

Reproductive health

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

№7 (86) '2025



Репродуктивне здоров'я жінки

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2708-8723 (Print)

ISSN 2708-8731 (Online)

of Woman

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ
РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я
ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВИЦЬ
В УКРАЇНІ 7

ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАТУС
ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ
З ДОБРОЯКІСНИМИ
ПРОЛІФЕРАТИВНИМИ
ЗАХВОРЮВАННЯМИ МАТКИ 39

ПРОФІЛАКТИКА АТОНІЧНИХ
КРОВОТЕЧ У РАННІЙ
ПІСЛЯПОЛОГОВИЙ ПЕРІОД
У ПОРОДІЛЬ ГРУПИ ВИСОКОГО
РИЗИКУ ГЕМОРАГІЧНИХ
УСКЛАДНЕНЬ 58

ВІРУС ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ
ЯК ІНФЕКЦІЙНИЙ
ТА ОНКОГЕННИЙ ЧИННИК 80



REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

7 (86)/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 16.10.2025 № 4223 «Про введення в дію рішень
вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 15.10.2025»

Підписано до друку 31.10.2025.

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 передруку 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

7 (86)/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 October 16, 2025 №4223 «On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from October 15, 2025»

Passed for printing 31.10.2025.

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
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

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

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

TABLE OF CONTENTS 7 (86)/2025

TOPICAL ISSUES

Current issues in reproductive health of the female military personnel in Ukraine T. F. Tatarchuk, N. V. Kosei, K. D. Plaksiieva, T. M. Tutchenko, N. V. Iarotska, S. M. Kozlov	7
--	---

The frequency of premature births in women during martial law in Ukraine L. B. Markin, M. Y. Malachynska, T. V. Fartushok	15
--	----

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

Management of demographic risks in clinical trials I. A. Holovanova	20
---	----

Evaluation of the Ki-67 and CA 15-3 as a potential biomarker in breast cancer and type 2 diabetes Israa J. Mnahi, Bushra F. Hasan	25
---	----

Psychological dimensions of female students' reproductive health: universities, digital care, and demographic futures O. A. Cherepiekhina, T. V. Kravchenko, A. V. Turubarova, V. A. Bulanov, O. Y. Zalevska	30
--	----

GYNECOLOGY

Hormonal status of reproductive age women with benign proliferative diseases of the uterus O. A. Dyndar, I. M. Lypko, V. O. Beniuk, V. F. Oleshko, T. R. Nykoniuk, A. S. Chebotarova	39
--	----

Analysis of the prevalence, effectiveness and safety of the use of emergency contraceptive pills with levonorgestrel V. I. Pyrohova, S. O. Shurpyak, O. V. Laba	45
---	----

Pelvic infections with intrauterine device: microbiological profile and clinical significance H. A. Suhail	50
--	----

OBSTETRICS

Prevention of atonic bleeding in the early postpartum period in women at high risk of hemorrhagic complications R. M. Vorona, O. V. Golyanovskiy	58
--	----

The influence of coagulation homeostasis disorders on the development of obstetric complications in pregnant women with metabolic-associated steatohepatitis and obesity L. V. Bahniy, S. M. Heryak, N. I. Bahniy	65
---	----

ONCOGYNECOLOGY

Assessment of quality of life in patients with primary ovarian cancer during personalised treatment A. I. Rybin, V. Y. Maksymovskiy, O. V. Kuznetsova, V. I. Zamyshlyak	73
--	----

LECTURES AND REVIEWS

Human papillomavirus as an infectious and oncological factor: literature review O. S. Zahorodnia, O. V. Vinnytska	80
---	----

Thoracic endometriosis – multidisciplinary approach to diagnosis and treatment (Literature review) V. M. Zhurakivskiy, I. S. Tymkiv, M. D. Ryziuk, V. A. Reshetylo, N. Ya. Ivanochko, N. T. Sahan, I. A. V. Kondrat	87
---	----

ЗМІСТ 7 (86)/2025

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Актуальні проблеми репродуктивного здоров'я
військовослужбовців в Україні
Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, К. Д. Плаксієва,
Т. М. Тутченко, Н. В. Яроцька, С. М. Козлов7

Особливості перебігу вагітності у жінок
в умовах воєнного стану в Україні
Л. Б. Маркін, М. Й. Малачинська,
Т. В. Фартушок..... 15

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Управління демографічними ризиками
при проведенні клінічних досліджень
І. А. Голованова 20

Evaluation of the Ki-67 and CA 15-3
as a potential biomarker in breast cancer
and type 2 diabetes
Israa J. Mnahi, Bushra F. Hasan..... 25

Psychological dimensions of female students'
reproductive health: universities, digital care,
and demographic futures
О. А. Cherepiekhina, Т. V. Kravchenko,
А. V. Turubarova, V. A. Bulanov, О. Y. Zalevska..... 30

ГІНЕКОЛОГІЯ

Hormonal status of reproductive age women
with benign proliferative diseases of the uterus
О. А. Dyndar, І. М. Lypko, V. O. Beniuk,
V. F. Oleshko, T. R. Nykoniuk, A. S. Chebotarova39

Аналіз поширеності, ефективності
та безпечності застосування таблеток
невідкладної контрацепції з левоноргестрелом
В. І. Пирогова, С. О. Шурпак, О. В. Лаба 45

Pelvic infections with intrauterine device:
microbiological profile and clinical significance
Н. А. Suhail 50

АКУШЕРСТВО

Профілактика атонічних кровотеч у ранній
післяпологовий період у породіль групи
високого ризику геморагічних ускладнень
Р. М. Ворона, О. В. Голяновський..... 58

Вплив порушень коагуляційного гомеостазу
в розвитку акушерських ускладнень вагітних
із метаболічно-асоційованим стеатогепатитом
та ожирінням
Л. В. Багній, С. М. Геряк, Н. І. Багній..... 65

ОНКОГІНЕКОЛОГІЯ

Оцінка якості життя хворих на первинний рак
яєчників під час персоніфікованого лікування
А. І. Рибін, В. Є. Максимовський,
О. В. Кузнецова, В. І. Замишляк 73

ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

Вірус папіломи людини як інфекційний та
онкогенний чинник: огляд літератури
О. С. Загородня, О. В. Вінницька..... 80

Thoracic endometriosis – multidisciplinary
approach to diagnosis and treatment
(Literature review)
V. M. Zhurakivskyi, I. S. Tymkiv, M. D. Ryziuk,
V. A. Reshetylo, N. Ya. Ivanochko, N. T. Sahan,
I. A. V. Kondrat 87

ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Рекомендації для авторів розроблені відповідно до «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» Міжнародного комітету редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors). Ознайомитися з ними можна за посиланням: www.icmje.org/recommendations/.

Редакція журналу «Репродуктивне здоров'я жінки» приймає на розгляд рукопис за умов, що він не передавався для публікації в інші редакції та відповідає вимогам оформлення наукових статей. Приймаються рукописи англійською та українською мовами. Статті англійською мовою публікуються без перекладу українською. Щоб вести листування, автору (кореспондуючому автору з групи авторів) необхідно зареєструватися на сайті <https://repro-health.com.ua>.

Рукопис подається у вигляді файлу формату Microsoft Word (.docx), який додається до електронного листа в редакцію. У назві файлу латинськими літерами бажано використати прізвище автора (першого автора). Формат сторінки тексту – А4, розмір відступів: лівого, верхнього та нижнього – 2 см, правого – 1 см. Шрифт – Times New Roman, кегль – 14, міжрядковий інтервал – 1,5. Вирівнювання тексту – за шириною сторінки, виділення тексту – напівжирним шрифтом або курсивом. Вітається коректне використання тире (–) і знаку дефіса (-) в тексті рукопису. Стаття складається з наступних елементів: титульна сторінка, текст, резюме українською та англійською мовами з переліком ключових слів, список літератури, відомості про автора/авторів.

ТИТУЛЬНА СТОРІНКА

Надається наступна інформація:

- УДК (універсальна десятинна класифікація)
- ПІБ автора (авторів)
- Назва статті (заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів))
- Повна назва закладу, де виконано роботу (з юридичною адресою, без аббревіатур; реєстр суб'єктів освітньої діяльності – <https://registry.edbo.gov.ua>)
- ORCID (<https://orcid.org>)

ТЕКСТ

Текст статті за структурою та змістом має відповідати обраному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів). У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих у науковій літературі. Усі вимірювання подаються в системі одиниць СІ. Аббревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані, коли згадуються вперше. Ілюстрації (таблиці, малюнки) розташовуються в тексті після першого згадування. У тексті слід указувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури. До статті повинні бути додані всі використані в роботі таблиці, ілюстрації, список літератури. Таблиці необхідно надати заголовків і послідовний порядковий номер. Усі таблиці мають згадуватись у тексті статті. Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються. Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

РЕЗЮМЕ

До статті додаються резюме українською та англійською мовами. Резюме на всіх мовах обов'язково містять назву статті, автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організацій (повні, без аббревіатур), місто, країну та перелік ключових слів. Обсяг резюме має становити не менше ніж 1800 знаків. Текст резюме є самостійним і повноцінним джерелом інформації з коротким та послідовним викладенням матеріалу публікації, що висвітлює зміст статті. Посилання на джерела літератури, рисунки й таблиці в резюме недопустимі. Резюме для оригінальних статей повинні бути структурованими з наступними рубриками (підзаголовками): мета дослідження, матеріали та методи, результати, висновки та ключові слова. Структурування резюме оглядових статей не вимагається. Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, висновки, ключові слова.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

Оформлення списку літератури здійснюється англійською мовою відповідно до стилю Vancouver: джерела українською мовою наводяться в тому вигляді, в якому вони зазначені на англійських сторінках відповідних журналів; якщо англійський переклад назви відсутній, вони подаються латинською транслітерацією згідно з усталеними нормами. Посилання в тексті – у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела – у списку літератури (у порядку згадування в тексті статті). У список літератури додаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у засобі масової інформації чи на текст з онлайн-ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні. У списку літератури в дослідницьких роботах має бути не менше 25 літературних джерел і 40–50 джерел – в теоретичних роботах або оглядах літератури. Бажано використовувати літературу, яка вийшла за останні 5–10 років. Не менше як половина джерел у переліку використаної літератури мають бути дослідженнями закордонних авторів. Вітається використання матеріалів видань, індексованих у міжнародних наукометричних базах Scopus, Web of Science та бібліографічній базі даних MEDLINE. Обов'язково вказувати DOI всіх цитованих джерел, які можна перевірити на <https://www.crossref.org>. Якщо неможливо визначити автора чи рік видання, краще відмовитися від цитування такого джерела, оскільки воно не є надійним. Авторам необхідно ознайомитися та дотримуватися рекомендацій від Elsevier щодо оформлення рукопису та списку літератури. Корисними будуть також наступні джерела: Bookshelf Citing Medicine та Рекомендації з оформлення бібліографічних посилань у наукових роботах. Список джерел зручно формувати з використанням таких програмних продуктів, як референс-менеджери: Web of Science (EndNote), Scopus (Mendeley) та Zotero.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Відомості про авторів наводяться наприкінці рукопису українською та англійською мовами без скорочень:

- Прізвище, ім'я, по батькові (повністю)
- Назва установи, де працює автор за основним місцем роботи (реєстр суб'єктів освітньої діяльності – <https://registry.edbo.gov.ua>)
- Службовий номер телефону (за бажанням – особистий)
- Адреси електронної пошти всіх авторів
- Ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org>)

Редакція використовує інформацію, надану про себе автором, яку не редагує та не уточнює, а також не несе відповідальності за невірно вказані відомості про автора.

Актуальні проблеми репродуктивного здоров'я військовослужбовиць в Україні

Т. Ф. Татарчук¹, Н. В. Косей², К. Д. Плаксієва², Т. М. Тутченко¹, Н. В. Яроцька², С. М. Козлов³

¹ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

²ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ

³Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Репродуктивне здоров'я жінок у військових умовах є чутливою індикаторною системою, що швидко реагує на стресові, фізичні й емоційні навантаження. Збереження репродуктивного потенціалу та психоемоційного добробуту жінок-військовослужбовиць має стати пріоритетом для медичних досліджень і політики охорони здоров'я під час та після війни. **Мета дослідження:** оцінювання скарг і симптомів із боку репродуктивної системи, що вперше з'явилися після 24 лютого 2022 року у військовослужбовиць залежно від тривалості їхнього перебування в зоні бойових дій (ЗБД) та наявності у них синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ).

Матеріали та методи. Проведено онлайн-опитування військовослужбовиць щодо змін у стані здоров'я, які вони відчули після 24 лютого 2022 р. Для виявлення жінок із СПКЯ було використано спеціально розроблену групу питань. Відповіді надала 431 респондентка. Жінки були розподілені на групи залежно від тривалості перебування в ЗБД. До I групи увійшли жінки (n = 233), які не перебували в ЗБД, до II (n = 82) – які перебували терміном до 1 міс., до III (n = 69) – які перебували від 1 до 6 міс. та до IV групи (n = 47) – жінки, які перебували в ЗБД понад 6 міс.

Результати. Найвища частота більшого синдрому спостерігалась у військовослужбовиць III групи – 34,78%, олігоменореї та аменореї – у жінок IV групи (65,96%) (p < 0,05). Частота аномальних маткових кровотеч зростала з тривалістю служби та досягла максимуму в IV групі – 21,28%. Жінки з бойовим досвідом понад 6 міс. найчастіше повідомляли про кілька скарг одночасно – 44,68%. Водночас найменша кількість жінок, які не мали жодних порушень, також належала до цієї групи – лише 12,77% (p < 0,05). Питома вага жінок із СПКЯ серед усіх опитаних становила 10,7%. У жінок із СПКЯ, що перебували в ЗБД, поява або посилення менструального болю та аномальних маткових кровотеч можуть бути пов'язані як із відновленням овуляції після нормалізації маси тіла, так і з впливом хронічного стресу, інсулінорезистентності й симпатичної активації, що підтримують стан ановуляції у тих, хто не перебував у ЗБД.

Висновки. З 24 лютого 2022 р. серед жінок, що перебувають на військовій службі в ЗБД понад 6 міс., виявлено найвищу частоту появи нових симптомів із боку репродуктивної системи – порушень менструального циклу, аномальних маткових кровотеч, а також кількох симптомів одночасно. Жінки зі встановленим діагнозом СПКЯ в умовах військової служби входять до групи підвищеного ризику щодо появи порушень репродуктивної системи, зокрема аномальних маткових кровотеч, тазового болю та метаболічних розладів.

Нагальною є необхідність медичних програм підтримки, адаптованих до потреб жінок, які проходять службу в умовах військового середовища. Необхідні лонгітудинальні дослідження здоров'я українців (та їхніх нащадків) із різних соціальних і професійних прошарків та різних регіонів на період повномасштабного вторгнення і після його закінчення.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, жінки-військовослужбовиці, олігоменорея, аменорея, аномальні маткові кровотечі, передменструальний синдром, тазовий біль, синдром полікістозних яєчників, гіперандрогенія, ановуляція.

