маси тіла (6,7%), 1 – неонатальної тромбоцитопенії (через наявність імунної тромбоцитопенії в матері) (3,4%) та 1 – гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (3,4%).

Важливо зазначити, що в жодній із груп не зафіксовано вроджених вад розвитку у новонароджених, що свідчить на користь безпеки використання дієтичної добавки Санзим® під час вагітності з огляду на відсутність даних про її тератогенний вплив.

Післяпологовий період у матерів загалом характеризувався відсутністю ускладнень, за винятком 2 випадків гіпертензивних кризів у кожній групі. Середній термін виписки зі стаціонару становив $7,4 \pm 0,8$ доби в I групі та $7,5 \pm 0,6$ доби – у II.

Отримані дані свідчать про безпеку використання дієтичної добавки Санзим® у вагітних із ФРТГ. Частота ускладнень вагітності, патологічного перебігу пологів і неонатальних відхилень не зросла в групі, яка вживала Санзим®, порівняно з групою порівняння.

Водночас, через малий обсяг вибірки, доцільним є продовження дослідження із залученням більших груп пацієнток.

Рандомізовані клінічні дослідження свідчать про зменшення вираженості симптомів при застосуванні

мультиферментних препаратів чи вживанні добавок у пацієнтів із функціональною диспепсією та певними підтипами СПК. Наприклад, Н. Ullah et al. [26] у 2023 р. провели моноцентричне, рандомізоване, подвійне сліпе та плацебо-контрольоване дослідження ефективності харчової ферментної добавки при лікуванні диспепсії за участі 120 пацієнтів і виявили, що лікування травними ферментами ефективно зменшує вираженість симптомів функціональної диспепсії та покращує якість сну.

У 2024 р. Н. С. Karpuzcu Et al. [27] досліджували вплив додаткового прийому панкреатину у пацієнтів із СПК та цукровим діабетом 2-го типу. Після лікування група потрійної терапії (отилонію бромід + симетикон + панкреатин) продемонструвала статистично значуще покращення показників за візуальною аналоговою шкалою ($p < 0,001$), за шкалою оцінки тяжкості симптомів, пов'язаних із СПК ($p < 0,001$), та за шкалою оцінки якості життя при СПК ($p < 0,001$), порівняно з групою подвійної терапії (отилонію бромід + панкреатин).

Раніше, у 2010 р., М. Е. Money et al. [28] провели подвійне сліпе, рандомізоване, перехресне дослідження, в якому порівнювали ефективність панкреолізину та плацебо для зменшення вираженості постпрандіального синдрому та СПК з діареєю. Пацієнти мали ідентифікувати щонайменше 2 продукти-тригери, бути готовими спожити 6 базових «тригерних прийомів їжі» та «всліпу» приймати або панкреолізін, або плацебо з метою зменшення вираженості симптомів СПК. Надалі пацієнти обирали препарат, якому вони надавали перевагу протягом наступних прийомів їжі. У результаті, 30 із 49 (61%) обрали панкреолізін. У цій підгрупі спостерігалось зменшення вираженості таких симптомів, як спазми, здуття живота, урчання, позиви до дефекації, біль і підвищення частоти випорожнень ($p \leq 0,001$), порівняно з підгрупою плацебо-контролю.

Утім, наявна на сьогодні кількість досліджень залишається обмеженою та гетерогенною, що не дозволяє дійти остаточних висновків. Окрім того, наразі відсутні окремі дослідження щодо застосування мультиферментних препаратів у вагітних пацієнток.

У цілому, результати цього дослідження узгоджуються з уже наявними даними. Як і в наведених прикладах, при додаванні до терапії дієтичної мультиензимної добавки пацієнтки відзначали статистично більш виражене зменшення вираженості абдомінального болю, а також таких симптомів, як здуття, відчуття важкості та метеоризм. Водночас у межах цього дослідження не спостерігалось статистично значущого зменшення вираженості ознак інших синдромів (зокрема рефлюксного, діарейного та констипаційного).

Як уже зазначалося, подібні дослідження щодо використання ферментних добавок або препаратів у лікуванні вагітних пацієнток наразі відсутні. Опубліковані клінічні випадки застосування панкреатину під час вагітності не продемонстрували асоційованого ризику розвитку вроджених вад чи несприятливих наслідків [29]. Захворювання ШКТ та печінки під час вагітності також досліджувалися українськими науковцями [30–32]. Щодо стосовується інших ферментів, наразі дані щодо їх застосування практично відсутні. До початку дослідження дієтичну добавку Санзим® було апробовано в загальноклінічній та навіть педіатричній практиці, проте її вплив на плід залишався невідомим. Тож, поряд із порівняльним аналізом частоти ускладнень вагітності та пологів, головну увагу в цьому дослідженні зосереджено на стані новонароджених.

2-й етап дослідження продемонстрував відсутність негативного впливу дієтичної добавки Санзим® на перебіг вагітності, пологів чи післяпологового періоду. Крім того, у жодній із груп не виявлено вроджених вад розвитку у новонароджених.

Водночас при оцінці результатів, отриманих під час дослідження, необхідно враховувати обмеженість вибірки та її варіативність, тому ця тема й надалі потребує ширших досліджень.

ВИСНОВКИ

Згідно з результатами дослідження, вживання дієтичної добавки Санзим® як доповнення до основної терапії протягом 14 днів у вагітних із ФРТТ сприяло достовірному зменшенню вираженості симптомів абдомінального болю та диспепсичного синдрому порівняно з групою, що не отримувала додаткових ферментних добавок.

За шкалою оцінки абдомінального болю на 14-й день лікування кількість балів у I групі (основній) була достовірно меншою, ніж у II групі (порівняння): $15,4 \pm 0,3$ проти $16,6 \pm 0,4$ бала ($p < 0,05$). За підшкалою абдомінального болю шкали GSRS інтенсивність болю в I групі була достовірно нижчою, ніж у II групі вже на 7-й ($2,0 \pm 0,1$ проти $3,2 \pm 0,2$ бала, $p < 0,01$), а також на 14-й день лікування ($0,4 \pm 0,1$ проти $1,1 \pm 0,1$ бала, $p < 0,01$).

Також за підшкалою диспепсичного синдрому шкали GSRS спостерігалось достовірне зменшення вираженості симптомів у I групі порівняно з групою, що не отримувала ферментної добавки, на 7-й ($4,2 \pm 0,5$ проти $5,8 \pm 0,5$ бала, $p < 0,05$) та 14-й день лікування ($1,5 \pm 0,3$ проти $2,8 \pm 0,5$ бала, $p < 0,05$).

За підшкалами рефлюксного, діарейного та констипаційного синдромів статистично достовірної різниці між групами не виявлено. Жодна з учасниць не відзначала побічних ефектів під час проходження курсу лікування.

Не виявлено різниці в перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, а також не зафіксовано статистично значущої різниці частоти оперативного розродження та медичних втручань під час пологів у двох групах.

Не виявлено негативного впливу на плід або новонародженого, що дозволяє вважати дієтичну добавку Санзим® прийнятною для вживання під час вагітності.

Отримані результати свідчать на користь використання дієтичної добавки Санзим® як ефективного та безпечного засобу для корекції функціональних розладів ШКТ у вагітних. Водночас доцільним є проведення подальших багатоцентрових досліджень із контрольними групами та більшим обсягом вибірки для підтвердження цих висновків.

Відомості про авторів

Гайдай Анастасія Павлівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ.
E-mail: haidai.anastasiia2.0@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3352-6020

Медведь Володимир Ісаакович – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ;
тел.: (044) 483-61-67. E-mail: vladimirmedved@ukr.net
ORCID: 0000-0002-4283-1211

Information about the authors

Haidai Anastasiia P. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv. E-mail: haidai.anastasiia2.0@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3352-6020

Medved Volodymyr I. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv;
tel.: (044) 483-61-67. E-mail: vladimirmedved@ukr.net
ORCID: 0000-0002-4283-1211

ПОСИЛАННЯ

1. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders: results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99-114.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
2. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-61. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
3. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146(1):67-75.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.046.
4. Kuzmin L, Kubiak K, Lange E. Efficacy of a low-FODMAP diet on the severity of gastrointestinal symptoms and quality of life in the treatment of gastrointestinal disorders: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2025;17:2045. doi: 10.3390/nu17122045.
5. Lomer MCE. The low FODMAP diet in clinical practice: where are we and what are the long-term considerations? *Proc Nutr Soc*. 2024;83(1):17-27. doi: 10.1017/S0029665123003579.
6. Rettura F, Lambiase C, Grosso A, Rossi A, Tedeschi R, Ceccarelli L, et al. Role of low-FODMAP diet in functional dyspepsia: “Why”, “When”, and “to Whom”. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2023;62-63:101831. doi: 10.1016/j.bpg.2023.101831.
7. Black CJ, Yuan Y, Selinger CP, Camilleri M, Quigley EMM, Moayyedi P, et al. Efficacy of soluble fibre, antispasmodic drugs, and gut-brain neuromodulators in irritable bowel syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(2):117-31. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30324-3.
8. Bharucha AE, Chakraborty S, Sletten CD. Common functional gastrointestinal disorders associated with abdominal pain. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(8):1118-32. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.003.

9. Arokiadoss A, Weber HC. Targeted pharmacotherapy of irritable bowel syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2021;28(2):214-21. doi: 10.1097/MED.0000000000000618.
10. Black CJ, Thakur ER, Houghton LA, Quigley EMM, Moayyedi P, Ford AC. Efficacy of psychological therapies for irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut.* 2020;69(8):1441-51. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321191.
11. Wei Z, Xing X, Tantai X, Xiao C, Yang Q, Jiang X, et al. The effects of psychological interventions on symptoms and psychology of functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Front Psychol.* 2022;13:827220. doi: 10.3389/fpsyg.2022.827220.
12. Fikree A, Byrne P. Management of functional gastrointestinal disorders. *Clin Med (Lond).* 2021;21(1):44-52. doi: 10.7861/clinmed.2020-0980.
13. Zhou C, Zhao E, Li Y, Jia Y, Li F. Exercise therapy of patients with irritable bowel syndrome: A systematic review of randomized controlled trials. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(2):e13461. doi: 10.1111/nmo.13461.
14. Li C, Li J, Zhou Q, Wang C, Hu J, Liu C. Effects of physical exercise on the microbiota in irritable bowel syndrome. *Nutrients.* 2024;16(16):2657. doi: 10.3390/nu16162657.
15. Frigerio M, Marino G, Barba M, Palmieri S, Ruffolo AF, Degliuomini R, et al. Prevalence and severity of bowel disorders in the third trimester of pregnancy. *AJOG Glob Rep.* 2023;3(3):100218. doi: 10.1016/j.xagr.2023.100218.
16. Johnson P, Mount K, Graziano S. Functional bowel disorders in pregnancy: effect on quality of life, evaluation and management. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(9):874-9. doi: 10.1111/aogs.12434.
17. Graham DY, Ketwaroo GA, Money ME, Opekun AR. Enzyme therapy for functional bowel disease-like post-prandial distress. *J Dig Dis.* 2018;19(11):650-6. doi: 10.1111/1751-2980.12655.
18. Ianaro G, Pecere S, Giorgio V, Gasbarrini A, Cammarota G. Digestive enzyme supplementation in gastrointestinal diseases. *Curr Drug Metab.* 2016;17(2):187-93. doi: 10.2174/138920021702160114150137.
19. Garvey SM, Guice JL, Hollins MD, Best CH, Tinker KM. Fungal digestive enzymes promote macronutrient hydrolysis in the INFOGEST static in vitro simulation of digestion. *Food Chem.* 2022;386:132777. doi: 10.1016/j.foodchem.2022.132777.
20. Turki S, Mrabet G, Jabloun Z, Destain J, Thonart P, Kallel H. A highly stable Yarrowia lipolytica lipase formulation for the treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Biotechnol Appl Biochem.* 2010;57(4):139-49. doi: 10.1042/BA20100272.
21. Gubergits NB, Voronin KA. Optimization of treatment of chronic acalculous cholecystitis in combination with reactive pancreatitis and functional constipation in elderly patients. *Modern Gastroenterol.* 2011;58(2):65-71.
22. Shadrin OG, Kovalchuk AA. Optimization of dietary management in children with functional digestive disorders. *Child Health.* 2020;15(6):112-7.23.
23. Shadrin OG, Haiduchyk HA. Optimization of gastrointestinal disorders therapy in infants with food intolerance. *Child Health.* 2016;3(3):27-31.
24. Svedlund J, Sjödin I, Dotevall G. GSRS--a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci.* 1988;33(2):129-34. doi: 10.1007/BF01535722.
25. Kuziv YE, Pankiv VI, Maltseva HM. Methodological recommendations for practical classes in internal medicine for medical students. *Ternopil: TNMU;* 2021. 112 p.
26. Ullah H, Di Minno A, Piccinocchi R, Buccato DG, De Lellis LF, Baldi A, et al. Efficacy of digestive enzyme supplementation in functional dyspepsia: A monocentric, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Biomed Pharmacother.* 2023;169:115858. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115858.
27. Karpuzcu HC, Turan Erdoğan B, Erdoğan Ç. The effect of adding pancreatin to standard otilinium bromide and simethicone treatment in type 2 diabetes mellitus patients with irritable bowel syndrome. *Sci Rep.* 2024;14:24661. doi: 10.1038/s41598-024-74694-w.
28. Money ME, Walkowiak J, Virgilio C, Talley NJ. Pilot study: A randomised, double blind, placebo controlled trial of pancreatic lipase for the treatment of postprandial irritable bowel syndrome-diarrhoea. *Frontline Gastroenterol.* 2011;2(1):48-56. doi: 10.1136/fg.2010.002253.
29. Venkatesh P, Kasi A. Pancrelipase Therapy [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534816/?utm_source=chatgpt.com.
30. Hrytsai I, Husieva A, Medved V. Obstetric cholestasis: modern recommendations for diagnosis, treatment, management of pregnancy and childbirth. *Reprod Health Woman.* 2022;4(1):1-5. doi: 10.30841/2708-8731.4.2022.262758.
31. Medved V, Zhuk S, Konkov D, Litvinov S, Ocheretna O. The evidence bases of etiopathophysiology and preventive clinical management of nausea and vomiting in pregnancy. *Reprod Health Woman.* 2023;4(1):13-28. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285760.
32. Golyanovskiy O, Geints N, Mekhedko V, Frolov S. Pregnancy-related liver pathology: hyperemesis gravidarum, cholestatic hepatitis of pregnancy, pre-eclampsia/eclampsia, HELLP-syndrome, acute fatty liver of pregnancy. *Reprod Health Woman.* 2021;1(1):7-16. doi: 10.30841/2708-8731.1.2021.229699.

Стаття надійшла до редакції 11.07.2025. – Дата першого рішення 17.07.2025. – Стаття подана до друку 25.08.2025

BIOETHICAL NORMS

*The editorial board of «Reproductive Health of Women»
is governed by the rules recommended by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).
(Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals)*

Works using human material must comply with the 2013 Declaration of Helsinki. The experimental protocol must be approved by the local bioethics committee and meet international standards. If it is impossible to fully comply with these rules, the author must justify the change in the protocol, approve it by the local committee on bioethics and indicate the relevant changes in the section Materials and methods.

Experiments with laboratory animals must also be reported on compliance with the norms, standards and recommendations for work with animals, which were followed by the author:

ARRIVE Guide (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments);

Consensus Guidelines on Copyright Ethics and Welfare for Editors of the International Association of Veterinary Editors

EU Directive 2010/63 / EU on the protection of animals used for scientific purposes.

When conducting experiments involving any material of human origin or involving donors and / or patients, the authors should note that the studies were conducted in accordance with bioethical standards, approved by the institution's ethics committee or the National Bioethics Commission. The same applies to research involving laboratory animals. When conducting experiments with laboratory animals, it should be noted whether all the recommendations of the Bioethics Committee have been followed in accordance with national and international standards for the keeping and use of animals.

If the submitted manuscript does not include the approval of the Ethics Committee, it will be reviewed in accordance with the recommendations developed by the Ethics Committee for Scientific Publications (COPE) - «Guidelines for Editors: Determining the Quality of Research, Auditing and Service Evaluation». If the research is to be approved by an ethics committee, authors should provide this information to continue the process of processing the manuscript. If the required documents are not provided, the manuscript will not be published.

If the study does not require the approval of the ethics committee, the authors are asked to provide an opinion from the ethics committee or a document stating that the study does not require the approval of the ethics committee under the law of the country where the research is conducted. If the authors provide either an approval or a document confirming that the approval of the ethics committee is not required, the process of processing the article continues. If the authors are unable to provide such documents, the manuscript may be rejected.

The conclusion of the local ethics committee of the institution or the National Bioethics Commission does not exclude that the editors may have their own opinion on the compliance of the conducted research with the standards of bioethics.

Articles related to human studies should include information about the consent of patients and volunteers to participate in the study, as well as about their detailed explanations of what procedures they will undergo. Informed consent should also be obtained when describing clinical cases.

Patients have the right to privacy. Any medical interventions, types of examinations and treatments can be carried out only with the permission (informed voluntary consent) of the patient or his legal representative. Patients' personal data should not be mentioned in the text, photographs or drawings when preparing an article for publication, unless they are of scientific importance or the patient (parents, guardian) does not give written consent for publication.

The signed informed voluntary consent is kept by the authors in the institution where the research was conducted. Authors must notify the journal in writing that they have received written informed patient consent.

All information on clinical trials, human or animal experiments, a detailed description of relevant research procedures, written approval of the local ethics committee, and informed consent should be described in the Materials and Methods section of the article.

Clinical effectiveness of different cesarean section techniques in cases of morbid obesity

O. V. Golyanovskiy, O. V. Morozova, R. M. Vorona, K. S. Ostrovets

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

The World Obesity Federation (WOF) projects that by 2030, one billion people worldwide will be living with obesity. The WOF specifically highlights morbid obesity (MO), defined as a body mass index (BMI) of greater 40 kg/m². Pregnant women with MO are known to be at significantly increased risk of prenatal, perinatal, and postpartum complications. In particular, MO is strongly associated with cardiometabolic disorders. It has been established that the cesarean section (CS) rate among pregnant women with BMI ≥ 50 kg/m² approaches 50%.

The objective: to evaluate the clinical effectiveness of two different CS techniques in pregnant women with MO by conducting a comparative analysis of intraoperative and postoperative complications.

Materials and methods. A retrospective cohort study was conducted during 2022–2025 at the clinical bases of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine. The study included 55 women aged 29–41 years with singleton pregnancies and diagnosed MO. Cases of CS performed using two different surgical techniques were analyzed. The participants were stratified into two groups: I group (n = 21) included pregnant women with MO who underwent supraumbilical laparotomy and fundal transverse CS; II group (n = 34) involved women with MO who underwent standard CS (via suprapubic Joel-Cohen laparotomy and lower uterine segment transverse incision). Patient history, comorbidities, pregnancy complications, indications for CS, and intra- and postoperative outcomes were analyzed. Statistical processing was carried out using MedCalc and Microsoft Excel 365. Student's t-test was applied, and results were considered significant at $p < 0.05$.

Results. Both groups primarily included older primiparous women, with a mean age of 32.0 ± 2.1 years, BMI > 40 kg/m², and significant panniculus ($p > 0.05$). The groups were representative in extragenital pathology, predominantly cardiovascular diseases (chronic arterial hypertension – CAH) and endocrine pathology (gestational diabetes mellitus – GDM). The main indications for CS were severe combined preeclampsia on the background of CAH, diabetic fetopathy due to GDM, and fetal distress during pregnancy or labor. Compared to I group, in women in II group had significantly higher intraoperative blood loss, longer fetal extraction time and CS duration; in the postoperative period – pain intensity, hospital stay, and the incidence of complications involving the surgical wound and uterus ($p < 0.05$).

Conclusions. Our retrospective cohort study confirmed the obvious advantages of supraumbilical laparotomy with fundal transverse CS in pregnant women with MO: optimal access to the uterine fundus and body, ease of fetal extraction, reduced blood loss, shorter CS duration, decreased postoperative pain, and lower risk of purulent-inflammatory postpartum complications. These factors contributed to faster recovery and shorter hospital stay.

Keywords: morbid obesity, cesarean section, supraumbilical laparotomy, fundal cesarean section, preeclampsia, postpartum hemorrhage.

Клінічна ефективність різних методик проведення кесаревого розтину за морбідного ожиріння О. В. Голяновський, О. В. Морозова, Р. М. Ворона, К. С. Островець

Світова федерація ожиріння (СФО) прогнозує, що до 2030 року один мільярд людей у світі матиме ожиріння. Особливу увагу СФО приділяє морбідному ожирінню (МО), яке діагностують в осіб з індексом маси тіла (ІМТ), що перевищує 40 кг/м². Встановлено, що у вагітних із МО значно частіше виникають пренатальні, перинатальні та післяпологові ускладнення. Зокрема, МО тісно пов'язане з кардіометаболічними порушеннями. Встановлено, що рівень кесаревих розтинів (КР) у вагітних з ІМТ ≥ 50 кг/м² наближається до 50%.

Мета дослідження: оцінка клінічної ефективності двох різних методик проведення КР у вагітних із МО шляхом порівняльного аналізу інтра- та післяопераційних ускладнень.

Матеріали та методи. На клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика упродовж 2022–2025 рр. проведено ретроспективне когортне дослідження серед 55 жінок з одноплідною вагітністю та МО віком 29–41 років, з аналізом випадків КР за двома різними методами. Вагітні були стратифіковані на 2 групи: I група (n = 21) – вагітні з МО, яким проведено супраумбілікальну лапаротомію та донний КР із поперечним розрізом; II група (n = 34) – вагітні з МО, яким КР виконано за стандартною методикою (надлобкова лапаротомія за Joel-Cohen і КР у нижньо-матковому сегменті). Проведено аналіз анамнестичних даних, соматичної патології, ускладнень перебігу вагітності, показань до КР, інтра- та післяопераційних ускладнень. Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою MedCalc та Microsoft Excel 365 з використанням критерію Стюдента, результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати. В обох групах переважали вагітні віком у середньому $32,0 \pm 2,1$ року, які народжували вперше та мали ІМТ ≥ 40 кг/м² і виражений панікулос ($p > 0,05$). Групи були репрезентативними за екстрагенітальною патологією з переважанням серцево-судинної (хронічна артеріальна гіпертензія – ХАГ) і ендокринної патології (гестаційний цукровий діабет – ГЦД). Показаннями до КР у групах були: тяжка поєднана преєклампсія на тлі ХАГ, діабетична фетопатія на тлі ГЦД, дистрес плода під час вагітності та пологів. У вагітних II групи, порівняно з I групою, достовірно вищим був об'єм

інтраопераційної крововтрати, тривалішим часом вилучення плода і проведення КР, а в післяопераційний період – вираженість больового синдрому, збільшена тривалість перебування в стаціонарі, що було пов'язано зі зростанням частоти ускладнень із боку післяопераційної рани та матки ($p < 0,05$).

Висновки. Дані проведеного ретроспективного клінічного дослідження достовірно свідчать про переваги супраумбілікальної лапаротомії та донного КР у вагітних із МО: забезпечується оптимальний доступ до дна і тіла матки, зручність вилучення плода, зменшення об'єму інтраопераційної крововтрати й тривалості КР, зменшення вираженості післяопераційного болю та ймовірності розвитку гнійно-запальних післяпологових ускладнень. Це сприяє швидшому відновленню після операції та скороченню тривалості госпіталізації породіль.

Ключові слова: морбідне ожиріння, кесарів розтин, супраумбілікальна лапаротомія, донний кесарів розтин, прееклампсія, післяпологова кровотеча.

The World Health Organization (WHO) and the World Obesity Federation (WOF) define obesity as a complex chronic disease characterized by excessive accumulation of adipose tissue that can negatively impact human health [1, 2].

Obesity impairs the function of various organs and systems, contributing to the development of cardiovascular and endocrine disorders, reduced resistance to infections, and increased risk of pregnancy complications, adverse labor and postpartum outcomes in women, as well as perinatal morbidity and mortality in newborns. These complications are particularly pronounced in pregnant women with morbid obesity (MO), defined as a body mass index (BMI) over 40 kg/m² [3–5].

Moreover, women with MO often experience menstrual dysfunction, which may indicate a strong link between obesity and hormonal imbalances in the female reproductive system, including infertility and miscarriage [6].

According to WHO, as of 2022, approximately 16% of adults aged 18 and older worldwide suffer from obesity. From 1990 to 2022, the global prevalence of obesity more than doubled [1]. The prevalence of obesity continues to rise, reaching pandemic proportions-WOF predicts that by 2030, one billion people worldwide will live with obesity [2].

These negative trends also affect a significant portion of the female population. An estimated 39 million pregnancies annually are complicated by maternal obesity, and in some countries, the prevalence of overweight and obesity during pregnancy exceeds 60% (e.g., South Africa – 64%, Mexico – 65%, United States of America – 55–63%) [7, 8]. In England, the prevalence of overweight and obesity is 35% among women aged 16–24, increasing to 61% among those aged 35–44, highlighting the high potential risk among women of reproductive age [8]. The highest rates of antenatal obesity are observed in areas with high levels of deprivation, among older mothers, and within ethnic minorities.

It is well established that obesity rates have risen sharply over the past three decades, with pregnancy increasingly complicated by extreme or pathological obesity. In the United Kingdom, approximately 1 in 1,000 births involve women with a BMI > 50 kg/m², while in Australia, the prevalence of MO is 2.1 per 1,000 births [7]. Obesity, once thought to be a problem of high-income countries, is now rapidly increasing in low- and middle-income countries [8].

Although overweight and obesity significantly increase the risk of adverse pregnancy outcomes, it is important to recognize that most women with a BMI > 25 kg/m² will have an uncomplicated pregnancy [8]. Therefore, MO, defined by WOF as BMI > 40 kg/m², deserves specific attention, as it is associated with a substantially higher risk of antenatal, perinatal, and postpartum complications [9].

The most common antenatal complications include anemia, gestational hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, gestational diabetes mellitus (GDM), metabolic syndrome (MS), preeclampsia, sleep apnea, preterm labor, and emergency cesarean section (CS) [10–12]. Additionally, pregnancy with obesity carries an increased risk of stillbirth [12].

Preeclampsia is a major cause of preterm delivery, as the primary treatment for this condition is CS. A systematic review of 13 cohort studies involving nearly 1.4 million women showed that the risk of preeclampsia doubles with every 5–7 kg/m² increase in BMI above the ideal [10].

Women with obesity are at increased risk of developing MS. Various authors report that the prevalence of MS continues to rise and currently ranges from 5% to 20% [11]. Increased insulin resistance during pregnancy may unmask subclinical cardiometabolic dysfunction, which manifests as preeclampsia, GDM, or obstructive sleep apnea. These complications are associated with adverse pregnancy outcomes. Compared to women without obstructive sleep apnea, those women with this condition have higher rates of preeclampsia, eclampsia, cardiomyopathy, pulmonary embolism, and in-hospital mortality.

All pregnant patients should be screened for GDM based on medical history, clinical risk factors, or laboratory screening results for blood glucose levels. Routine screening typically occurs between 24–28 weeks of gestation. Early pregnancy screening for glucose intolerance (GDM or overt diabetes) should be based on risk factors. If early screening is negative, repeat screening is generally performed at 24–28 weeks [11, 13].

The association between obesity and increased risk of CS is well documented, with CS rates approaching 50% among women with BMI ≥ 50 kg/m² [9]. Studies suggest that women with MO are more likely than obese women to have preeclampsia and fetal macrosomia [12, 14]. Prepregnancy obesity or excessive weight gain during pregnancy are major contributors to macrosomia (i.e., a fetus large for gestational age-birth weight > 4 kg and length > 54 cm). Many studies have shown a linear correlation between maternal pre-pregnancy BMI and newborn weight. Obese mothers have a higher rate of macrosomia, independent of GDM prevalence. Macrosomia is associated with shoulder dystocia and a greater predisposition to obesity later in life. Prospective cohort studies indicate that normalizing maternal weight reduces the risk of delivering a large infant [10]. Research also suggests that the distribution pattern of body fat negatively affects cervical ripening, the timely onset of labor, and its progression [15].

Maternal obesity increases the risk of prolonged labor and failed induction. With increasing maternal BMI, the

likelihood of CS increases proportionally. Reports indicate emergency CS rates in women with MO range from 42–50%, compared to approximately 9% in control groups [14, 16]. Maternal obesity is also associated with longer surgical time.

Obese women undergoing repeat cesarean delivery have nearly double the overall maternal morbidity and a five-fold risk of neonatal trauma [16]. Post-CS, obese women experience more postoperative complications than their non-obese counterparts, including postpartum hemorrhage (PPH) (34.9% in MO patients vs 9.3% in non-obese), peritonitis, endometritis (32.6% vs 4.9%, respectively), wound infections, and venous thromboembolism [12].