Current issues in reproductive health of the female military personnel in Ukraine

T. F. Tatarchuk, N. V. Kosei, K. D. Plaksiieva, T. M. Tutchenko, N. V. Iarotska, S. M. Kozlov

Reproductive health of women in military conditions is a sensitive indicator system that rapidly responds to stress, physical and emotional loads. Preservation of the reproductive potential and psycho-emotional well-being of female military personnel should become a priority for medical research and health care policy during and after the war.

The objective: to assess the complaints and symptoms from the reproductive system that appeared for the first time after February 24, 2022, in female military personnel depending on the duration of women's stay in the combat zone (CZ) and the presence of polycystic ovary syndrome (PCOS).

Materials and methods. An online survey was conducted among female military personnel regarding changes in their health status that they experienced after February 24, 2022. A specially developed set of questions was used to identify women with PCOS. A total of 431 respondents participated in the study. They were divided into groups according to the duration of stay in the CZ. I group consisted of women (n = 233) who had not been in the CZ; II group (n = 82) – women who stayed up to 1 month in CZ; III group (n = 69) – women who stayed from 1 to 6 months; and IV group (n = 47) – women who stayed in the CZ for more than 6 months.

Results. The highest frequency of pain syndrome was observed in III group – 34.78%, and oligomenorrhea and amenorrhea – in women in the IV group (65.96%) (p < 0.05). The frequency of abnormal uterine bleeding increased with the duration of service and reached its peak in IV group – 21.28%. Women with more than 6 months of combat experience most often reported a combination of several complaints at once – 44.68%. At the same time, the smallest number of women who had no disorders also belonged to this group – only 12.77% (p < 0.05). The proportion of women with PCOS among all respondents was 10.7%. In women with PCOS who stayed in the CZ, the appearance or intensification of menstrual pain and abnormal uterine bleeding may be associated both with the restoration of ovulation after normalization of body weight and with the influence of chronic stress, insulin resistance, and sympathetic activation, which maintain the state of anovulation in those who did not stay in the CZ.

Conclusions. Since February 24, 2022, the highest frequency of new reproductive system symptoms – menstrual disorders, abnormal uterine bleeding, and multiple simultaneous symptoms – has been identified among women serving in CZ for more than 6 months. Women with diagnosis of PCOS under military service conditions represent a high-risk group for reproductive system disorders, namely, abnormal uterine bleeding, pelvic pain and metabolic disturbances.

There is an urgent need for medical support programs adapted to the needs of women serving in military environments. Longitudinal studies of the health of Ukrainians (and their descendants) from various social and professional groups and regions are needed for the period of full-scale invasion and beyond.

Keywords: reproductive health, female military personnel, oligomenorrhea, amenorrhea, abnormal uterine bleeding, premenstrual syndrome, pelvic pain, polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, anovulation.

Україні, яка стрімко розвивається, прагне досягти європейських стандартів життя і водночас змушена відбивати атаки ворога, бути жінкою доволі непросто. Попри всі складнощі, жінки зростають професійно, працюють, керують бізнесом, доглядають за дітьми й батьками, намагаються залишатися красивими та молодими, часто поєднуючи усі ці завдання.

З початком анексії Криму та бойових дій на сході України у 2014 р. жінки почали брати участь у війні не лише на традиційно жіночих посадах (медики, діловодів, кухарів), а й на бойових. Однак лише у 2018 р. набув чинності Закон України (ЗУ) «Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення рівних прав і можливостей жінок і чоловіків під час проходження військової служби у Збройних силах України та інших військових формуваннях». Таким чином, до ЗУ «Про військовий обов'язок і військову службу» (Відомості Верховної Ради України, 2006 р., № 38, ст. 324 із наступними змінами) було внесено такий абзац: «Жінки виконують військовий обов'язок на рівних засадах із чоловіками (за винятком випадків, передбачених законодавством з питань охорони материнства та дитинства, а також заборони дискримінації за ознакою статі), що включає прийняття в добровільному порядку (за контрактом) та призов на військову службу, проходження військової служби, проходження служби у військовому резерві, виконання військового обов'язку в запасі та дотримання правил військового обліку» [1]. Завдяки цьому закону жінки в армії стали «видимими» і не тільки можуть виконувати військовий обов'язок на рівних засадах із чоловіками, а й отримувати відповідне визнання, виплати та пільги.

З початком повномасштабного вторгнення 24 лютого 2022 р. безпрецедентно багато українок доєдналися до лав ЗСУ, несучи службу як у тилу, так і на передовій – наприклад, на посадах операторок безпілотників чи снайперок. З березня 2020 по січень 2024 року чисельність жінок в армії зросла на 37 тис., сягнувши майже 70 тис. осіб [2, 3]. Військова служба пов'язана з унікальними ризиками для здоров'я жінок – соматичними, ментальними та репродуктивними. Жінки-військовослужбовці й ветерани частіше за цивільних жінок стикаються з безпліддям, незапланованою вагітністю, сексуальним насильством, інфекціями, що передаються статевим шляхом, підвищеним ризиком гістеректомії, хронічним тазовим болем, посттравматичним стресовим розладом, серцево-судинними й шлунково-кишковими захворюваннями [4–7]. Наприклад, ризик проведення гістеректомії у військово-службовиць пременопаузального віку значно вищий, ніж серед цивільного населення. Література наводить

вражаючі дані про те, що середній вік таких операцій становить 35 років [8]. Це часто пов'язано з гінекологічною симптоматикою (тазовий біль, аномальні кровотечі, запалення органів малого таза), а також із наслідками сексуального насильства [8–10]. Психоемоційне напруження, асоційоване з досвідом бойових дій, ускладнює доступ до медичної допомоги. Зокрема, 59% жінок із симптомами стресу й депресії повідомляють про незадоволені медичні потреби, що часто зумовлено фінансовими бар'єрами [11, 12].

Крім того, жінки-ветерани частіше, ніж чоловіки, стикаються з міжособистісними стресовими факторами: розлукою з дітьми та родиною, труднощами адаптації після служби й недостатньою соціальною підтримкою. Хоча рівень бойового стресу в жінок і чоловіків-ветеранів є подібним, жінки демонструють вищі показники депресивних симптомів, що посилює їхню вразливість [13]. Соматичні стани, пов'язані із впливом стресу, також поширені серед цієї категорії жінок. Гіперактивний сечовий міхур мають 22% жінок-ветеранів, що удвічі більше, ніж у загальній популяції. Це пов'язують із посттравматичним стресовим розладом, депресією та сексуальними травмами [14]. Проблеми репродуктивного здоров'я, у тому числі пов'язані з менструальним циклом і незапланованою вагітністю, залишаються актуальними під час активної служби.

Водночас цим проблемам можна значною мірою запобігти або пом'якшити за допомогою сучасних методів контрацепції, що потенційно дає змогу зменшити кількість серйозних медичних подій на 66–99% [15]. За даними опитування, серед 397 жінок, які брали участь у бойових діях, 35% повідомили про принаймні одну гінекологічну проблему під час бойового розгортання, найпоширенішою з яких була нерегулярна менструальна кровотеча [16].

Масштабне дослідження за 2012–2016 рр. зафіксувало 941 медичний випадок менорагії серед жінок, що перебували в зоні відповідальності Центрального командування США, з яких 9 осіб було евакуйовано через тяжку менструальну кровотечу [17]. Менструальні порушення часто спричиняють дефіцит заліза та залізодефіцитну анемію, що негативно впливає на загальний стан, працездатність і когнітивні функції військовослужбовиць [18]. Аномальні маткові кровотечі (АМК), зокрема тяжкі менструальні кровотечі, у жінок-військових часто пов'язані з порушенням менструального циклу.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) займає особливе місце серед овуляторних дисфункцій. Це складна первинно хронічна нейроендокринна метаболічна патологія, перебіг якої залежить від поєднання генетичних факторів та особливостей способу життя.

Відомо, що жінки із СПКЯ мають підвищений ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу, серцево-судинної патології, метаболічного синдрому, раку ендометрія та тривожно-депресивних розладів. Окрім цього, встановлено особливості функціонування систем реалізації стресу жінок із СПКЯ, які роблять їх більш вразливими до різних видів стрес-індукованих розладів. Є підстави стверджувати, що стресові умови є однією з найпотужніших детермінант репродуктивних, метаболічних і психоемоційних розладів при СПКЯ. Тому приділення окремої уваги цій групі жінок є обґрунтованим [19–23].

Таким чином, найчастіше зміни репродуктивного здоров'я у військових пов'язують із впливом фізичного та ментального стресу, формуванням функціональної гіпоталамічної аменореї, гіперпролактинемії, розвитком або прогресуванням ендометріозу, СПКЯ [6, 8, 24–27]. Однак, враховуючи безпрецедентні умови, в яких перебувають військові, з'являються білі плями в розумінні впливу інших факторів, пов'язаних із бойовими діями.

Хоча більшість наявної літератури з цієї тематики походить зі США (завдяки розвиненій системі спостереження за здоров'ям військових і великому обсягу даних), бракує досліджень, що базуються на статистичному аналізі стану здоров'я жінок, які перебувають у бойових умовах тривалий час (на момент написання статті – вже 3 роки). Саме тому важливо звернути увагу на репродуктивне здоров'я військовослужбовиць – не лише з огляду впливу на демографічні показники та працездатність, а й через тісний зв'язок репродуктивної сфери із загальною якістю життя, сексуальністю та ментальним здоров'ям, а також впливом на здоров'я потомства, у тому числі через епігенетичні механізми.

Мета дослідження: оцінювання скарг і симптомів із боку репродуктивної системи, що вперше з'явилися після 24 лютого 2022 р. у військовослужбовиць залежно від тривалості їхнього перебування в зоні бойових дій (ЗБД) та наявності у них СПКЯ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У межах науково-дослідної роботи відділу репродуктивного здоров'я Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій» Національної академії наук України «Вивчення стану репродуктивного здоров'я жінок-військових та жінок, залучених у військових конфліктах, з метою подальшої розробки науково обґрунтованих принципів та шляхів його збереження і відновлення у зазначеного контингенту жінок» було проведено онлайн-опитування військовослужбовиць. Учасниці заповнили анонімний онлайн-опитувальник щодо змін у стані здоров'я, які вони відчули після 24 лютого 2022 р. Опитувальник було створено на основі Google Forms, який поширювали лікарі первинної, вторинної та третинної ланок, що консультували цю категорію пацієнток. Питання стосувалися тривалості перебування в ЗБД, появи нових симптомів із боку репродуктивної системи, зміни маси тіла з моменту повномасштабного вторгнення, впливу зазначених змін на виконання

службових обов'язків, а також використання та ставлення до контрацепції. Дані отримано методом самозвіту, без клінічної верифікації, і вони ґрунтуються на суб'єктивному сприйнятті та самооцінці учасниць щодо наявності симптомів або раніше встановлених діагнозів. Опитування проводилося з 2024 по 2025 рік та охоплювало як тих, хто на момент участі ще перебував у ЗБД, так і тих, хто вже завершив службу в умовах бойового розгортання.

У нашому дослідженні, з огляду на самостійне заповнення опитувальника без медичного супроводу, усі скарги були задекларовані учасницями самостійно.

Для виявлення жінок із СПКЯ ми використовували спеціально розроблену групу питань. Застосування опитувальника для виявлення СПКЯ не є клінічним методом діагностики, однак є доцільним і обґрунтованим підходом в епідеміологічних дослідженнях. Самозвіт щодо СПКЯ дозволяє виявити поширеність синдрому та його зв'язок з іншими станами здоров'я за умов, коли клінічне обстеження є неможливим [28–30].

Відповіді надала 431 респондентка. Жінки були розподілені на групи залежно від тривалості перебування в ЗБД.

До I групи увійшли жінки ($n = 233$), які не перебували в ЗБД, до II ($n = 82$) – які знаходилися терміном до 1 міс., до III ($n = 69$) – які перебували від 1 до 6 міс. та до IV групи ($n = 47$) – які знаходилися в ЗБД понад 6 міс.

Дослідження було схвалено етичною комісією при Державній науковій установі «Центр інноваційних медичних технологій» Національної академії наук України № 12 від 12.12.2022 р. Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали з використанням програмного забезпечення STATISTICA for Windows, версія 10.0 (StatSoft Inc., США) та Microsoft Excel 2016. Для порівняння змін між групами дослідження використовували ANOVA-тест. Статистично значущими вважали результати при рівні ймовірності $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Значний дискомфорт, пов'язаний із тазовим болем, що іноді супроводжувався зниженням працездатності, турбував кожную 4–5-ту респондентку.

Найвищу частоту больового синдрому (дисменорея та ациклічний тазовий біль) виявлено в III групі жінок (які перебували в ЗБД від 1 до 6 міс.) – 24 респондентки (34,78%). Це статистично достовірно перевищує показники в II групі жінок (які перебували в ЗБД терміном до 1 міс.) – 18 (21,95%) та в IV групі (які перебували безпосередньо в ЗБД понад 6 міс.) – 9 жінок (19,15%) ($p < 0,05$) (рис. 1).

Найвищу частку АМК зафіксовано в IV групі (у 10 жінок; 21,28%), а найнижчу – у I групі (у 30 респонденток; 12,88%) (рис. 2).

Висока питома вага АМК у IV групі свідчить про те, що тривале перебування жінок у ЗБД (понад 6 міс.), можливо, пов'язане з розвитком АМК, питома вага яких у цієї категорії жінок майже вдвічі перевищує таку у військовослужбовиць, які не перебували в зоні бойової активності.

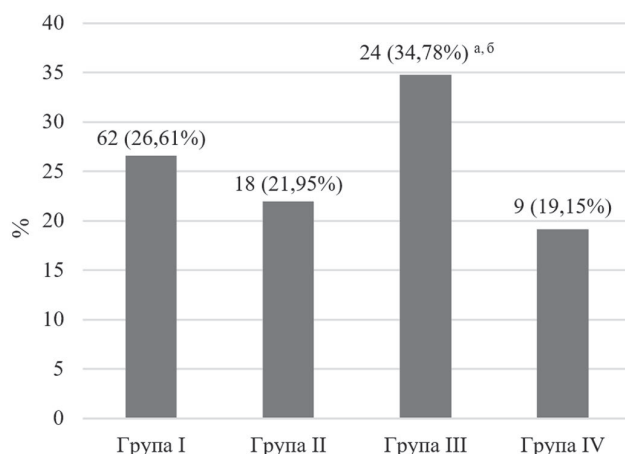


Рис. 1. Частка виникнення больового синдрому (дисменорея та ациклічний тазовий біль) після початку повномасштабного вторгнення у респонденток різних груп, n (%)

Примітки: ^a – різниця вірогідна відносно показника в II групі ($p < 0,05$); ^б – різниця вірогідна відносно показника в IV групі ($p < 0,05$).

Оліго- та аменорея також найчастіше траплялися серед жінок, які перебували в ЗБД понад 6 міс. (рис. 3). У IV групі, яка служила на лінії зіткнення понад 6 міс., менструальні порушення зареєстровано у більшості респонденток – у 65,96% випадків (31 жінка), що достовірно перевищує показники II групи – 37,80% (31 жінка), III групи – 40,58% (28 жінок) та I групи – 33,05% (77 жінок) ($p_{1-2, 1-3, 1-4} < 0,05$). Це підтверджує небезпеку для жінок, залучених у війні, з огляду на менструальну функцію, саме тривалого перебування в ЗБД.

Скарги на передменструальний синдром (ПМС) спостерігалися в усіх групах, однак частіше серед жінок, які ніколи не перебували в ЗБД (рис. 4). Зокрема, найвищий показник виявлено в I групі – 33 респондентки (14,16%), що суттєво перевищує аналогічний показник у II групі – 2 учасниці (2,44%). Можливо, отримані дані щодо скарг на передменструальні симптоми були пов'язані з тим, що ця категорія військовослужбовиць більше звертала на них увагу та пов'язувала їхню появу саме з фазою менструального циклу, у той час як жінки на передовій були менш чутливими до свого самопочуття. Крім того, підвищений рівень стресу підвищував адаптаційні резерви організму, які нівелювали симптоми ПМС. Водночас у IV групі частота виникнення оліго- та аменореї була вищою, що впливає на частоту проявів ПМС.

Найбільшу частоту поєднання кількох скарг одночасно продемонструвала IV група – 21 респондентка (44,68%), що достовірно більше порівняно з II групою – 19 жінок (23,17%) ($p < 0,05$) (рис. 5).

Водночас саме в IV групі було найменше повідомлень про відсутність порушень репродуктивного здоров'я – лише у 6 жінок (12,77%), що значно менше порівняно з I – 80 (34,33%), II – 18 (35,37%) та III групами – 18 (26,09%) ($p_{1-2, 1-3, 1-4} < 0,05$) (рис. 6).

Загалом кількість жінок із СПКЯ серед усіх опитаних становила 46 (10,7%), що відповідає літературним

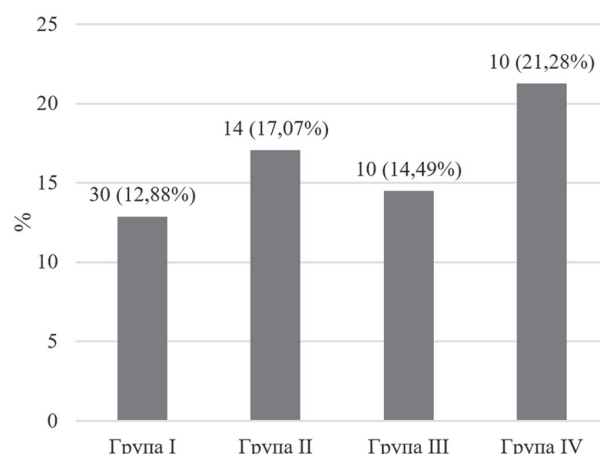


Рис. 2. Питома вага виникнення АМК після початку повномасштабного вторгнення у респонденток різних груп, n (%)

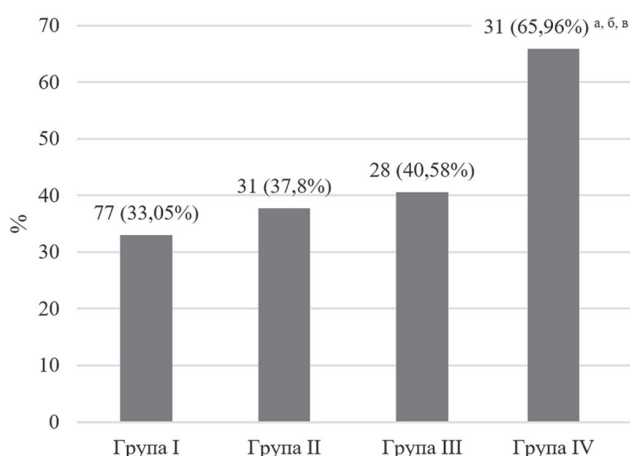


Рис. 3. Частка оліго- та аменореї в респонденток залежно від тривалості перебування в ЗБД, n (%)

Примітки: ^a – різниця вірогідна відносно показника в I групі ($p < 0,05$); ^б – різниця вірогідна відносно показника в II групі ($p < 0,05$); ^в – різниця вірогідна відносно показника в III групі ($p < 0,05$).

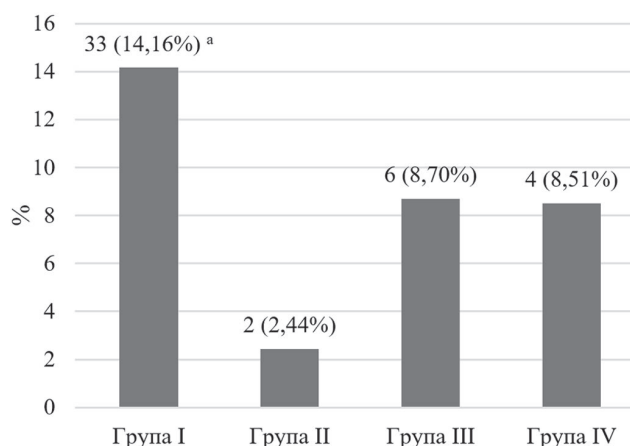


Рис. 4. Питома вага виникнення ПМС у респонденток різних груп залежно від тривалості перебування в ЗБД, n (%)

Примітка: ^a – різниця вірогідна відносно показника в II групі ($p < 0,05$).

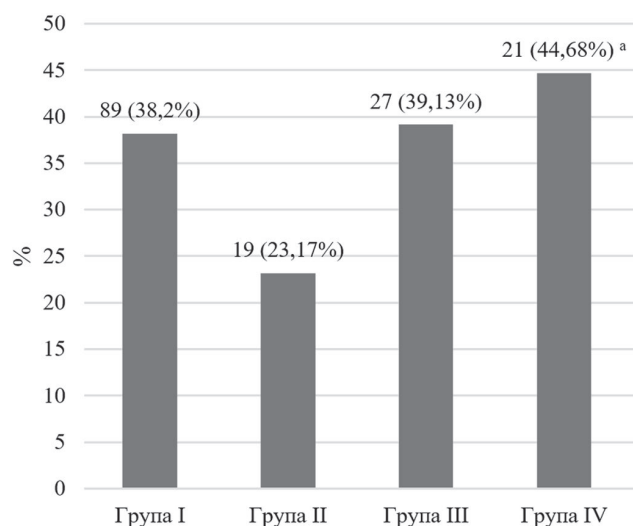


Рис. 5. Питома вага респонденток із кількома скаргами залежно від тривалості перебування в ЗБД, п (%)

Примітка: ^a – різниця вірогідна відносно показника в II групі ($p < 0,05$).

даним щодо поширеності цієї патології [31]. У I групі питома вага військовослужбовиць із СПКЯ сягала 10,3% (24 опитані), у II – 7,3% (6 респонденток), у III і IV групах – 13,0% (9 учасниць) та 14,9% (7 жінок) відповідно.

Було виявлено високу частоту больового синдрому в усіх групах жінок із СПКЯ. Цей показник був вищим у жінок, які тривало перебували в ЗБД, але різниця не досягала клінічної значущості. Так, серед жінок із СПКЯ у I і II групах частота больового синдрому становила 25,0% та 33,3%, а в III і IV групах – 44,4% та 42,9% відповідно (таблиця). Досліджувані із СПКЯ із III і IV груп також демонстрували більшу частоту АМК. Загалом жінкам із СПКЯ було притаманне поєднання АМК та больового синдрому, тобто наявності множинних скарг. Частота оліго- та аменореї була незначною (див. таблицю).

Частка жінок із СПКЯ серед респонденток, які зазначали порушення з боку репродуктивного здоров'я, була суттєвою: 13,3% – для больового синдрому; по 15,6% для АМК та оліго- й аменореї; 12,2% – для поєднаних скарг, які у випадку СПКЯ включали лише АМК, больовий синдром та оліго- й аменорею.

Отримані результати демонструють зростання частоти порушень репродуктивного здоров'я серед жінок із тривалішим перебуванням у ЗБД. Згідно з отриманими даними, тривалість перебування в ЗБД понад 6 міс. супроводжується появою більшої кількості роз-

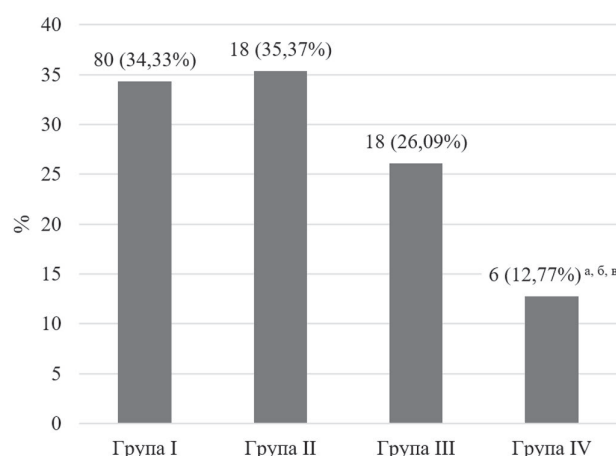


Рис. 6. Питома вага повідомлень про відсутність порушень репродуктивного здоров'я у респонденток різних груп, які перебували в ЗБД, п (%)

Примітки: ^a – різниця вірогідна відносно показника в I групі ($p < 0,05$); ^б – різниця вірогідна відносно показника в II групі ($p < 0,05$); ^в – різниця вірогідна відносно показника в III групі ($p < 0,05$).

ладів репродуктивного здоров'я, адже в цій групі зафіксована найвища частота поєднання кількох скарг.

Саме жінки з найбільшим бойовим стажем (понад 6 міс.) найчастіше повідомляли про поєднання кількох скарг одночасно – така ситуація траплялася у 21 випадку (44,68%), тоді як у групі короткого перебування таких було лише 19 (23,17%) ($p < 0,05$). Можливо, це свідчить про кумулятивну дію стресових, фізичних і токсичних факторів, які поглиблюють функціональні розлади.

Найвища частота больового синдрому (дисменорея та ациклічний тазовий біль) спостерігалася серед жінок, які перебували в бойових умовах від 1 до 6 міс. – такі скарги висловили 24 респондентки (34,78%) цієї групи. Для порівняння, у групі, представниці якої служили менше ніж 1 міс., симптоми фіксувались у 18 жінок (21,95%), а серед тих, хто перебував на лінії зіткнення понад 6 міс. – лише у 9 (19,15%) ($p < 0,05$). Можна припустити, що сплеск симптоматики в середньостроковому періоді є реакцією адаптації організму, із сигналізацією про небезпеку, яка пізніше може змінюватися на функціональне виснаження.

Хоча частота АМК, згідно зі скаргами досліджуваних, між групами статистично не відрізнялася, варто звернути увагу на поступове зростання їхньої частоти. Найменше таких випадків зафіксовано в групі без бойового досвіду – у 30 жінок (12,88%), натомість

Частка порушень репродуктивного здоров'я у військовослужбовиць із СПКЯ у досліджуваних групах

Частота виду порушення репродуктивного здоров'я, п (%)	Жінки із СПКЯ у I групі (n = 24)	Жінки із СПКЯ у II групі (n = 6)	Жінки із СПКЯ у III групі (n = 9)	Жінки із СПКЯ у IV групі (n = 7)
Больовий синдром	6 (25,0)	2 (33,3)	4 (44,4)	3 (42,9)
АМК	4 (16,7)	1 (16,7)	2 (22,2)	3 (42,9)
Поєднання скарг	8 (33,3)	2 (33,3)	5 (55,6)	4 (57,1)
Оліго- та аменорея	4 (16,7)	1 (16,7)	1 (11,1)	1 (14,3)

найбільше серед тих, хто служив понад 6 міс. – у 10 (21,28%). Ці дані підтверджують чутливість ендометрія до хронічного стресу, порушень ритму сну та харчування, фізичного перевантаження.

Найбільш вражаючі відмінності зафіксовано щодо виникнення оліго- та аменореї. У групі тривалого перебування (понад 6 міс.) у ЗБД таких скарг було найбільше – у понад 31 жінки (65,98%). Це узгоджується з літературними даними про вплив хронічного стресу на гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову вісь, що може призводити до ановуляторних циклів, гіпоестрогенії та навіть вторинної аменореї.

Цікавим є спостереження щодо частоти скарг на ПМС, що найчастіше турбував жінок, які взагалі не перебували в ЗБД – таких було 33 (14,16%). У групах із бойовим досвідом ці показники були значно нижчими, зокрема лише 2 (2,44%) у групі, що перебувала в ЗБД терміном до 1 міс. Імовірно, у бойових умовах ПМС або недооцінюється, або поглинається іншими домінуючими стресовими реакціями. Значна частота оліго- та аменореї, а також ановуляції, що є їхньою причиною, також зумовлює низьку питому вагу ПМС саме в цій групі.

Серед респонденток групи, що перебувала в ЗБД більше ніж 6 міс., виявлено найменше повідомлень про повну відсутність порушень у репродуктивному здоров'ї – лише 6 жінок (12,77%) не мали скарг стосовно репродуктивного здоров'я, тоді як серед учасниць без бойового досвіду цей показник становив понад 29 (35,37%) ($p < 0,05$). Це є прямим свідченням системного впливу війни на жіноче здоров'я, зокрема на репродуктивну функцію. Загалом кількість жінок із СПКЯ серед усіх опитаних становила 46 (10,7%), що відповідає літературним даним щодо поширеності цієї патології [31]. Високий відсоток СПКЯ серед жінок, які перебували в ЗБД (9 (13,0%) і 7 (14,9%) у III і IV групах відповідно) особливо тривалий час, можна гіпотетично пов'язати з характерологічними рисами, обумовленими гіперандрогенією.