PPH is a critical obstetric complication occurring in 1–10% of all deliveries. PPH is defined as blood loss > 500 mL during vaginal delivery and > 1000 mL during CS, occurring within the first 24 hours postpartum [17–19]. Obesity is one of the key risk factors for PPH. L. Thies-Lagergren et al. reviewed data on over 400,000 pregnancies from the Swedish Birth Register, demonstrating that women with a BMI > 25 kg/m² had a higher risk of blood loss > 1000 mL within two hours after birth [20].

Overall, CS in pregnant women with MO requires meticulous planning, specialized approaches, and close medical supervision to ensure the highest safety standards for both mother and child.

The objective: to evaluate the clinical effectiveness of two different CS techniques in pregnant women with MO through comparative analysis of pregnancy course, intraoperative, and postoperative complications.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective cohort study was conducted at the clinical sites of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the Shupyk National Healthcare University of

Ukraine during 2022–2025. The study included 55 women aged 29–41 years with singleton pregnancies complicated by MO who underwent CS using two different techniques.

Participants were stratified into two groups:

- *Group I (n = 21)* – pregnant women with MO who underwent *supraumbilical laparotomy with fundal transverse CS*;
- *Group II (n = 34)* – pregnant women with MO who underwent standard CS technique (*suprapubic Joel-Cohen laparotomy and lower uterine segment incision*).

The analysis included anamnesis, somatic comorbidities, fetal ultrasound findings, pregnancy complications, CS indications, and intra- and postoperative complications based on electronic medical records from affiliated obstetric institutions. All pregnant women with chronic arterial hypertension (CAH) and GDM were evaluated and treated in accordance with the Ukrainian Ministry of Health guidelines [13, 21].

Inclusion criteria:

- gestational age 33–40 weeks;
- singleton pregnancy;
- no detected fetal malformations;
- voluntary written informed consent.

Exclusion criteria:

- multiple pregnancy;
- severe somatic or psychiatric maternal diseases;
- patient refusal to participate.

The study complied with the Declaration of Helsinki (1964, revised in 2013) and was approved by the Local Bioethics Committee of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Protocol No. 8, dated 07.11.2022).

The supraumbilical laparotomy and fundal cesarean technique was previously described in our earlier publication [5] and is illustrated in Fig. 1–3.



Fig. 1. Supraumbilical longitudinal incision of the anterior abdominal wall during fundal CS in a pregnant woman with MO

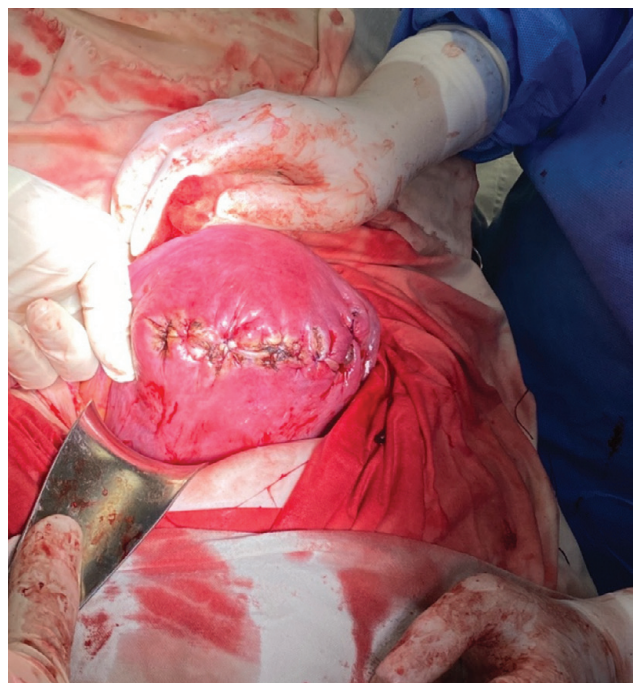


Fig. 2. Fundal CS (uterus sutured with a two-layer Vicryl stitch)



Fig. 3. Laparorrhaphy with cosmetic skin closure and subcutaneous fat drainage (pronounced panniculus)

The volume of intraoperative blood loss was measured using the gravimetric method. Blood loss was considered pathological if it exceeded 1.0% of the patient's body weight, which required initiation of infusion-transfusion therapy in accordance with the guidelines of the Ministry of Health of Ukraine [22].

To prevent intraoperative bleeding and coagulopathy during CS, both groups of pregnant women received antifibrinolytic therapy (tranexamic acid 1.0 g intravenously, administered slowly) and modern uterotonic agents (carbetocin 100 µg intravenously, administered slowly) after fetal delivery [23, 24]. In the postoperative period, to prevent atonic hemorrhage in the context of increased intraoperative blood loss, the *RELUS technique* (Remodulation of the Lower Uterine Segment) was applied [25].

In cases of massive hemorrhage, along with the use of modern bleeding control methods, the Damage Control Resuscitation concept was followed. This included early initiation of transfusion therapy, restricted use of crystal-

loid infusions, permissive hypotension, application of massive transfusion protocols, and targeted correction of coagulopathy [18, 26, 27].

Antibiotic prophylaxis was administered 30 minutes prior to surgery using first-generation cephalosporins (cefazolin 1.0 g intravenously) in both groups, following standard practice. Thromboembolic event (TEE) prophylaxis in the postoperative period followed general recommendations and included the administration of low-molecular-weight heparins. Dosage was based on the woman's body weight, and duration was determined by the TEE risk category. Preventive measures were implemented in accordance with Order No. 8 of the Ministry of Health of Ukraine, dated January 5, 2022 [23].

Statistical analysis was conducted using MedCalc and Microsoft Excel 365 software. Normality of distribution was assessed with the Shapiro–Wilk test. For normally distributed variables, the independent samples t-test (Student's t-test) was used; for non-normal distributions, the Mann–Whitney U test was applied. The chi-square (χ^2) test or Fisher's exact test was used for categorical variables. A p-value of < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS AND DISCUSSION

Data on the average age of pregnant women, somatic and obstetric complications in both study groups are presented in Table 1. In both groups, the majority were advanced maternal age primiparas. The mean age of women in Group I was 31.3 ± 2.1 years, and in Group II – 32.1 ± 1.3 years ($p = 0.09$). All women had a BMI > 40 kg/m² and a pronounced panniculus (Fig. 3).

The groups were also comparable in terms of extra-genital comorbidities, with a high frequency of cardiovascular (CAH) and endocrine (GDM) disorders. These often necessitated preterm delivery and were associated with fetal distress ($p > 0.05$).

Indications for CS in both groups included severe combined preeclampsia in the setting of CAH, diabetic fetopathy associated with GDM, and fetal distress during pregnancy and labor.

Intraoperative and postoperative parameters and complications in the study groups are presented in Table 2. According to Table 2, the time to fetal extraction, duration of CS, and length of hospital stay were significantly lower in Group I ($p < 0.05$), which we attribute to the advantages of the supraumbilical approach and the fundal transverse CS technique.

Table 1

Mean age, somatic and obstetric complications during pregnancy in the study groups

Indicators	Group I (n = 21)	Group II (n = 34)	p-value
Mean maternal age (years)	31.3 ± 2.1	32.1 ± 1.3	0.09
CAH (n, %)	17 (81.0)	25 (73.5)	0.53
GDM (n, %)	7 (33.3)	12 (35.3)	0.88
Severe preeclampsia on the background of CAH (n, %)	9 (42.9)	14 (41.2)	0.91
Preterm delivery (33–37 weeks) (n, %)	12 (57.1)	17 (50.0)	0.59
Fetal distress (n, %)	11 (52.4)	15 (44.1)	0.58

Notes: CAH – chronic arterial hypertension; GDM – gestational diabetes mellitus.

Table 2

Intra- and postoperative indicators and complications in study groups

Indicators	Group I (n = 21)	Group II (n = 34)	p-value
Fetal extraction time (min)	4.3 ± 1.1	7.5 ± 1.2	0.04
Duration of CS (min)	41.3 ± 4.2	54.5 ± 3.1	0.01
Duration of hospital stay after CS (days)	6.0 ± 1.1	10.0 ± 2.2	0.01
Average blood loss (mL)	790.0 ± 50.0	1050.0 ± 70.0	0.003
Atonic bleeding (n, %)	3 (14.3)	7 (20.6)	0.51
Endometritis (n, %)	1 (4.7)	4 (11.7)	0.63
Complications of the surgical wound (n, %)	1 (4.7)	9 (26.5)	0.04

Note: CS – cesarean section.

As for the number of atonic hemorrhages and cases of endometritis in the study groups, these rates were higher in Group II, although not statistically significant ($p > 0.05$). One case of massive atonic intraoperative hemorrhage occurred during delivery in a patient from Group II, with a total blood loss of 1700.0 mL in the context of severe combined preeclampsia. Despite uterine vessel ligation and a full range of hemostatic measures, the situation required a hysterectomy without adnexa.

Compared to Group I, pregnant women in Group II had a significantly higher volume of intraoperative blood loss. In the postoperative period, there was a higher incidence of complications related to purulent-inflammatory processes at the surgical site (seromas, wound dehiscence, and wound infections). These were associated with the surgical incision being located beneath the panniculus, a zone with poor oxygen access and increased perspiration, which created conditions conducive to infection by anaerobic microorganisms in the subcutaneous fat ($p < 0.05$). Additionally, the presence of a suprapubic incision under the panniculus in Group II patients caused considerable discomfort, which was associated with a longer and more intense pain syndrome.

CS in pregnant women with obesity, particularly MO, is associated with an increased rate of surgical challenges: longer operation duration, greater blood loss, and a higher likelihood of requiring general anesthesia. In the postoperative period, this group is more prone to purulent-inflammatory complications (such as endometritis, peritonitis, wound infections), PPH, and TEE [28–30].

Standard CS is typically performed via a Joel-Cohen or Pfannenstiel incision, both of which are low transverse suprapubic approaches. These incisions are preferred for their aesthetic appearance, mild postoperative pain, rapid healing, and minimal blood loss [23]. However, according to our findings, when applied to women with MO, these approaches present significant challenges. The difficulty of retracting the thick subcutaneous adipose tissue results in a limited surgical field and challenges in fetal extraction.

A major drawback of these incisions in patients with MO is their location beneath the panniculus, which places the postoperative wound in a moist, hypoxic environment that promotes infection, anaerobic bacterial growth, and impaired wound healing. Some authors suggest that a supraumbilical midline incision is an optimal alternative for laparotomy in women with MO, as it avoids placing the surgical wound beneath the “apron” of the panniculus [29, 31].

This approach improves access to the uterine fundus and body, allowing for a fundal CS. In MO, the panniculus is large, making anatomical landmarks difficult to identify. Therefore, preoperative assessment is conducted in both standing and supine positions, without repositioning the panniculus, to determine the appropriate incision level based on the projection of the upper edge of the pubic symphysis. The adipose layer is thinnest above the umbilicus, facilitating access to the uterus, simplifying fetal extraction, and reducing perinatal complications [31, 32].

When using an upper midline or supraumbilical incision, access to the lower uterine segment is reduced, increasing the likelihood of performing a corporal or fundal CS. This can help reduce blood loss, as the uterine fundus has a thinner muscle layer than the body and the incision is made parallel to the arcuate arteries. Supraumbilical laparotomy and fundal CS also lead to strong uterine contractions after placental separation, helping to control hemorrhage without the need for additional compression sutures [5, 29].

Based on our retrospective cohort study, we identified several clear advantages of the supraumbilical laparotomy and fundal CS in women with MO: optimal access to the uterine fundus and body, ease of fetal extraction, reduced blood loss and postoperative pain, faster postoperative recovery, early return of bowel function, earlier patient mobilization, and shorter hospital stay. Our findings are consistent with the limited data available in the current scientific literature [5, 29, 30].

Key conditions for an uncomplicated postoperative course include the use of double-layer uterine suturing with long-lasting absorbable synthetic material, mandatory drainage of the abdominal cavity and subcutaneous tissue, and prevention of infectious and thromboembolic complications. Long-term management includes contraception for at least 24 months following CS and ultrasound assessment of uterine scar formation at 12 months postoperatively [23, 29].

Further multicenter randomized studies are needed to determine the most effective approach to pregnancy management and CS technique in cases of MO.

CONCLUSIONS

In women with MO, transverse suprapubic incisions for CS pose significant challenges due to the difficulty of retracting edematous subcutaneous fat in the lower

abdomen (panniculus), which reduces the surgical field, complicates fetal extraction, increases CS duration, and raises the risks of intraoperative bleeding and postpartum purulent-inflammatory complications.

According to our study, the supraumbilical laparotomy and fundal CS offer clear, statistically significant advantages in patients with MO: optimal access to the uterine fundus and body, ease of fetal extraction, reduced intraoperative blood loss and postoperative pain, lower

incidence of postpartum infectious complications, faster wound healing, and shorter hospital stays.

The use of modern pharmacological support (carbetocin, tranexamic acid), advanced surgical tools (radiofrequency scalpel, argon plasma coagulation of the tissues), drainage of the abdominal cavity and subcutaneous fat, and administration of low-molecular-weight heparins all contribute to reducing the risks of intra- and postoperative complications in this high-risk pregnant women.

Information about the authors

Golyanovskiy Oleg V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 741-77-68. *E-mail:* obstet.gynec.1@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5524-4411

Morozova Olga V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail:* morozova.kafedra@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1363-8869

Vorona Roman M. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail:* valap@ukr.net

ORCID: 0009-0003-2807-9785

Ostrovets Kateryna S. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine; Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail:* katyaostrovets@gmail.com

ORCID: 0009-0008-1873-0251

Відомості про авторів

Голяновський Олег Володимирович – Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 741-77-68. *E-mail:* obstet.gynec.1@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5524-4411

Морозова Ольга Віталіївна – Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail:* morozova.kafedra@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1363-8869

Ворона Роман Миколайович – Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail:* valap@ukr.net

ORCID: 0009-0003-2807-9785

Островец Катерина Сергіївна – Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail:* katyaostrovets@gmail.com

ORCID: 0009-0008-1873-0251

REFERENCES

- World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. Geneva: WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Langley-Evans SC, Pearce J, Ellis S. Overweight, obesity and excessive weight gain in pregnancy as risk factors for adverse pregnancy outcomes: A narrative review. *J Hum Nutr Diet.* 2022;35(2):250-64. doi: 10.1111/jhn.12999.
- GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1223-49. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
- Ma RCW, Schmidt MI, Tam WH, McIntyre HD, Catalano PM. Clinical management of pregnancy in the obese mother: before conception, during pregnancy, and postpartum. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;12(4):1037-49. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30278-9.
- Golyanovskiy OV, Vorona RM, Ostrovets KS, Voloshyn OA, Fedorenko DS. Cardiometabolic disorders in a pregnant woman with severe preeclampsia on the background of morbid obesity (case report). *J Clinical Cardiology and Cardiovasc Interv.* 2025;8(5):461. doi: 10.31579/2641-0419/461.
- Hlamazda M. Features of menstrual function in women with morbid obesity. *Reprod Health Woman.* 2021;(9-10):100-04. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252602.
- Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalán C, Uauy R, Herring S, et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(12):1025-36. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30217-0.
- Reyes MU, Mesenburg MA, Victoria CG. Socioeconomic inequalities in the prevalence of underweight, overweight, and obesity among women aged 20–49 in low- and middle-income countries. *Int J Obes (London).* 2020;44(3):609-16. doi: 10.1038/s41366-019-0503-0.
- Yamasato K, Yoshino K, Chang AL, Caughey AB, Tsai PJ. Cesarean delivery complications in women with morbid obesity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(23):3885-8. doi: 10.3109/14767058.2016.1151869.
- Koritko OO. The impact of overweight and obesity on fertility and pregnancy. *Inter J Endocrinol.* 2016;(7):22-6. doi: 10.22141/2224-0721.7.79.2016.86415.
- Belete R, Ataro Z, Abdu A, Sheleme M. Global prevalence of metabolic syndrome among patients with type I diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2021;13(1):25. doi: 10.1186/s13098-021-00641-8.
- Marshall NE, Guild C, Cheng YW, Caughey AB, Halloran DR. Maternal superobesity and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(5):417.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.02.037.
- Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol medical care "Normal pregnancy" [Internet]. 2022. Order No. 1437; 2022 Aug 09. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/normalna-vaginitis/>.
- Roloff K, Cao S, Okekpe C, Dombovsky I, Valenzuela G. Obesity: Unique challenges at the time of cesarean delivery. *Intech Open.* 2020. 112 p. doi: 10.5772/intechopen.86085.
- Tyshko KM, Drozd OO. Features of the course of labor in women with different types of obesity. In: International scientific and practical conference "Modern scientific views on the development of the world economy and international cooperation": International Scientific Conference; 2021 Apr 23–24; Czestochowa. Czestochowa; 2021, p. 100-04. doi: 10.30525/978-9934-26-075-9-25.
- Obesity in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 230. *Obstet Gynecol.* 2021;137(6):e128-44. doi: 10.1097/AOG.0000000000004395.
- Escobar MF, Nassar AH, Theron G, Barnea ER, Nicholson W, Ramasauskaite D, et al. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;157(1):3-50. doi: 10.1002/ijgo.14116.
- Carvajal JA, Ramos I, Kusanovic JP, Escobar MF. Damage control resuscitation in obstetrics. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35:785-98. doi: 10.1080/14767058.2020.1730800.
- Butwick A, Lyell D, Goodnough L. How do I manage severe postpartum hemorrhage? *Transfusion.* 2020;60(5):897-907. doi: 10.1111/trf.15794.
- Thies-Lagergren L, Kvist LJ, Gotvall K, Jangsten E. A Swedish regis-

- ter-based study exploring primary postpartum hemorrhage in 405 936 full term vaginal births between 2005 and 2015. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021;258:184-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.12.018.
21. Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of medical care "Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period" [Internet]. 2022. Order No 151; 2022 Jan 22. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/gipertenzyvni-rozklady-y-vagitnyh/>.
22. Ministry of Health of Ukraine. On Amendments to Orders of the Ministry of Health of Ukraine dated December 29, 2005, No. 782 and dated December 31, 2004, No. 676 [Internet]. Order No. 205; 2014 March 24. 81 p. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0205282-14#Text>.
23. Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol "Cesarean section" [Internet]. 2022. Order No. 8; 2022 Jan 05. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/kesariv-roztyyn/>.
24. Golyanovskiy OV, Dzyuba DO, Tkachenko OV, Zhezher AO, Ogorodnik AO, Hubar IA, et al. A comprehensive approach to the prevention and treatment of massive obstetric hemorrhage. Reprod Health Woman. 2023;69(6):29-36. doi: 10.30841/2708-8731.6.2023.289994.
25. Govseev DO, Berestovoy VO, Vorona RM, Sokol IV, Makarenko MV, inventors. Govseev DO, Berestovoy VO, Vorona RM, Sokol IV, Makarenko MV, holders. Method for stopping bleeding in a woman in labor after cesarean section. Patent No. 117714; 2017 July 10. Ukraine.
26. Henriquez DDCA, Bloemenkamp KWM, Loeff RM, Zwart JJ, van Roosmalen JJM, Zwaginga JJ, et al. Fluid resuscitation during persistent postpartum haemorrhage and maternal outcome: A nationwide cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;235:49-56. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.01.027.
27. Golyanovskiy OV, Dzyuba DO, Holenia IM, Supruniuk KV. Therapy aspects of massive obstetrical bleeding according to the DCR concept. Scientific digest of AOG of Ukraine. 2023;51(1):11-9. doi: 10.35278/2664-0767.1(51).2023.294838.
28. Elsayed HM, Elmekawi SF, Elkotb AM, Abdelhady RM, Elhossary HMA. Transverse supraumbilical versus Pfannenstiel incision for cesarean section in morbidly obese women "A randomized controlled trial". Inter. J Med. 2020;113(1):hcaa056.031. doi: 10.1093/qjmed/hcaa056.031.
29. Kotsuji F, Shibata T, Nakago S, Kato H, Hosono S, Fukuoka Y, et al. Evaluation of incision healing status after transverse uterine fundal incision for cesarean delivery and postoperative pregnancy: A ten-year single-center retrospective study. BMC Pregnancy Childbirth. 2024;24(1):277. doi: 10.1186/s12884-024-06446-7.
30. Vettorazzi J, Rostirolla G, Behenck G, Castilhos F, Vettorazzi-Stuczynski E, Valério E. Midline supraumbilical incision as an option for morbidly obese patients? Case Report. Open J Obstet Gynecol. 2021;(11):1517-23. doi: 10.4236/ojog.2021.1111143.
31. Stewart Z, Dolley P, Beucher G, Villot A, Dreyfus M. Supraumbilical transverse incision for cesarean section in severely obese patients: The experience of a French hospital from 2009 to 2014. Open J Obstet Gynecol. 2017;(7):1024-34. doi: 10.4236/ojog.2017.710103.
32. Seif KE, Goetzinger K, Turan O. Choosing the optimal skin incision for cesarean delivery in patients with morbid obesity. Am J Obstet Gynecol. 2021;224(2):322-3. doi: 10.1055/a-1885-1799.

Стаття надійшла до редакції 28.07.2025. – Дата першого рішення 31.07.2025. – Стаття подана до друку 09.09.2025

Інтегрована оцінка цитологічної картини та мікробіому піхви у вагітних із дисплазією епітелію шийки матки

Л. І. Воробей, А. О. Сергієнко

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

Питання дисплазії епітелію шийки матки (ДЕШМ) при вагітності не втрачає актуальності й потребує вдосконалення і стандартизації методів скринінгу, діагностики та ведення таких жінок.

Мета дослідження: встановити особливості цитологічної картини та мікробіоценозу піхви у вагітних із ДЕШМ.

Матеріали та методи. Основну групу становили 95 вагітних із ДЕШМ, контрольну – 80 жінок без ДЕШМ. Наявність або відсутність ДЕШМ діагностували за допомогою простої та розширеної кольпоскопії, а також результатів цитологічного дослідження. Дані кольпоскопії оцінювали за класифікацією Ріо-де-Жанейро. Цитологічне дослідження оцінювали за класифікаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (слабкий, помірний та тяжкий ступені), the Bethesda System (TBS), Папаніколау, Richart. Мікробіологічні дослідження здійснювали за методиками, що використовуються для виділення та ідентифікації мікроорганізмів. Кольпоцитологічне дослідження проводили шляхом цитологічного оцінювання матеріалу з бічної стінки піхви, що був зафіксований в суміші Нікіфорова та пофарбований поліхромним методом за Папаніколау, з урахуванням еозинофільного й каріопікнотичного індексів. Визначення інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ) виконували методом полімеразної ланцюгової реакції з детекцією результатів у режимі реального часу (real time).

Результати. У вагітних із ДЕШМ, згідно з даними цитологічних і кольпоскопічних досліджень, переважає легкий ступінь дисплазії – первікальна інтраепітеліальна неоплазія I (cervical intraepithelial neoplasia – CIN 1), що діагностовано у 73,7% жінок (LSIL / CIN 1); помірна (HSIL / CIN 2) та тяжка (HSIL / CIN 3) дисплазія спостерігається значно рідше – у 22,1% та 4,2% відповідно (LSIL та HSIL – Low- та High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion відповідно). У всіх вагітних із ДЕШМ виявляються високоонкогенні штами ВПЛ, найпоширенішими з яких є 16, 39 та 45 штами. У вагітних із ДЕШМ спостерігається зниження кількості типової грампозитивної паличкової флори та збільшення умовно-патогенних мікроорганізмів, як-от епідермального стафілокока (*Epidermal Staphylococcus*), кишкової палички (*Escherichia coli*), ентерокока (*Enterococcus* spp.), клебсієли (*Klebsiella* spp.), гарднерели (*Gardnerella vaginalis*) та грибів *Candida* spp. Кольпоцитологічне дослідження демонструє у жінок із ДЕШМ переважання прекоерніфікаційних і коерніфікаційних (естрогенних) типів при високих значеннях еозинофільних та каріопікнотичних індексів (понад 10, а в разі тяжкої дисплазії – більше ніж 50), що вказує на загрозу переривання вагітності. Перебіг вагітності у жінок із ДЕШМ частіше ускладнюється такими станами, як істміко-цервікальна недостатність (7,3%), викиднями у II триместрі (2,1%), загрозою передчасних пологів (22,1%). Передчасні пологи відбуваються у 4,2% жінок, допологовий розрив плодових оболонок – у 23,1%, хоріоамніоніт – у 3,1%; 9,5% дітей народжуються в стані асфіксії, 4,2% – з низькою вагою. Загалом перинатальні ускладнення відзначені у 28 (29,4%) пацієнток із ДЕШМ проти 8 (10,0%) жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Висновки. Жінки з ДЕШМ потребують поетапного мікробіологічного, ендокринологічного, цитологічного, кольпоскопічного і кольпоцитологічного обстеження та (за його результатами) відповідної корекції виявлених змін. Висока частота перинатальних ускладнень при ДЕШМ потребує розробки комплексу профілактичних заходів.

Ключові слова: дисплазія епітелію шийки матки, вагітність, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, цитологія, кольпоскопія, мікробіом піхви, передчасні пологи.

Integrated assessment of cytological pattern and vaginal microbiome in pregnant women with cervical epithelial dysplasia

Л. І. Воробей, А. О. Сергієнко

The issue of cervical epithelial dysplasia (CED) during pregnancy does not lose its relevance and requires improvement and standardization of screening, diagnostic and management methods for such women.

The objective: to establish the features of the cytological picture and vaginal microbiocenosis in pregnant women with CED.

Materials and methods. The main group consisted of 95 pregnant women with CED, the control group – 80 women without CED. The presence or absence of CED was diagnosed using simple and extended colposcopy, as well as the results of cytological examination. Colposcopy data were assessed according to the Rio de Janeiro classification. Cytological examination was assessed according to classifications of the World Health Organization (mild, moderate and severe degrees), TBS (The Bethesda System), Papanicolaou, Richart. Microbiological studies were performed using the methods used for the isolation and identification of microorganisms. Colpocytological examination was performed by cytological assessment of the material from the lateral wall of the vagina, which was fixed in Nikiforov's mixture and stained by the polychrome method according to Papanicolaou, taking into account the eosinophilic and karyopyknotic indices. Human papillomavirus (HPV) infection was determined by polymerase chain reaction with real-time detection of results.

Results. In pregnant women with CED, according to cytological and colposcopic studies, mild dysplasia prevails – cervical intraepithelial neoplasia I (CIN 1) was diagnosed in 73.7% of women (LSIL / CIN 1); moderate (CIN 2 / HSIL) and severe (CIN 3 / HSIL) dysplasia are observed much less often – in 22.1% and 4.2%, respectively (LSIL та HSIL – Low- та High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion respectively). In all pregnant women with CED, highly oncogenic HPV strains are detected, the most common of which are 16, 39 and 45 strains. Pregnant women with CED have a decreased number of typical gram-positive rod flora and an increase in opportunistic microorganisms, such as *Epidermal Staphylococcus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Gardnerella vaginalis*, and fungi of the *Candida* spp. Colpocytological examination demonstrates in women with CED the predominance of precornification and cornification (estrogenic) types with high values of eosinophilic and karyopyknotic indices (more than 10, and in severe dysplasia – more than 50), which indicates the threat of pregnancy termination. The course of pregnancy in women with CED is more often complicated by such conditions as cervical insufficiency (7.3%), miscarriages in the II trimester (2.1%), and the threat of premature birth (22.1%). Preterm birth occurs in 4.2% of women, preterm rupture of the membranes – in 23.1%, chorioamnionitis – in 3.1%; 9.5% of children are born in a state of asphyxia, 4.2% – with low birth weight. In general, perinatal complications were found in 28 (29.4%) patients with CED versus 8 (10.0%) women in the control group ($p < 0.05$).

Conclusions. Women with CED require a phased microbiological, endocrinological, cytological, colposcopic and colpocytological examination and, based on its results, appropriate correction of the detected changes. The high frequency of perinatal complications by CED requires the development of a complex of preventive measures.

Keywords: cervical epithelial dysplasia, pregnancy, cervical intraepithelial neoplasia, cytology, colposcopy, vaginal microbiome, premature birth.

Дисплазія епітелію шийки матки (ДЕПШМ), або внутрішньоепітеліальна неоплазія шийки матки (cervical intraepithelial neoplasia – CIN), передусім розглядається як попередник раку шийки матки. Проте окремо стоїть питання вагітності при ДЕПШМ, як особлива група щодо діагностики та лікування цієї патології, так і щодо підвищеного ризику невиношування вагітності, оскільки структурні зміни шийки матки при дисплазії, гормональний дисбаланс і супутні інфекції можуть призводити до істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) та невиношування [1, 2].

Згідно з нещодавнім дослідженням, стандартизований за віком рівень захворюваності на рак шийки матки (РШМ) у світі становить 13,1 на 100 000 жінок, а стандартизований за віком рівень смертності – 6,9 на 100 000 жінок [3]. У тому ж дослідженні РШМ був визнаний четвертим за поширеністю видом раку серед жінок у світі після раку молочної залози, колоректального раку та раку легень. Щороку реєструється близько 660 000 нових випадків захворювання та 350 000 смертей, що демонструє тенденцію до поступового зростання та уражує молоде населення, особливо в країнах, що розвиваються [4].