Попри те що СПКЯ найбільше асоціюється з такими проявами овуляторної дисфункції, як олігоменорея, до 58% жінок із цим синдромом у певний період життя стикаються з проблемою менструальних кровотеч і пов'язаного із циклом болю за відсутності органічної патології органів малого таза [32–34]. Отримані нами результати продемонстрували, що жінки із СПКЯ мають високу частоту як больового синдрому, асоційованого з менструаціями, так і АМК. Загальні тенденції до більшої частоти АМК і больового синдрому в групах, що довго перебували в ЗБД, наявні й серед жінок із СПКЯ. Проте через невелику кількість респонденток у групах із СПКЯ різниця була статистично незначущою. Поява або збільшення больового синдрому та АМК у жінок із СПКЯ, які перебували в ЗБД, може бути наслідком багатьох факторів. Зміна індексу маси тіла в бік нормалізації при попередньому надлишку могла сприяти відновленню овуляції, появі овуляторного та передменструального болю. З іншого боку, у жінок, які не перебували в ЗБД, прогресування надлишку ваги в умовах стресу і порушення сталого розкладу життя призводили

до виникнення АМК та болю, асоційованого із циклом, через збільшення прозапальних реакцій на тлі інсулінорезистентності та підвищеного симпатичного тону. Однак найпотужнішим фактором ризику для здоров'я жінок-військовослужбовців із СПКЯ є стрес. Хронічний стрес суттєво погіршує їхній стан через наявність генетично детермінованих порушень механізмів адаптації до стресу [21, 35, 36]. Це призводить до посилення низькорівневого запалення, яке є ключовим фактором у розвитку інсулінорезистентності та погіршенні функції яєчників при СПКЯ [37]. Постійне вивільнення стресових гормонів, як-от кортизолу, зумовлює порушення вуглеводного обміну, підвищуючи рівень глюкози в крові та посилюючи інсулінорезистентність [38, 39].

Крім того, хронічний стрес впливає на жировий обмін, сприяючи накопиченню вісцерального жиру та підвищенню рівня ліпідів, що додатково обтяжує метаболічні розлади, характерні для СПКЯ, та збільшує ризик серцево-судинних захворювань [40]. Отже, стрес не лише запускає, а й підтримує порочне коло метаболічних і гормональних порушень у жінок із СПКЯ. Значна питома вага СПКЯ серед жінок з ознаками розладів репродуктивного здоров'я, за даними опитувальника, підтверджує дані про підвищену вразливість цього контингенту до руйнівного впливу тривалого перебування в умовах хронічного стресу. Спираючись на доведені складові патогенезу СПКЯ, можна очікувати негативних наслідків для метаболічного статусу цих жінок у результаті прогресування ановуляції та гіперандрогенії на тлі стресу.

Ці дослідження має свої недоліки – самозвіти та опитувальники не бувають достатньо точними, але в умовах активної довготривалої війни отримані дані можна вважати достатньо інформативними.

Також відзначено й переваги. Отримані результати збігаються з даними світового досвіду. Виявлено спектр порушень репродуктивного здоров'я жінок та визначено, що найвразливішою групою були військовослужбовиці, які перебували в ЗБД тривало – понад 6 міс.

ВИСНОВКИ

З 24 лютого 2022 р. серед жінок, що перебувають на військовій службі в ЗБД понад 6 міс., виявлено найвищу частоту появи нових симптомів із боку репродуктивної системи – порушень менструального циклу, АМК, а також кількох симптомів одночасно. Жінки зі встановленим діагнозом СПКЯ в умовах військової служби становлять групу підвищеного ризику щодо виникнення порушень репродуктивної системи, зокрема АМК, тазового болю та метаболічних розладів.

Нагальною є розробка медичних програм підтримки, адаптованих до потреб жінок, які проходять службу в умовах військового середовища. Необхідні лонгitudинальні дослідження здоров'я українців (та їхніх нащадків) із різноманітних соціальних і професійних прошарків та різних регіонів на період повномасштабного вторгнення та після його закінчення.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Татарчук Тетяна Феоданівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-5498-4143

Косей Наталія Василівна – ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-3085-3285

Плаксієва Катерина Дмитрівна – ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ;
тел.: (066) 387-95-84. E-mail: dejnjuk@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3021-4515

Тутченко Тетяна Миколаївна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-3003-3650

Яроцька Наталія Вікторівна – ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-0134-920X

Козлов Сергій Миколайович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0002-2359-8581

Information about the authors

Tatarchuk Tetiana F. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv
ORCID: 0000-0002-5498-4143

Kosei Nataliia V. – SSI “Center for Innovative Medical Technologies of NAS of Ukraine”, Kyiv
ORCID: 0000-0003-3085-3285

Plaksiieva Kateryna D. – SSI “Center for Innovative Medical Technologies of NAS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (066) 387-95-84.
E-mail: dejnjuk@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3021-4515

Tutchenko Tetiana M. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv
ORCID: 0000-0002-3003-3650

Iarotska Nataliia V. – SSI “Center for Innovative Medical Technologies of NAS of Ukraine”, Kyiv
ORCID: 0000-0002-0134-920X

Kozlov Sergii M. – Bohomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0000-0002-2359-8581

ПОСИЛАННЯ

- Verkhovna Rada of Ukraine. On amendments to certain laws of Ukraine on ensuring equal rights and opportunities for women and men during military service in the armed forces of Ukraine and other military formations [Internet]. 2018. Law of Ukraine No. 2523-IX; 2018 Sep 06. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2523-19#Text.2022>.
- Ministry of Defense of Ukraine. The number of women in the Armed Forces in January amounted to 66.9 thousand [Internet]. 2024. Available from: <https://mod.gov.ua/news/kilkist-zhinok-v-armii>.
- ArmyInform. Almost 30 thousand women are currently serving in the army [Internet]. 2020. Available from: <https://armyinform.com.ua/2020/03/06/nyni-u-vijsku-sluzhyt-majzhe-30-tysyach-zhinok/2020>.
- Van den Berk Clark C, Chang J, Servey J, Quinlan JD. Women's Health and the Military. *Prim Care*. 2018;45(4):677-86. doi: 10.1016/j.pop.2018.07.006.
- Meadows SO, Collins RL, Schuler MS, Beckman RL, Cefalu M. The Women's Reproductive Health Survey (WRHS) of active-duty service members. *Rand Health Q*. 2023;10(2):11.
- Podolskyi VoIV, Podolskyi VV, Medvedovska NV, Emir-Useinova DA, Botsyuk UI. The impact of chronic stress on the hormonal state of women affected by hostilities and displaced women. *Reprod Health Women*. 2024;(6):8-13. doi: 10.30841/2708-8731.6.2024.312739.
- Serbeniuk AV. Features of the sonographic picture in female veterans of reproductive age who suffered injuries during combat actions. *Reprod Health Women*. 2022;(6):22-30. doi: 10.30841/2708-8731.6.2022.267681.
- Ryan GL, Mengeling JC, Summers KM, Booth BM, Torner JC, Syrop CH, et al. Hysterectomy risk in premenopausal-aged military veterans: associations with sexual assault and gynecologic symptoms. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(3):352.e1-13. doi: 10.1016/j.ajog.2015.10.003.
- Lawrence-Wood E, Kumar S, Crompvoets S, Fosh B, Rahmanian H, Jones L, et al. A systematic review of the impacts of active military service on sexual and reproductive health outcomes among servicewomen and female veterans of armed forces. *J Military Veterans Health*. 2016;24(3):34. doi: doi-link/05.2021-28962829/JMVH.
- Stahlman S, Fan M. Female infertility, active component service women, U.S. Armed Forces, 2013–2018. *MSMR*. 2019;26(6):20-7.
- Lehavot K, Der-Martirosian C, Simpson TL, Sadler AG, Washington DL. Barriers to care for women veterans with posttraumatic stress disorder and depressive symptoms. *Psychol Serv*. 2013;10(2):203-12. doi: 10.1037/a0031596.
- Malachinska M. Problems of access to healthcare services in the armed conflict zones: Literature review. *Reprod Endocrinol*. 2024;(73):8-13. doi: 10.18370/2309-4117.2024.73.8-13.
- Fulton JJ, Calhoun PS, Wagner HR, Schry AR, Hair LP, Feeling N, et al. The prevalence of posttraumatic stress disorder in Operation Enduring Freedom/Operation Iraqi Freedom (OEF/OIF) Veterans: A meta-analysis. *J Anxiety Disord*. 2015;31:98-107. doi: 10.1016/j.janxdis.2015.02.003.
- Zephyrin LC. Reproductive Health management for the care of women veterans. *Obstet Gynecol*. 2016;127(2):383-92. doi: 10.1097/AOG.0000000000001252.
- ACOG Practice Bulletin No. 110: Noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet Gynecol*. 2010;115(1):206-18. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181cb50b5.
- Nielsen PE, Murphy CS, Schulz J, Deering SH, Truong V, McCartin T, et al. Female soldiers' gynecologic healthcare in Operation Iraqi Freedom: A survey of camps with echelon three facilities. *Mil Med*. 2009;174(11):1172-6. doi: 10.7205/milmed-d-04-2608.
- Stahlman S, Williams VF, Taubman SB. Incidence and burden of gynecologic disorders, active component service women, U.S. Armed Forces, 2012–2016. *MSMR*. 2017;24(11):30-8.
- Armed Forces Health Surveillance Center (AFHSC). Iron deficiency anemia, active component, U.S. Armed Forces, 2002–2011. *MSMR*. 2012;19(7):17-21.
- Kohut AO, Chaban OS, Burdeinyi AO, Dolynskyi RG, Bursa AI, Bobryk MI, et al. Post-covid cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Wad Lek*. 2022;75(8 pt 1):1895-99. doi: 10.36740/WLek202208113.
- Nowak-Ciolek M, Stachowiak JJ, Krok K, Sokal J, Malczyk Z, Skrzyńska K, et al. Adolescent PCOS and long-term metabolic risk: insights from triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio and high-density lipoprotein cholesterol profiles. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1579217. doi: 10.3389/fendo.2025.1579217.
- Wu D, Zhang Y, Wu C, An B, Wang X, Ni J, et al. The relationship between polycystic ovary syndrome and gynecological cancers: neurotransmitter metabolism changes and immune regulation. *Front Immunol*. 2025;16:1578470. doi: 10.3389/fimmu.2025.1578470.
- DiPietro EE, Sarasua SM, Hopkins CS, Ganakammal SR, Boccuto L, Hurwitz J. Genetics of ovulatory dysfunction and infertility: a scoping review and gene ontology analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1458711. doi: 10.3389/fendo.2025.1458711.
- Pakharenko LV, Zhylyk NYa, Shcherbinska OS, Kravchuk IV, Lasytchuk OM, Zhuravskiy VM, et al. The modern pathogenetic challenges of polycystic ovary syndrome. *Reprod Health Women*. 2024;(2):75-80. doi: 10.30841/2708-8731.2.2024.304662.
- Fedosuk KV. Assessment of hormonal homeostasis in women with abnormal uterine bleeding and chronic stress. *Reprod Health Women*. 2021;(9-10):39-41. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252587.

25. Fedosiuk KV. The psycho-functional state of women with abnormal uterine bleeding and chronic stress. *Reprod Health Women*. 2021;(7-8):63-5. doi: 10.30841/2708-8731.7-8.2021.250836.
26. Mironyuk IS, Slabkiy GO, Shcherbinska OS, Bilak-Lukianchuk VJ. Consequences of the war with the Russian Federation for the public health of Ukraine. *Reprod Health Women*. 2022;(8):26-31. doi: 10.30841/2708-8731.8.2022.273291.
27. Horbatiuk OH, Hryhorenko AP, Shatkivska AS, Vaskiv OV, Gerych OH, Petrash AI. Features of hormonal homeostasis in women with functional hypothalamic amenorrhea and premature ovarian insufficiency caused by posttraumatic stress disorder. *Reprod Health Women*. 2023;(3):65-72. doi: 10.30841/2708-8731.3.2023.283324.
28. Reich LA, St Fleur RG, Gjelsvik A, Field AE, Ziobrowski HN. Prospective associations of adolescent obesity phenotypes with self-reported polycystic ovary syndrome diagnosis in young adulthood. *Hum Reprod*. 2025;40(3):545-52. doi: 10.1093/humrep/deae294.
29. Pilttonen T, Morin-Papunen L, Ollila MM, Tapanainen J, Arffman R, Järvelin MR, et al. Women self-reporting PCOS symptoms should not be overlooked. *Hum Reprod*. 2023;38(1):189-90. doi: 10.1093/humrep/deac251.
30. Joham AE, Pilttonen T, Lujan ME, Kiconco S, Tay CT. Challenges in diagnosis and understanding of natural history of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;97(2):165-73. doi: 10.1111/cen.14757.
31. Salari N, Nankali A, Ghanbari A, Jafarpour S, Ghasemi H, Dokaneheifard S, et al. Global prevalence of polycystic ovary syndrome in women worldwide: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2024;310(3):1303-14. doi: 10.1007/s00404-024-07607-x.
32. Ganie MA, Rashid A, Baba MS, Zargar MA, Wani IA, Nisar S, et al. Pre-polycystic ovary syndrome and polymenorrhoea as new facets of polycystic ovary syndrome (PCOS): Evidences from a single centre data set. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023;99(6):566-78. doi: 10.1111/cen.14964.
33. Park YJ, Shin H, Jeon S, Cho I, Kim YJ. Menstrual cycle patterns and the prevalence of premenstrual syndrome and polycystic ovary syndrome in Korean young adult women. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(1):56. doi: 10.3390/healthcare9010056.
34. Christodouloupoulou V, Trakakis E, Pergialiotis V, Peppas M, Chrelias C, Katsanos D, et al. Clinical and biochemical characteristics in PCOS women with menstrual abnormalities. *J Family Reprod Health*. 2016;10(4):184-90.
35. Xing L, Xu J, Wei Y, Chen Y, Zhuang H, Tang W, et al. Depression in polycystic ovary syndrome: Focusing on pathogenesis and treatment. *Front Psychiatry*. 2022;13:1001484. doi: 10.3389/fpsy.2022.1001484.
36. Benson S, Arck PC, Tan S, Hahn S, Mann K, Rifaie N, et al. Disturbed stress responses in women with polycystic ovary syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(5):727-35. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.12.001.
37. Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, Calik-Ksepka A, Smolarczyk K, Duszewska AM, et al. Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3789. doi: 10.3390/ijms22073789.
38. Janssen JAMJL. New Insights into the Role of Insulin and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis in the Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8178. doi: 10.3390/ijms23158178.
39. Beaupere C, Liboz A, Fève B, Blondeau B, Guillemain G. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):623. doi: 10.3390/ijms22020623.
40. Papalou O, Diamanti-Kandarakis E. The role of stress in PCOS. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2017;12(1):87-95. doi: 10.1080/17446651.2017.1266250.

Стаття надійшла до редакції 07.07.2025. – Дата першого рішення 11.07.2025. – Стаття подана до друку 21.08.2025

Особливості перебігу вагітності у жінок в умовах воєнного стану в Україні

Л. Б. Маркін¹, М. Й. Малачинська^{1,2}, Т. В. Фартушок¹

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

²КНП Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний перинатальний центр»

Мета дослідження: вивчення особливостей перебігу вагітності у жінок в умовах воєнного стану.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 97 вагітних із зони бойових дій, які увійшли в основну групу (ОГ), у терміні вагітності понад 22 тиж. Вони були госпіталізовані та народжували в пологових стаціонарах Львова в період із 2022 до 2024 рр. До контрольної групи (КГ) увійшли 33 вагітні – мешканки Львова та Львівської області. Вагітним проводилося обстеження відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2011 р. № 417, яке включало збір анамнезу життя, алергологічного та акушерсько-гінекологічного анамнезу. Вагітні заповнювали заздалегідь опрацьовані анкети, які включали питання тестів Ч. Д. Спілбергера в модифікації Ю. Л. Ханіна. Статистичний аналіз результатів здійснювали з використанням критерію Стьюдента та методу Фішера. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати. Середній вік вагітних становив $32,74 \pm 0,58$ року в ОГ та $31,68 \pm 0,58$ року в КГ. Постійну роботу мали 49 (50,5%) учасниць ОГ та 13 (39,4%) – КГ. Кількість домогосподарок становила 48 (49,5%) жінок в ОГ та 20 (60,6%) – КГ. У шлюбі перебували 77 (79,4%) вагітних ОГ та 29 (87,9%) – КГ; не перебували у шлюбі відповідно 20 (20,6%) і 4 (12,1%). Обтяжений соматичний анамнез мали 84 (86,6%) пацієнтки ОГ та 30 (90,8%) – КГ ($p < 0,05$). Гінекологічні захворювання в анамнезі виявлені у 76 (78,4%) жінок ОГ та 27 (81,8%) – КГ. Перебіг вагітності достовірно частіше ускладнювався:

- загрозою раннього аборту – у 39 (40,2%) вагітних ОГ та 5 (15,2%) – КГ ($p < 0,05$);
- загрозою пізнього самовільного аборту – у 50 (51,5%) жінок ОГ та 11 (33,3%) – КГ ($p < 0,05$);
- загрозою передчасних пологів – у 56 (57,7%) учасниць ОГ та 8 (24,2%) – КГ ($p < 0,05$);
- плацентарною дисфункцією – у 33 (34,1%) представниць ОГ та 4 (12,1%) – КГ ($p < 0,05$).

Дисфункцію плаценти діагностовано у 62 (63,9%) жінок ОГ проти 6 (18,2%) у КГ ($p < 0,05$). Гестоз спостерігався у 52 (53,6%) вагітних ОГ та 8 (24,2%) – КГ ($p < 0,05$). Оперативне розродження проведено у 35 (36,1%) жінок ОГ, тоді як у КГ – лише в 6 (18,2%). За результатами тесту Ч. Д. Спілбергера, у вагітних ОГ переважали помірний та високий рівень реактивної тривожності (РТ) та особистісної тривожності (ОТ).

Висновки. Особливостями перебігу вагітності у жінок в умовах воєнного стану є загроза раннього та пізнього аборту, передчасних пологів, плацентарна дисфункція, гестоз, які відзначалися в 1,5 раза частіше у вагітних із зони бойових дій. У цієї ж когорти жінок виявлено помірний та високий рівень РТ і ОТ, а середній рівень РТ був у 1,5 раза вищим. У вагітних із зони бойових дій у 2 рази частіше застосовували епідуральну анестезію під час пологів, що можна пояснити бажанням зменшити емоційне навантаження при високому рівні тривоги. Також вони у 2 рази частіше потребували оперативного розродження.

Ключові слова: стрес, ускладнення вагітності, пологи, війна, окупація.

The frequency of premature births in women during martial law in Ukraine

L. B. Markin, M. Y. Malachynska, T. V. Fartushok

The objective: to study the features of pregnancy in women under martial law.

Materials and methods. 97 pregnant women with a gestation period of more than 22 weeks of pregnancy from the combat zone were under observation were involved into the main group (MG). They were admitted for treatment and gave birth in maternity hospitals in Lviv from 2022 to 2024. The control group (CG) included 33 pregnant women – residents of Lviv and the Lviv region. The pregnant women were examined in accordance with Order No. 417 of the Ministry of Health of Ukraine dated July 15, 2011. Examination of pregnant women included collection of life anamnesis, allergic, obstetric and gynecological anamnesis. Pregnant women filled out questionnaires prepared in advance, which included questions from C. D. Spielberger State-Trait Anxiety Inventory in the modification of Y. L. Khanin. Statistical analysis of the results was performed using the Student's test and Fisher's method. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. The average age of pregnant women was 32.74 ± 0.58 years in the MG, while in the CG it was 31.68 ± 0.58 years. 49 (50.5%) pregnant women in the MG and 13 (39.4%) pregnant women in the CG had permanent jobs. The number of housewives in the MG was 48 (49.5%) and in the CG – 20 (60.6%). 77 (79.4%) pregnant women in the MG and 29 (87.9%) pregnant women in the CG were married; not married were 20 (20.6%) pregnant women in the MG and 4 (12.1%) – in the CG. 84 (86.6%) patients in the MG and 30 (90.8%) patients in the CG had a burdened somatic history ($p < 0.05$). 76 pregnant women (78.4%) of the MG and 27 (81.8%) – of the CG had a history of gynecological diseases. The course of pregnancy was significantly more often complicated by:

- the threat of early abortion – in 39 (40.2%) of pregnant women of the MG and 5 (15.2%) – CG ($p < 0.05$);
- the threat of late spontaneous abortion – in 50 (51.5%) of pregnant women in the MG and 11 (33.3%) – CG ($p < 0.05$);
- the threat of premature birth – in 56 (57.7%) women in the MG and 8 (24.2%) – in CG ($p < 0.05$);
- placental dysfunction – in 33 (34.1%) pregnant women in MG and 4 (12.1%) – in CG ($p < 0.05$).

Placental dysfunction was diagnosed in 62 (63.9%) pregnant women in the MG vs 6 (18.2%) – in CG ($p < 0.05$). Gestosis was found in 52 (53.6%) pregnant women in the MG and 8 (24.2%) – CG ($p < 0.05$). 35 (36.1%) women in the MG were delivered operatively, while in the CG only 6 (18.2%) women. Considering the test results of C. D. Spielberger State-Trait Anxiety Inventory, moderate and high level of state anxiety (SA) and trait anxiety (TA) prevailed in the pregnant women in the MG. **Conclusions.** A feature of the course of pregnancy in women in martial law is the threat of early and late abortion, the threat of premature birth, placental dysfunction, and gestosis, which were 1.5 times more common in pregnant women from combat zones. These women had moderate and high levels of SA and TA, and the average level of SA was 1.5 times higher. Pregnant women from combat zones twice more used epidural anesthesia during childbirth, which can be explained by the desire to relieve emotional components with a high level of anxiety. It was found that pregnant women from combat zones had an operative delivery twice more often.

Keywords: stress, complications of pregnancy, childbirth, martial law, occupation.

Активні війсьні дії в Україні протягом останніх трьох років зумовили появу частини населення, яка перебуває в зоні бойових дій (ЗБД), поранених і осіб з інвалідністю серед мирного населення. Війна призвела до виникнення гострого стресу, погіршення соціального становища, зміни місця або країни проживання, погіршення постачання якісних харчових продуктів, лікарських засобів, дієтичних добавок, а також до ускладнення взаємодії між лікарем та пацієнтом, що, своєю чергою, спричинило несвоєчасність і зниження якості консультацій та лікування [1, 2].

Окрім зазначених проблем, існують суттєві ризики воєнного часу для вагітних, що погіршують перебіг вагітності. Найвагомішою проблемою для вагітних є сильна психічна травма.

Вплив війни на стан вагітних та перебіг пологів почали розглядати ще у 2014 р., коли з'явилися внутрішньо переміщені особи (ВПО) з постраждалих регіонів. Сьогодні до ВПО приєдналися й переселенці за кордон у зв'язку з повномасштабним вторгненням 24 лютого 2022 р.

Вагітність для жінки є значним навантаженням. У цей період в організмі жінки відбувається мобілізація механізмів, спрямованих на синхронізацію функцій основних систем для забезпечення сприятливого перебігу вагітності та пологів. Більшість авторів розглядають вагітність як кризову ситуацію або як «період психологічної невизначеності» [3]. Кожна жінка має індивідуальні особливості реагування на стрес, а ступінь цієї реакції залежить від конкретної ситуації.

Ефективним і доступним у воєнний час засобом профілактики наслідків тривалого стресу є дотація мікроелемента магнію, який сприяє підтримці провідності нервових імпульсів, розслабленню гладкої та скелетної мускулатури.

Хронічний стрес збільшує кількість ускладнень перебігу вагітності. Пренатальний стрес погіршує якість життя вагітної, негативно впливає на внутрішньоутробний розвиток плода та подальший стан здоров'я новонародженого [3–5]. Хронічний стрес погіршує загальний стан вагітної [6, 7].

Численні дослідження свідчать про вплив пренатального стресу на стан нервової системи плода і новонародженого. Такі діти частіше народжуються з низькою масою тіла та низькими показниками за шкалою Апгар [8, 9], мають підвищений ризик розвитку шизофренії, аутизму, кардіоваскулярної патології, респіраторних захворювань, бронхіальної астми, затримки когнітивного розвитку, а також підвищений рівень дитячої смертності [10, 11].

Мета дослідження: вивчення особливостей перебігу вагітності у жінок в умовах воєнного стану.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Це дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) імені Данила Галицького «Удосконалення профілактики інтранатального пошкодження плода при аномаліях скоротливої діяльності матки» (№ державної реєстрації 0122U000166, термін виконання 2022–2026 рр.).

Під спостереженням перебували 97 вагітних (у терміні вагітності понад 22 тиж.) із ЗБД, які увійшли в основну групу (ОГ) та надходили на лікування й народжували в пологових стаціонарах Львівського обласного клінічного перинатального центру та Львівської обласної клінічної лікарні в період 2022–2024 рр. Контрольну групу (КГ) становили 33 вагітні – мешканки Львова та Львівської області.

Дослідження схвалено Комісією з питань біомедичної етики ЛНМУ імені Данила Галицького (протокол № 1 від 15.03.2022 р.) та проводилося відповідно до письмової згоди учасниць згідно з принципами біоетики, викладеними в Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Вагітним проводилося обстеження відповідно до наказу МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 [12]. Обстеження включало збір анамнезу життя, алергологічного та акушерсько-гінекологічного анамнезу. На 22–23 тиж. вагітності жінки заповнювали заздалегідь опрацьовані анкети, що включали питання тестів Ч. Д. Спілберґера в модифікації Ю. Л. Ханіна [13].

Статистична обробка отриманих результатів дослідження, що відповідали нормальному закону розподілу за критерієм Пірсона, здійснювалася методами варіаційного аналізу з визначенням середнього значення (M) та стандартної похибки (m). Для оцінки достовірності різниці між середніми значеннями у двох незалежних вибірках використовували t -критерій Стюдента та метод Фішера. Відмінності вважалися статистично значущими при $p < 0,05$. Обчислення отриманих результатів проводили з використанням програмного забезпечення Statistica for Windows та Microsoft Excel 7.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідженні взяли участь вагітні віком від 15 до 45 років. Середній вік становив $32,74 \pm 0,58$ року в

ОГ та $31,68 \pm 0,58$ року в КГ. Постійну роботу мали 49 (50,5%) вагітних ОГ та 13 (39,4%) – КГ. Кількість домогосподарок в ОГ становила 48 (49,5%), у КГ – 20 (60,6%). У шлюбі перебували 77 (79,4%) вагітних ОГ та 29 (87,9%) – КГ, не перебували у шлюбі – 20 (20,6%) та 4 (12,1%) жінки відповідно.

У вагітних виявлено значну кількість соматичних захворювань. Обтяжений соматичний анамнез мали 84 (86,6%) пацієнтки ОГ та 30 (90,8%) учасниць КГ ($p < 0,05$). Під час дослідження екстрагенітальних захворювань встановлено, що у певної кількості вагітних ОГ діагностовано декілька екстрагенітальних захворювань. Таке поєднання екстрагенітальної патології може бути причиною неповноцінної імплантації, що спричиняє дисфункцію плаценти. Декілька екстрагенітальних захворювань виявлено у 55 (56,7%) вагітних ОГ та 13 (39,4%) – КГ ($p < 0,05$). На гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) хворіли 50 (51,5%) вагітних ОГ та 8 (24,2%) – КГ. У вагітних ОГ захворюваність на ГРВІ спостерігалась у 2,1 раза частіше, ніж у КГ.

Гінекологічні захворювання в анамнезі мали 76 (78,4%) вагітних ОГ та 27 (81,8%) – КГ.

Перебіг вагітності достовірно частіше ускладнювався:

- загрозою раннього аборту – у 39 (40,2%) вагітних ОГ та 5 (15,2%) – КГ ($p < 0,05$);
- загрозою пізнього самовільного аборту – у 50 (51,5%) вагітних ОГ та 11 (33,3%) – КГ ($p < 0,05$);
- загрозою передчасних пологів – у 56 (57,7%) вагітних ОГ та 8 (24,2%) – КГ ($p < 0,05$);
- плацентарною дисфункцією – у 33 (34,1%) вагітних ОГ та 4 (12,1%) – КГ ($p < 0,05$).

Дисфункцію плаценти діагностовано у 62 (63,9%) вагітних ОГ, 6 (18,2%) – КГ ($p < 0,05$); гестоз – у 52 (53,6%) вагітних ОГ та 8 (24,2%) – КГ ($p < 0,05$).

Отже, особливостями перебігу вагітності у жінок в умовах воєнного стану є загроза раннього та пізнього аборту, загроза передчасних пологів, плацентарна дисфункція, гестоз, які траплялися в 1,5 раза частіше у вагітних із ЗБД.

У жінок КГ вагітність тривала в середньому 39 тиж. $2 \text{ дні} \pm 7 \text{ днів}$, в ОГ – 38 тиж. $1 \text{ день} \pm 6 \text{ днів}$. У жінок КГ більшість пологів відбувалися в терміні 39–40 тиж.

Епідуральна анестезія застосовувалась у 54 (55,7%) жінок ОГ та 8 (24,2%) – КГ. Отже, вагітні із ЗБД у 2 рази частіше під час пологів потребували епідуральної анестезії, що, ймовірно, пов'язано з бажанням зменшити емоційне напруження при високому рівні тривоги.

Під час аналізу частоти оперативного розродження в обстежених групах жінок встановлено, що 35 (36,1%) вагітних ОГ були розроджені оперативним шляхом, у КГ – лише 6 (18,2%). Отже, частота оперативних пологів у вагітних із ЗБД була у 2 рази вищою.

За даними історій розвитку новонароджених, оцінка за шкалою Апгар ($p > 0,05$) достовірно не відрізнялася між досліджуваними групами.

Згідно з тестом Ч. Д. Спілбергера, середній рівень реактивної тривоги (РТ) в ОГ становив $45,8 \pm 1,3$ бала, тоді як у КГ – $30,1 \pm 0,8$ бала, тобто в ОГ цей рівень був у 1,5 раза вищим, ніж у КГ. Високий рівень РТ мали 30 (30,9%), помірний – 47 (48,5%), низький – 20 (20,6%)

вагітних ОГ. У КГ переважав низький рівень РТ – у 22 (66,7%) вагітних. Крім того, помірний рівень РТ відмічали у 8 (24,2%) вагітних, а високий – у 3 (9,1%) жінок КГ ($p < 0,05$).