РШМ розвивається з уражень-попередників (CIN), до яких схильна персистуюча інфекція вірусу папіломи людини (ВПЛ) – поширеного збудника, що передається статевим шляхом. Було виявлено понад 200 видів ВПЛ, причому 13 штамів високого ризику визнані канцерогенними. Серед них ВПЛ-16 та ВПЛ-18 відповідають приблизно за 70% випадків РШМ, з вищою поширеністю у жінок із вірусом імунодефіциту людини [5]. Глобальна поширеність ВПЛ становить 11,7%, з найвищою поширеністю в Африці, Східній Європі та Карибському басейні [6].

Гістологічна класифікація, відома як CIN, являє собою 3-рівневу класифікацію CIN, що відповідає кількості шарів епітеліальних клітин, уражених атипічними клітинами [7]. Класифікація CIN замінює термінологію дисплазії: CIN 1 відповідає легкій дисплазії, CIN 2 – помірній та CIN 3 – тяжкій дисплазії. За модифікованою системою цитологічної класифікації Бетесди атипівні плоскоклетинні клітини поділяють на 2 категорії: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significan-

ce (ASC-US) та Atypical Squamous Cells – Cannot Exclude HSIL (ASC-H), тобто випадки, при яких не можна виключити наявність плоскоклетинного інтраепітеліального ураження високого ступеня (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion – HSIL) [8].

Тріадне тестування включає цитологію (метод Папаніколау або рідинна цитологія), візуальний огляд із використанням оцтової кислоти в поєднанні з кольпоскопією, тестування на дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК) ВПЛ або комбінацію цих методів, рекомендованих у клінічних умовах [9, 10].

У квітні 2020 р. Американське товариство кольпоскопії та патології шийки матки (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology – ASCCP) опублікувало рекомендації щодо ведення пацієнтів із патологічними результатами скринінгових тестів на РШМ та передвісниками раку за 2019 р., що базуються на ризиках [11]. Однією з ключових змін в оновлених рекомендаціях щодо ведення пацієнтів є те, що ризик розвитку CIN 3 або вище у пацієнтки, який оцінюється за поточними результатами аналізів та її історією хвороби (включно з будь-якими невідомими факторами), став критичним критерієм для розробки рекомендацій щодо кольпоскопії, лікування або спостереження.

Крім того, у пацієнок із дисплазією спостерігається суттєвий вплив на якість життя, пов'язану зі здоров'ям, зокрема щодо психосоціальних наслідків (депресія, тривога), проблем сексуального здоров'я / фертильності, ризику подальших захворювань, а також погіршення загального стану та самопочуття [12]. Відмінностей між жінками з різним ступенем дисплазії або між тими, хто отримувач чи не отримувач лікування, не виявлено. Це свідчить про те, що якість життя є важливим фактором для жінок із діагнозом CIN, незалежно від особливостей діагнозу чи лікування [13].

У разі раку шийки матки зміни у складі та різноманітності мікробіоти репродуктивного тракту можуть впливати на персистенцію інфекції ВПЛ та прогресування передракових уражень (N. Brusselaers, S. Shrestha et al.) [30]. У літературі прямо зазначено, що відсутність *Lactobacillus* може сприяти розвитку РШМ. Вагінальна мікробіота, в якій домінують лактобактерії, посилює захисну функцію, покращує місцеву

імунну відповідь і знижує ризик прогресування інфекції ВПЛ [14]. Однак інші мікробні чинники, окрім *Lactobacillus*, також відіграють певну роль у виникненні та прогресуванні РПМ, але дослідження цих мікроорганізмів відносно обмежені [15].

Певні види мікробів можуть підвищувати ризик розвитку РПМ через продукування канцерогенних речовин, індукцію хронічного запалення та потенційні ефекти імунomodуляції [16].

Бактеріальний вагіноз характеризується дисбалансом вагінального мікробіому та характерною біоплівкою, що утворюється на вагінальному епітелії, яка ініціюється та домінується бактеріями *Gardnerella*, створюючи анаеробне середовище, сприятливе для колонізації інших анаеробних бактерій [17]. Ці бактерії взаємодіють синергічно, посилюючи дисбактеріоз і послаблюючи слизовий бар'єр. Їхній сукупний вплив сприяє хронічному запаленню, підвищує сприйнятливості до інфекцій, як-от ВПЛ, та може спричиняти прогресування уражень шийки матки.

ВПЛ, що є найпоширенішою етіологією РПМ, уражує переважно молодих жінок дітородного віку, а, отже, і вагітних. Важливо знати, як прогресує ДЕШМ у вагітних пацієнток, оскільки ведення вагітних та невагітних відрізняється (враховуючи безпеку як матері, так і дитини під час вагітності) [18].

РПМ – друге за частотою діагностоване злоякісне захворювання під час вагітності після раку молочної залози, з оцінювальною частотою від 0,1 до 12 випадків на 10 000 вагітностей [19] – демонструє стабільне зростання захворюваності протягом останніх 20 років. ДЕШМ (попередник РПМ) зустрічається в 10 разів частіше, ніж сам РПМ, досягаючи піка поширеності серед жінок віком 20–34 роки [20]. Таке зростання захворюваності, ймовірно, пов'язане з інтеграцією скринінгу РПМ в пренатальний період, а також із тим, що пік виявлення внутрішньоепітеліальної неоплазії шийки матки збігається з дітородним віком.

Багато досліджень демонструють, що темпи прогресування цих уражень дуже повільні протягом вагітності; відомі випадки післяпологової регресії цих уражень [21, 22]. Таким чином, у більшості пацієнток лікування може бути безпечно проведено в післяпологовому періоді, тоді як під час вагітності вони перебувають під наглядом у пренатальному періоді. Однак пацієнтки із CIN високого ступеня мають вищий ризик розвитку інвазивного раку і тому потребують ретельного спостереження. Існують дискусії щодо впливу способу пологів на перебіг ДЕШМ. Хоча деякі дослідження підтверджували перевагу вагінальних пологів над кесаревими розтинами, інші не виявили жодної різниці між ними у визначенні наслідків диспластичних уражень.

Доведено, що вагітні з ДЕШМ мають підвищений ризик розвитку викиднів у I–II триместрі, передчасних пологів, допологового розриву плодових оболонок [2].

Наявність CIN 3 в анамнезі асоціюється з несприятливими наслідками вагітності (передчасні пологи, включно зі спонтанними або ятрогенними; наслідками, пов'язаними з інфекцією, зокрема хоріоамніонітом та сепсисом у немовлят; ранньою неонатальною смертю). Несприятливі наслідки вагітності серед жінок із діа-

гнозом CIN 3 можна мінімізувати шляхом удосконалення методів лікування [23].

Ексцизійні процедури при CIN можуть збільшити ризик передчасних пологів. Невідомо, чи пов'язаний цей підвищений ризик із самою процедурою ексцизії, з основною CIN чи з вторинними факторами ризику, асоційованими як із передчасними пологами, так і з CIN [24].

Результати дослідження засвідчують, що персистуюча інфекція ВПЛ-16/18 має зв'язок із підвищеним ризиком передчасних пологів, незалежно від лікування шийки матки [25]. Хоча деякі автори вважають, що ДЕШМ не була пов'язана з ускладненнями [26].

Зовнішні фактори, як-от вагінальний мікробіом, гормональний баланс та інші індивідуальні особливості, можуть впливати на перебіг ДЕШМ і на функціональну спроможність шийки матки в контексті невиношування вагітності [27].

Отже, питання ДЕШМ під час вагітності не втрачає своєї актуальності й потребує вдосконалення і стандартизації методів скринінгу, діагностики та ведення таких жінок як із метою запобігання РПМ, так і для прогнозування та профілактики ускладнень і наслідків вагітності цих пацієнток.

Мета дослідження: встановити особливості цитологічної картини та мікробіоценозу піхви у вагітних із ДЕШМ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» було проведено дослідження із залученням 175 вагітних. Основну групу становили 95 вагітних із ДЕШМ, контрольну групу – 80 жінок без ДЕШМ. Обстеження включало загальноклінічні методи дослідження згідно з наказом МОЗ України від 9 серпня 2022 р. № 1437 «Про затвердження стандартів медичної допомоги «Нормальна вагітність». Обстеження проведено в 14–16 тиж. вагітності. Пацієнток із тяжкою супутньою акушерсько-гінекологічною або екстрагенітальною патологією не включали в дослідження. Наявність або відсутність ДЕШМ діагностували за допомогою простої та розширеної кольпоскопії, а також результатів цитологічного дослідження.

Дані кольпоскопії оцінювали за міжнародною класифікацією Ріо-де-Жанейро (2011), де вказували нормальну та атипову зони трансформації, нижню мозаїку, нижню пунктацію, а також атипову патологію – грубу мозаїку і грубу пунктацію. Крім того, ступінь диспластичних уражень діагностували за допомогою класифікації Берка.

Під час кольпоскопічного дослідження оцінювали стан епітелію, розмір ураженої ділянки, рельєф поверхні шийки матки, де враховували край і піднесеність патологічної зони, а також час побіління та зникнення ацетобілості. Проста та розширена кольпоскопія включала огляд і оцінювання стану піхвової частини шийки матки з використанням тестів для визначення реакції тканини у відповідь на обробку розчином 3% оцтової кислоти.

Цитологічне дослідження оцінювали за класифіка-

ціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (слабкий, помірний та тяжкий ступені), the Bethesda System (TBS), Папаніколау, Richart.

Матеріал для цитологічного дослідження брали прищільно через певний час після закінчення впливу 3% розчину оцтової кислоти. Місця диспластичних уражень замальовували графічно, вказуючи зону за принципом циферблата. У разі виявлення тяжкого ступеня дисплазії, враховуючи критерії Берка, а також високі значення індексу дискаріозу, проводили прищільну біопсію.

Визначення інфікування ВПЛ виконували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з детекцією результатів у режимі реального часу (real time). Проведено комплексне генотипування ДНК 28 типів у напівкількісному форматі, методом real time ПЛР. Матеріал дослідження – зішкріб епітелію шийки матки. Визначали 19 високоонкогенних типів: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51–53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73, 82 і 9 низькоонкогенних: 6, 11, 40, 42–44, 54, 61, 70. Інтерпретація результатів: + – низький рівень вірусного навантаження, ++ – проміжний рівень вірусного навантаження, +++ – високий рівень вірусного навантаження. Дослідження проведено в медичній лабораторії «ДІЛА» з використанням тест-системи “Anyplex II HPV HR Detection” (Seegene, Сеул, Південна Корея).

Мікробіологічні дослідження проводили за методами, що використовуються для виділення та ідентифікації мікроорганізмів. З метою дослідження анаеробної флори матеріал доставляли в лабораторію протягом 1 год після забору в поживному середовищі, що складалося з 10% лізованої крові та 90% ізотонічного розчину NaCl. Одержаний матеріал засівали на кров'яний та жовтково-сольовий агар, глюкозний бульйон, тіогліколеве середовище, агар Сабуро, агар Ендо, середовище MRS для лактобацил (Becton Dickinson, США). Такий набір поживних середовищ забезпечував можливість виділення мікроорганізмів різних видів: стафілококів і стрептококів, ентерококів, коринебактерій, ентробактерій, патогенних грибів, анаеробної мікрофлори. Колонії розглядали під мікроскопом. Кількість виділеної флори оцінювали методом секторного висіву матеріалу на поживні середовища за Голдом із подальшим підрахуванням колоній.

Кольоцитологічне дослідження виконували шляхом цитологічного оцінювання матеріалу з бічної стінки піхви, що був зафіксований у суміші Нікіфорова та пофарбований поліхромним методом за Папаніколау. При цьому враховували міжнародні прийняті норми еозинофільного та каріопікнотичного індексів (норма – до 10, більше ніж 10 вказує на загрозу переривання вагітності гормонального генезу). Мікроскопічне дослідження виділень із піхви здійснювали за допомогою методу світлової мікроскопії мазка на предметному скельці, що був пофарбований за Папенгеймом.

Усі первинні дані оброблені статистичними методами, прийнятими в медицині, різницю в частках за групами оцінювали за допомогою кутового перетворення Фішера, рівень значущості $p < 0,05$. Статистичну обробку первинних даних здійснювали за допомогою стандартного пакета Microsoft Office Excel 2010 та про-

грамного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами цитології (класифікація TBS та Richart) вагітних розподіли таким чином:

- Negative Intraepithelial Lesion or Malignancy (NILM), тип I – 80 жінок (контрольна група);
- Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL), CIN 1, тип IIIa – 70 жінок основної групи, з них:
 - тип IIIa, поєднаний із запальним процесом – 17 жінок (24,3%);
 - тип IIIa без запального процесу – 53 жінки (75,7%);
- High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL), тип IIIb – 21 жінка основної групи, з них:
 - тип IIIb, поєднаний із запальним процесом – 8 жінок (38,1%);
 - тип IIIb без запального процесу – 13 жінок (61,9%);
- HSIL, тип IIIv – 4 жінки.

Отже, в основній групі переважну більшість становили жінки з легким ступенем ДЕШМ – 70 (73,7%) вагітних (рис. 1).

У вагітних контрольної групи під час простої кольпоскопії спостерігалася нормальна кольпоскопічна картина (ovuli Naboti, незакінчена зона трансформації, ектопія шийки матки).

У вагітних із ДЕШМ серед кольпоскопічних знахідок здебільшого наявні поля мозаїки (ніжна та груба мозаїка), а також папілярні зони (пунктація різного ступеня вираженості) (рис. 2).

Ніжна мозаїка була діагностована у 42 (60,0%) жінок із легкою ДЕШМ (рис. 2, 3), груба мозаїка – у 3 (14,3%) вагітних із ДЕШМ помірного ступеня та 2 (50,0%) вагітних із тяжкою ДЕШМ. Ніжна пунктація була виявлена у 17 (24,3%) вагітних із легкою ДЕШМ та в 1 (4,8%) вагітної з ДЕШМ помірного ступеня. Груба пунктація діагностована в 4 (19,0%) жінок із ДЕШМ помірного ступеня та у 2 (50,0%) пацієнток із тяжкою ДЕШМ. Змішані знахідки (груба мозаїка та груба пунктація) були виявлені у 2 (9,5%) вагітних із ДЕШМ помірного ступеня. Білі обідки та лейкоплакія не виявлені ні в контрольній, ні в основній групах вагітних.

При розширеній кольпоскопії за допомогою оцто-

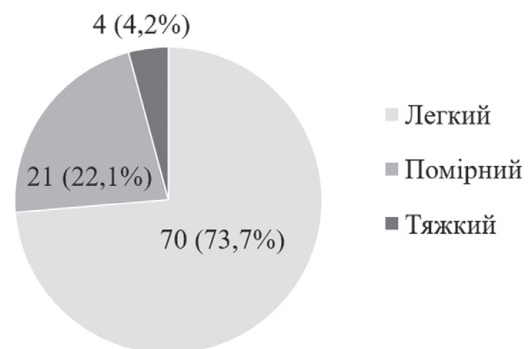


Рис. 1. Розподіл вагітних основної групи за ступенем ДЕШМ, n (%)

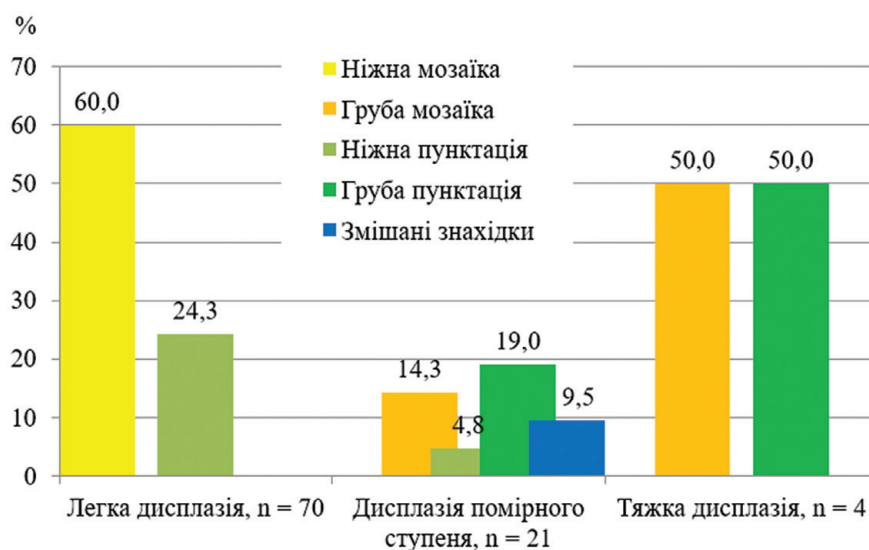


Рис. 2. Кольпоскопічні знахідки у вагітних відповідно до ступеня ДЕШМ

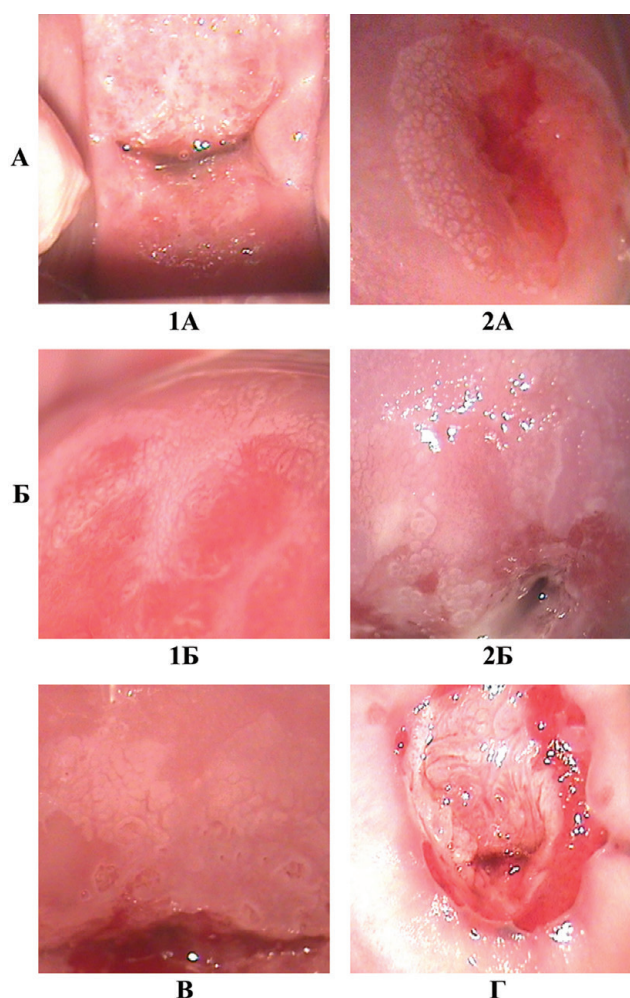


Рис. 3. Кольпоскопія у вагітних із ДЕШМ, $\times 12$: А – мономорфні поля дисплазії (ніжна мозаїка) метаблазованого епітелію. Повільне побіління після цитопроби й швидке зникнення. Тип 1 за Берком (1А – ніжна мозаїка в I–III зонах; 2А – ніжна мозаїка в I зоні); Б – поліморфні поля дисплазії (груба мозаїка) метаблазованого епітелію. Побіління середньої швидкості після цитопроби та середня швидкість зникання. Тип 2 за Берком (1Б – груба мозаїка в II зоні; 2Б – груба мозаїка в I зоні); В – груба мозаїка в I та II зонах. Швидке побіління після цитопроби й повільне зникнення. Тип 2 за Берком; Г – груба мозаїка в I зоні. Швидке побіління після цитопроби та повільне зникнення. Тип 3 за Берком

вої проби в контрольній групі всі жінки мали тип 1 за Берком: спостерігалася плоска поверхня з нечітким краєм, колір слабо виражений оцтово-білий, що повільно виникав, залишався на короткий час та швидко зникав. В основній групі переважав тип 2 у 83 (87,4%) пацієнток. Він спостерігався в усіх жінок із легкою дисплазією та у 13 (62,0%) вагітних із помірною дисплазією, що мали незапальний тип мазка: виявлено дещо припідняту поверхню з чітким краєм, колір помірно виражений оцтово-білий, що виникав і зникав із середньою швидкістю. Тип 3 відзначали 12 (12,6%) вагітних з основної групи: 8 (38,1%) з помірною дисплазією із запальним типом мазка та 4 (100,0%) жінки з тяжкою дисплазією (припіднята поверхня з гострим краєм, колір виражений оцтово-білий, що швидко виникав, залишався на довгий час та повільно зникав).

У всіх вагітних із ДЕШМ за методом ПЛР були виявлені різні високоонкогенні штами ВПЛ. Основну частку серед яких становили 16, 39 та 45 – у 61 (64,2%) жінки, меншу (18, 31, 35, 52, 58) – у 27 (28,4%) жінок, рідше (56 та інші типи) – у 7 (7,4%) жінок.

Для розуміння вагінального мікробіому вагітних усім жінкам було проведено мікробіологічне дослідження виділень із піхви.

У 93,7% вагітних контрольної групи за результатами бактеріологічного дослідження виділена сапрофітна мікрофлора (*microflora saprophytica*), що представлена *Lactobacillus* spp. – у 65 (81,2%) жінок, *Bifidobacterium* spp. – у 34 (42,5%) та *Streptococcus lactis* – у 41 (51,2%) вагітної (табл. 1).

Серед аеробів переважали *Staphylococcus saprophyticus* – у 9 (11,2%) жінок та *Streptococcus* spp. – у 20 (25,0%) вагітних. Кількісні показники цих бактерій становили 10^2 – 10^4 КУО/мл. У 12 (15,0%) жінок виявлено гриби *Candida* spp. (у концентрації 10^3 – 10^4 КУО/мл). Мікрофлора в контрольній групі виявлялася переважно в монокультури. У мікробні асоціації входили здебільшого два види мікроорганізмів, що вважаються сприятливими або умовно-патогенними для піхви.

У жінок основної групи під час бактеріоскопічного

дослідження виявлено зниження кількості типової грампозитивної паличкової флори, наявність рясної кокової флори та грамнегативних бактерій. Сапрофітна мікрофлора, представлена *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. та *Streptococcus lactis*, виявлена у 65 (68,4%) жінок. Серед аеробів переважали: *Staphylococcus epidermidis* у 35 (36,8%) пацієнток, *Escherichia coli* – у 15 (15,7%), *Enterococcus* spp. – у 10 (10,5%), *Klebsiella* spp. – в 11 (11,5%) у концентрації 10^4 – 10^5 КУО/мл. Крім того, виявлено *Gardnerella vaginalis* у 6 (6,3%) та гриби *Candida* spp. у 3 (3,1%) жінок у високих концентраціях (10^5 КУО/мл).

Разом із дослідженням мікробіому проведено гормональну кольпоцитологію. У контрольній групі переважав навікулярний тип – у 67 (83,7%) жінок (табл. 2).

В основній групі при легкій дисплазії переважає прекорніфікаційний тип – у 56 (80%) жінок, тоді як при помірній дисплазії він становить 7 (33,3%) жінок, при тяжкій – 1 (25,0%) жінка. У разі помірної та тяжкої дисплазії зростає частка корніфікаційного типу – 14 (66,7%) та 3 (75%) жінки відповідно, при легкій дисплазії – 14 (20,0%) вагітних. Цитолітичний тип виявлено лише в контрольній групі у 9 (11,3%) жінок.

Еозинофільний та каріопікнотичний індекси в контрольній групі були менше ніж 10, тоді як в основній групі у жінок із легкою та помірною дисплазією індекси сягали вище 10 у 76 (83,5%) вагітних, а в усіх вагітних із тяжкою дисплазією – індекси вище 50.

Отже, у вагітних основної групи переважають прекорніфікаційний та корніфікаційний (естрогенні) типи, що вказує на виражену загрозу переривання вагітності.

Подальше спостереження показало, що перебіг вагітності у жінок із ДЕШМ ускладнювався ІЦН – у 7 (7,3%) вагітних (табл. 3), викиднями у II триместрі – у 2 (2,1%), плацентарною недостатністю – у 19 (20,0%), загрозою передчасних пологів – у 21 (22,1%) вагітної. Пологи були передчасними у 6 (6,3%) жінок, допологовий розрив плодових оболонок відмічено у 22 (23,1%) жінок, слабкість пологової діяльності – у 5 (5,2%), хоріоамніоніт – у 3 (3,1%) жінок. Низька вага (< 2500 г) дитини при народженні зафіксована у 4 (4,2%) жінок,

Таблиця 1

Частота виявлення основних мікроорганізмів та їхня концентрація у вагітних жінок

Мікроорганізми	Основна група, n = 95, абс. ч. (%)	Концентрація (КУО/мл)	Контрольна група, n = 80, абс. ч. (%)	Концентрація (КУО/мл)
<i>Microflora saprophytica</i> :	65 (68,4) ¹	–	75 (93,7)	–
– <i>Lactobacillus</i> spp.	53 (55,8) ¹	10^2 – 10^4	65 (81,2)	10^2 – 10^4
– <i>Bifidobacterium</i> spp.	29 (30,5) ¹	10^2 – 10^4	34 (42,5)	10^2 – 10^4
– <i>Streptococcus lactis</i>	32 (33,6) ¹	10^2 – 10^4	41 (51,2)	10^2 – 10^4
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	–	–	9 (11,2)	10^2 – 10^4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	35 (36,8)	10^4 – 10^5	–	–
<i>Streptococcus</i> spp.	–	–	20 (25,0)	10^2 – 10^4
<i>Escherichia coli</i>	15 (15,7)	10^4 – 10^5	–	–
<i>Enterococcus</i> spp.	10 (10,5)	10^4 – 10^5	–	–
<i>Klebsiella</i> spp.	11 (11,5)	10^4 – 10^5	–	–
<i>Gardnerella vaginalis</i>	6 (6,3)	10^5	–	–
<i>Candida</i> spp.	3 (3,1) ¹	10^5	12 (15,0)	10^3 – 10^4

Примітка: ¹ – показник статистично достовірно відрізняється відносно значення контрольної групи, p < 0,05.

Розподіл жінок у групах за типом кольпоцитології, абс. ч. (%)

Тип кольпоцитології	Основна група, n = 95				Контрольна група, n = 80
	Усього	Тяжка дисплазія, n = 4	Помірна дисплазія, n = 21	Легка дисплазія, n = 70	
Навікулярний	0	0	0	0	67 (83,7)
Цитолітичний	0	0	0	0	9 (11,3)
Прекорніфікаційний	64 (67,4) ¹	1 (25,0) ¹	7 (33,3) ^{1, 2}	56 (80,0) ¹	4 (5,0)
Корніфікаційний	31 (32,6)	3 (75,0) ³	14 (66,7) ²	14 (20,0)	0

Примітки: ¹ – показник достовірно відрізняється відносно значення контрольної групи, $p < 0,05$; ² – показник достовірно відрізняється відносно значення при помірній дисплазії, $p < 0,05$; ³ – показник достовірно відрізняється відносно значення при легкій дисплазії, $p < 0,05$.

асфіксія при народженні – у 9 (9,5%).

Загалом перинатальні ускладнення відзначені у 28 (29,4%) пацієнток при ДЕШМ проти 8 (10,0%) жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

У нашому дослідженні для діагностування ДЕШМ у вагітних і визначення ступеня тяжкості ми використовували результати цитологічного дослідження (тест Папаніколау), візуальний огляд з оцтовою кислотою у поєднанні з кольпоскопією, тестування на ДНК ВПЛ, що відповідає рекомендаціям ASCCP (2020 р.), згідно з якими ризик розвитку CIN 3 або вище у пацієнтки став критичним критерієм для розробки рекомендацій щодо кольпоскопії, лікування або спостереження [11]. Таке тріадне дослідження для використання в клінічній практиці рекомендують й інші автори [9, 10]. При цьому деякі дослідники наголошують на тому, що діагностика CIN та скринінг РПМ під час вагітності створює унікальні труднощі для цитологічної інтерпретації. Слід враховувати, що цитоморфологічні зміни, зумовлені вагітністю, можуть імітувати такі аномалії, як койлоцитоз, аденокарциному *in situ* та високодиференційовані плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження, що потенційно може призвести до неправильної діагностики [28].

У вагітних із ДЕШМ ми встановили зниження кількості типової грампозитивної паличкової флори та збільшення умовно-патогенних мікроорганізмів, як-от епідермального стафілокока, кишкової палички, ентерокока, клебсієли, гарднерели та грибів *Candida spp.* Численні метааналізи продемонстрували тісний зв'язок між бактеріальним вагінозом (зменшенням кількості корисних видів *Lactobacillus* та збільшенням кількості різних анаеробних і факультативних бактерій) та РПМ з позитивною кореляцією з тяжкістю уражень шийки матки (ВПЛ, ДЕШМ та РПМ) [29]. Зміни у складі та різноманітності мікробіоти репродуктивного тракту можуть впливати на персистенцію інфекції ВПЛ та прогресування передракових уражень [30]. У літературі прямо зазначено, що відсутність *Lactobacillus* може сприяти РПМ [31]. Однак інші мікробні спільноти, окрім *Lactobacillus*, також відіграють певну роль у виникненні та прогресуванні РПМ, але дослідження цих мікроорганізмів відносно обмежені. Специфічні вагінальні мікроорганізми, як-от *Gardnerella*, *Prevotella*, *Sneathia* та *Streptococcus*, мають відносну чисельність, яка зростає з тяжкістю уражень шийки матки у пацієнток із ВПЛ-негативними, ВПЛ-позитивними, CIN та РПМ [32].

Таблиця 3

Перебіг та наслідки вагітності при ДЕШМ, абс. ч. (%)

Ускладнення	Основна група, n = 95	Контрольна група, n = 80
ІЦН	7 (7,3)	0
Викидні в II триместрі	2 (2,1)	0
Плацентарна недостатність	19 (20,0) ¹	2 (2,5)
Загроза передчасних пологів	21 (22,1) ¹	5 (6,2)
Передчасні пологи	6 (6,3) ¹	1 (1,3)
ДРПО	22 (23,1) ¹	6 (7,5)
Хоріоамніоніт	3 (3,1)	0
Низька вага при народженні	4 (4,2)	0
Асфіксія при народженні	9 (9,5) ¹	2 (2,5)

Примітки: ¹ – показник достовірно відрізняється відносно значення контрольної групи, $p < 0,05$; ДРПО – допологовий розрив плодових оболонок.

У цьому дослідженні показано, що перебіг вагітності у жінок із ДЕШМ частіше ускладнюється такими станами, як ІЦН (7,3%), викиднями у II триместрі (2,1%), загрозою передчасних пологів (22,1%). Передчасні пологи відбуваються у 4,2% жінок, допологовий розрив плодових оболонок – у 23,1%, хоріоамніоніт – у 3,1%; 9,5% дітей народжуються в стані асфіксії, 4,2% – з низькою вагою. На думку інших авторів, жінки з ІЦН мають вищий базовий ризик передчасних пологів. Екскізієне та абляційне лікування, вірогідно, ще збільшує цей ризик. Частота й тяжкість несприятливих наслідків зростають зі збільшенням глибини конуса й вищі при екскізії, ніж при абляції [33].

У всіх вагітних із ДЕШМ ми виявили високоонкогенні штами ВПЛ, найпоширеніші з яких 16, 39 та 45 штами. Дослідники [34] встановили, що персистуюча інфекція ВПЛ-16/18 пов'язана з підвищеним ризиком передчасних пологів. Незалежно від лікування шийки матки, цей ризик (за даними [25]) корелює з вірусним навантаженням.

Деякі автори зазначають, коли ДЕШМ визначали за допомогою біопсії або кольпоскопії, дисплазія не була пов'язана з ускладненнями вагітності [26].

ВИСНОВКИ

У вагітних із ДЕШМ, згідно з даними цитологічних і кольпоскопічних досліджень, переважає легкий ступінь дисплазії (LSIL / CIN 1), виявлений у 73,7% жінок, помірна (HSIL / CIN 2) та тяжка (HSIL / CIN 3)

дисплазія спостерігається значно рідше – у 22,1% та 4,2% випадках відповідно.

У всіх вагітних із ДЕШМ виявляються високоонкогенні штами ВПЛІ, найпоширеніші з яких 16, 39 та 45 штами.

У вагітних із ДЕШМ спостерігається зниження кількості типової грампозитивної паличкової флори та збільшення умовно-патогенних мікроорганізмів, як-от епідермального стафілокока, кишкової палички, ентерокока, клебсієли, гарднерели та грибів *Candida* spp.

Кольпоцитологічне дослідження демонструє у жінок із ДЕШМ переважання прекокрніфікаційних та корніфікаційних (естрогенних) типів при високих значеннях еозинофільних і каріопікнотичних індексів (більше ніж 10, а при тяжкій дисплазії – понад 50), що вказує на загрозу переривання вагітності.

Перебіг вагітності у жінок із ДЕШМ частіше ускладнюється такими станами, як ПЦН (7,3%),

викиднями у II триместрі (2,1%), загрозою передчасних пологів (22,1%). Передчасні пологи відбуваються у 4,2% жінок, допологовий розрив плодових оболонок – у 23,1%, хоріоамніоніт – у 3,1%; 9,5% дітей народжуються в стані асфіксії, 4,2% – з низькою вагою. Загалом перинатальні ускладнення відзначені у 28 (29,4%) пацієнток при ДЕШМ проти 8 (10,0%) жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Жінки з ДЕШМ потребують поетапного мікробіологічного, ендокринологічного, цитологічного, кольпоскопічного і кольпоцитологічного обстеження та (за його результатами) відповідної корекції виявлених змін. Висока частота перинатальних ускладнень у разі ДЕШМ потребує розробки комплексу профілактичних заходів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Воробей Людмила Ігнатівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 954-48-63. E-mail: tanyakolom@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8969-228X

Сергієнко Анастасія Олегівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0009-0009-5159-3567

Information about the authors

Vorobey Ludmila I. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 954-48-63. E-mail: tanyakolom@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8969-228X

Serhiienko Anastasiia O. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv
ORCID: 0009-0009-5159-3567

ПОСИЛАННЯ

- Amabebe E, Ogidi H, Anumba DO. Matrix metalloproteinase-induced cervical extracellular matrix remodelling in pregnancy and cervical cancer. *Reprod Fertil.* 2022;3(3):177-91. doi: 10.1530/RAF-22-0015.
- Mashry N. Prophylaxis of miscarriage for women with pathology of cervix in anamnesis. *Perinatol Reproduc-tol Res Pract.* 2023;2(4):14-22. doi: 10.52705/2788-6190-2022-04-2.
- Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de San-josé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: A worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8(2):191-203. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63. doi: 10.3322/caac.21834.
- Saraiya M, Kwan A, Cooper CP. Primary HPV testing: U.S. women's awareness and acceptance of an emerging screening modality. *Prev Med.* 2018;108:111-4. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.12.007.
- Wolf J, Kist LF, Pereira SB, Quessada MA, Petek H, Pille A, et al. Human papillomavirus infection: Epidemiology, biology, host interactions, cancer development, prevention, and therapeutics. *Rev Med Virol.* 2024;34(3):e2537. doi: 10.1002/rmv.2537.
- Gu J, Fu CY, Ng BK, Liu LB, Lim-Tan SK, Lee CG. Enhancement of early cervical cancer diagnosis with epithelial layer analysis of fluorescence lifetime images. *PLoS One.* 2015;10(5):e0125706. doi: 10.1371/journal.pone.0125706.
- Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. *Acta Cytol.* 2017;61(4-5):359-72. doi: 10.1159/000477556.
- Torres-Ibarra L, Cuzick J, Lorincz AT, Spiegelman D, Lazzano-Ponce E, Franco EL, et al. Comparison of HPV-16 and HPV-18 genotyping and cytological testing as triage testing within human papillomavirus-based screening in Mexico. *JAMA Netw Open.* 2019;2(11):e1915781. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.15781.
- Yang H, Hao Y, Niu M, Zheng J, Jia X, Zhang S, et al. Comparative study of triage strategies for women with atypical squamous cells of undetermined significance in the post-vaccine era. *Front Oncol.* 2024;14:1416116. doi: 10.3389/fonc.2024.1416116.
- Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):102-31. doi: 10.1097/LGT.0000000000000525.
- Klügel S, Lücke C, Mehren A, Malik E, Philippsen A, Schild-Suhren M, et al. Patients with cervical intraepithelial neoplasms show different states of health-related quality of life and different coping styles depending on the choice of therapy: findings from the CIN study. *Int J Womens Health.* 2019;11:511-7. doi: 10.2147/IJWH.S208257.
- Bruckner T, Dinkic C, Hoffmann J, Dornhöfer N, Seitz S, Sohn C, et al. Impact of a cervical dysplasia and its treatment on quality of life and sexual function. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(4):737-45. doi: 10.1007/s00404-018-4853-y.
- Huang R, Liu Z, Sun T, Zhu L. Cervicovaginal microbiome, high-risk HPV infection and cervical cancer: Mechanisms and therapeutic potential. *Microbiol Res.* 2024;287:127857. doi: 10.1016/j.micres.2024.127857.
- Peng Y, Tang Q, Wu S, Zhao C. Associations of Atopobium, Garderella, Megasphaera, Prevotella, Sneathia, and Streptococcus with human papillo-mavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia, and cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2025;25(1):708. doi: 10.1186/s12879-025-10851-4.
- Zhou Z, Feng Y, Xie L, Ma S, Cai Z, Ma Y. Alterations in gut and genital microbiota associated with gynecological diseases: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2024;22(1):13. doi: 10.1186/s12958-024-01184-z.
- Landlinger C, Tisakova L, Oberbauer V, Schwebs T, Muhammad A, Latka A, et al. Engineered phage endolysin eliminates gardnerella biofilm without damaging beneficial bacteria in bacterial vaginosis ex vivo. *Pathogens.* 2021;10(1):54. doi: 10.3390/pathogens10010054.
- Dasgupta S. The Fate of Cervical Dysplastic Lesions during Pregnancy and the Impact of the Delivery Mode: A review. *Cureus.* 2023;15(7):e42100. doi: 10.7759/cureus.42100.
- Makepeace LM, Spirtos AN, Nambiar A, Rodriguez AN, Duryea E, Spong CY, et al. 59 Prognosis of cervical cancer when diagnosed during pregnancy. *Gynecologic Oncology Reports.* 2023;48(1):30-1. doi: 10.1016/S2352-5789(23)00280-1.

20. Rueckert S, Oestreich K, Gallwas J, Kolben T, Ditsch N, Starrach T, et al. Cervical dysplasia during pregnancy-Effects on oncological and psychological outcome: A case control study. *EJGO*. 2018;39(3):399-403.
21. Stuebs FA, Mergel F, Koch MC, Dietl AK, Schulmeyer CE, Adler W, et al. Cervical intraepithelial neoplasia grade 3: Development during pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;307(5):1567-72. doi: 10.1007/s00404-022-06815-7.
22. Balan TA, Balan RA, Socolov D, Gheorghijă VR, Buțureanu TA, Păvăleanu I, et al. Pregnancy-related precancerous cervical lesions: Pathogenesis, diagnosis, evolution, and impact upon gestation and fertility. *J Clin Med*. 2024;13(22):6718. doi: 10.3390/jcm13226718.
23. He W, Sparén P, Fang F, Sengpiel V, Strander B, Czene K. Pregnancy outcomes in women with a prior cervical intraepithelial neoplasia grade 3 diagnosis: a nationwide population-based cohort study with sibling comparison design. *Ann Intern Med*. 2022;175(2):210-8. doi: 10.7326/M21-2793.
24. Loopik DL, van Drongelen J, Bekkers RLM, Voorham QJM, Melchers WJG, Massuger LFAG, et al. Cervical intraepithelial neoplasia and the risk of spontaneous preterm birth: A Dutch population-based cohort study with 45,259 pregnancy outcomes. *PLoS Med*. 2021;18(6):e1003665. doi: 10.1371/journal.pmed.1003665.
25. Khayargoli P, Mayrand M-H, Niyibizi J, Audibert F, Laporte L, Lacaille J, et al. Association between Human Papillomavirus 16 Viral Load in Pregnancy and Preterm Birth. *Viruses*. 2024;16(2):298. doi: 10.3390/v16020298.
26. Lantsman T, Seagle BL, Yang J, Margul DJ, Thorne-Spencer J, Miller ES, et al. Association between cervical dysplasia and adverse pregnancy outcomes. *Am J Perinatol*. 2020;37(9):947-54. doi: 10.1055/s-0039-1692183.
27. Mitra A, MacIntyre DA, Ntirtsos G, Smith A, Tsilidis KK, Marchesi JR, et al. The vaginal microbiota associates with the regression of untreated cervical intraepithelial neoplasia 2 lesions. *Nat Commun*. 2020;11(1):1999. doi: 10.1038/s41467-020-15856-y.
28. Kim JY, Shim JY. Cervical intraepithelial neoplasia and cervical cytology in pregnancy. *J Pathol Transl Med*. 2024;58(6):283-90. doi: 10.4132/jptm.2024.10.17.
29. Maarsingh JD, Łaniewski P, Herbst-Kralovetz MM. Immunometabolic and potential tumor-promoting changes in 3D cervical cell models infected with bacterial vaginosis-associated bacteria. *Commun Biol*. 2022;5(1):725. doi: 10.1038/s42003-022-03681-6.
30. Brusselaers N, Shrestha S, van de Wijgert J, Verstraeten H. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(1):9-18.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.011.
31. Kwasniewski W, Wolun-Cholewa M, Kotarski J, Warchol W, Kuzma D, Kwasniewska A, et al. Microbiota dysbiosis is associated with HPV-induced cervical carcinogenesis. *Oncol Lett*. 2018;16(6):7035-47. doi: 10.3892/ol.2018.9509.
32. Martins BCT, Guimarães RA, Alves RRF, Saddi VA. Bacterial vaginosis and cervical human papillomavirus infection in young and adult women: a systematic review and meta-analysis. *Rev Saude Publica*. 2023;56:113. doi: 10.11606/s1518-8787.2022056004412.
33. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskevaidi M, Mitra A, Martin-Hirsch PP, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD012847. doi: 10.1002/14651858.CD012847.
34. Niyibizi J, Mayrand MH, Audibert F, Monnier P, Brassard P, Laporte L, et al. Association between human papillomavirus infection among pregnant women and preterm birth. *JAMA Netw Open*. 2021;4(9):e2125308. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.25308.

Стаття надійшла до редакції 29.07.2025. – Дата першого рішення 04.08.2025. – Стаття подана до друку 10.09.2025

Гормональний профіль жінок з антенатальною загибеллю плода в анамнезі на етапі планування наступної вагітності

В. О. Бенюк, А. С. Чеботарьова, Н. М. Гичка, В. Ф. Олешко, О. А. Щерба, В. В. Курочка, Т. В. Ковалюк

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Антенатальна загибель плода (АЗП) залишається однією з найсерйозніших проблем сучасного акушерства, що має не лише медичні, але й виражені психоемоційні, соціальні та демографічні наслідки. Згідно з літературними даними, мертвонародження в анамнезі підвищує ризик повторного несприятливого репродуктивного прогнозу, зниження фертильності, розвитку ускладнень у наступних вагітностях і формування хронічних стресових реакцій.

Мета дослідження: визначення особливостей гормонального гомеостазу у жінок з АЗП в анамнезі на етапі планування наступної вагітності.

Матеріали та методи. Проведено проспективне обстеження 54 пацієнток з АЗП в анамнезі (основна група – ОГ) та 50 жінок, які в анамнезі народили живу дитину (контрольна група – КГ), на етапі планування наступної вагітності. Оцінювали соматичний та акушерсько-гінекологічний анамнез, визначали рівень генералізованої тривожності за допомогою опитувальника GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder-7). У плазмі крові визначали концентрацію статевих гормонів (естрадіол, прогестерон), пролактину, стрес-асоційованих гормонів (кортизол, вазопресин), гормонів щитоподібної залози (тиреотропний гормон (ТТГ), вільний тироксин (Т4), вільний трийодтиронін (Т3), антитіла до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО)) за допомогою імунохемілюмінесцентного аналізу (аналізатор Cobas, Roche Diagnostics GmbH, Німеччина).

Результати. Аналіз концентрації стрес-асоційованих гормонів виявив достовірне підвищення рівня кортизолу в 1,4 раза в ОГ ($20,4 \pm 1,8$ мкг/дл) порівняно з КГ ($14,8 \pm 1,3$ мкг/дл), а також підвищення майже вдвічі рівня вазопресину порівняно з КГ ($8,2 \pm 0,6$ пг/мл проти $4,2 \pm 0,4$ пг/мл, $p < 0,05$). Концентрація естрадіолу у жінок з АЗП була на 26,5% нижчою порівняно з КГ, але залишалася в межах норми ($67,3 \pm 5,6$ пг/мл). Встановлено, що рівень пролактину в ОГ був в 1,3 раза вищим за відповідний показник у КГ. Результати дослідження тиреоїдних гормонів у жінок з АЗП в анамнезі вказують на підвищення ТТГ на 33,3%; Т3 – на 21,4%; зниження Т4 – в 1,9 раза; підвищення АТ-ТПО – на 26,0% порівняно з КГ ($p < 0,05$).

Висновки. Виявлено певні зміни в гормональному гомеостазі у жінок з АЗП в анамнезі, а саме підвищення рівнів стрес-асоційованих гормонів, зниження естрадіолу, підвищення пролактину в поєднанні з дисбалансом тиреоїдних гормонів (Т3 і Т4), підвищення АТ-ТПО, що корелює з наявністю супутньої соматичної патології, зокрема тиреоїдної дисфункції, та підтверджує, що АЗП в анамнезі є ключовим чинником хронічного стресу, що зумовлює розвиток патологічних змін.

Ключові слова: антенатальна загибель плода, інтергенетичний інтервал, опитувальник GAD-7, естрадіол, пролактин, кортизол, вазопресин, рівні тривожності.

Hormonal profile of women with antenatal fetal death in anamnesis at the stage of planning the future pregnancy

V. O. Beniuk, A. S. Chebotarova, N. M. Hychka, V. F. Oleshko, O. A. Shcherba, V. V. Kurochka, T. V. Kovaliuk

Antenatal fetal death (AFD) remains one of the most serious problems of modern obstetrics, which has not only medical, but also significant psycho-emotional, social and demographic outcomes. According to literature data, stillbirth in anamnesis increases the risk of repeated adverse reproductive prognosis, reduced fertility, the development of complications in future pregnancies and the formation of chronic stress reactions.

The objective: to determine the features of hormonal homeostasis in women with a history of AFD at the stage of planning the next pregnancy.

Materials and methods. A prospective study of 54 women with AFD in anamnesis (the main group – MG) and 50 women who had a live birth in anamnesis (the control group – CG) when planning their next pregnancy was conducted. The somatic and obstetric-gynecological history, the level of generalized anxiety using the GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder-7) questionnaire were assessed. The concentrations of sex hormones (estradiol, progesterone), prolactin, stress-associated hormones (cortisol, vasopressin), thyroid hormones (thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (T4), free triiodothyronine (T3), thyroid peroxidase antibodies (TPOAb) were determined using immunochemiluminescent analysis (Cobas analyzer, Roche Diagnostics GmbH, Germany).

Results. Concentrations of stress-associated hormones, in particular, a significant cortisol growth was found in MG by 1.4 times (20.4 ± 1.8 µg/dL) compared to CG (14.8 ± 1.3 µg/dL) and an almost two-fold increase in the level of vasopressin compared to CG (8.2 ± 0.6 pg/mL versus 4.2 ± 0.4 pg/mL, $p < 0.05$). Estradiol concentration in women with AFD was

26.5% lower compared to the CG, but was in normal values (67.3 ± 5.6 pg/mL). Prolactin level in MG was 1.3 times higher compared to CG. In women with AFD the TSH increased by 33.3%; T3 increased by 21.4%; T4 decreased by 1.9 times; TPOAb increased by 26.0%, compared to CG ($p < 0.05$).

Conclusions. The changes in hormonal homeostasis in women with a history of AFD, namely, increased levels of stress-associated hormones, decreased estradiol, increased prolactin in combination with an imbalance of T3 and T4, increased TPOAb, which correlates with the presence of concomitant somatic pathology, in particular thyroid dysfunction were determined. This confirms that AFD is a key factor in chronic stress, which leads to the development of pathological changes.

Keywords: antenatal fetal death, intergenetic interval, GAD-7 questionnaire, estradiol, prolactin, cortisol, vasopressin, anxiety levels.

Однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини є збереження здоров'я кожного пацієнта, особливо це стосується жіночого організму [1, 2]. Репродуктивне здоров'я жінки залежить не лише від відсутності органічних та інфекційно-запальних чинників, а й безпосередньо від стану нейроендокринної регуляції. Аналізуючи дані літератури, серед частих причин репродуктивних втрат зазначається порушення гормонального гомеостазу – не лише на ранніх термінах гестації, а й на пізніх, за наявності життєздатного плода [3–5].

Атенатальна загибель плода (АЗП) є тяжким психоемоційним стресом, який спричиняє тривалі нейроендокринні порушення, зокрема активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, а також зумовлює підвищення рівня стрес-асоційованих гормонів (кортизолу, вазопресину) [6–8]. За умов тривалого стресового впливу відбувається активна продукція адренокортикотропного гормону, що стимулює секрецію кортизолу [9, 10]. Вазопресин чинить синергічний вплив на репродуктивну систему через активність аргінін-вазопресину, який стимулюється гіпоталамусом, що, своєю чергою, може призводити до порушення водно-сольового балансу з подальшим розвитком гіперкоагуляції та пригніченням секреції гонадотропних гормонів [11, 12].

При плануванні наступної вагітності головною умовою є забезпечення стабільного гормонального гомеостазу, особливо гормонів, асоційованих із хронічним стресом (гормони щитоподібної залози, пролактин, кортизол, вазопресин) [13–15]. Дослідження свідчать, що жінки із втратами вагітності в анамнезі мають вищий ризик розвитку генералізованих тривожних розладів, які впливають як на гормональний гомеостаз, так і на перебіг наступної вагітності [16–18].

Таким чином, важливим етапом при плануванні вагітності у разі АЗП в анамнезі є визначення гормонального профілю з метою оцінки ризиків і розробки індивідуальної тактики ведення таких пацієнток на етапі планування вагітності та під час її перебігу.

Мета дослідження: визначення особливостей гормонального гомеостазу у жінок з АЗП в анамнезі на етапі планування наступної вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Згідно з поставленою метою, проведено проспективне клініко-лабораторне обстеження 54 пацієнток з АЗП в анамнезі (основна група – ОГ) з приводу планування наступної вагітності. Контрольну групу (КГ) становили 50 жінок, які в анамнезі мали народження живої дитини та планують наступну вагітність. Дослідження проводилося на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медич-

ного університету імені О. О. Богомольця в період 2020–2024 рр. Проведено аналіз соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу, а також тривалості інтергенетичного інтервалу.

Рівень генералізованої тривожності оцінювали за допомогою опитувальника GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder-7), що складається із 7 запитань, які визначають частоту проявів основних симптомів тривожності протягом останніх двох тижнів.

Дослідження гормонального профілю проводили в І фазу менструального циклу (на 3–5-й день). Забір венозної крові для визначення концентрацій гормонів здійснювався вранці натщесерце з ліктьової вени в умовах процедурного кабінету з дотриманням правил асептики та антисептики. Для подальшого лабораторного аналізу використовували плазму, яку досліджували методом імунохемілюмінесцентного аналізу. Визначали концентрацію естрадіолу, пролактину, стрес-асоційованих гормонів (кортизол), гормонів щитоподібної залози (тиреотропний гормон (ТТГ), вільний тироксин (Т4), вільний трийодтиронін (Т3), антитіла до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО)) за допомогою імунохемілюмінесцентного аналізу з використанням відповідних реагентів (тест-система Elecsys) на аналізаторі Cobas (виробник обох – Roche Diagnostics GmbH, Німеччина). Вазопресин визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням тест-системи Human AVP ELISA Kit (MyBioSource, США), відповідно до інструкцій виробника.

Пацієнтки обох груп були репрезентативно зіставлені за віком (середні значення: ОГ – $31,2 \pm 2,6$ року; КГ – $29,8 \pm 2,3$ року; $p > 0,05$).

Критерії включення у дослідження: жінки, які народжують повторно, АЗП в анамнезі, добровільна згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення: жінки, які народжують вперше, наявність онкологічних захворювань або вроджених вад розвитку плода в анамнезі, відмова від участі на будь-якому етапі дослідження.

Статистичну обробку результатів здійснювали у середовищі Windows з використанням програмного пакета Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США) з урахуванням відповідних обчислювальних методик. Кількісні показники подано у вигляді $M \pm m$, де M – середнє арифметичне значення, а m – стандартна похибка середнього. Для оцінки достовірності отриманих результатів застосовано t-критерій Стюдента. Для порівняння міжгрупових відмінностей щодо частоти виявлення соматичних патологій використано критерій Фішера, що дозволяє оцінити статистичну значущість або випадковість виявлених відмінностей. Критичний рівень значущості у статистичному аналізі встановлено на рівні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Таблиця 1

Інтергенетичний інтервал в обстежуваних групах,
абс. ч. (%)

Показник, років	ОГ (n = 54)	КГ (n = 50)
1–3	12 (22,2)	8 (16,0)
4–5	29 (53,7)	33 (66,0)
> 6	13 (24,1)	9 (18,0)

Соматичний анамнез в обстежуваних групах характеризувався обтяженістю патології щитоподібної залози у третини жінок ОГ (ОГ – 19 (35,2%); КГ – 8 (16,0%) пацієнток, $p < 0,05$). Серед нозологій переважали: вузловий зоб – у 9 (16,7%) жінок, аутоімунний тиреоїдит – у 7 (13,0%), кісти щитоподібної залози – у 3 (5,4%). Порушення обміну речовин зафіксовано у кожній четвертій пацієнтки ОГ та у кожній сьомій – у КГ (ОГ – 15 (27,8%); КГ – 7 (14,0%)). Зокрема, у 9 (16,7%) жінок ОГ діагностовано ожиріння різного ступеня. Цукровий діабет в анамнезі діагностовано у 7 (13,0%) жінок ОГ, зокрема у 4 (7,4%) жінок маніфестація відбулася під час попередньої вагітності.

Гінекологічний анамнез в обстежуваних групах характеризувався високою частотою запальних захворювань статевих шляхів (ОГ – 18 (33,3%); КГ – 3 (6,0%) жінки, $p < 0,05$), а також порушеннями менструального циклу.

Слід зазначити, що захворювання тіла матки з гормональною залежністю, що можуть впливати на процес імплантації та виношування вагітності (лейоміома матки та аденоміоз), діагностовано в 4 рази частіше в ОГ порівняно з КГ (ОГ – 13 (24,1%); КГ – 3 (6,0%) жінки, $p < 0,05$).

Згідно з даними акушерського анамнезу та визначенням паритету пологів, встановлено, що у 33 (61,1%) пацієнток ОГ перша вагітність завершилася АЗП. Також слід зазначити, що у чверті жінок ОГ в анамнезі зафіксовано самовільне переривання вагітності (12 (22,2%) жінок), зокрема у 5 (9,3%) пацієнток в анамнезі траплялися повторні випадки мертвородження. У КГ, в учасниць якої АЗП відсутня в анамнезі, самовільні викидні зафіксовано у 4 (8,0%) пацієнток. Артіфіційні аборти зареєстровано у 18,5% пацієнток ОГ та у 12,0% жінок КГ ($p > 0,05$).

Аналіз інтергенетичного інтервалу між пологами з АЗП та зверненням пацієнток із приводу планування наступної вагітності не продемонстрував достовірної різниці між групами (табл. 1).

Середній інтергенетичний інтервал в ОГ становив $4,7 \pm 0,4$ року; у КГ – $4,1 \pm 0,3$ року ($p > 0,05$). Половина пацієнток обох груп (ОГ – 29 (53,7%); КГ – 33 (66,0%) жінки) планували наступну вагітність через 4–5 років після попередніх пологів. Кожна четверта жінка ОГ (22,2%) планувала наступну вагітність протягом останніх трьох років після АЗП. Варто зазначити, що 4 (7,4%) пацієнтки звернулися з метою планування наступної вагітності через 18 місяців після пологів. Водночас 24,1% жінок ОГ звернулися більше ніж через 6 років після втрати, пояснюючи це наявністю страху щодо повторення репродуктивних втрат.

З метою оцінки рівня генералізованої тривожності та психоемоційної реакції на втрату вагітності у жінок з АЗП в анамнезі проведено психологічне тестування за допомогою опитувальника GAD-7 (рис. 1).

За результатами, дві третини пацієнток ОГ мали помірний (24 (44,4%)) та високий (9 (16,7%)) рівні генералізованої тривожності. У КГ помірний рівень спостерігався у кожній восьмій жінки (6 (12,0%), $p < 0,05$). Водночас у третини жінок КГ (36,0%) зафіксовано мінімальний рівень тривожності, що, ймовірно, може бути обумовлено меншим психоемоційним навантаженням із боку екзогенних чинників. Також слід підкреслити, що під час інтерв'ювання кожна третя учасниця обох груп відзначала наявність ранніх ознак тривожного спектра: порушення сну, підвищений м'язовий тонус, цефалгії, астеничні прояви та зниження когнітивної продуктивності. Ці симптоми частіше спостерігалися у жінок із коротким інтергенетичним інтервалом (7,4%) або за відсутності належної соціально-родинної підтримки з боку партнера в період планування наступної вагітності (24,1%).