Рівень особистісної тривоги (ОТ) становив $47,2 \pm 0,7$ бала в ОГ та $34,3 \pm 0,5$ бала – у КГ, тобто в ОГ цей рівень був в 1,3 раза вищим, ніж у КГ. Низький рівень ОТ відзначався у 25 (25,8%), помірний – у 44 (45,4%), високий – у 28 (28,8%) вагітних ОГ; у КГ низький рівень ОТ відмічали у 28 (84,8%), помірний – у 3 (9,1%), високий – у 2 (6,1%) вагітних ($p < 0,05$).

Отже, за результатами тесту Ч. Д. Спілбергера, помірний та високий рівень як РТ, так і ОТ переважали у вагітних ОГ.

Заплановану вагітність мали 85 (87,6%) жінок ОГ та 28 (84,8%) – у КГ, спонтанну – 12 учасниць ОГ (12,4%) та 5 (15,2%) – КГ.

Попри те що вагітність була запланованою у 49 (50,5%) вагітних ОГ, 47 (48,5%) жінок цієї групи вказували на матеріальні труднощі, що обмежували медикаментозне забезпечення вагітності; у КГ лише 2 (6,1%) жінки оцінювали своє матеріальне становище як незадовільне ($p < 0,05$). Переважна більшість вагітних дотримувалась рекомендацій лікаря. Проте незначна кількість вагітних ОГ (2 (2,1%)) та КГ (1 (3,1%)) не виконувала рекомендації лікаря. Кожна друга вагітна досліджуваних груп (40 (41,2%) жінок в ОГ і 20 (60,6%) – КГ) вказувала на стурбованість щодо свого здоров'я. Кожна п'ята вагітна ОГ (23 (23,7%)) повідомляла про наявність депресії та тривоги, спричинених військовою агресією, окупацією, зміною місця проживання. У вагітних КГ рівень тривожності був низьким.

До основних ризиків воєнного часу для вагітних, які можуть перешкоджати сприятливому перебігу та розродженню, належать: сильна психотравма, стрес, складнощі ухвалення рішення щодо евакуації (що взяти, куди їхати, що робити на новому місці, як харчуватися в дорозі, як дотримуватися гігієни), життя під обстрілами або в окупації, постійний страх смерті чи інвалідизації, втрата близьких і вагітності, обмежений доступ до медичної допомоги й повноцінного медикаментозного забезпечення, насильство, крадіжки, голодування, існування в умовах холоду, відсутність електрики, тепла, життя в підвалах [15].

У вагітних в умовах війни частіше спостерігаються підвищення температури, істеричність, панічні атаки, порушення сну, підвищена дратівливість, підвищення артеріального тиску. Також досить часто виникає анемія, що спричиняє зниження імунітету, що, своєю чергою, призводить до того, що активуються латентні інфекції. Крім того, можливі септичні ускладнення, аномалії формування центральної нервової системи плода, формування вроджених вад розвитку плода, мимовільний викидень, завмирання вагітності, передчасні пологи, плацентарна дисфункція. Внаслідок відсутності або недостатньої кількості лікарських засобів можливе загострення соматичних захворювань.

Проведені за останні 9 років дослідження продемонстрували, що для переміщених із ЗБД вагітних характерним є розвиток посттравматичного синдрому, який проявляється змінами поведінки та емоційної

сфери, руйнуванням особистісного захисту, порушенням життєдіяльності людини [16].

Якщо вагітна перебуває в умовах гострого або хронічного стресу, це підвищує ризик розвитку ускладнень вагітності [16]. Серед таких ускладнень виокремлюють: прееклампсію (47,3%), плацентарну дисфункцію (57,66%), невиношування (11,2%) та народження дітей у стані дистресу різного ступеня [17].

У переміщених із ЗБД вагітних виникає не лише психоемоційний стрес під час вагітності, але й додаткові психічні розлади. Саме тому ця проблематика привертає увагу науковців. Депресія призводить до порушень здоров'я матері та її майбутньої дитини [14, 18, 19].

У вагітних, переміщених із ЗБД, перебіг вагітності відбувається на тлі значного стресу, що спричиняє ускладнення як під час вагітності, так і під час пологів. Найчастіше виникає плацентарна дисфункція, яка розвивається на тлі гіперестрогенії та підвищених рівнів прогестерону й плацентарного лактогену, що призводить до надмірної продукції гормонів стресу [20].

Внаслідок впливу стресу діти народжуються з низькою масою тіла і зниженою оцінкою за шкалою Апгар. Надалі такі діти часто мають труднощі з адаптацією в колективах, у них виявляють фобії та гіперактивність.

Німецькі та американські психіатри дійшли висновку про шкідливий вплив хронічного стресу в умовах війни на формування особистості дитини в майбутньому. Діти, народжені під час воєнних дій, часто мають знижену самооцінку, невпевненість у собі та виражені психічні розлади [21–23].

Щоденні емоційні перевантаження виснажують фізіологічні механізми захисту організму, які стають недостатніми для збереження нормальних фізіологічних реакцій. Внаслідок цього порушуються механізми саморегуляції функцій, що створює передумови для розвитку неврозів, гормональних порушень, цукрового діабету, розладів статевих функцій, серцево-судинних хвороб та виразкової хвороби шлунково-кишкового тракту [24, 25].

ВИСНОВКИ

Вплив воєнних дій на території України на перебіг вагітності є багатограним. Недостатня кількість лікарських засобів, перебування в стані стресу, неможливість вчасно отримати медичну допомогу призводять до негативних наслідків як для жінки, так і для плода.

1. Тривожність у вагітних оцінювали на терміні вагітності 22–23 тиж. Особливостями перебігу вагітності у жінок в умовах війни є загроза раннього та пізнього абортів, загроза передчасних пологів, плацентарна дисфункція, гестоз, які відзначалися в 1,5 раза частіше у вагітних із ЗБД.

2. Рівень РТ у вагітних із ЗБД був у 1,5 раза вищим, ніж у місцевих вагітних. У вагітних із ЗБД переважав помірний та високий рівень РТ та ОТ.

3. У вагітних із ЗБД у 2 рази частіше під час пологів застосовували епідуральну анестезію, що можна пояснити бажанням жінок зменшити емоційне навантаження при високому рівні тривоги.

4. Аналіз частоти оперативного розродження засвідчив, що жінки із ЗБД у 2 рази частіше народжували оперативним шляхом.

Відомості про авторів

Маркін Леонід Борисович – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (063) 682-72-20. *E-mail: kaf_obstetrics@meduniv.lviv.ua*
ORCID: 0000-0003-0237-7808

Малачинська Марія Йосипівна – КНП Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний перинатальний центр»; тел.: (067) 374-00-92. *E-mail: malaschynska@ukr.net*
ORCID: 0000-0003-2895-3666

Фартушок Тетяна Володимирівна – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (097) 336-31-50. *E-mail: fartushok1@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-6571-0108

Information about the authors

Markin Leonid B. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (063) 682-72-20. *E-mail: kaf_obstetrics@meduniv.lviv.ua*
ORCID: 0000-0003-0237-7808

Malachynska Mariya Y. – MNPE of the Lviv Regional Council “Lviv Regional Clinical Perinatal Center”; tel.: (067) 374-00-92. *E-mail: malaschynska@ukr.net*
ORCID: 0000-0003-2895-3666

Fartushok Tetiana V. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (097) 336-31-50. *E-mail: fartushok1@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-6571-0108

ПОСИЛАННЯ

- Mundy J. The Middle East is Violence: On the Limits of Comparative Approaches to the Study of Armed Conflict. *Civil Wars*. 2019;21(4):539-68. doi: 10.1080/13698249.2019.1664847.
- Akol AD, Caluwaerts S, Weeks AD. Pregnant women in war zones. *BMJ*. 2016;353:i2037. doi: 10.1136/bmj.i2037.
- Zhabchenko I, Korniets N, Kovalenko T, Tertychna-Telyuk S, Lishchenko I, Bondarenko O. War, stress, pregnancy: How to reconcile problematic issues? *Reprod Health Woman*. 2023;(1):21-8.
- Zhuk S, Shchurevska O, Andreishyna D, Derba K. Risks, complications, and perinatal outcomes of pregnancy in the context of medical and social challenges of war: The experience of Ukraine. *Reprod Health Woman*. 2025;(3):26-35. doi: 10.30841/2708-8731.3.2025.331478.
- Beniuk V, Maidannyk I, Chorna O, Usevych I, Kovalyuk T, Polovynka V. The impact of pregnant women's anxiety levels on the course of labor. *Reprod Health Woman*. 2025;(1):16-21. doi: 10.30841/2708-8731.1.2025.323702.
- Heryak S, Kuchmiy V, Buryak M, Bahniy L. Characteristics of childbirth in women—temporarily displaced persons who have experienced stress as a result of military aggression. *Reprod Health Woman*. 2024;(2):18-23. doi: 10.30841/2708-8731.2.2024.304642.
- Husieva A. Pregnancy and psychoemotional stress reactions. Age factor. *Reprod Health Woman*. 2023;(4):35-43. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285762.
- Podolskyi W, Podolskyi W, Medvedovska NV, Emir-Useynova DA, Bot-syuk UI. The impact of chronic stress on the hormonal state of women affected by hostilities and displaced women. *Reprod Health Woman*. 2024;(6):8-13. doi: 10.30841/2708-8731.6.2024.312739.

9. Nabulsi D, Abou Saad M, Ismail H, Doumit MAA, El-Jamil F, Kobeissi L, et al. Minimum initial service package (MISP) for sexual and reproductive health for women in a displacement setting: a narrative review on the Syrian refugee crisis in Lebanon. *Reprod Health*. 2021;18(1):58. doi: 10.1186/s12978-021-01108-9.
10. 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.
11. Singh NS, Aryasinghe S, Smith J, Khosla R, Say L, Blanchet K. A long way to go: a systematic review to assess the utilisation of sexual and reproductive health services during humanitarian crises. *BMJ Glob Health*. 2018;3(2):e000682. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000682.
12. Ministry of Health of Ukraine. On the organization of outpatient obstetric and gynecological care in Ukraine [Internet]. 2011. Order № 417; 2011 July 15. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/>.
13. Bozhuk BS, Stepanchenko MS, Assonov DO. Anxiety-depressive manifestations and their relationship with somatic symptoms in patients with interstitial cystitis. *Zaporozhye Med J*. 2019;21(2):219-24. doi: 10.14739/2310-1210.2019.2.161498.
14. Anderson FM, Hatch SL, Ryan EG, Trevillion K, Howard LM. Impact of Insecure Immigration Status and Ethnicity on Antenatal Mental Health Among Migrant Women. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(5):18m12563. doi: 10.4088/JCP.18m12563.
15. Vezhnovets T, Korotkiy O, Orabina T, Guryanov V, Gerevich N, Hovseev D, et al. Features of the organization of perinatal care in Ukraine under the conditions of the state of martial. *Reprod Health Woman*. 2024;(8):9-16. doi: 10.30841/2708-8731.8.2024.320071.
16. 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.
17. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-544. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
18. Cherepiekhina O, Turubarova A, Gorshkova G, Bulanov V. Attitudes of pregnant Ukrainian women towards their child in the III trimester of pregnancy during wartime in Ukraine in relation to women's reproductive health (Podillia region). *Reprod Health Woman*. 2023;(7):20-33. doi: 10.30841/2708-8731.7.2023.292598.
19. Mironyuk I, Slabkiy G, Shcherbinska O, Bilak-Lukianchuk V. Consequences of the war with the Russian Federation for the public health of Ukraine. *Reprod Health Woman*. 2022;(8):26-31. doi: 10.30841/2708-8731.8.2022.273291.
20. GBD 2019 Demographics Collaborators. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950–2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1160-203. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30977-6.
21. Babatunde-Sowole OO, Power T, Davidson PM, DiGiacomo M, Jackson D. Health screening and preventative health care in refugee women: A qualitative analysis. *Contemp Nurse*. 2020;56(1):62-79. doi: 10.1080/10376178.2020.1739543.
22. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052-90. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31694-5.
23. Chen YB. International migrants' right to sexual and reproductive health care. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;157(1):210-15. doi: 10.1002/ijgo.14149.
24. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-88. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
25. Zahedroozegar MH, Shaygani F, Marzaleh MA. Pregnancy in Wartime: An Opportunity for Making Peace through Health. *Iran J Public Health*. 2023;52(11):2476-77. doi: 10.18502/ijph.v52i11.14048.

Стаття надійшла до редакції 10.06.2025. – Дата першого рішення 13.06.2025. – Стаття подана до друку 23.07.2025

Управління демографічними ризиками при проведенні клінічних досліджень

I. A. Голованова

Полтавський державний медичний університет

У статті розглянуто поняття демографічних ризиків, їхні джерела, регуляторні та етичні вимоги, методологічні і операційні підходи до їхнього виявлення й мінімізації, а також механізми моніторингу та управління під час фази планування, виконання й аналізу дослідження.

Мета дослідження: визначити ключові демографічні ризики при проведенні клінічних досліджень та обґрунтувати стратегії їхнього управління з урахуванням міжнародних стандартів і українського контексту.

Матеріали та методи. Використано систематизований огляд наукової літератури, міжнародних регуляторних документів (світові стандарти «Належної клінічної практики» (ICH), рекомендації Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (FDA), Європейського агентства з лікарських засобів (EMA), Ради міжнародних організацій із медичних наук (CIOMS), Всесвітньої медичної асоціації (WMA)) та національних нормативних актів України, виданих у 2019–2025 рр. Проведено порівняльний аналіз підходів до управління демографічними ризиками, узагальнено результати систематичних оглядів і метааналізів, а також методологічних рекомендацій із підгрупових аналізів, дизайну протоколів, утримання учасників і роботи з пропущеними даними.

Результати. Виявлено, що найпоширенішими джерелами демографічних ризиків є: обмеження критеріїв включення, недооцінка стратегії набору вразливих груп, нерівномірність відсіву та недосконалість підгрупових аналізів. Ключові методи їхньої мінімізації включають: застосування стратифікації та адаптивних дизайнів, визначення цільових показників репрезентативності в протоколі, комплексні стратегії набору й утримання учасників, використання сучасних методів обробки пропущених даних, ризик-орієнтований моніторинг із демографічними індикаторами. В українських умовах, з огляду на воєнний стан, додатково актуальними є оперативні зміни в протоколах і гнучкі механізми збереження безпеки та континуїтету досліджень.

Висновки. Управління демографічними ризиками має бути інтегрованим компонентом усіх фаз клінічних досліджень, що передбачає мультидисциплінарний підхід і баланс між науковою валідністю, етикою та доступністю для учасників.