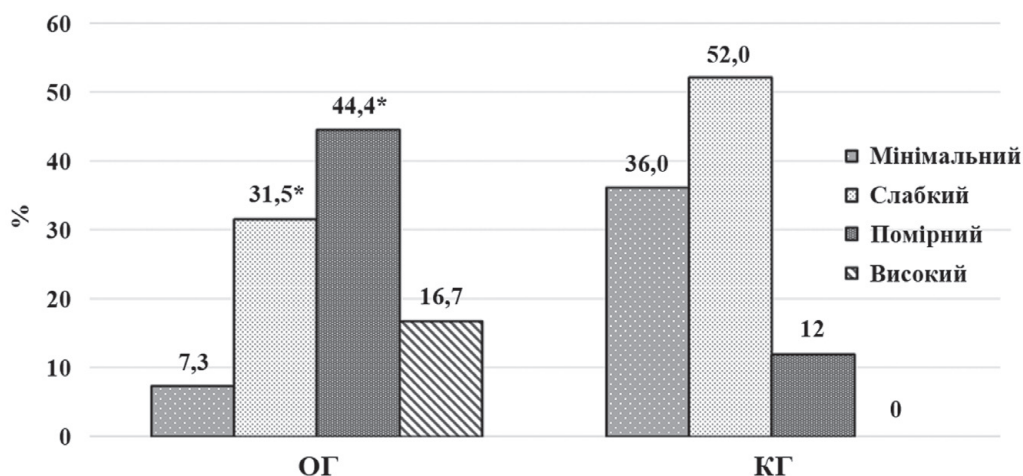


Рис. 1. Визначення рівня тривожності згідно з опитувальником GAD-7 в обстежуваних групах (абс. ч., %)

Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з КГ ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Концентрація стрес-асоційованих гормонів у пацієнток обстежуваних груп (M ± m)

Показники	ОГ (n = 54)	КГ (n = 50)
Кортизол (мкг/дл)	20,4 ± 1,8*	14,8 ± 1,3
Вазопресин (пг/мл)	8,2 ± 0,6*	4,2 ± 0,4

Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з КГ (p < 0,05).

Аналізуючи вплив АЗП в анамнезі як потенційного хронічного стресора, визначено концентрацію стрес-асоційованих гормонів – кортизолу та вазопресину (табл. 2).

Середня концентрація кортизолу в обох групах була в межах допустимих значень (референтне значення: 4,3–22,4 мкг/дл). Проте його рівень в ОГ був достовірно підвищений в 1,4 раза порівняно з КГ (p < 0,05).

Рівень вазопресину у жінок ОГ майже вдвічі перевищував значення порівняно з КГ. Зокрема, з огляду на високу чутливість цього гормону до фізіологічних чинників, за яких можливе його підвищення. При зіставленні отриманих даних із референтними значеннями встановлено збільшення концентрації вазопресину в ОГ на 17,1% (референтне значення: 0,5–4 пг/мл; 7 пг/мл – у вертикальному положенні та при психо-емоційному напруженні).

Таким чином, підвищення концентрації кортизолу в поєднанні з підвищеними рівнями вазопресину може свідчити про комбінований вплив нейроендокринної активації, судинної дисфункції та схильності до тривожних станів у пацієнток з АЗП в анамнезі.

Визначення концентрації гормонів, що регулюють репродуктивну здатність організму (естрадіолу та пролактину), продемонструвало достовірні відмінності порівняно з КГ (рис. 2).

Зокрема, рівень естрадіолу в ОГ був знижений на 26,5% порівняно з КГ, хоч і залишався в межах референтних значень (22,4–115,0 пг/мл). Ця особливість, імовірно, пов'язана з наслідками хронічного стресового впливу, зумовленого попередньою втратою, що

Таблиця 3

Концентрація тиреоїдних гормонів у пацієнток обстежуваних груп (M ± m)

Показники	ОГ (n = 54)	КГ (n = 50)
ТТГ (мкОд/мл)	4,8 ± 0,4	3,6 ± 0,3
Т3 (пг/мл)	27,2 ± 2,2	22,4 ± 2,4
Т4 (нг/дл)	0,63 ± 0,03*	1,19 ± 0,08
АТ-ТПО (МО/мл)	9,2 ± 0,8*	7,3 ± 0,6

Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з КГ (p < 0,05).

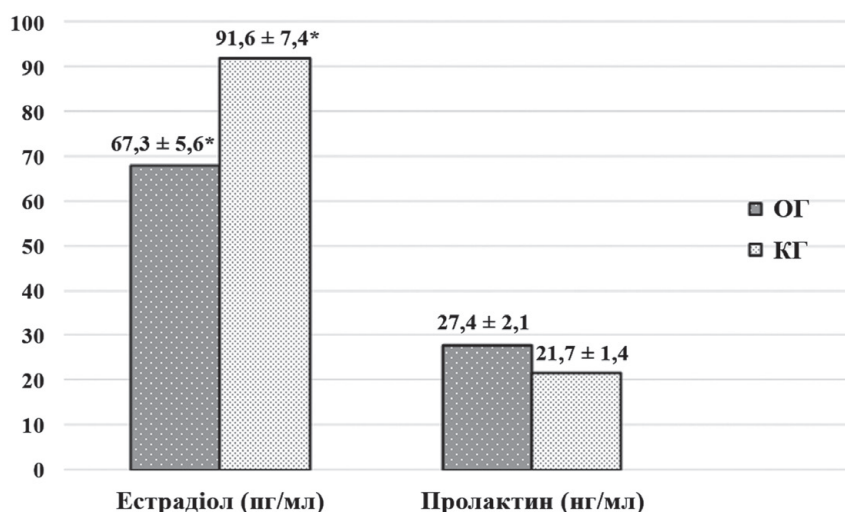
проявляється через підвищений рівень кортизолу та пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі у таких пацієнток.

Аналіз рівня пролактину продемонстрував значущу відмінність між групами. Так, у жінок ОГ він був підвищений у 1,3 раза порівняно з КГ (ОГ – 27,4 ± 2,1 нг/мл; КГ – 21,7 ± 1,4 нг/мл, p < 0,05), хоча й залишався в межах референтних значень для репродуктивного віку (5–25 нг/мл). Імовірно, така зміна рівня пролактину може бути пов'язана з пригніченою продукцією дофаміну, недостатньою гальмівною активністю пролактину, а також стимулювальним впливом вазопресину та кортизолу.

Розглядаючи втрату вагітності в анамнезі як потужний тривалий стресовий чинник, було проведено дослідження на визначення концентрації тиреоїдних гормонів (ТТГ, Т3, Т4, АТ-ТПО) в обстежуваних групах (табл. 3).

Середня концентрація ТТГ в обох групах була в межах референтних значень (0,4–4,85 мкОд/мл). Водночас середнє значення ТТГ у жінок ОГ було достовірно вищим на 33,3% порівняно з КГ (p < 0,05). Привертає увагу те, що у кожної шостої жінки ОГ (9 (16,7%) учасниць) виявлено підвищений рівень ТТГ, що перевищував верхню межу норми. Також у 4 (7,4%) пацієнток зафіксовані значення ТТГ, наближені до нижньої межі норми (0,83 ± 0,40 мкОд/мл).

Середнє значення Т3 в ОГ було вищим на 21,4% порівняно з показником у КГ, однак залишалося в межах референтних значень (0,88–30 пг/мл). Водночас у 8 (14,8%)

**Рис. 2. Концентрація естрадіолу та пролактину в обстежуваних групах (M ± m)**

Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з КГ (p < 0,05).

жінок ОГ концентрація ТЗ перевищувала норму, що клінічно відповідало проявам гіпертиреозу (ОГ – $27,2 \pm 2,2$ пг/мл; КГ – $22,4 \pm 2,4$ пг/мл, $p > 0,05$).

Аналіз рівня тиреоїдного гормону, що безпосередньо синтезується щитоподібною залозою (Т4), виявив його достовірне зниження в ОГ в 1,9 раза порівняно з КГ, що інтерпретується як гіпофункція щитоподібної залози. Такий стан діагностовано у третини пацієнток ОГ (17 (31,5%) жінок), з яких у 8 (14,8%) було зафіксовано супутній метаболічний синдром, а у 9 (16,7%) – ожиріння різного ступеня.

Середнє значення АТ-ТПО в ОГ становило $9,2 \pm 0,8$ МО/мл, що на 26,0% більше порівняно з КГ ($p < 0,05$), але залишалось в межах норми (< 35 МО/мл). Крім того, у кожної десятої пацієнтки ОГ (6 (11,1%) жінок) встановлено підвищений титр АТ-ТПО, що свідчило про можливий аутоімунний тиреоїдит та потребувало ендокринологічного супроводу.

Таким чином, отримані результати дослідження гормонального профілю у пацієнток з АЗП в анамнезі напряму залежать від психоемоційного стану жінки, що може ускладнювати планування та виношування наступної вагітності. Адже було підтверджено чутливість репродуктивної системи жінки до ендогенних та екзогенних факторів впливу, що відображається у зміні рівня стрес-асоційованих гормонів у пацієнток із репродуктивними втратами в анамнезі. Такі зміни часто пов'язані зі страхом повторних втрат. Цей взаємозв'язок детально описаний у літературі щодо впливу війни, зміни режиму сну та незбалансованого харчування як постійних стресових чинників на функцію ендокринної системи та організм людини в цілому [19–21]. Відповідно, в умовах одночасної реалізації чинників дисбалансу в гормональному гомеостазі та порушень в нейро-гуморальній регуляції клінічно спостерігаються менструальна дисфункція, збільшення частоти соматичної та гінекологічної патології, викидні й повторні випадки мертвонародження [22–24]. Отримані результати дослідження узгоджуються з наявними літературними даними: кожна наступна вагітність після попередньої втрати сприймається жінкою як більш стресова ситуація через наявність страху повторення АЗП [25].

ВИСНОВКИ

Концентрація стрес-асоційованих гормонів у пацієнток обох груп залишалася в межах референтних значень, проте рівень кортизолу в ОГ був підвищений в 1,4 раза, а вазопресину – в 1,9 раза порівняно з КГ (кортизол: $20,4 \pm 1,8$ мкг/дл в ОГ проти $14,8 \pm 1,3$ мкг/дл у КГ; вазопресин: $8,2 \pm 0,6$ пг/мл в ОГ проти $4,2 \pm 0,4$ пг/мл у КГ, $p < 0,05$), що узгоджується з даними щодо визначення рівня генералізованої тривожності, де у жінок з АЗП в анамнезі частіше спостерігається помірний (44,4%) та високий (16,7%) рівень тривожності ($p < 0,05$).

Аналізуючи рівень гормонів, що регулюють репродуктивну функцію, виявлено достовірне зниження концентрації естрадіолу на 26,5% порівняно з КГ, проте значення залишалось в межах референтних норм ($67,3 \pm 5,6$ пг/мл, $p < 0,05$). Рівень пролактину в ОГ був підвищений в 1,3 раза порівняно з КГ ($27,4 \pm 2,1$ нг/мл). Ці зміни можна вважати такими, що зумовлені тривалим стресовим впливом унаслідок підвищеного рівня кортизолу.

Результати дослідження тиреоїдних гормонів свідчать про наявність соматичної патології та підтверджують вплив хронічного стресу на гормональний гомеостаз у жінок з АЗП в анамнезі (середній рівень ТТГ підвищений на 33,3%; ТЗ – на 21,4%; Т4 – знижений в 1,9 раза; рівень АТ-ТПО – підвищений на 26,0%, порівняно з КГ). Ці зміни корелюють із соматичним анамнезом: у третини жінок з АЗП виявлено патологію щитоподібної залози (35,2%), порушення обміну речовин (27,8%) та ожиріння різного ступеня (13,0%).

Перспективи подальших досліджень. Отже, гормональний гомеостаз відіграє ключову роль у розвитку перинатальної патології у жінок з АЗП в анамнезі як на прегравідарному етапі, так і під час вагітності. Перспективним напрямом майбутніх досліджень є вивчення можливостей корекції порушень психоемоційного стану й регуляції гормонального профілю у цієї категорії пацієнток, що може сприяти успішному виношуванню наступної вагітності.

Відомості про авторів

Бенюк Василь Олексійович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* beniukdoc@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Чеботарьова Антоніна Сергіївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (093) 833-09-55. *E-mail:* doctortonya@ukr.net

ORCID: 0000-0003-4365-2685

Гичка Назарій Михайлович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0001-9863-6207

Олешко Віктор Федорович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0003-2493-2892

Щерба Олена Анатоліївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0002-8776-4403

Курочка Валентина Валеріївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* kurochkav78@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6800-310X

Ковалюк Тетяна Володимирівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0001-9339-881X

Information about the authors

Beniuk Vasyli O. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* beniukdoc@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5984-3307

Chebatarova Antonina S. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (093) 833-09-55. *E-mail:* doctortonya@ukr.net
ORCID: 0000-0003-4365-2685

Hychka Nazarii M. – Bogomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0000-0001-9863-6207

Oleshko Viktor F. – Bogomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0000-0003-2493-2892

Shcherba Olena A. – Bogomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0000-0002-8776-4403

Kurochka Valentyna V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* kurochkavv78@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6800-310X

Kovaliuk Tetiana V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0000-0001-9339-881X

ПОСИЛАННЯ

1. ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum Reprod Open.* 2023;2023(1):hoad002. doi: 10.1093/hropen/hoad002.
2. Kondratiuk V, Kondratiuk K, Gasparian K, Gorban N, Trokhymovych O, Dzuba G, et al. Modern opportunities and prospects for preserving woman's health. *Reprod Health Woman.* 2022;(5):19-25. doi: 10.30841/2708-8731.5.2022.265470.
3. Bendarska-Czerwińska A, Zmarzły N, Morawiec E, Panfil A, Bryś K, Czarniecka J, et al. Endocrine disorders and fertility and pregnancy: An update. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:970439. doi: 10.3389/fendo.2022.970439.
4. Zheng L, Yang L, Guo Z, Yao N, Zhang S, Pu P. Obesity and its impact on female reproductive health: unraveling the connections. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;14:1326546. doi: 10.3389/fendo.2023.1326546.
5. Schjenken JE, Green ES, Overduin TS, Mah CY, Russell DL, Robertson SA. Endocrine disruptor compounds – a cause of impaired immune tolerance driving inflammatory disorders of pregnancy? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:607539. doi: 10.3389/fendo.2021.607539.
6. Swift A, Reis P, Swanson M. Infertility Stress, Cortisol, Coping, and Quality of Life in U.S. Women Who Undergo Infertility Treatments. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2021;50(3):275-88. doi: 10.1016/j.jogn.2020.12.004.
7. Hoirisch-Clapauch S. The Impact of Emotional Responses on Female Reproduction: Fibrinolysis in the Spotlight. *Semin Thromb Hemost.* 2025;51(4):401-11. doi: 10.1055/s-0044-1788324.
8. Zhabchenko I, Korniets N, Lishchenko I, Kovalenko T, Bondarenko O, Syvura O. Reproductive effects of war-time stress and possibilities of their correction (Literature review). *Reprod Health Woman.* 2024;(7):65-72. doi: 10.30841/2708-8731.7.2024.314933.
9. Lalli E, Figueiredo BC. Prolactin as an adrenocorticotrophic hormone: Prolactin signalling is a conserved key regulator of sexually dimorphic adrenal gland function in health and disease. *Bioessays.* 2022;44(10):e2200109. doi: 10.1002/bies.202200109.
10. Noushad S, Ahmed S, Ansari B, Mustafa UH, Saleem Y, Hazrat H. Physiological biomarkers of chronic stress: A systematic review. *Int J Health Sci (Qassim).* 2021;15(5):46-59.
11. Kononova M, Kuchma T. The essence of stress as a psychological category. *Young Sci.* 2020;89(1):28-32. doi: 10.32839/2304-5809/2021-1-89-6.
12. Kundakovic M, Rocks D. Sex hormone fluctuation and increased female risk for depression and anxiety disorders: From clinical evidence to molecular mechanisms. *Front Neuroendocrinol.* 2022;66:101010. doi: 10.1016/j.yfrne.2022.101010.
13. Szczepanska-Sadowska E, Czarzasta K, Bogacki-Rychlik W, Kowara M. The interaction of vasopressin with hormones of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: the significance for therapeutic strategies in cardiovascular and metabolic diseases. *Int J Mol Sci.* 2024;25(13):7394. doi: 10.3390/ijms25137394.
14. Zuloaga DG, Lafrican JJ, Zuloaga KL. Androgen regulation of behavioral stress responses and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Horm Behav.* 2024;162:105528. doi: 10.1016/j.yhbeh.2024.105528.
15. Amiel E. The Importance of TSH Testing and Adjusted Reference Ranges in Pregnant and Pregnancy-Planning Women: A Case Study. *Gynecol Reprod Health.* 2024;8(3):1-3. doi: 10.33425/2639-9342.1250.
16. Ozgen L, Ozgen G, Simsek D, Dincgez B, Bayram F, Midikhan AN. Are women diagnosed with early pregnancy loss at risk for anxiety, depression, and perinatal grief? *Saudi Med J.* 2022;43(9):1046-50. doi: 10.15537/smj.2022.43.9.20220291.
17. Wang TT, Liu YL, Hou Y, Li JP, Qiao C. The risk factors of pregestational anxiety, depression, and sleep disturbance in women with recurrent pregnancy loss: A cross-sectional study in China. *Front Psychol.* 2023;14:1116331. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1116331.
18. Wang Y, Meng Z, Pei J, Qian L, Mao B, Li Y, et al. Anxiety and depression are risk factors for recurrent pregnancy loss: a nested case-control study. *Health Qual Life Outcomes.* 2021;19(1):78. doi: 10.1186/s12955-021-01703-1.
19. Song Y, Li R. Effects of environment and lifestyle factors on anovulatory disorder. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1300:113-36. doi: 10.1007/978-981-33-4187-6_5.
20. Prokopchuk Y, Pyrohova V. Micro-nutrient status: Impact on women's reproductive health and pregnancy (Literature review). *Reprod Health Woman.* 2024;(4):88-92. doi: 10.30841/2708-8731.4.2024.309000.
21. Malachynska M. Women's reproductive health and fertility during the war and post-war period. *Reprod Health Woman.* 2025;(1):28-32. doi: 10.30841/2708-8731.1.2025.323706.
22. Chandel S, Das S, Ojha S, Pandey M, editors. Hormonal imbalances and genetic factors in menstrual cycle irregularities. In: *Women's Health: A Comprehensive Guide to Common Health Issues in Women.* Bentham Science Publisher; 2024, p. 101-28. doi: 10.2174/97898152562911240101.
23. Al-Tarawneh IYAK, Al-Tarawneh AYAK. The predictive ability of menstrual disorders and hormonal imbalance in the level of mood disorders in females. *Revista Iberoamericana De Psicología Del Ejercicio Yel Deporte.* 2024;19(3):261-70.
24. Roomruangwong C, Sirivichayakul S, Matsumoto AK, Michelin AP, de Oliveira Semeão L, Maes M, et al. Menstruation distress is strongly associated with hormone-immune-metabolic biomarkers. *J Psychosom Res.* 2021;142:110355. doi: 10.1016/j.jpsychores.2020.110355.
25. Semenenko IV. Peculiarities of gynecological history and reproductive status of women with psycho-emotional disorders related to prenatal stress. *Rep Morphol.* 2021;27(3):42-8. doi: 10.31393/morphology-journal-2021-27(3)-06.

Стаття надійшла до редакції 29.05.2025. – Дата першого рішення 03.06.2025. – Стаття подана до друку 11.07.2025

The effect of low-dose naltrexone on immunological infertility in women with recurrent implantation failure

Z. N. Raffeq¹, A. N. Hamdy¹, Z. S. Y. Hammo²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Tikrit University, Tikrit, Iraq

²Department of Physiology, College of Medicine, University of Tikrit, Iraq

Recurrent implantation failure (RIF) is a considerable problem in assisted reproductive technologies, especially in the cases which are associated with immunological infertility. Low-dose naltrexone (LDN) has surfaced as a prospective treatment for several illnesses owing to its immunomodulatory characteristics.

The objective: to study the impact of LDN on the pregnancy course in women with immunological infertility and RIF.

Materials and methods. A total of 350 women aged 18–40 years with RIF and immunological infertility, who were examined and treated in the United Surgeons Fertility Center in Baghdad between January 1, 2024, and January 1, 2025, participated in the study. Participants were further divided into two groups. The treatment group included 175 women who received LDN 4.5 mg orally daily before pregnancy and during the first 12 weeks of pregnancy. The control group consisted of 175 women who did not receive naltrexone. The study examined clinical parameters such as endometrial thickness, ovarian follicular response, immune markers, and pelvic ultrasound findings.

Results. The group of women who received low doses of naltrexone had an increased endometrial thickness of 9.8 mm (26.9 mm vs 21.1 mm) compared to the control group. In the treatment group more mature follicles, better ovarian response, and better endometrium were determined. The treatment group also had lower concentrations of immune markers and antinuclear antibody levels than the control group. Pregnancy rates (pregnancy rate, number of successful embryo implantations, duration of pregnancy to 12 weeks) were greater in the treatment group than in the control group.

Conclusions. The results of the study indicate the prospect of implementing a new treatment method for women with immunological infertility and RIF. However, additional studies with a larger number of samples are needed to confirm the current efficacy and safety of LDN in the treatment of immunological infertility.

Keywords: recurrent implantation failure, low-dose naltrexone, fertility, immunological infertility, pregnancy outcomes.

Вплив низьких доз налтрексону на імунологічне безпліддя у жінок із повторною невдачею імплантації

Z. N. Raffeq, A. N. Hamdy, Z. S. Y. Hammo

Повторна невдача імплантації (ПНІ) є значною проблемою при безплідді, яке лікується за допомогою допоміжних репродуктивних технологій, особливо у випадках імунологічного безпліддя. Налтрексон у низьких дозах (ННД) є засобом для лікування певних захворювань завдяки своїм імуномодулювальним характеристикам.

Мета дослідження: дослідити вплив ННД на перебіг вагітності у жінок з імунологічним безпліддям та ПНІ.

Матеріали та методи. Загалом у дослідженні взяли участь 350 жінок віком 18–40 років з імунологічним безпліддям та ПНІ, які проходили обстеження й лікування в United Surgeons Fertility Center (Багдад, Ірак) у період із 1 січня 2024 по 1 січня 2025 року. Учасниці були розділені на дві групи. До групи лікування увійшло 175 жінок, які отримували ННД по 4,5 мг перорально щоденно до вагітності та протягом перших 12 тиж. вагітності. Контрольну групу становили 175 жінок, які не отримували налтрексону. У дослідженні вивчали такі клінічні параметри: товщина ендометрія, фолікулярна відповідь яєчників, імунні маркери та результати ультразвукового дослідження органів малого таза.

Результати. Порівняно з контрольною групою, у групі жінок, які отримували низькі дози налтрексону, встановлено збільшення товщини ендометрія на 9,8 мм (26,9 проти 21,1 мм). У цій групі також виявлено більш зрілі фолікули, кращу реакцію яєчників і якісніший ендометрій. У групі лікування також встановлено нижчі концентрації імунних маркерів і рівнів антинуклеарних антитіл, ніж у контрольній групі. Показники вагітності (частота настання вагітності, кількість успішних імплантацій ембріона, тривалість вагітності до 12 тиж.) у групі лікування були більшими, ніж у контрольній групі.

Висновки. Результати дослідження вказують на перспективу впровадження нового методу лікування жінок з імунологічним безпліддям і ПНІ. Проте необхідні додаткові дослідження з більшою кількістю зразків, щоб підтвердити поточну ефективність і безпеку ННД в терапії імунологічного безпліддя.

Ключові слова: повторна невдача імплантації, низька доза налтрексону, фертильність, імунологічне безпліддя, наслідки вагітності.

Recurrent implantation failure (RIF) is a notable medical challenge in reproductive medicine, particularly, in assisted reproductive technologies like *in vitro* fertilization (IVF). RIF is generally described as the inability to implant an embryo after three or more consecutive failed IVF efforts, notwithstanding the transfer of high-quality embryos. An embryo fails to implant is one of the bitterest,

most tragically enjoyable frustrations that patients and doctors encounter daily [1]. About 10–15% of IVF patients will have RIF, resulting in emotional suffering for many wounded individuals and families involved in each case. Also, it can lead to prolonged and expensive therapy. The study of underlying causes of RIF and the development of effective therapy approaches will help patients to achieve better results [2].

RIF is influenced by many factors, such as the quality of the embryos, uterine receptivity and maternal immunity. Immunological infertility theories play a significant role in explaining how embryo implantation fails in some cases on the first try. Immune-related factors impede the implantation process. An unfavorable environment can be produced in the uterus when natural killer (NK) cell levels increase, cytokine concentrations become imbalanced, and autoimmunity is present in either direction. It is known, that an overreacting immune system will regard the embryo as an invader, and the environment in which it is developed becomes highly inappropriate for successful implantation. Conventional fertility treatments, such as IVF, are likely to fail in immune-mediated RIF. So, alternative therapeutic options are now needed to adjust the immune competency of the receptor [3].

One such promising treatment is the use of low-dose naltrexone (LDN). Naltrexone is an opioid receptor antagonist. It has traditionally been used in heroin addiction and alcohol dependence therapy. However, recent research has shown that low doses of naltrexone have immune-modulating effects that could be beneficial for several health problems, including various autoimmune diseases as well as chronic pain complaints [4]. LDN functions by temporarily obstructing opioid receptors, resulting in a compensatory elevation in the synthesis of endogenous opioids, including endorphins. Endogenous opioids are thought to possess immunoregulatory effects, including modulation of inflammation and inhibition of excessive immunological responses. Hence, LDN has recently attracted attention as an approach to treat such conditions involving altered immune function as infertility potentially [5].

In terms of fertility, LDN has been used as a potential treatment means for women suffering from hypothalamic ovarian dysfunction. In some cases, it has already been used to stimulate ovulation that has not been achieved with any other method of treatment [6]. However, its application in women with autoimmune problems, particularly those suffering from recurrent pregnancy loss or embryo implantation failure, has not been extensively explored. Immune response modulation, in particular NK cell activity suppression and autoimmunity-factor coordination, is vital for improving endometrial receptivity and aiding implantation success. This aspect of immunological infertility makes LDN interesting for patients with RIF of an immune nature [7]. For women with immune-based RIF, LDN is an exciting candidate as a means of improving outcomes. However, literature about the impact of LDN on fertility for women who have immune-system infertility remains is not enough evidence. Naltrexone is most frequently used in treating chronic pain and autoimmune diseases [8].

Understanding the endometrium

Endometrium is the mucous membrane that borders the inside of the uterus in females. The thickness of the endometrium continues to augment during the menstrual cycle (Fig. 1). If embryo implantation does not take place, it is expelled as menstrual flow. In summary, endometrial thickness fluctuates according to the several phases of the menstrual cycle [9]. Upon the encounter of sperm and egg, leading in fertilization within the fallopian tube, the ensuing embryo commences its transit to the uterus to implant in the uterine lining. Embryo implantation needs an endometrial thickness of around 7 to 10 mm. This often occurs spontaneously between the 19th and 21st days of

the cycle, which is regarded as the receptive period of the endometrium or implantation window [10].

The endometrium is responsive when it attains appropriate thickness throughout the menstrual cycles secretory phase. Furthermore, an ultrasound scan would reveal a triple line appearance. The ovarian female sex hormones are responsible for enhancing endometrial thickness and inducing a triple line look. Every one of these attributes are essential for embryo implantation (Fig. 2) [12].

Moreover, the synchronicity between embryo and endometrial growth is an additional feature that enhances the likelihood of implantation. This synchronicity arises from the influence of cytokines and multiple growth variables that promote the fertilization of embryos [14].

Implantation in the endometrium

The embryo implants in the endometrium around 6 to 7 days post-fertilization, during the blastocyst stage. For this, there must be impeccable synchrony between the developing child and the endometrium, specifically, there must be menstrual receptivity [13]. Several investigations involving patients have determined that the ideal endometrial thickness for successful implantation ranges from 7 to 10 mm [15, 16]. An endometrium measuring less than 6 mm often inhibits embryo implantation (Fig. 3) [17].

Not only the endometrium must be sufficiently hormonal prepared for effective implantation, but the blastocyst tissues and the uterine mucosa must also engage in a reciprocal conversation. Different growth factors and cytokines must function in this regard [18]. Upon successful fertilization

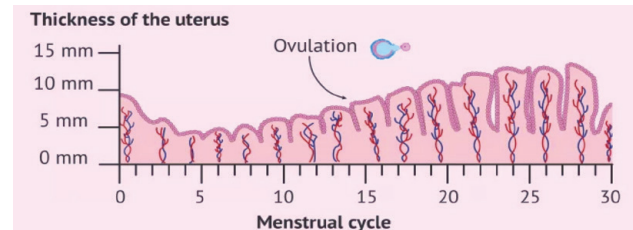


Fig. 1. The relation between endometrial thickness and menstrual cycle [11]

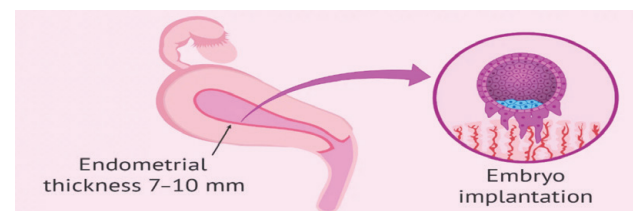


Fig. 2. Endometrial receptivity pattern [13]

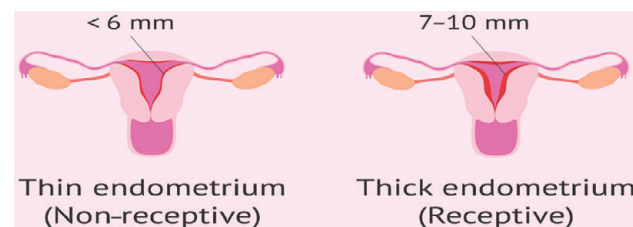


Fig. 3. Endometrial implantation window [17]

of the ovum and subsequent implantation of the embryo, the secretory endometrium undergoes specialization due to the influence of estrogens and progesterone, a process referred to as decidualization. The decidual or decidualized endometrium is a specialized structure that develops into the placenta during gestation and facilitates the flow of gases and minerals between the mother and the embryo [19].

The objective is to study the effects of LDN on human reproduction by evaluating its use in women with immunological infertility and RIF.

MATERIALS AND METHODS

Study design. The study was carried out from January 1, 2024, to January 1, 2025, at United Surgeons Fertility Center. A total of 350 women aged 18–40 years participated in the study. All of them had experienced RIF (defined as the failure to achieve clinical pregnancy after three or more embryo transfers). The patients were divided into two groups – 175 women assigned to the treatment group (LDN treatment group) and 175 women – control group.

Participant recruitment. When the patients entered the research program, each underwent an initial screening. Then the data were examined in detail. The diagnostic workup included taking complete medical histories, gynecological examinations, comprehensive infertility assessments, hormonal level determination, pelvic ultrasound imaging, and evaluation of immune markers. The prospective patients who had immunity infertility factors such as elevated levels of NK cells and abnormal autoantibody concentrations were also enrolled.

Women in the treatment group received LDN 4.5 mg of LDN orally every day for 10 weeks before conception, and therapy was continued until the pregnancy was confirmed at 12 weeks gestation. The control group received no intervention.

Throughout the duration of the study, researchers conducted a monthly visit. These affairs involved measurements as varied and sensitive as hormone profiles (e.g., follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol and progesterone), immune markers and ultrasound findings. Hormonal levels and immune markers were measured on the 3rd day of the menstrual cycle for all participants, unless otherwise specified by using, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The FSH, LH, estradiol, progesterone, NK cells, antinuclear antibodies (ANA), antiphospholipid antibodies (APA) serum kits used in this study was purchased from Sunlong Biotech (China). Resulting the embryo transfer outcomes followed a process in which pregnancy rates, implantation rates (addressing that question on how to improve the number of embryo implants) were all measured and recorded. Clinical pregnancy rates were also documented.

The ultrasound imaging was performed using a Voluson E10 Ultrasound Machine (GE Healthcare). Ultrasound imaging was conducted at baseline, as well as at various stages during the IVF process, including monitoring of endometrial thickness, ovarian response, and the presence of any abnormalities. Results were compared between the treatment group and the control group.

Statistical analysis. Data analyzed by using SPSS Version 22. Descriptive statistics (mean, standard deviation, percentages) will summarize clinical characteristics and immune markers. To compare baseline characteristics between

groups, independent t-tests used to depend on data distribution. Pregnancy rates, implantation rates, and clinical pregnancy compared between groups using chi-square or Fisher's exact tests. Changes in immune markers and hormone levels compared using paired t-tests. Multivariate regression analysis may be used to adjust for confounders. A p-value of < 0.05 will be considered statistically significant.

Ethical considerations. In this study, ethical guidelines from the institution's review board were followed and aspects of the Declaration of Helsinki were adhered to. Prior to undergoing randomization all participants had given written informed consent. They were given a clear picture of the study's purpose, how it would proceed, any possible risks involved, and benefits to be had. Participants were free to quit at any point in time, they had that right. The whole research process was conducted behind the scenes, the data source was stripped of any possibility or identification. Ethical approval for the study was provided by the appropriate Ethics Committee.

RESULTS AND DISCUSSION

The average age of participants was 32.5 ± 4.6 years, with no significant difference between the two groups. Prior to the intervention, women in the both groups had a history of multiple failed embryo transfers (at least three failed embryo transfers) and were diagnosed with immunological infertility, based on elevated NK cells or other immunological markers. The baseline characteristics of the treatment group LDN and the control group were compared to ensure comparability between the two groups before the intervention. As shown in the Table 1 these results indicated that the two groups were well-matched in terms of baseline demographics and clinical characteristics.

In Table 2 comparison of hormone levels before and after treatment in both the treatment group (LDN) and the control group is presented. Indicating that LDN treatment had a significant effect on increasing progesterone levels compared to the control group.

The comparison of immune markers before and after treatment between the treatment group (LDN) and the control group demonstrated that NK cells were decreased significantly in the treatment group, from $18.3 \pm 3.1\%$ to $12.5 \pm 2.4\%$, while the control group remained stable, with a slight change from $18.1 \pm 2.9\%$ to $17.9 \pm 3.2\%$ (Table 3). This difference was statistically significant ($p = 0.02$), indicating that LDN treatment had a notable effect in reducing NK cell levels. Regarding ANA, the treatment group experienced a significant reduction from 4.5 ± 1.2 mIU/mL to 3.1 ± 1.0 mIU/mL, while the control group showed a minor decrease from 4.3 ± 1.3 mIU/mL to 4.2 ± 1.4 mIU/mL. The difference between the groups was statistically significant ($p = 0.04$), suggesting that LDN treatment also contributed to a reduction in ANA levels. For APA, both groups exhibited slight decreases, with the treatment group showing a reduction from 2.6 ± 0.9 mIU/mL to 1.9 ± 0.7 mIU/mL, and the control group changing from 2.5 ± 1.0 mIU/mL to 2.4 ± 0.8 mIU/mL. However, this change was not statistically significant ($p = 0.18$), indicating that LDN did not significantly impact APA levels compared to the control group (Table 3).

Endometrial thickness showed a significant improvement in the treatment group, increasing from 7.2 ± 1.0 mm to 9.8 ± 1.2 mm, while the control group showed a modest increase from 7.4 ± 1.1 mm to 7.6 ± 1.0 mm (Table 4; Fig. 4). The difference between the two groups was statistically significant ($p = 0.001$), indicating that LDN treatment had a substantial effect on increasing endometrial thickness. For ovarian response, the treatment group showed a significant increase in the number of follicles ≥ 18 mm, rising from 3.4 ± 1.2 to 5.1 ± 1.5 , while the control group showed a smaller increase from 3.3 ± 1.1 to 3.4 ± 1.2 (Fig. 5). This difference was statistically significant ($p = 0.02$), suggesting that LDN treatment improved ovarian response.

Lastly, endometrial pattern also showed improvement in the treatment group, with a significant increase in grade from 2.8 ± 0.4 to 3.7 ± 0.5 . The control group showed a smaller increase from 2.9 ± 0.5 to 3.0 ± 0.4 , and the difference between the groups was statistically significant ($p = 0.03$) (Fig. 6), indicating that LDN treatment contributed to a more favorable endometrial pattern. Overall, the results suggest that LDN treatment had a positive impact on endometrial thickness, ovarian response, and endometrial pattern, all of which are crucial factors for successful implantation and pregnancy outcomes (Table 4).

The pregnancy rate in the treatment group was significantly higher compared to the control group. Similarly,

the implantation rate was significantly higher, suggesting that LDN treatment enhanced embryo implantation success. The clinical pregnancy rate was also higher in the treatment group compared to the control group, indicating that LDN had a significant positive effect on the clinical pregnancy rate. However, the miscarriage rate was lower in the treatment group (8%) compared to the control group (12%), but this difference was not statistically significant ($p = 0.15$), suggesting that LDN did not have a significant impact on reducing miscarriage rates (Table 5). Overall, LDN treatment was associated with significantly higher pregnancy, implantation, and clinical pregnancy rates compared to the control group, highlighting its potential effectiveness in improving fertility outcomes in women with RIF.

A strong positive correlation indicates that the treatment improves the uterine lining, creating more favorable conditions for pregnancy. LDN has a strong positive impact on ovarian response, as reflected by an increased number of mature follicles. This suggests that LDN enhances ovarian function, possibly improving oocyte quality, crucial for fertilization and embryo development. LDN can improve the quality of the endometrial pattern as well as enhance uterine receptivity to embryo implantation. This strong positive correlation demonstrates that LDN contributes to a better-quality uterine lining. LDN has

Table 1

Group Demographics and Baseline Parameters

Parameters	Treatment Group (LDN) (n = 175)	Control Group (n = 175)	p-value
Age (mean $\pm$ SD), years	32.5 ± 4.6	32.7 ± 4.5	0.75
BMI (mean $\pm$ SD), kg/m ²	25.6 ± 3.2	25.3 ± 3.1	0.61
Number of failed IVF cycles	4.2 ± 1.3	4.1 ± 1.2	0.88
Hypertension	9 (5.1%)	11 (6.3%)	0.67
Diabetes mellitus	6 (3.4%)	7 (4.1%)	0.79

Notes: BMI – body mass index; IVF – *in vitro* fertilization.

Table 2

Hormonal Levels at Baseline and Post-Treatment

Hormones	Treatment Group (LDN) Pre-Treatment (n = 175)	Treatment Group (LDN) Post-Treatment (n = 175)	Control Group Pre-Treatment (n = 175)	Control Group Post-Treatment (n = 175)	p-value Post-Treatment between groups
FSH (mIU/mL)	6.2 ± 1.1	5.9 ± 1.0	6.1 ± 1.2	6.3 ± 1.3	0.54
LH (mIU/mL)	5.6 ± 1.3	5.2 ± 1.2	5.4 ± 1.1	5.5 ± 1.2	0.61
Estradiol (pg/mL)	98.2 ± 15.3	103.6 ± 17.5	95.6 ± 16.4	96.4 ± 17.8	0.32
Progesterone (ng/mL)	1.2 ± 0.4	2.8 ± 1.1	1.3 ± 0.5	1.5 ± 0.6	0.01

Notes: FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinizing hormone.

Table 3

Immunological Parameters

Parameters	Treatment Group (LDN) Pre-Treatment (n = 175)	Treatment Group (LDN) Post-Treatment (n = 175)	Control Group Pre-Treatment (n = 175)	Control Group Post-Treatment (n = 175)	p-value Post-Treatment between groups
NK cells (%)	18.3 ± 3.1	12.5 ± 2.4	18.1 ± 2.9	17.9 ± 3.2	0.02
ANA (mIU/mL)	4.5 ± 1.2	3.1 ± 1.0	4.3 ± 1.3	4.2 ± 1.4	0.04
APA (mIU/mL)	2.6 ± 0.9	1.9 ± 0.7	2.5 ± 1.0	2.4 ± 0.8	0.18

Notes: NK – natural killer; ANA – antinuclear antibodies; APA – antiphospholipid antibodies.

Table 4

Ultrasound and Sonographic Findings

Parameters	Treatment Group (LDN) Pre-Treatment (n = 175)	Treatment Group (LDN) Post-Treatment (n = 175)	Control Group Pre-Treatment (n = 175)	Control Group Post-Treatment (n = 175)	p-value Post-Treatment between groups
Endometrial thickness (mm)	7.2 ± 1.0	9.8 ± 1.2	7.4 ± 1.1	7.6 ± 1.0	0.001
Ovarian response (follicles ≥ 18 mm)	3.4 ± 1.2	5.1 ± 1.5	3.3 ± 1.1	3.4 ± 1.2	0.02
Endometrial pattern (grade)	2.8 ± 0.4	3.7 ± 0.5	2.9 ± 0.5	3.0 ± 0.4	0.03

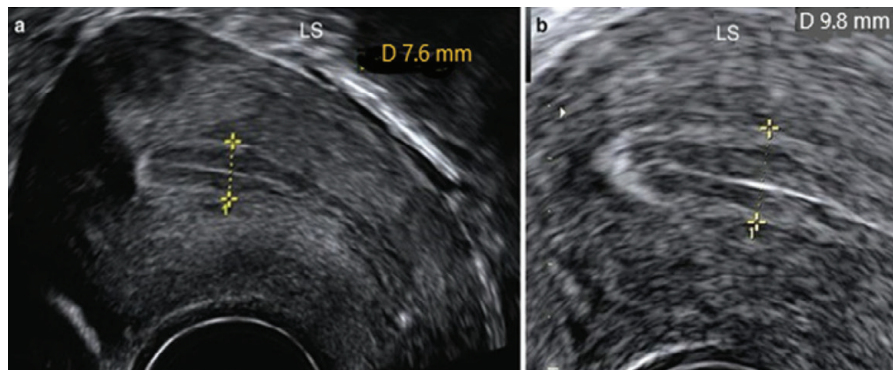


Fig. 4. Ultrasound of Endometrial thickness (a woman 20 years old; the 5th day of the menstrual cycle)

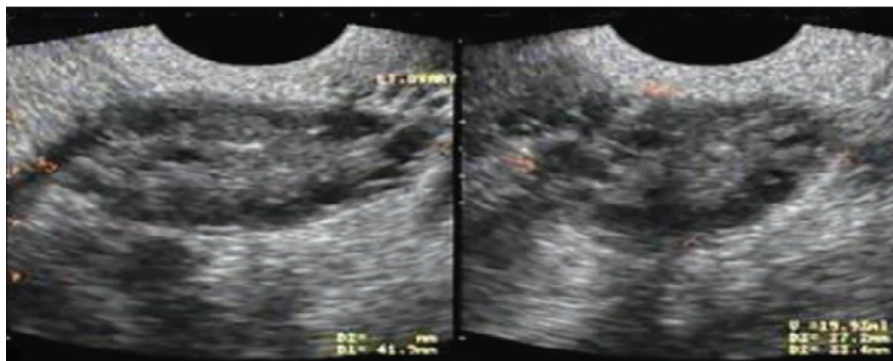


Fig. 5. An ultrasound image showing multiple mature follicles (≥ 18 mm) within the ovaries. These follicles would appear as round, dark (anechoic) cysts a (woman 39 years old; the 3rd day of the menstrual cycle)

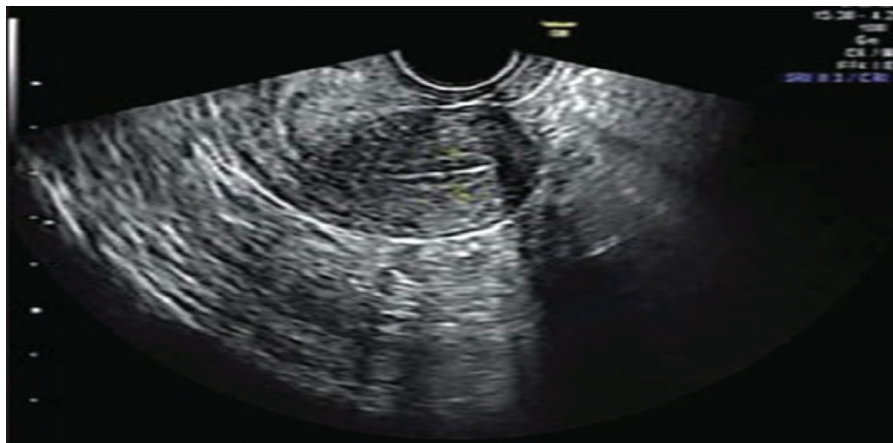


Fig. 6. An ultrasound image demonstrating a smooth and homogeneous endometrial pattern with a well-defined triple-line sign (echogenicity pattern) (a woman 29 years old; the 3rd day of the menstrual cycle)

Table 5

Pregnancy Outcomes

Outcomes (n, %)	Treatment Group (LDN) (n = 175)	Control Group (n = 175)	p-value
Pregnancy rate	84 (48.0)	58 (33.0)	0.03
Implantation rate	79 (45.0)	51 (29.0)	0.02
Clinical pregnancy rate	75 (43.0)	53 (30.0)	0.01
Miscarriage rate	14 (8.0)	21 (12.0)	0.15

a negligible effect on FSH levels; the correlation is very weak and negative. There is thus only the most modest change in FSH between the treatment group (LDN) and control groups, which in turn indicates that LDN does not exert great influence over FSH regulation. On a similar note, LDN has a minimal effect on LH levels, with no significant differences observed between treatment and control groups. The weak negative correlation indicates LDN does not significantly change LH levels. The weak positive correlation with estradiol shows that although LDN treatment does cause a slight rise in this hormone's level, it is not great and is more of a variety only. Estradiol is essential for follicular development and maintenance of the uterine lining, but LDN's effect on these is minimal. LDN has a strong positive impact on progesterone levels. These levels are critical in preparing the endometrial lining for implantation. A higher progesterone level significantly enhances the likelihood of a successful pregnancy. This is one of the most pronounced effects of LDN treatment.

LDN treatment reduces NK cell activity, an essential change from elevated activity in NK cells linked with failed implantation. This strong negative correlation implies that LDN can effectively regulate the immune system to produce an environment conducive to pregnancy. LDN treatment significantly reduces ANA levels, which are often associated with autoimmune responses that hinder pregnancy. The moderate negative correlation shows that LDN helps to reduce autoimmune factors that could interfere with implantation. LDN has little to no effect on APA levels, as indicated by the very weak negative correlation. APA is another immune marker that can impact fertility, but the changes observed in this study are minimal. LDN significantly increases the pregnancy rate in women with RIF. This strong positive correlation indicates that LDN treatment substantially enhances the likelihood of achieving a pregnancy. LDN also improves the implantation rate, as evidenced by a strong positive correlation. This suggests that LDN enhances the chances of successful embryo implantation. The moderate to strong positive correlation between LDN and clinical pregnancy rates indicates that LDN improves the overall success of pregnancies, resulting in a higher clinical pregnancy rate. While the miscarriage rate in the treatment group is slightly lower than in the control group, the weak negative correlation suggests that LDN has a minor effect on reducing miscarriage rates, but this difference is not statistically significant (Table 6).

Based on the above correlations, it is clear that LDN treatment has a significant positive effect on several key parameters related to reproductive health. These include endometrial thickness, ovarian response, progesterone levels, immune regulation (NK cells and ANA), and preg-

nancy outcomes (implantation, clinical pregnancy rates, and pregnancy rates). The most notable effects are on immune markers (NK cells and ANA) and progesterone, which are crucial for successful implantation and pregnancy. However, LDN's impact on FSH, LH, estradiol, and APA is minimal. Overall, LDN appears to be a promising treatment for improving fertility outcomes in women with immunological infertility and RIF.

Numerous researches have examined the effects of naltrexone on reproductive health, including ovulation and pain control [20, 21], no previous research had yet investigated its potential benefits for those women whose RIF is due entirely to immunological processes. Therefore, our research is pioneering. It shows that LDN could be an effective medical intervention aimed at improving the reproductive outcome for this most difficult group of patients. The results we obtained indicated significant enhancements in numerous critical aspects: endometrial thickness, ovarian responsiveness, and immune modulation, all of which are vital parameters for a healthy pregnancy. The LDN treatment group showed a marked increase in endometrial thickness, the condition for optimal embryonic implantation as given by previous studies on endometrial receptivity [22, 23]. Furthermore, the higher grade of endometrial type observed in the LDN group suggests better receptivity of the uterus, an important condition for implantation success. That points to a lot of potential for LDN to be beneficially involved in the uterus, making a more welcoming spot for pregnancy. Greater ovarian response, which is indicated by more mature follicles, shows us that LDN may improve ovarian function and perhaps the quality of eggs as well. Although one cannot say this article proves conclusively about the eggs themselves, yet increased follicle number is in harmony with work by A. M. Fulghesu et al. on naltrexone and ovarian function in burdensome women [24]. This hints that LDN may help a woman with RIF to increase her endowment of eggs at the same time as restoring their reproductive capacity [24].

Another key finding of our study was the drop in immune markers, including NK cell and ANA. This drop is particularly significant because immune imbalance, such as dysregulation of NK cell activity, is commonly associated with implantation failure [25]. LDN helps to regulate the immune system balance and thereby creates a more suitable environment for conception and childbirth. These encouraging findings imply that not only the immune system, but also other bodily systems are positively impacted by LDN. This could be the mechanism for why some women in our study have had better pregnancy outcomes. Prior to our study, most researches on naltrexone and ovulation had been directed towards its general effects thus far [26]. However, helping to

Table 6

Correlation Coefficient between LDN and Various Parameters

Parameters	Correlation with LDN treatment (r)	Interpretation
Endometrial thickness (mm)	+0.85	Strong positive correlation: LDN significantly increases endometrial thickness, which is crucial for embryo implantation
Ovarian response (follicles $\geq$ 18 mm)	+0.80	Strong positive correlation: LDN improves ovarian response, as seen in the increased number of mature follicles
Endometrial pattern (grade)	+0.75	Moderate to strong positive correlation: LDN enhances the grade of the endometrial pattern, indicating improved uterine receptivity
FSH (mIU/mL)	-0.05	Very weak negative correlation: No significant change in FSH levels after LDN treatment, suggesting minimal impact
LH (mIU/mL)	-0.05	Very weak negative correlation: similar to FSH, LDN treatment has little to no impact on LH levels
Estradiol (pg/mL)	+0.10	Weak positive correlation: estradiol levels show a modest increase, but the effect of LDN is not substantial
Progesterone (ng/mL)	+0.90	Very strong positive correlation: LDN significantly increases progesterone levels, which is crucial for successful pregnancy
NK cells (%)	-0.75	Strong negative correlation: LDN reduces NK cell activity, which is linked to improved implantation success
ANA (mIU/mL)	-0.60	Moderate negative correlation: LDN reduces ANA levels, contributing to a more favorable immune environment for pregnancy
APA (mIU/mL)	-0.10	Very weak negative correlation: LDN has little to no impact on APA levels
Pregnancy rate (%)	+0.80	Strong positive correlation: LDN significantly increases pregnancy rates in women with RIF
Implantation rate (%)	+0.75	Strong positive correlation: LDN improves embryo implantation success
Clinical pregnancy rate (%)	+0.70	Moderate to strong positive correlation: LDN enhances clinical pregnancy rates
Miscarriage rate (%)	-0.15	Weak negative correlation: LDN treatment appears to slightly reduce miscarriage rates, but the effect is not statistically significant

Notes: FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinizing hormone; NK – natural killer; ANA – antinuclear antibodies; APA – antiphospholipid antibodies.

replenish the stock of available evidence which indicates that naltrexone plays a key part in managing idiopathic (immunological) infertility and RIF is provided below.

Because our research is original, LDN could well act through various immunomodulatory mechanisms such as inflammation reduction and nurturing of a receptive uterus, all three of which are paramount in successful embryo implantation. The finding that women on LDN had an improved pregnancy rate supports the view that LDN helps to improve immune function and structure of the reproductive system. By doing so, it enhances the chances of a successful pregnancy.

Encouraging as these findings are, it should be noted that our current research is the first of its kind and further study is needed to verify the results in larger, more widespread patient populations. Subsequent studies could in turn consider both gaining a better understanding of the specific mechanisms through which LDN works to modulate immunity and of its impact on endometrial receptivity and ovarian function, as well as morphological and developmental changes.

Furthermore, long-term clinical studies are required to evaluate both the sustained safety and therapeutic efficacy of LDN in treating infertility, and to what length its effects are retained. In short, our research offers strong justification to believe that LDN may be of aid to women suffering from RIF and immunological infertility. This study, by bringing new perspectives to light on LDN's probable contribution to improved fertility outcomes, lays bare a vital area of fu-

ture research endeavor. Continuing with our exploration of the effects of LDN may help us develop new and more powerful treatments for women suffering reproductive problems which stem from their immune systems.

CONCLUSIONS

The patients who had experienced RIF after the proposed treatment with LDN saw thriving changes in several key parameters, including endometrial thickness, ovarian response, and endometrial pattern factors, which are crucial for successful embryo implantation. In particular, when endometrial thickness rose to an ideal 9.8 mm in the group of patients who received LDN, against 7.6 mm seen with controls, this implies a more favorable uterine environment for nidation. Moreover, the increased ovarian response, reflected in a more significant number of mature follicles, lends support to the argument that LDN can have a beneficial effect on ovarian function, leading to possibly better quality of eggs and general IVF success. These findings are groundbreaking and offer a fresh look at LDN as a possible therapy for patients with immunological causes of RIF. By treating both immune dysfunction and reproductive parameters, LDN has achieved good results in increasing implantation as well as pregnancy rates among this difficult group of patients.

Since this is a first-of-its-kind study, it opens up the possibility for further research to confirm these results and explore LDN's broader applications in fertility treatment

protocols. LDN needs to be developed as a medicine for immunological infertility. This would be particularly useful in those cases connected with elevated NK cells or other immune dysfunctions. Future research with larger groups of patients in differing clinical environments is necessary in order to fully understand the long-term efficacy and safety of LDN as a routine institutional treatment for RIF.

Acknowledgements. We owe a deep debt of gratitude to the people who took part in this study. Their invaluable contributions made it possible for us to proceed. Special thanks go to the Fertility Center of United Surgeons in Baghdad for all

the facilities and support it provided there. Also, many thanks also go to our Research Team for their hard work in putting this project together, as well as our medical staff members who dedicated themselves to ensuring that it would eventually succeed into becoming a reality. Finally, we cannot fail to thank all family members and friends of these participants, already the proposed subjects for clinical trials in our next three volumes! Thank those who offered encouragement as well.

Authors' contributions. Sample collection, sample analysis, data collection, statistical analysis, manuscript writing, Conceptualization of the research, design, and manuscript proofreading were done by all authors.