Ключові слова: демографічні ризики, клінічні дослідження, репрезентативність, вибірка, підгруповий аналіз, утримання пацієнтів, регуляторні вимоги, Україна, охорона здоров'я, пацієнт, управління ризиками.

Management of demographic risks in clinical trials

I. A. Holovanova

The article presents the concept of demographic risks, their sources, regulatory and ethical requirements, methodological and operational approaches to their identification and minimization, as well as monitoring and management mechanisms during the planning, implementation, and analysis phases of the study.

The objective: to identify key demographic risks in clinical trials and to justify strategies for their management, taking into account international standards and the Ukrainian context.

Materials and methods. A systematic review of the scientific literature, international regulatory documents (global standards and recommendations “Good Clinical Practice” (International Council for Harmonisation (ICH)), U.S. Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), World Medical Association (WMA)) and national regulations of Ukraine issued in 2019–2025 were used. A comparative analysis of approaches to demographic risk management was conducted, the results of systematic reviews and meta-analyses were summarized, as well as methodological recommendations on subgroup analyses, protocol design, participant retention and work with missing data.

Results. It was found that the most common sources of demographic risks are restrictions on inclusion criteria, underestimation of the recruitment strategy for vulnerable groups, uneven dropout and imperfect subgroup analyses. Key methods for their minimization include: the use of stratification and adaptive designs; defining target representativeness indicators in the protocol; comprehensive strategies for recruitment and retention of participants; use of modern methods for processing missing data; risk-based monitoring with demographic indicators. In Ukrainian conditions, given the state of war, operational changes in protocols and flexible mechanisms for maintaining safety and continuity of research are additionally relevant.

Conclusions. Demographic risk management should be an integrated component of all phases of clinical trials, which involves a multidisciplinary approach and a balance between scientific validity, ethics and accessibility for participants.

Keywords: demographic risks, clinical trials, representativeness, sample, subgroup analysis, patient retention, regulatory requirements, Ukraine, healthcare, patient, risk management.

Погіршення зовнішньої валідності результатів клінічних досліджень (КД) внаслідок демографічних ризиків (нерівномірного представлення за віком, статтю, етнічністю, соціально-економічним статусом, географією) є глобальною проблемою, яка підриває безпеку й ефективність медичних втручань у реальній популяції.

У статті розглянуто поняття демографічних ризиків, їхні джерела, регуляторні й етичні вимоги, методологічні та операційні підходи до їхнього виявлення й мінімізації, а також механізми моніторингу та управління під час фази планування, виконання та аналізу дослідження. Наведено практичні рекомендації для розробників

протоколів, регуляторів і наглядових органів, включно з контекстом України [1–7].

Мета дослідження: визначити ключові демографічні ризики при проведенні КД та обґрунтувати стратегії їхнього управління з урахуванням міжнародних стандартів і українського контексту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Використано систематизований огляд наукової літератури, міжнародних регуляторних документів (світові стандарти «Належної клінічної практики» (International Council for Harmonisation – ICH), рекомендації Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (U.S. Food and Drug Administration – FDA), Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency – EMA), Ради міжнародних організацій із медичних наук (Council for International Organizations of Medical Sciences – CIOMS), Всесвітньої медичної асоціації (World Medical Association – WMA)) та національних нормативних актів України, виданих у 2019–2025 рр. Проведено порівняльний аналіз підходів до управління демографічними ризиками, узагальнено результати систематичних оглядів і метааналізів, а також методологічних рекомендацій із підгрупових аналізів, дизайну протоколів, утримання учасників і роботи з пропущеними даними.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ефективність і безпека медичних продуктів, встановлені в ході КД, мають бути застосовні до широкого спектра пацієнтів у реальній практиці. Проте численні огляди засвідчують, що багато досліджень характеризуються обмеженою демографічною репрезентативністю: недостатньою участю жінок у деяких напрямках, недостатнім представленням літніх людей, етнічних та соціально-економічних груп, а також населення із сільських і віддалених регіонів. Це створює ризики для зовнішньої валідності, збільшення побічних реакцій у невивчених підгрупах і нерівностей у доступі до інноваційної терапії [8–13].

Поняття «демографічні ризики» і їхній вплив: під демографічними ризиками розуміють сукупність факторів, що пов'язані з характеристиками населення (вік, стать, етнічність, соціально-економічний статус, географія, рівень освіти, наявність коморбідностей), які можуть призвести до відхилень у зовнішній валідності результатів, систематичній упередженості при інтерпретації ефективності/безпеки та до несправедливого розподілу ризиків і вигод дослідження. Як наслідок, може бути зниження генералізованості результатів, потенційні помилки при виборі дозування, побічних сигналів та неправильні клінічні рекомендації для недостатньо представлених груп [8, 10, 12, 14].

Джерелами демографічних ризиків на різних етапах КД є:

1. Планування і дизайн протоколу КД – обмеження критеріїв включення/виключення, непроєктування стратегії набору підгруп [15–17].
2. Реалізація набору учасників – доступність сайту, логістичні, культурні, мовні та технологіч-

ні бар'єри (цифровий розрив при decentralized clinical trials (DCT)) [13, 18–20].

3. Утримання (retention) – нерівномірні показники відсіву між демографічними групами, що призводить до упередження результатів [2, 21].
4. Аналіз даних – недостатня потужність для підгрупових аналізів, некоректне трактування значущості в підгрупах і невідповідна обробка пропущених даних [22–24].

Міжнародні та національні норми щодо проведення КД наголошують на необхідності наукової цінності й справедливості при підборі учасників. Декларація Гельсінкі, Белмонтський звіт, настанови CIOMS та ICH (особливо E8, E9 та E9(R1)) визначають етичні принципи, вимоги до репрезентативності, планування аналізів та обробки інтеркурентних подій і пропущених даних. Регулятори (FDA, EMA) опублікували настанови з питань збору даних за расою/етнічністю/статтю, підготовки планів диверсифікації набору та щодо дотримання прав вразливих груп. Національні документи (у тому числі нормативні документи Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України та настанови Державного експертного центру МОЗ України) імплементують ці вимоги до локального українського контексту і містять положення щодо внесення суттєвих поправок до протоколів в умовах кризи [3, 5, 9, 11, 25–31].

З метою запобігання або зменшення впливу демографічних ризиків мають змінюватися методологічні підходи до управління ризиками:

1. Стратегія планування репрезентативної вибірки має включати до мети протоколу цільові показники представництва (квоти за статтю, віком та етнічною належністю), а також обґрунтування критеріїв відбору [15, 16, 32], використовувати стратифікацію при рандомізації для ключових демографічних змінних (щоб уникнути дисбалансу на початку) [22].
2. Проектні рішення для забезпечення потужності підгруп. Це стосується розрахунку вибірки з урахуванням потреби в аналізах підгруп (попереднє визначення підгруп, корекції для множинних порівнянь). Необхідно попередньо оцінити, чи дослідження має достатню статистичну потужність для висновків у підгрупах. Якщо цього неможливо досягти, роблять позначку як «генерування гіпотез» [22, 23].
3. Використання адаптивних дизайнів та еталонних стратегій: адаптивні дизайни й багатовимірні стратегії набору (наприклад, адаптація залежно від заповнення місць у підгрупах) можуть покращити репрезентативність без надмірного збільшення загальної вибірки. Водночас вони вимагають чіткої статистичної специфікації та погодження з регуляторами [22, 33].
4. Уточнення оцінки та плану на обробку інтеркурентних подій. ICH E9(R1) наголошує, що ясність у формулюванні оцінки (що саме оцінюється) і планування чутливих аналізів дозволяє коректніше інтерпретувати результати за наявності різного рівня відсіву серед демографічних груп [11, 34].

5. Управління пропущеними даними, яке здійснюється шляхом використання сучасних методів (множинна імпутація, аналіз за принципом «намір лікувати» з відповідними чутливими аналізами) і прозорий опис припущень про механізм зникнення даних:

- Missing Completely At Random (MCAR) – пропуски повністю випадкові (імовірність пропуску не залежить ні від спостережуваних даних, ні від неспостережуваних, пропуски виникають абсолютно випадково, частина анкет, наприклад, зіпсувалася під час друку чи випадково загубилася). Аналіз залишається неупередженим, хоча знижується статистична потужність через менший обсяг даних;
- Missing At Random (MAR) – пропуски випадкові, умовно наявні (імовірність пропуску залежить від відомих (спостережуваних) змінних, але не від самих пропущених значень, наприклад, молодші учасники рідше відповідають на питання про рівень доходів, де пропуск залежить від віку (який відомий), але не від самого рівня доходу). Якщо врахувати спостережувані змінні, можна коректно відновлювати пропуски (наприклад, методом множинної імпутації);
- Missing Not At Random (MNAR) – пропуски не випадкові (імовірність пропуску залежить від самого пропущеного значення або невідомих змінних, наприклад, учасники з дуже низьким доходом уникають відповіді на запитання про фінансовий стан, де пропуск прямо пов'язаний із самою величиною доходу). Це найбільш проблематичні випадки, оскільки стандартні методи можуть давати упереджені результати, тому потрібні спеціальні моделі, зокрема моделі з цензуруванням чи моделі вибірки [24, 35–37].

Операційними стратегіями з метою підвищення репрезентативності КД на практиці є:

- підбір і розміщення сайтів: розширення мережі сайтів у різних географічних та соціально-економічних контекстах, співпраця з місцевими лікарями та ком'юніті-організаціями [5, 13];
- комунікація і залучення спільнот: безпосередня робота з громадою, партнерство з лідерами думок, адаптація матеріалів інформованої згоди мовою учасників, культурно-чутлива комунікація [5, 21];
- використання цифрових платформ та розвиток інфраструктури. Децентралізовані підходи (телемедицина, мобільні застосунки, віддалений моніторинг) можуть покращити доступ для віддалених і вразливих груп, але потребують заходів для мінімізації цифрового розриву (надання пристроїв, навчання) [13, 18, 38];
- стратегії утримання: гнучкий графік візитів, компенсації витрат (транспорт, час), регулярна зворотна інформація учасникам про прогрес дослідження, використання персоналізованих підходів для високоризикових груп втрати. Систематичні огляди демонструють, що комплексні стратегії підвищують фактор утримання [2, 14, 21].

Моніторинг, контроль якості й коригувальні дії належать до організаційних технологій щодо мінімізації демографічних ризиків під час проведення КД в умовах війни. Це передбачає впровадження планів з управління ризиками з індикаторами демографічного балансу на етапах набору; підготовку регулярних проміжних звітів для Комітету з моніторингу даних із показниками представництва та відсіву; можливість швидкого внесення суттєвих поправок до протоколу з метою виправлення дисбалансу [15, 31].

Статистичний аналіз підгрупи, множинність тестів, інтерпретація дають чітке попереднє визначення підгрупових аналізів у протоколі; застосування методів контролю множинності (ієрархічні тестування, корекція за Бонферроні, адаптивні методи); використання моделювання взаємодій із достатнім урахуванням обмежень потужності; опис обмежень при інтерпретації «негативних» або «позитивних» ефектів у підгрупах [22, 23, 34]. Особливості менеджменту демографічних ризиків в умовах кризи в Україні полягають у тому, що конфліктні чи надзвичайні обставини (воєнний стан, масова міграція, евакуація пацієнтів) додають специфічні ризики: масові переміщення пацієнтів, призупинення рекрутингу, необхідність швидкої передачі даних між країнами, коригування протоколів. Українські нормативні органи та державний експертний центр оприлюднили рекомендації та дозволяли внесення суттєвих поправок для збереження безпеки учасників і континуїтету досліджень; при цьому важливо мати заздалегідь прописані алгоритми дій у кризових сценаріях [26, 27, 29, 30].

Стосовно розробників протоколів і дослідницьких команд із метою мінімізації демографічних ризиків необхідно: на етапі розробки протоколу КД включити цільові показники репрезентативності та план їхнього досягнення [15, 16]; визначити ключові демографічні змінні для стратифікації й попередні підгрупи для аналізу та описати план контролю множинності [22, 34]; прописати стратегію збору даних про расу/етнічність/соціоекономічні індикатори та забезпечити стандартизовані форми [7, 17]; розробити детальний план утримання учасників і залучення громад [5, 21]; запланувати чутливі аналізи для пропущених даних [24, 35]; впровадити ризик-орієнтований моніторинг із показниками демографічного балансу; визначити порогові значення, при перевищенні яких ініціюються коригувальні дії [15, 31]; у разі кризових сценаріїв (війна) мати готові процедури передачі облікових записів пацієнтів, супутньої медичної документації та механізми внесення оперативних поправок до протоколу [26, 27].

Обмеження та прогалини знань у спеціалістів, дотичних до прийняття оперативних рішень при проведенні КД в умовах війни, мають важливе значення. Попри зростаючу кількість рекомендацій і кейс-стаді, залишається нестача узгоджених методів для кількісного прогнозування впливу демографічних дисбалансів на зовнішню валідність; потрібні додаткові дослідження щодо економічної ефективності інтервенцій із підвищення репрезентативності та щодо кращих практик у DCT для уразливих груп [18, 38–40].

ВИСНОВКИ

Таким чином, управління демографічними ризиками має стати інтегрованою частиною життєвого циклу КД – від протоколу до публікації результатів. Це вимагає мультидисциплінарного підходу: етики, статистики, операційного менеджменту, комунікації та співпраці з місцевими спільнотами. Локальний контекст (наприклад, умови в

Україні під час війни) накладає додаткові вимоги до планування та готовності реагувати на зміни. Дотримання міжнародних і національних настанов, чітке планування оцінювальних даних, попереднє визначення підгрупових цілей і прозорі стратегії для утримання та обробки даних є ключовими компонентами для зниження демографічних ризиків і підвищення надійності результатів.