Information about the authors

Zahraa Nahedh Raffeq – Dr. Lecturer, Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Tikrit University, Iraq. E-mail: zahraanraffeq@gmail.com

ORCID: 0009-0008-8270-3143

Abeer Nahy Hamdy – Dr. Lecturer, Department of Obstetrics and Gynecology, Collage of Medicine, Tikrit University, Iraq. E-mail: AbeerNahy@tu.edu.iq

ORCID: 0009-0003-1625-9586

Zainab Samir Yahya Hammo – Dr. Lecturer, Department of Physiology, College of Medicine, University of Tikrit, Iraq. E-mail: zainab.samir@tu.edu.iq

ORCID: 0009-0001-7702-2289

REFERENCES

1. Ma J, Gao W, Li D. Recurrent implantation failure: A comprehensive summary from etiology to treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:1061766. doi: 10.3389/fendo.2022.1061766.
2. Kim SM, Kim JS. A Review of Mechanisms of Implantation. *Dev Reprod*. 2017;21(4):351-9. doi: 10.12717/DR.2017.21.4.351.
3. Omidvar-Mehrabadi A, Ebrahimi F, Shahbazi M, Mohammadnia-Afrouzi M. Cytokine and chemokine profiles in women with endometriosis, polycystic ovary syndrome, and unexplained infertility. *Cytokine*. 2024;178:156588. doi: 10.1016/j.cyto.2024.156588.
4. Toljan K, Vrooman B. Low-Dose Naltrexone (LDN)-Review of Therapeutic Utilization. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(4):82. doi: 10.3390/medsci6040082.
5. Almohammadi A, Choucair F, Khan KS, Bueno-Cavanillas A, Cano-Ibáñez N. Interventions for recurrent embryo implantation failure: An umbrella review. *Int J Gynaecol Obstet*. 2025;169(2):539-56. doi: 10.1002/ijgo.16066.
6. Niciu MJ, Arias AJ. Targeted opioid receptor antagonists in the treatment of alcohol use disorders. *CNS Drugs*. 2013;27(10):777-87. doi: 10.1007/s40263-013-0096-4.
7. Kim PS, Fishman MA. Low-dose naltrexone for chronic pain: update and systemic review. *Curr Pain Headache Rep*. 2020;24(10):64. doi: 10.1007/s11916-020-00898-0.
8. Younger J, Parkitny L, McLain D. The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain. *Clin Rheumatol*. 2014;33(4):451-9. doi: 10.1007/s10067-014-2517-2.
9. Burrows TD, King A, Loke YW. Trophoblast migration during human placental implantation. *Hum Reprod Update*. 1996;2(4):307-21. doi: 10.1093/humupd/2.4.307.
10. Najeeb N, Mohsen S, Omeir H. Measuring gene expression and immune level of FOXP3 and its relationship with regulatory T cells in maintaining immune tolerance in both women pregnant and recurrent miscarriage, who suffer from autoimmune thyroid diseases. *Reprod Health Woman*. 2025;1(1):33-40. doi: 10.30841/2708-8731.1.2025.323708.
11. Emera D, Romero R, Wagner G. The evolution of menstruation: a new model for genetic assimilation: explaining molecular origins of maternal responses to fetal invasiveness. *Bioessays*. 2012;34(1):26-35. doi: 10.1002/bies.201100099.
12. Skowrońska M, Pawłowski M, Milewski R. A literature review and a proposed classification of the relationships between ovulatory infertility and lifestyle factors based on the three groups of ovulation disorders classified by WHO. *J Clin Med*. 2023;12(19):6275. doi: 10.3390/jcm12196275.
13. Lacconi V, Massimiani M, Carriero I, Bianco C, Ticconi C, Pavone V, et al. When the embryo meets the endometrium: identifying the features required for successful embryo implantation. *Int J Mol Sci*. 2024;25(5):2834. doi: 10.3390/ijms25052834.
14. Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nat Med*. 2012;18(12):1754-67. doi: 10.1038/nm.3012.
15. Fang Q, Qiao Z, Luo L, Bai S, Chen M, Zhang X, et al. Correction: Predictive models of recurrent implantation failure in patients receiving ART treatment based on clinical features and routine laboratory data. *Reprod Biol Endocrinol*. 2024;22(1):136. doi: 10.1186/s12958-024-01308-5.
16. Zhao J, Zhang Q, Li Y. The effect of endometrial thickness and pattern measured by ultrasonography on pregnancy outcomes during IVF-ET cycles. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:100. doi: 10.1186/1477-7827-10-100.
17. Guyton AC, Hall JE, editors. Chapter 81: Female physiology before pregnancy and female hormones. In *Textbook of medical physiology*. 11th Edition. Elsevier Saunders; 2006, p. 1018-25.
18. Wildt L, Leyendecker G, Sir-Petermann T, Waibel-Treiber S. Treatment with naltrexone in hypothalamic ovarian failure: induction of ovulation and pregnancy. *Hum Reprod*. 1993;8(3):350-8. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138050.
19. Couzinat B, Young J, Brailly S, Chanson P, Schaison G. Even after priming with ovarian steroids or pulsatile gonadotropin-releasing hormone administration, naltrexone is unable to induce ovulation in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(7):2102-7. doi: 10.1210/jcem.80.7.7608262.
20. Bello JK, Xu KY, Salas J, Bedrick BS, Gruzza RA. Pregnancy Rates Among Women Treated with Medication for Opioid Use Disorder. *J Gen Intern Med*. 2024;39(8):1342-48. doi: 10.1007/s11606-024-08689-8.
21. Niewiesek S. Maternal antibodies: clinical significance, mechanism of interference with immune responses, and possible vaccination strategies. *Front Immunol*. 2014;5:446. doi: 10.3389/fimmu.2014.00446.
22. Chaika O. Analysis of somatic and reproductive history in patients with prognostically poor response of the testicles to gonadotropin stimulation. *Reprod Health Woman*. 2021;9(10):42-7. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252589.
23. Safarova AF. The role of clinical and immunological factors in the outcomes of in vitro fertilization procedure in women. *Reprod Health Woman*. 2023;7(7):69-73. doi: 10.30841/2708-8731.7.2023.292603.
24. Fulghesu AM, Ciampelli M, Belosi C, Apa R, Guido M, Caruso A, et al. Naltrexone effect on pulsatile GnRH therapy for ovulation induction in polycystic ovary syndrome: a pilot prospective study. *J Endocrinol Invest*. 2001;24(7):483-90. doi: 10.1007/BF03343880.
25. Perkhulyn OM, Pakhareno LV, Sukhin VS, Saltovskiy OV, Kovalchuk VM, Hranovska HI, et al. Evaluation of hormonal function in women with cervical insufficiency and infertility in the history. *Wiad Lek*. 2021;74(10):2412-16.
26. Safarova AF. The features of endometrial receptivity in women underwent in vitro fertilization procedure. *Reprod Health Woman*. 2024;3(3):104-08. doi: 10.30841/2708-8731.3.2024.305505.

Стаття надійшла до редакції 17.03.2025. – Дата першого рішення 21.03.2025. – Стаття подана до друку 05.05.2025

Саркома ендометріальної стромы: опис рідкісного клінічного випадку

I. З. Гладчук¹, Н. М. Рожковська¹, О. С. Салех¹, Т. О. Савенко²

¹Одеський національний медичний університет

²Центр реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету

Швидкий ріст лейоміоми матки та порушення її живлення вимагають диференціації із саркомою матки, хоча частота саркоми сягає близько 1% всіх злоякісних гінекологічних захворювань. Після міомектомії або гістеректомії існує 0,2–0,5% ризик виявлення ендометріальної стромальної саркоми, а диференціальна діагностика клітинної лейоміоми та саркоми становить труднощі не лише для клініцистів, а й для патологів. Враховуючи рідкісність і складність діагностики ендометріальної стромальної саркоми, кожний випадок викликає значний клінічний та науковий інтерес.

У статті наведено опис клінічного випадку саркоми ендометріальної стромы в дівчини-підлітка. Пацієнтка віком 16 років звернулася до сімейного лікаря зі скаргами на підвищення температури тіла до 38–39 °C протягом декількох днів, загальну слабкість. Під час обстеження змін легень не виявлено. Менструації з 12 років, регулярні, останні 3 міс. більш рясні і тривалі, що призвело до розвитку анемії середнього ступеня. При ультразвуковому дослідженні, магнітно-резонансній томографії і діагностичній лапароскопії в дитячій лікарні встановлено діагноз міоми матки. У зв'язку з підозрою на некроз міоматозного вузла виконано лапаротомію за Пфannenштилем і консервативну міомектомію. У післяопераційному періоді продовжувалася лихоманка, спостерігалася резистентність до протизапальної та антибактеріальної терапії, лейкоцитоз, лімфопенія, що супроводжувалося підвищенням маркерів запалення, формуванням гематом та інфільтрату в черевній порожнині. У гістологічному висновку зазначено саркому ендометріальної стромы низького ступеня злоякісності. Матеріал відправлено на перегляд та імуногістохімічне (ІГХ) дослідження, яке показало саркому ендометріальної стромы високого ступеня злоякісності.

З огляду на гістологічний діагноз саркоми, розвиток запальних ускладнень, прийнято рішення виконати гістеректомію з придатками, біопсію великого чепця, змінити антибактеріальну терапію відповідно до чутливості виявленого мікроорганізму (*Enterococcus faecium*). Гістологічне та ІГХ-дослідження видаленої матки з придатками підтвердило наявність саркоми ендометріальної стромы, але низького ступеня злоякісності, позитивної до рецепторів естрогенів і прогестерону, з диким типом експресії p53, із запальними змінами. У післяопераційному періоді спостерігалася позитивна клінічна динаміка. Пацієнтку виписано в задовільному стані й направлено в Національний інститут раку Міністерства охорони здоров'я України, де вона отримала консультацію мультидисциплінарної команди фахівців. Встановлено діагноз: ендометріальна стромальна саркома низького ступеня злоякісності T1N0M0 стадія 1, клінічна група 2. Як ад'ювантну терапію призначено мегестролу ацетат у дозі 160 мг безперервно протягом 2 років. Контрольна комп'ютерна томографія органів грудної клітки, черевної порожнини й малого таза через 3 та 6 міс. після операції показала відсутність ознак прогресії захворювання.

Висновки. Ендометріальна стромальна саркома є рідкісною злоякісною пухлиною матки, що може імітувати клінічну картину лейоміоми, особливо у молодих пацієнток. Диференціальна діагностика між клітинною лейоміомою та саркомою матки є складною навіть для досвідчених морфологів, що обумовлює необхідність використання ІГХ-методів. Наявність швидкого росту пухлини й ознак порушення її живлення потребує онконастороженості та ретельного доопераційного обстеження. Мультидисциплінарний підхід, що поєднує хірургічне лікування, патоморфологічне підтвердження та ад'ювантну гормональну терапію, сприяє досягненню позитивних короткострокових результатів.

Ключові слова: лейоміома матки, ультразвукова діагностика, ендометріальна стромальна саркома, хірургічне лікування, синдром системної запальної відповіді, імуногістохімічне дослідження.

Endometrial stromal sarcoma: description of a rare clinical case

I. Z. Gladchuk, N. M. Rozhkovska, O. S. Saleh, T. O. Savenko

The rapid growth of uterine leiomyoma and disruption of its nutrition require differentiation from uterine sarcoma, although the incidence of sarcoma is about 1% of all malignant gynecological diseases. After myomectomy or hysterectomy, there is a 0.2–0.5% risk of detecting endometrial stromal sarcoma, and the differential diagnosis of cellular leiomyoma and sarcoma is difficult not only for clinicians but also for pathologists. Given the rarity and complexity of diagnosing endometrial stromal sarcoma, each case is of significant clinical and scientific interest.

The article presents a clinical case of endometrial stromal sarcoma in a teenage girl. A 16-year-old female patient consulted her family doctor complaining of a fever of 38–39 °C for several days and general weakness. The examination revealed no changes in the lungs. She had regularly menses since the age of 12, but for the last 3 months her periods had been heavier and longer, leading to moderate anemia. An ultrasound examination, magnetic resonance imaging, and diagnostic laparoscopy at a children's hospital led to a diagnosis of uterine fibroids. Due to suspected necrosis of the myomatous node, Pfannenstiel lapar-

rotomy and conservative myomectomy were performed. In the postoperative period, fever persisted, there was the resistance to anti-inflammatory and antibacterial therapy, as well as leukocytosis and lymphopenia, accompanied by increased levels of inflammation markers and the formation of hematoma and infiltrate in the abdominal cavity. The histological result indicate the low-grade endometrial stromal sarcoma; the material was sent for review and immunohistochemical (IHC) examination, which diagnosed high-grade endometrial stromal sarcoma.

Given the histological diagnosis of sarcoma and the development of inflammatory complications, a decision was made to perform a hysterectomy with appendages, a biopsy of the greater omentum, and to change the antibiotic therapy in accordance with the sensitivity of the detected microorganism (*Enterococcus faecium*). Histological and IHC examinations of the removed uterus with appendages confirmed the presence of low-grade endometrial stromal sarcoma, positive for estrogen and progesterone receptors, with wild-type p53 expression and the presence of inflammatory changes. Positive clinical dynamics were observed in the postoperative period. The patient was discharged in satisfactory condition and referred to the National Cancer Institute of Ministry of Health of Ukraine, where she was consulted by a multidisciplinary team of specialists and diagnosed with low-grade endometrial stromal sarcoma T1N0M0 stage 1, clinical group 2. Megestrol acetate at a dose of 160 mg was prescribed as adjuvant therapy for 2 years. Follow-up computed tomography of the chest, abdomen, and pelvis 3 and 6 months after surgery showed no signs of disease progression.

Conclusions. Endometrial stromal sarcoma is a rare malignant uterine tumor that can mimic the clinical picture of leiomyoma, especially in young patients. Differential diagnosis between cellular leiomyoma and uterine sarcoma is difficult even for experienced morphologists, which necessitates the use of IHC methods. The presence of rapid tumor growth and signs of impaired nutrition requires cancer awareness and careful preoperative examination. A multidisciplinary approach of surgical treatment, pathomorphological confirmation, and adjuvant hormonal therapy contributes to the achievement of favorable short-term results.

Keywords: uterine leiomyoma, ultrasound diagnosis, endometrial stromal sarcoma, surgical treatment, systemic inflammatory response syndrome, immunohistochemical study.

Найпоширенішою доброякісною пухлиною жіночого таза є лейоміома матки. Вона складається переважно з гладких м'язових клітин, але також містить різну кількість фіброзної сполучної тканини. Пухлина є чітко окресленою, але не має справжньої капсули. Частота міоми матки перевищує 70% і зростає у жінок віком понад 30 років. Близько 25% пацієнток із міомою матки – репродуктивного віку. У 25% жінок із міомою матки відзначають симптоми: біль, кровотечі, порушення живлення вузлів, стиснення суміжних органів тощо [1].

Швидкий ріст лейоміоми матки та порушення її живлення вимагають диференціації із саркомою матки, хоча частота саркоми сягає близько 1% усіх злоякісних гінекологічних захворювань [2]. Після міомектомії або гістеректомії існує 0,2–0,5% ризик виявлення ендометріальної стромальної саркоми [3, 4]. Диференціальна діагностика клітинної лейоміоми та саркоми становить труднощі не лише для клініцистів, а й для патологів [5, 6].

Саркоми матки – це рідкісні новоутворення, які включають гетерогенну гістологічну групу пухлин: зокрема лейоміосаркому (найпоширеніший підтип), другу за частотою ендометріальну стромальну саркому (у тому числі варіанти низького та високого ступенів злоякісності), а також більш рідкісні підтипи, як-от аденосаркому, карциносаркому, недиференційовані саркоми матки та пухлини невизначеного злоякісного потенціалу (периваскулярні пухлини епітеліоїдних клітин тощо) [7]. Саркоми матки мають мезенхімальне походження, діагностуються переважно між четвертим і шостим десятиліттями життя, часто демонструють агресивну поведінку, зокрема ризик віддалених метастазів (навіть на ранніх стадіях). Етіологія пухлини невідома. Фактори ризику включають тривалу естрогенну стимуляцію, попереднє тазове опромінення у літніх пацієнток із тазовими пухлинами [7, 8].

За класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я, серед пухлин строми ендометрія (endometrial

stromal tumors) виділяють ендометріальний стромальний вузол (endometrial stromal nodule), ендометріальну стромальну саркому низького ступеня злоякісності (low grade endometrial stromal sarcoma – LG-ESS), ендометріальну стромальну саркому високого ступеня злоякісності (high grade endometrial stromal sarcoma – HG-ESS) та недиференційовану саркому матки (undifferentiated uterus sarcoma) [9, 10]. Ендометріальна стромальна саркома (endometrial stromal sarcoma) становить 10–15% усіх сарком матки і є другою найпоширенішою мезенхімальною пухлиною матки [10, 11]. Захворювання розвивається переважно в жінок середнього віку (75% пацієнток є молодшими 50 років), але можливі випадки розвитку пухлини у підлітків і дітей. Цитогенетичні та молекулярні дослідження показали, що для значної частини LG-ESS характерні множинні рецидивні генні злиття, тоді як HG-ESS ідентифікують за експресією білка епсилон, який активує тирозин-3-монооксигеназу / триптофан-5-монооксигеназу [12]. Численні генетичні аномалії та транслокації є характерними рисами LG-ESS і HG-ESS, у той час як відсутність специфічних генетичних аномалій є відмінною рисою недиференційованої саркоми матки. На відміну від HG-ESS, LG-ESS зазвичай експресують рецептори естрогену та прогестерону [11, 12].

Діагноз у більшості випадків встановлюють лише після хірургічного втручання з приводу видалення передбачуваного доброякісного утворення, за результатами гістологічного дослідження. Наразі методи передопераційної візуалізації (ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ)) не дають змоги достовірно відрізнити доброякісну лейоміому від злоякісної саркоми [13, 14]. Діагностика сарком матки є складною через їхню рідкісність та численні морфологічні підтипи й зазвичай ґрунтується на комплексному гістологічному оцінюванні, доповненому імуногістохімічним (ІГХ) і молекулярним аналізом. На ранній стадії LG-ESS лікуванням першої лінії є

тотальна гістеректомія без морцеляції з двобічною сальпінгоофоректомією. У вибраних випадках можливе збереження яєчників та застосування методів лікування, спрямованих на збереження фертильності, а також ад'ювантної гормональної терапії ± променевої терапії [7, 12].

Враховуючи рідкісність і складність діагностики ендометріальної стромальної саркоми, кожний випадок викликає значний клінічний та науковий інтерес. Наводимо власне клінічне спостереження, яке, на наш погляд, є унікальним у зв'язку з юним віком пацієнтки й нетиповою клінічною картиною.

Пацієнтка К., 16 років, у зв'язку зі скаргами на тягнучий біль унизу живота та підвищення температури до 38–39 °С звернулася до сімейного лікаря за місцем проживання. Сімейний лікар направив пацієнтку на флюорографію легень (патологічних змін не виявлено) та УЗД органів черевної порожнини. Під час проведення УЗД виявлено пухлину органів малого таза гігантських розмірів (до 12 см), яку розцінено як міому матки тип 2–5 за класифікацією Міжнародної федерації акушерів-гінекологів (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO). З анамнезу відомо, що в дитинстві хвора росла та розвивалася без відставання від однолітків. Менархе у 12 років, цикл встановився одразу, тривалість менструації до 7–8 днів через 27–29 днів. Менструації безболісні, регулярні. Останні 3 міс. до госпіталізації відмічала зміну характеру менструації, вони стали більш рясними та тривалими, що призвело до розвитку анемії (гемоглобін – 80 г/л). Статевим життям не живе.

Соматичний анамнез не обтяжений. Соціально значущі інфекції, алергічні реакції заперечує. У сімейному анамнезі відмічає міому матки, рак кишечника у родичів по материнській лінії.

Пацієнтка 21.01.2025 р. поступила до хірургічного відділення дитячої лікарні зі скаргами на біль у животі, загальну слабкість, підвищення температури тіла до 38–39 °С, загальне нездужання. У відділенні дівчину дообстежили. Проведено УЗД органів черевної порожнини й малого таза 21.01.2025 р. За результатами УЗД печінка: права частка – 131 мм, ліва частка – 48 мм, нормальної структури та ехогенності. Жовчний міхур: 67 × 22 мм, грушоподібної форми, вміст анехогенний, стінка до 2 мм. Підшлункова залоза: головка – 16 мм, тіло – 8,5 мм, хвіст – 6 мм, нормальної структури та ехогенності. Селезінка: 109 × 42 мм, нормальної ехогенності та структури. Лімфатичні вузли не збільшені, вільна рідина не виявлена. Пневматизація кишечника помірна. Перистальтика активна. Права нирка: 109 × 40 мм, паренхіма – 10 мм, чашково-мискова система – 2:1. Ліва нирка: 109 × 41 мм, контури чіткі, чашково-мискова система – 2:1. За сечовим міхуром візуалізується утворення округлої форми розміром 125 × 104 мм, неоднорідної структури, з рівними, чіткими контурами, без васкуляризації. Матка відтісна. Яєчники достовірно не визначаються. Імовірно, утворення з правого яєчника. Ехографічні ознаки дермоїдної кісти правого яєчника?

Під час КТ органів черевної порожнини, малого таза та кісток таза з внутрішньовенним (в/в) контраст-

туванням від 21.01.2025 р. відзначено КТ-ознаки кістозно-солідного утворення малого таза, гепатомегалію. За даними МРТ органів малого таза з динамічним контрастуванням: гігантська лейоміома правої стінки матки, ознаки міксоїдного типу дегенерації лейоміоми з локальним поширенням ділянки дегенерації до порожнини тіла матки по правій стінці. Електрокардіографія: ритм синусовий, правильний, частота серцевих скорочень – 116 уд/хв, вертикальне положення електричної осі серця. Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса. Ехокардіографія від 22.01.2025 р.: структурної патології не виявлено. Дані клініко-лабораторного дослідження від 22.01.2025 р.: гемоглобін – 94 г/л, еритроцити – 3,8 Т/л, лейкоцити – 22 Г/л, лімфоцити – 37%, тромбоцити – 327 Г/л; сечовина – 3,8 ммоль/л, креатинін – 117 мкмоль/л, загальний білок крові – 64 г/л, глюкоза – 4,4 ммоль/л, загальний білірубін – 8,3 мкмоль/л, С-реактивний білок – 90,4 мг/л. Активність печінкових ферментів, загальний аналіз сечі – у межах норми. Міжнародне нормалізоване відношення – 1,12, протромбінове відношення – 1,12, активовані частковий тромбопластиновий час – 28 с, фібриноген – 8 г/л.

У дитячій лікарні пацієнтці 22.01.2025 р. проведено діагностичну лапароскопію. Встановлений діагноз після лапароскопії: лейоміома матки. У післяопераційному періоді отримувала антибактеріальну (цефазолін по 1 г 2 рази на день в/в), інфузійну (розчин 0,9% натрію хлориду 800,0, розчин Рінгера лактату 800,0 на добу в/в), гемостатичну (транексамова кислота 1 г/добу в/в), симптоматичну терапію (парацетамол 1000 мг, декскетопрофен 2,0 мл в/в). Також 27.01.2025 р. виконано гемотрансфузію еритроцитів А (II) 450 мл.

Результати аналізів від 28.01.2025 р.: гемоглобін – 102 г/л, еритроцити – 4,18 Т/л, лейкоцити – 9,22 Г/л, лімфоцити – 31,4%, гранулоцити – 60,0%, тромбоцити – 336 Г/л, швидкість осідання еритроцитів – 24 мм/год.

Пацієнтка була госпіталізована 30.01.2025 р. у Багатопрофільний медичний центр Одеського національного медичного університету зі скаргами на періодичний тягнучий біль унизу живота, загальну слабкість, підвищення температури тіла увечері до 38 °С з діагнозом: міома матки. Некроз вузла?

УЗД органів малого таза від 30.01.2025 р.: тіло матки в *anteflexio*, локалізація серединна, форма куляста, контур чіткий, рівний. Матка: довжина – 115 мм, товщина – 100 мм, ширина – 120 мм, товщина задньої стінки – 95 мм. Міометрій: ехоструктура з вогнищевими змінами. Уся передня стінка з правого боку – трансмурально-субмукозний вузол (тип 2–6 за FIGO), розмірами 103 × 95 × 100 мм, дифузно неоднорідний. М-ехо: товщина – 14,1–14,8 мм, межі чіткі, контури рівні, ехокартина відповідає II фазі. Форма матки: не деформована, порожнина не розширена. Шийка та придатки матки без особливостей. Вільна рідина в черевній порожнині до 3 мл.

Враховуючи дані анамнезу, клінічної картини, даних УЗД та МРТ, встановлено попередній діагноз: міома матки, швидкий ріст. Некроз вузла? (рис. 1).

Оперативне втручання було виконано 31.01.2025 р. в такому об'ємі: лапароскопія; клеювання внутрішніх

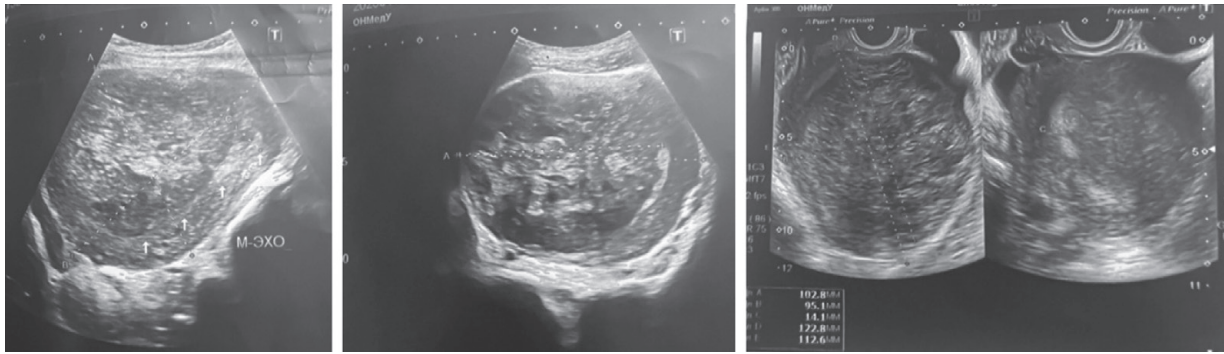


Рис. 1. Ультрасонограма трансмурально-субмукозного утворення розміром 102,8 × 95 × 100 мм із передньої та бокової стінки матки, дифузно неоднорідної структури

клубових артерій з обох сторін; лапаротомія за Пфанненштилем; консервативна міомектомія; дренування порожнини малого таза. Проводили:

- антибактеріальну терапію (амоксацилін / клавуланова кислота 1,25 г 2 рази на день – 3 доби; метронідазол 100,0 мл 2 рази на день в/в – 3 доби);
- інфузійну (розчин 0,9% натрію хлориду 400,0 мл, розчин Рінгера лактату 800,0 мл, трисоль 800 мл на добу в/в – 3 доби);
- антианемічну (карбоксимальтозний комплекс заліза 500 мг в/в № 1, заліза (III) гідроксид полімальтозат 100 мг на добу перорально щоденно);
- симптоматичну (диклофенак 75 мг внутрішньом'язово, метамізол натрію 500 мг 1 раз на добу, дифенгідрамін 10 мг 1 раз на добу, парацетамол 1000 мг, декскетопрофен 2,0 мл в/в – 3 доби);
- тромбопрофілактику (надропарин кальцію 0,3 мл підшкірно 1 раз на добу – 3 доби).

Стан пацієнтки був задовільний, але з першої доби післяопераційного періоду продовжувалася лихоманка ввечері до 37,8–38,0 °С, резистентна до нестероїдних протизапальних засобів та антибактеріальних препаратів. При контрольному УЗД органів малого таза від 03.02.2025 р.: рубцеві зміни матки (міомектомія 31.01.2025 р.), кіста правого яєчника. Вільна рідина – до 3 мл. За даними УЗД від 05.02.2025 р. в дугласовому просторі виявлено утворення розміром 33,2 × 18 × 26 мм із неоднорідним умістом (кров та згустки), рідинний

вміст – 15 мл, параметрально зліва – 3 мл (інфільтрати?). Вільна рідина – 25 мл. За даними лабораторних досліджень: лейкоцитоз (9,3–11,8 Г/л, лімфопенія (11–1%), анемія (гемоглобін 83–89–102 г/л), підвищення маркерів запалення (С-реактивний білок – 86,8 мг/мл, прокальцитонін – 0,21 нг/мл). Було змінено антибактеріальну терапію (цефепім 1,0 г 3 рази на добу в/в – 3 доби). Взято бактеріологічні аналізи крові, виділень із післяопераційної рани, сечі. Бактеріологічні дослідження крові та сечі були стерильними. Під час дослідження матеріалу з рани виявлено *Enterococcus faecium* – 10⁴ КУО (3-й ступінь росту), резистентний до більшості антибактеріальних засобів (пеніцилінів, аміноглікозидів, лінкозамідів і цефалоспоринів, макролідів, монобактамів, карбапенемів), але чутливий до фторхінолонів, тетрациклінів, хлоргексидину та бетадину.

Отримано гістологічний висновок № 1335-37: матеріал представлений множинними горбистими фрагментами сірого утворення загальним розміром 11 × 10 × 9 см із вогнищами розм'якшення. Гістологічно пухлина представлена уніформними овальними та веретеноподібними клітинами, що нагадують клітини ендометріальної строми (рис. 2).

Клітини пухлини розміщені концентрично у вигляді солідних полів навколо численних кровоносних і лімфатичних судин (рис. 3), у поодиноких судинах міометрія – васкулярна інвазія (рис. 4).

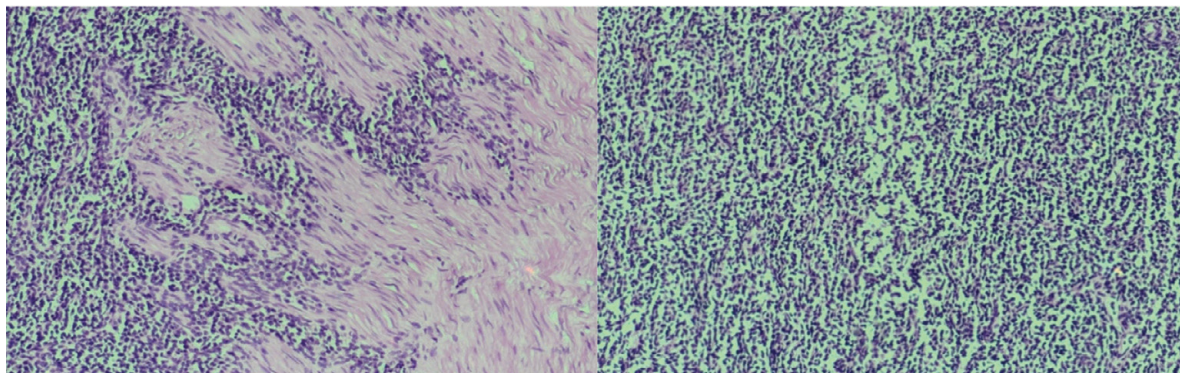


Рис. 2. Пухлина з уніформними овальними та веретеноподібними клітинами, що нагадують клітини ендометріальної строми. Фарбування гематоксилином-еозином, × 100

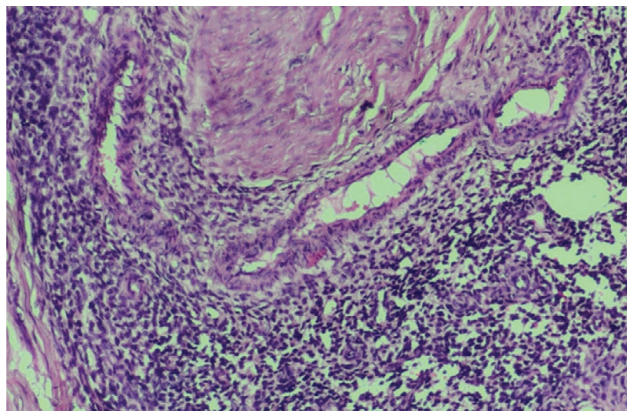


Рис. 3. Інвазивний ріст навколо судини міометрія (середнього калібру). Фарбування гематоксиліном-еозином, $\times 400$

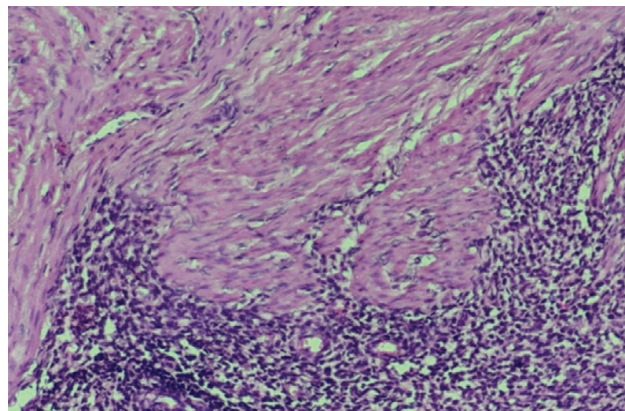


Рис. 4. Інвазія з неопластичними судинами синусоїдного типу. Фарбування гематоксиліном-еозином, $\times 400$

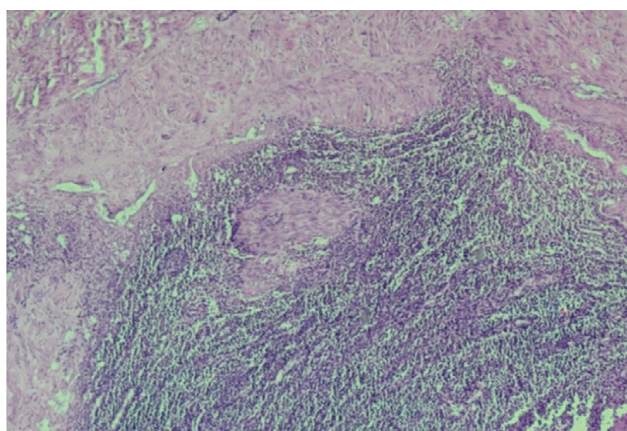


Рис. 5. Інтрамуральний периневральний ріст пухлини. Фарбування гематоксиліном-еозином, $\times 40$

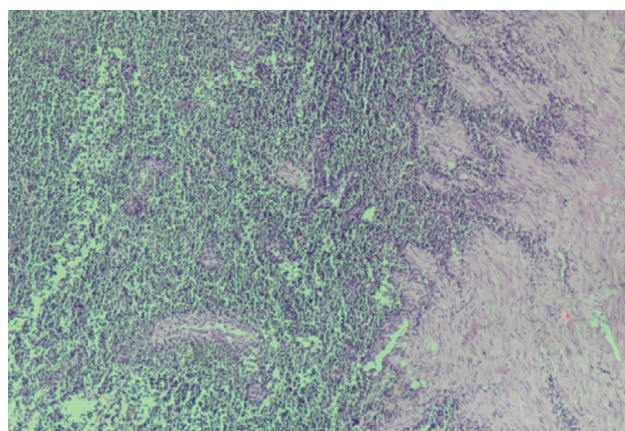


Рис. 6. Периваскулярний ріст та інвазія в міометрій у вигляді «язиків». Фарбування гематоксиліном-еозином, $\times 40$

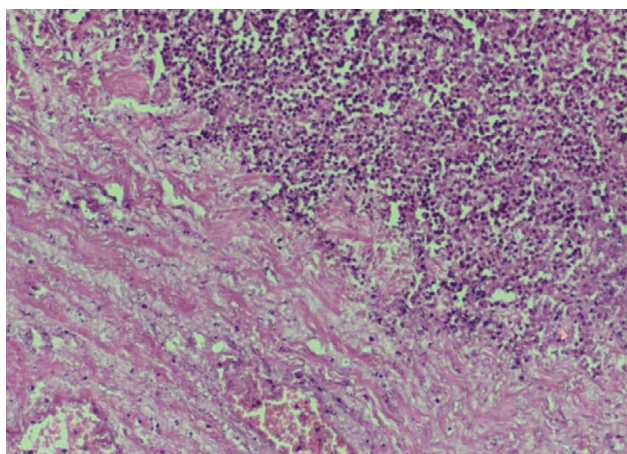


Рис. 7. Некробиотичні зміни пухлини. Фарбування гематоксиліном-еозином, $\times 400$

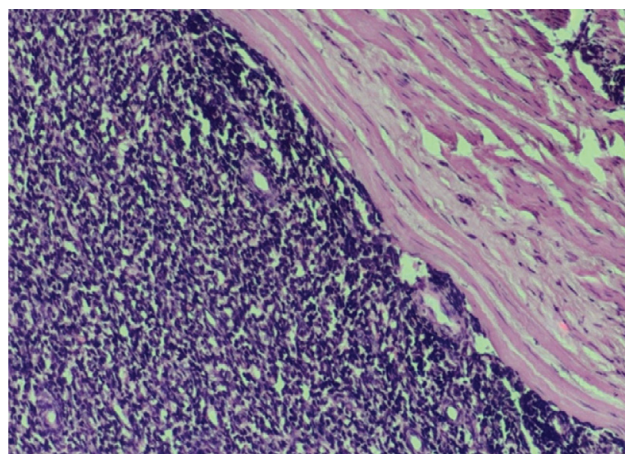


Рис. 8. Межа пухлини та міометрія. Фарбування гематоксиліном-еозином, $\times 400$

Наявний інтрамуральний периневральний ріст пухлини (рис. 5), інвазивний ріст у міометрій у вигляді «язиків» із мінімальними ознаками імунної реакції (рис. 6).

Мітотична активність низька. Наявні поля некрозів (рис. 7). У межах дослідженого матеріалу інвазії в очеревину матки не виявлено, але відстань від найближчих інвазивних комплексів становить близько

1 мм (рис. 8, 9). Морфологія пухлини найбільше відповідає ендометріальній стромальній саркомі низького ступеня злоякісності. Рекомендоване ІГХ-дослідження.

При перегляді препаратів та ІГХ-дослідженні морфологічна будова пухлини й імунотип її клітин найбільше відповідає ендометріальній стромальній саркомі високого ступеня злоякісності.

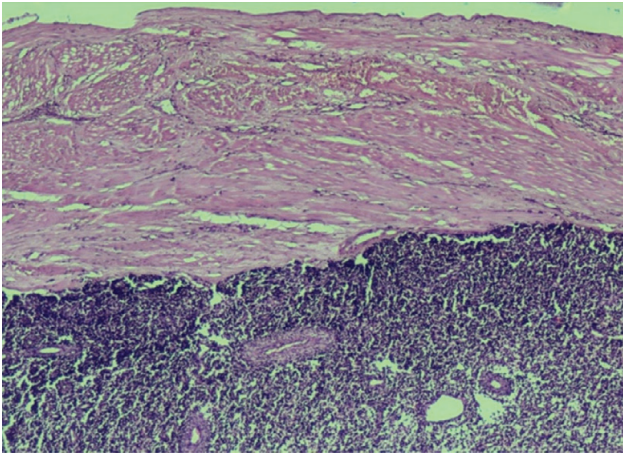


Рис. 9. Межа пухлинного процесу та міометрія: зверху очеревина тіла матки, інтактна. Фарбування гематоксидом-еозином, $\times 100$

Спостерігається слабка позитивна реакція у 80% клітин пухлини на естроген-рецептор альфа, сильна позитивна реакція в усіх клітинах пухлини на прогестерон-рецептор. У препараті виявляється тканина міометрія з розростанням у ній пухлини, яка складається із солідних пластів коротких веретеноподібних або епітеліоїдних клітин із помірною кількістю просвітленої цитоплазми без чітких меж. Ядра пухлинних клітин видовжені або округлі, містять великогранулярний гіперхромний хроматин. У клітинах пухлини наявні фігури мітозу. Пухлина на багатьох ділянках некротизована. Пухлина характеризується інвазивним ростом між пучками гладеньких міоцитів стінки матки, на деяких ділянках вона має вигляд «язиків».

Під час ІГХ-дослідження клітини пухлини виявилися слабо позитивними на десмін, позитивними на CD10, естроген- та прогестерон-рецептори; негативними на загальні цитокератини, цитокератин 18, кальдесмон високомолекулярний, гладком'язовий актин альфа, BCOR. При забарвленні на циклін D1 позитивними є вкрай поодинокі клітини пухлини (табл. 1).

Враховуючи дані гістологічного та ІГХ-аналізу, а також наявність синдрому системної запальної відповіді,

стійку до антибактеріальних і протизапальних засобів лихоманку, появу випоту та осумкованого утворення в черевній порожнині (гематома?), за інформованої згоди матері пацієнтки було прийнято рішення виконати радикальну гістеректомію з придатками.

Пацієнтці 07.02.2025 р. виконано релапароскопію, вісцероадгезіолізис, гістеректомію з придатками, евакуацію гематоми об'ємом до 80 мл, біопсію великого чепця, санацію черевної порожнини розчином декаметоксину 0,2 мг/мл.

Гістологічний висновок № 1658-78: тіло матки $8 \times 6 \times 5,5$ см із шийкою $4 \times 3 \times 2,5$ см та обома придатками. У передній стінці матки – ушитий післяопераційний косовертикальний лінійний розріз довжиною 10 см від істмічного сегмента (зона перешийка) до дна тіла матки. Тіло матки, шийка та придатки гіперемовані. Гістологічно права бічна стінка тіла матки – запальна інфільтрація з явищами міомаліації на тлі периваскулярних фокусів росту неопластичного процесу, ендометрій із фокусами некрозів функціонального шару з перифокальним серозним ендометритом і неатиповою гіперплазією. Запальна інфільтрація одного з яєчників, маткові труби із запальним детритом, повнокрів'ям судин. Тканина великого чепця – серозний оментит.

Інтраопераційно та в післяопераційному періоді проведено заміну антибактеріальної терапії (моксифлоксацин 400 мг/250 мл 1 раз на добу впродовж 5 діб). Стан пацієнтки задовільний, відзначено поступову нормалізацію температури тіла – до $36,7-37,2^{\circ}\text{C}$. Показники гемограми від 10.02.2025 р.: гемоглобін – 110 г/л, еритроцити – 4,0 Т/л, лейкоцити – 8,9 Г/л, тромбоцити – 270 Г/л, рівні С-реактивного білка – 8,07 мг/л, прокальцитоніну – 0,08 нг/мл. Під час УЗД органів малого таза від 11.02.2025 р.: кука піхви без особливостей, вільна рідина до 3 мл. Виписана в задовільному стані.

Після виписування з відділення пацієнтку направлено в Національний інститут раку МОЗ України м. Києва, де проведено перегляд гістологічних та ІГХ-препаратів. У дослідженому матеріалі № 1658-81/25 у міометрії визначаються великовогнищеві некрози з вогнищами ангіоматозу, з дифузною запальною ін-

Таблиця 1

Результати ІГХ-дослідження гістологічного препарату № 1335/25

Маркери	Оцінка реакції
Цитокератини загальні (DAKO, клон AE1/AE3)	Негативна реакція
Цитокератин 18 (DAKO, клон DC10)	Негативна реакція
Десмін (DAKO, клон D33)	Слабка гетерогенна позитивна реакція в деяких клітинах пухлини
Кальдесмон (високомолекулярний) (DAKO, клон h-CD)	Негативна реакція в клітинах пухлини, позитивна реакція в клітинах міометрія
Гладком'язовий актин альфа (DAKO, клон 1A4)	Негативна реакція в клітинах пухлини, позитивна реакція в клітинах міометрія
Естроген-рецептор альфа (DAKO, клон EP1)	Слабка позитивна реакція у 80% клітин пухлини
Прогестерон-рецептор (DAKO, клон PgR 636)	Сильна позитивна реакція в усіх клітинах пухлини
CD10 (DAKO, клон 56C6)	Позитивна реакція в клітинах пухлини
Циклін D1 (DAKO, клон EP12)	Слабка позитивна реакція у вкрай поодиноких клітинах пухлини
BCOR (Bio SB, клон BSB-128)	Негативна реакція

фільтрацією (після попереднього оперативного втручання), крововиливами з розростаннями елементів ендометріальної стромальної саркоми дифузного характеру росту, з фокальними вогнищами лімфоваскулярної інвазії. Ендометрій проліферативного типу. Шийка матки – багат шаровий плоский епітелій з явищами гіперплазії, дискератозу, нерізко виражений цервіцит. У цервікальному каналі вогнищева проліферація ендocerвікальних залоз. Маткові труби – ангіоматоз, повнокрів'я судин. Яєчники – наявні фіброзні тіла, фолікулярні кісти, вогнища ангіоматозу з повнокрів'ям судин. По поверхні одного з яєчників виявлено фібринозні некрози, з вогнищами запальної інфільтрації. У зрізах визначається жирова тканина (фрагменти чепця) з поширеними некрозами та запальною інфільтрацією.

За даними ІГХ-дослідження № 622/25 встановлено діагноз ендометріальної стромальної саркоми низького ступеня злоякісності з вогнищевими некрозами пухлини, рівень мітотичної активності – 3/10 у полі зору, пухлина є естроген-прогестерон сильно позитивною, з диким типом експресії p53 (ICD-O code: 8931/3) (табл. 2).

Встановлено діагноз: ендометріальна стромальна саркома низького ступеня злоякісності T1N0M0 стадія 1, клінічна група 2. Проведено клінічний консиліум у складі мультидисциплінарної команди (завідувач відділення дитячої онкології, лікарі відділень дитячої онкології, хімієтерапії, променевої діагностики). Хворій призначено гормональну терапію мегестролу ацетатом у дозі 160 мг протягом 2 років, КТ органів грудної клітки, органів черевної порожнини та малого таза з в/в контрастуванням 1 раз на 3 міс. упродовж 3 років, 1 раз на 6 міс. наступні 2 роки.

Пацієнтка через 3 та 6 міс. після операції звернулася для планового огляду і проведення КТ. Прогресії захворювання не виявлено. Стан задовільний, відзначає збільшення маси тіла. Надано рекомендації щодо харчування, фізичної активності, застосування фітотерапії для зменшення вазомоторних симптомів (екстракти циміцифуги), необхідності подальшого спостереження кожні 3 міс. впродовж 3 років.

Отже, саркома ендометріальної строми у дівчини-підлітка мала прихований перебіг, стерту клінічну

картину при загальному задовільному стані пацієнтки, супроводжувалася вираженою анемією за відсутності кровотеч, стійкою лихоманкою, швидким розвитком синдрому системної запальної відповіді, який посилювався після консервативної міомектомії, резистентністю до протизапальних та антибактеріальних препаратів, діагностичними труднощами в диференціації низького і високого ступеня злоякісності навіть при ІГХ-дослідженні, а також складнощами в підборі ефективного лікування.

Ендометріальна стромальна саркома низького ступеня злоякісності є невираженою, повільною, млявою, гормонозалежною пухлиною з 5-річною загальною виживаністю 80–100%, яка діагностується у 2/3 пацієнтів у I–II стадії. Ендометріальна стромальна саркома високого ступеня злоякісності є більш агресивною, з вищим ризиком метастазів, має несприятливий прогноз, у 70% пацієнток діагностується в III–IV стадії з медіаною загальної виживаності від 11 до 24 міс. [12–14].

Підозрілі результати ультразвукової діагностики саркоми матки можуть включати наявність твердих мас із неоднорідною ехогенністю і нечіткими контурами пухлини, іноді кістозними ділянками, віялоподібними тінями або кальцифікатами, помірно або добре васкуляризованими. На МРТ характерними ознаками є: неоднорідність і гіперінтенсивність твердого компонента, внутрішньопухлинний крововилив, гетерогенне пальцеподібне посилення, нечіткі межі з міометрієм, центральний некроз, обмежена дифузія. Тільки у випадках наявності підозрілих особливостей візуалізації, коли негайна гістеректомія не розглядається, рекомендують проводити передопераційну трансутробну порожнинну або черезшкірну голкову біопсію найбільш підозрілого ураження, з подальшим експертним патологічним дослідженням за допомогою мікроскопічного та геномного аналізу [12].

Наведено дані щодо значення співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів як діагностичного критерію для міоми й саркоми [15]. Частота передопераційно діагностованої саркоми матки є вкрай низькою і становить лише 0,07%. Гістологічна діагностика сарком матки може бути складною через їхню рідкісність та

Таблиця 2

Результати ІГХ-дослідження гістологічного препарату № 622/25

Маркери	Оцінка реакції
Monoclonal Rabbit Antibody Estrogen Receptor Clone EP1 (Dako IR084)	+ 90% сильна реакція
Monoclonal Mouse Antibody Progesteron Receptor Clone 16 (BOND PA0312)	+ 95% сильна реакція
Monoclonal Mouse Anti-Human p53 Protein Clone DO-7 (Dako IS616)	+ дикий тип
Monoclonal Mouse Anti-Human Ki-67 Antigen Clone MIB-1 (Dako 1R626)	10%
Monoclonal Mouse Antibody Cyclin D1 Clone EP12 (BOND PA0046)	–
Monoclonal Mouse Anti-Human CD10 Clone 56C6 (Dako IS648)	+
Polyclonal Rabbit Anti-Human CD117, c-kit (Dako A4502)	–
Monoclonal Mouse Antibody Inhibin Alpha Clone RI (BOND PA0488)	–
Monoclonal Mouse Antibody Wilms' Tumor 1 (WT-1) Protein Clone WT49 (BOND PA0562)	+
Monoclonal Mouse Antibody Beta-Catenin Clone I7C2 (BOND PA0083)	+

численні підтипи й часто спирається на комплексне гістологічне оцінювання, а також молекулярний та ІГХ-аналіз [14, 16].

Діагностика ендометріальної стромальної саркоми низького ступеня злоякісності ґрунтується насамперед на морфологічному та ІГХ-дослідженні. Оцінювання взаємодії між пухлиною та міометрієм (язикоподібна інфільтрація міометрія > 3 пальцеподібні проєкції розміром > 3 мм від периферії пухлини та/або лімфосудинна інвазія) має вирішальне значення для розрізнення ендометріального стромального вузла та LG-ESS. Ці пухлини мають спільні ІГХ-профілі, що ускладнює діагностику на обмежених зразках тканин (біопсія, вишкрібання, міомектомія) [7].

Основним методом лікування саркоми матки, незалежно від гістологічного типу, є тотальна гістеректомія [2, 7, 14]. У разі випадкового виявлення діагнозу під час іншої процедури, наприклад міомектомії, рекомендується радикальна гістеректомія. Двобічна сальпінгоофоректомія залишається спірною, за винятком випадків із позитивним гормональним статусом, наприклад, при стромальній саркомі ендометрія низького ступеня, де вона показана як частина остаточного хірургічного лікування [17].

Для LG-ESS як лікування першої лінії показана антигормональна терапія. Для запущених захворювань високого ступеня злоякісності актуальною є комбінована терапія доксорубіцином, або геміцитабіном і доцетакселом, чи променева терапія. Досліджуються альтернативні методи лікування, включно з біологічними агентами та імунотерапією [12, 18, 19]. Тазова та парааортальна лімфаденектомія не рекомендується пацієнтам із низькодиференційованою ендометріальною стромальною саркомою, тоді як залишається невідомим, чи покращує циторедукція поширених пухлин виживання пацієнтів із високодиференційованою ендометріальною стромальною саркомою. Застосування ад'ювантної променевої терапії або хіміотерапії рутинно не використовується [6, 20]. Наразі не існує індивідуальної моделі прогнозування для оцінювання прогнозу пацієнтів з ендометріальною стромальною саркомою низького ступеня злоякісності [9, 10]. У разі рецидиву повторна операція є кращим вибором [6]. Післяопераційна гормональна терапія зменшує рецидив у пацієнтів із II–IV стадією матки LG-ESS без збереження фертильності. Також рекомендується лікування прогестинами у високих дозах протягом 12 міс. Двобічна оофоректомія може

зменшити ризик рецидиву. Пацієнтки зі збереженою фертильністю мають високий ризик рецидиву та несприятливих результатів вагітності, а гормональна терапія може бути ефективною в післяопераційному лікуванні [3, 6]. У випадках ендометріальної стромальної саркоми низького ступеня злоякісності, які є рідкісними, оперативне лікування має найбільше значення, а стадія пухлини є найважливішим предиктором прогнозу [3]. Ендокринна терапія може проводитись інгібіторами ароматази, прогестинами, аналогами гонадотропін-релізінг-гормону або антагоністами рецепторів естрогену (фулвестрант) [7]. Перспективною є участь пацієнок із саркома матки в клінічних дослідженнях [5, 21]. Для покращення якості життя, зменшення вазомоторних симптомів, пов'язаних із постоваріоєктомічним синдромом, у таких пацієнок можливе застосування фітотерапії (екстракти циміцифуги тощо) [22].

Отже, діагностика саркоми матки – одна з найскладніших задач у гінекологічній онкології через її рідкісність, агресивність і неспецифічні симптоми. Діагноз часто визначається після операції з приводу передбачуваного доброякісного захворювання. Перспективи в діагностиці та лікуванні пухлин тіла матки пов'язані з міждисциплінарним підходом – поєднанням молекулярних, візуалізаційних і цифрових технологій [23], залученням мультидисциплінарної команди у визначенні подальшого плану ведення пацієнок.

ВИСНОВКИ

1. Ендометріальна стромальна саркома є рідкісною злоякісною пухлиною матки, що може імітувати клінічну картину лейоміоми, у тому числі у молодих пацієнок.
2. Диференціальна діагностика між клітинною лейоміомою та саркомою матки, а також оцінювання ступеня злоякісності є складними навіть для досвідчених морфологів, що обумовлює необхідність застосування ІГХ-методів.
3. Наявність швидкого росту пухлини та ознак порушення її живлення потребує онконастороженості та ретельного доопераційного обстеження.
4. Мультидисциплінарний підхід, що поєднує хірургічне лікування, патоморфологічне підтвердження та ад'ювантну гормональну терапію, сприяє досягненню позитивних короткострокових результатів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Гладчук Ігор Зіновійович – Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 654-70-00. *E-mail:* igor.gladchuk@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2926-4125

Рожковська Наталя Миколаївна – Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 764-63-50. *E-mail:* nrozhkovska@ukr.net

ORCID: 0000-0001-7860-3272

Салех Олена Сергіївна – Одеський національний медичний університет. *E-mail:* buziyan1993@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7776-7355

Савенко Тетяна Олександрівна – Центр реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету. *E-mail:* pathdep.uc@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4220-9860

Information about the authors

Gladchuk Igor Z. – Odesa National Medical University; tel.: (067) 654-70-00. E-mail: igor.gladchuk@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2926-4125

Rozhkovska Natalia M. – Odesa National Medical University; tel.: (067) 764-63-50. E-mail: nrozhkovska@ukr.net
ORCID: 0000-0001-7860-3272

Saleh Olena S. – Odesa National Medical University. E-mail: buziyan1993@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7776-7355

Savenko Tetiana O. – Center for Reconstructive and Restorative Medicine (University Clinic) of Odesa National Medical University. E-mail: pathdep.uc@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4220-9860

ПОСИЛАННЯ

1. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*. 2017;124(10):1501-12. doi: 10.1111/1471-0528.14640.
2. Davydiuk SS, Kryzhanivska AE. Results of treatment of patients with stage II uterine sarcoma. *Art Med*. 2024;30(2):31-8. doi: 10.21802/artm.2024.2.30.31.
3. Kannan M, Devarajan M, Vasudevan S. Case series of incidental findings of low-grade endometrial stromal sarcoma on routine hysterectomy for uterine fibroids. *Cureus*. 2023;15(12):e50676. doi: 10.7759/cureus.50676.
4. Lin Y, Wu RC, Huang YL, Chen K, Tseng SC, Wang CJ, et al. Uterine fibroid-like tumors: spectrum of MR imaging findings and their differential diagnosis. *Abdom Radiol (NY)*. 2022;47(6):2197-208. doi: 10.1007/s00261-022-03431-6.
5. Garikapati K, Sharmila V, Joshi P, Bharti JN. Highly cellular leiomyoma – A great histopathological masquerader of endometrial stromal sarcoma. *J Cancer Res Ther*. 2023;19(2):943-5. doi: 10.4103/jcrt.jcrt_1064_22.
6. Thiel FC, Halmen S. Low-grade endometrial stromal sarcoma – A review. *Oncol Res Treat*. 2018;41(11):687-92. doi: 10.1159/000494225.
7. Ray-Coquard I, Casali PG, Croce S, Fennessy FM, Fischerova D, Jones R, et al. ESGO/EURACAN/GCIG guidelines for the management of patients with uterine sarcomas. *Int J Gynecol Cancer*. 2024;34(10):1499-521. doi: 10.1136/ijgc-2024-005823.
8. Deb PQ, Heller DS. Extrauterine endometrial stromal sarcoma: A systematic review and outcome analysis. *Ann Diagn Pathol*. 2022;59:151966. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2022.151966.
9. Wu J, Zhang H, Li L, Hu M, Chen L, Xu B, et al. A nomogram for predicting overall survival in patients with low-grade endometrial stromal sarcoma: A population-based analysis. *Cancer Commun (Lond)*. 2020;40(7):301-12. doi: 10.1002/cac2.12067.
10. Li C, Wang C. LG-ESSs and HG-ESSs: Underlying molecular alterations and potential therapeutic strategies. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2021;22(8):633-46. doi: 10.1631/jzus.B2000797.
11. Gadducci A, Multinu F, De Vitis LA, Cosio S, Carinelli S, Aletti GD. Endometrial stromal tumors of the uterus: Epidemiology, pathological and biological features, treatment options and clinical outcomes. *Gynecol Oncol*. 2023;171:95-105. doi: 10.1016/j.ygyno.2023.02.009.
12. Smadja J, El Zein S, Pierron G, Watson S, Laas E, Ramtoul T, et al. Percutaneous uterine needle biopsy with microscopic and array-CGH analyses for preoperative sarcoma diagnosis in patients with suspicious myometrial tumors on MRI: A prospective pilot study (SARCOGYN). *Ann Surg Oncol*. 2023;30(2):943-53. doi: 10.1245/s10434-022-12697-5.
13. Horowitz JM, Lopes VC, Velichko YS, Green-Walker AI, Kelahan LC, Jawahar A, et al. Uterine sarcoma or degenerating fibroid? Validating the new consensus magnetic resonance imaging algorithm for evaluating atypical uterine masses. *J Comput Assist Tomogr*. 2025;49(1):57-63. doi: 10.1097/RCT.0000000000001656.
14. Mbatani N, Olawaiye AB, Prat J. Uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(2):51-8. doi: 10.1002/ijgo.12613.
15. Tabatabaei F, Babadi S, Nourigheimesi S, Ghaedi A, Khanzadeh M, Bazrgar A, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as an assessment tool to differentiate between uterine sarcoma and myoma: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2024;24(1):12. doi: 10.1186/s12885-023-11775-5.
16. Cheng G, Hu Y, Gong Y. Clinical manifestations and prognosis of unexpected uterine sarcoma of uterine fibroids in Tianjin China. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):495. doi: 10.1186/s12905-022-02077-2.
17. Lewis D, Liang A, Mason T, Ferriss JS. Current treatment options: Uterine sarcoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2024;25(7):829-53. doi: 10.1007/s11864-024-01214-3.
18. Kim Y, Kim D, Sung WJ, Hong J. High-grade endometrial stromal sarcoma: Molecular alterations and potential immunotherapeutic strategies. *Front Immunol*. 2022;13:837004. doi: 10.3389/fimmu.2022.837004.
19. Capozzi VA, Monfardini L, Ceni V, Cianciolo A, Butera D, Gaiano M, et al. Endometrial stromal sarcoma: A review of rare mesenchymal uterine neoplasm. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(11):2221-36. doi: 10.1111/jog.14436.
20. Huang X, Peng P. Hormone therapy reduces recurrence in stage II–IV uterine low-grade endometrial stromal sarcomas: A retrospective cohort study. *Front Oncol*. 2022;12:922757. doi: 10.3389/fonc.2022.922757.
21. Benson C, Miah AB. Uterine sarcoma – current perspectives. *Int J Womens Health*. 2017;9:597-606. doi: 10.2147/IJWH.S117754.
22. Bondar O, Ribin A, Zamyshliak V. Clinical evaluation of the efficiency of combined phytotherapy in the postoperative period in patients with uterine cancer. *Reprod Health Woman*. 2024;(5):45-52. doi: 10.30841/2708-8731.5.2024.310394.
23. Gladchuk I, Kiriakova D, Sidak O, Kozhakov V. Methodology of ICG marking technique in modern pelvic surgery: Applied aspects (Literature review). *Reprod Health Woman*. 2024;(1):78-84. doi: 10.30841/2708-8731.1.2024.301603.

Стаття надійшла до редакції 22.07.2025. – Дата першого рішення 28.07.2025. – Стаття подана до друку 05.09.2025