Відомості про автора

Голованова Ірина Анатоліївна – Полтавський державний медичний університет; тел.: (050) 404-11-64. E-mail: yaryna.ua@gmail.com
ORCID: 0000-0002-8114-8319

Information about the author

Holovanova Iryna A. – Poltava State Medical University; tel.: (050) 404-11-64. E-mail: yaryna.ua@gmail.com
ORCID: 0000-0002-8114-8319

ПОСИЛАННЯ

- Gudewicz I. The single center experience with the war-related Ukrainian patients with various cancer diagnoses treated in clinical trials between 2022–2024. *J Clin Oncol*. 2024;42:e23040. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e23040.
- Poongothai S, Anjana RM, Aarthi R, Unnikrishnan R, Narayan KMV, Ali MK, et al. Strategies for participant retention in long term clinical trials: A participant-centric approaches. *Perspect Clin Res*. 2023;14(1):3-9. doi: 10.4103/picr.picr_161_21.
- Clark TP, Wicentowski RH, Cro S, Sydes MR, Kahan BC. Are estimands being correctly used? A review of UK research protocols. *Trials*. 2025;26(1):310. doi: 10.1186/s13063-025-08991-8.
- U.S. Food and Drug Administration. Collection of race and ethnicity data in clinical trials and clinical studies for FDA-regulated medical products (Draft/Guidance documents on diversity). FDA; 2016. 11 p.
- Kelsey MD, Patrick-Lake B, Abdulai R, Broedl UC, Brown A, Cohn E, et al. Inclusion and diversity in clinical trials: Actionable steps to drive lasting change. *Contemp Clin Trials*. 2022;116:106740. doi: 10.1016/j.cct.2022.106740.
- Kurihara C, Crawley FP, Baroutsou V, Becker S, Franke-Bray B, Granville CA. The continuation of clinical trials in times of war: A need to develop ethics and situationally adaptive clinical research guidelines. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:966220. doi: 10.3389/fmed.2022.966220.
- World Medical Association. WMA DECLARATION OF HELSINKI – ETHICAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN PARTICIPANTS [Internet]. In: 75th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, October 2024. Available from: https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/?utm_source=chatgpt.com.
- Owusu-Addo E, Bendor DM, Orkin AM, Chan AW, Welch VA, Treweek S, et al. Recruitment, retention and reporting of variables related to ethnic diversity in randomised controlled trials: an umbrella review. *BMJ Open*. 2024;14(8):e084889. doi: 10.1136/bmjopen-2024-084889.
- Di Muro FM, Dangas K, Ortega R, Vogel B, Batchelor WB, Douglas PS, et al. Preserving and Promoting Clinical Trial Representativeness: A Review of Existing Strategies and the Path Forward. *JAMA Cardiol*. 2025;10(9):954-60. doi: 10.1001/jamacardio.2025.2421.
- Shepherd V, Wood F, Gillies K, O'Connell A, Martin A, Hood K. Recruitment interventions for trials involving adults lacking capacity to consent: methodological and ethical considerations for designing Studies Within a Trial (SWATs). *Trials*. 2022;23(1):756. doi: 10.1186/s13063-022-06705-y.
- Ministry of Health of Ukraine. Medicinal products general considerations regarding conducting clinical trials ICH E8 (R1). ST-N MOZU 42–7.16:2025. Order No. 730; 2025 April 28. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2025. 52 p.
- Titkova A. What Clinical Research Means to Patients in Ukraine, and How Industry Sponsors Can Help [Internet]. DPHARM; 2025. Available from: <https://theconferenceforum.org/editorial/what-clinical-research-means-to-patients-in-ukraine-and-how-industry-sponsors-can-help>.
- Miyata BL, Tafuto B, Jose N. Methods and perceptions of success for patient recruitment in decentralized clinical studies. *J Clin Transl Sci*. 2023;7(1):e232. doi: 10.1017/cts.2023.643.
- Jiang JY, Li A, Romero A, Flowers CR, Nze C. Impact of sociodemographic determinants on enrollment into contemporary lymphoma clinical trials: a systematic review. *Oncologist*. 2025;30(6):oyaf180. doi: 10.1093/oncolo/oyaf180.
- Wang G, Liao TWE, Furfaro D, Celi LA, Ma KSK. Extending Inferences from Randomized Clinical Trials to Target Populations: A Scoping Review of Transportability Methods [Internet]. arXiv. 2024. Available from: <https://arxiv.org/abs/2402.07236>.
- Lynggaard H, Bell J, Löscher C, Besseghir A, Rantell K, Schoder V, et al. Principles and recommendations for incorporating estimands into clinical study protocol templates. *Trials*. 2022;23(1):685. doi: 10.1186/s13063-022-06515-2.
- Herasymchuk T, Rasputniak S, Dobrova V. Clinical Trials Continuity: Ukraine State Expert Center Perspective and Recommendations [Internet]. 2023. In: Special Section: Clinical Research in Ukraine. Global Forum; 2023. Available from: https://globalforum.dialoglobal.org/issue/april-2023/clinical-trial-continuity-ukraine-state-expert-center-perspective-and-recommendations/?utm_source=chatgpt.com.
- Van Rijssel TI, van Delden JJM, Lagerwaard B, Zuidgeest MGP, van Thiel GJM, Trials Home consortium. Diversity in decentralized clinical trials: prioritizing inclusion of underrepresented groups. *BMC Med Ethics*. 2025;26(1):51. doi: 10.1186/s12910-025-01211-7.
- Brøgger-Mikkelsen M, Ali Z, Zibert JR, Andersen AD, Thomsen SF. On-line Patient Recruitment in Clinical Trials: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res*. 2020;22(11):e22179. doi: 10.2196/22179.
- Forsat ND, Palmowski A, Palmowski Y, Boers M, Buttgerit F. Recruitment and Retention of Older People in Clinical Research: A Systematic Literature Review. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(12):2955-63. doi: 10.1111/jgs.16875.
- Brockman TA, Shaw O, Wiepert L, Nguyen QA, Kelpin SS, West I, et al. Community engagement strategies to promote recruitment and participation in clinical research among rural communities: A narrative review. *J Clin Transl Sci*. 2023;7(1):e84. doi: 10.1017/cts.2023.16.
- U.S. Food and Drug Administration. E9(R1) Statistical principles for clinical trials: Addendum: Estimands and sensitivity analysis in clinical trials (Guidance for Industry) [Internet]. FDA; 2021. 19 p.
- Butcher NJ, Monsour A, Mew EJ, Chan AW, Moher D, Mayo-Wilson E, et al. Guidelines for Reporting Outcomes in Trial Reports: The CONSORT-Outcomes 2022 Extension. *JAMA*. 2022;328(22):2252-64. doi: 10.1001/jama.2022.21022.
- Austin PC, White IR, Lee DS, van Buuren S. Missing Data in Clinical Research: A Tutorial on Multiple Imputation. *Can J Cardiol*. 2021;37(9):1322-31. doi: 10.1016/j.cjca.2020.11.010.
- Ministry of Health of Ukraine. On approval of significant amendments to clinical trial protocols and amendments to Appendix No. 38 to the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated August 13, 2021, No. 1735 [Internet]. 2021. Order No. 2177; 2021 Oct 07. Available from: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ33147>.
- State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine. Reference Information on the Clinical Trial Status in Ukraine for the period from 01 January 2024 until 31 Dec 2024. Kyiv: State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine; 2024. 15 p.
- Talbot A, Connor SG, Austin K, Hanon T, Gabbay E, Clay TD. The impact of the 2022 Ukraine/russian conflict on cancer clinical trials. *J Int Med Res*. 2022;50(12):3000605221143284. doi: 10.1177/03000605221143284.
- Bierer BE, Meloney LG, Ahmed HR, White SA. Advancing the inclusion of underrepresented women in clinical research. *Cell Rep Med*. 2022;3(4):100553. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100553.
- Ministry of Health of Ukraine. On conducting a clinical trial and approving significant amendments to the protocols of clinical trials of medicinal products intended for the implementation of measures aimed at preventing the occurrence and spread, localization and elimination of

- coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. 2021. Order No. 2352; 2021 Oct 27. Available from: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ33196>.
30. State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine. Guidelines of the State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine [Internet]. In: Material with guidelines and documents (2020–2025). Available from: <https://www.dec.gov.ua/materials/nastanovi/>.
31. Shiely F, Murphy D, Millar SR. Clinical research nurse predictions of trial failure, recruitment and retention: a case for their early inclusion in trial design. *Trials*. 2023;24(1):458. doi: 10.1186/s13063-023-07504-9.
32. U.S. Food and Drug Administration. Inclusion of Women and Members of Racial and/or Ethnic Minority Groups in Clinical Research [Internet]. NIH/FDA/academic reviews. 2025. Available from: https://grants.nih.gov/policy-and-compliance/policy-topics/inclusion/women-and-minorities?utm_source=chatgpt.com.
33. International Council for Harmonisation. ICH E9(R1) Estimands and sensitivity analysis in clinical trials. In: Training Module 1: Summary. Addendum to ICH E9 – Statistical Principles for Clinical Trials [Internet]. ICH; 2021. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E9%28R1%29%20Training%20Material%20-%20PDF_0.pdf?utm_source=chatgpt.com.
34. European Medicines Agency (EMA). ICH E9 statistical principles for clinical trials – Scientific guideline [Internet]. London: EMA; 2020. 37 p.
35. Heymans MW, Twisk JWR. Handling missing data in clinical research. *J Clin Epidemiol*. 2022;151:185-8. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.08.016.
36. Statistical Consultancy Team. Methodologies for Missing Data in Clinical Trials [Internet]. 2024. Available from: https://www.quanticate.com/blog/missing-data-in-clinical-trials?utm_source=chatgpt.com.
37. Aziz M, O'Brien EC, Lusk JB, Krishnamurthy S, Garcha V, Brookhart MA, et al. Racial and Ethnic Diversity in Clinical Studies Reported to the FDA: A systematic review [preprint]. *MedRxiv*. 2025. doi: 10.1101/2025.07.21.25331865.
38. Madormo C. Are Decentralized Trials the Future of Clinical Trials? What You Need To Know [Internet]. Health. 2025. Available from: https://www.health.com/decentralized-clinical-trials-11735573?utm_source=chatgpt.com.
39. Tan PT, Cro S, Van Vogt E, Szegedi M, Cornelius VR. A review of the use of controlled multiple imputation in randomised controlled trials with missing outcome data. *BMC Med Res Methodol*. 2021;21(1):72. doi: 10.1186/s12874-021-01261-6.
40. Gujinovic D, Vidak T, Melnikova M, de Sousa NJF, Marušić A. Changes in Registration Parameters for Ongoing Clinical Trials in Ukraine After 2022 Russian Invasion. *JAMA Netw Open*. 2023;6(6):e2320202. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.20202.

Стаття надійшла до редакції 04.09.2025. – Дата першого рішення 09.09.2025. – Стаття подана до друку 20.10.2025

Evaluation of the Ki-67 and CA 15-3 as a potential biomarker in breast cancer and type 2 diabetes

Israa J. Mnahi, Bushra F. Hasan

Department of Chemistry, College of Science for Women, University of Baghdad, Iraq

Breast cancer (BC) is the most common cancer in women worldwide and the primary cause of cancer-related mortality. Ki-67 is a nuclear protein that serves as a key marker for cellular proliferation. The expression of this marker during all active phases of the cell cycle, expressed as the percentage of positively stained tumor cells, provides valuable prognostic and predictive information in BC. CA 15-3 is a circulating tumor marker which is primarily associated with BC. It is a soluble form of the MUC1 glycoprotein, which is overexpressed and shed into the bloodstream by malignant breast epithelial cells. *The objective:* to study the impact of hyperglycemia on the blood concentrations of tumor markers Ki-67 and CA 15-3 and the role of these biomarkers in women with BC and type 2 diabetes (T2DM).

Materials and methods. The study included 100 women who were divided into three groups. 1 group included 32 women with T2DM and BC, 2 group included 34 women with BC, and 3 group (control group) – 34 healthy women. The levels of tumor markers (CA 15-3 and Ki-67), body mass index, age, stage of cancer, duration of T2DM, and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were estimated in the three groups.

Results. The serum levels of Ki-67 and CA 15-3 in women with T2DM and BC were significantly higher than those in women with BC ($p < 0.0001$), serum Ki-67 level was significantly higher in women with T2DM than in the control group in contrast, and the level of HbA1c was significantly higher in women with T2DM and BC more than BC women and control group.

Conclusions. Women with T2DM have a higher risk of BC development than women without diabetes therefore estimating the level of tumor markers Ki-67 and CA 15-3 can be used as diagnostic biomarkers in women with T2DM represents a promising strategy for improving cancer treatment outcomes.

Keywords: CA 15-3, Ki-67, type 2 diabetes mellitus, breast cancer, HbA1c.

Визначення Ki-67 та CA 15-3 як потенційних біомаркерів при раку молочної залози та цукровому діабеті 2-го типу

Israa J. Mnahi, Bushra F. Hasan

Рак молочної залози (РМЗ) є найпоширенішим видом раку в жінок у всьому світі та найчастішою причиною смертності, пов'язаної з раком. Ki-67 – це ядерний білок, який є ключовим маркером клітинної проліферації. Експресія цього маркера протягом усіх активних фаз клітинного циклу, виражена як відсоток позитивно забарвлених пухлинних клітин, надає цінну прогностичну та предикативну інформацію при РМЗ. CA 15-3 – це циркулювальний онкомаркер, який переважно пов'язаний із РМЗ. Це розчинна форма глікопротеїну MUC1, який надмірно експресується та виділяється в кровотік злоякісними епітеліальними клітинами молочної залози.

Мета дослідження: вивчення впливу гіперглікемії на концентрацію в крові онкомаркерів Ki-67 та CA 15-3 та визначення ролі цих біомаркерів у жінок із РМЗ та цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2).

Матеріали та методи. У дослідження включено 100 жінок, які були розділені на три групи. До 1-ї групи увійшло 32 жінки з ЦД2 та РМЗ, до 2-ї – 34 жінки з РМЗ, до 3-ї (контрольна група) – 34 здорові жінки. Були оцінені рівні онкомаркерів (CA 15-3 та Ki-67), індекс маси тіла, вік, стадія раку, тривалість ЦД2 та глікований гемоглобін (HbA1c) у трьох групах.

Результати. Рівні Ki-67 та CA 15-3 у сироватці крові у жінок із ЦД2 та РМЗ були значно вищими, ніж у жінок із РМЗ ($p < 0,0001$), рівні Ki-67 у сироватці крові були значно вищими у жінок із ЦД2, ніж у контрольній групі, а рівень HbA1c у жінок із ЦД2 та РМЗ був значно вищим, ніж у жінок із РМЗ та контрольної групи.

Висновки. Пацієнтки із ЦД2 мають вищий ризик розвитку РМЗ, ніж жінки без діабету, тому оцінювання рівня онкомаркерів Ki-67 та CA 15-3, яке можна використовувати як діагностичні біомаркери у жінок із ЦД2, є перспективною стратегією для покращення результатів діагностики та лікування раку.

Ключові слова: CA 15-3, Ki-67, цукровий діабет 2-го типу, рак молочної залози, HbA1c.

Breast cancer (BC) is a notable global health issue, especially in women with type 2 diabetes mellitus (T2DM) [1]. In recent years, diabetes has become a significant chronic condition globally, with the prevalence of T2DM in Iraq ranging from 8.5 to 13.9%. This contributes to the global upward trend, which anticipates 366 million individuals to have T2DM by 2030 [2]. BC is the most prevalent cancer among women globally and the leading cause of cancer-related mortality in this popula-

tion. In Iraq, women with BC have the highest prevalence among various cancer types, accounting for 21.2% as reported by the Iraqi Ministry of Health in 2022 [3, 4].

Several types of researches have been conducted to ascertain the link between diabetes and its potential to increase the risk of BC [5, 6]. Several different mechanisms have been suggested to contribute to an elevated BC risk in women with T2DM which is characterized by relative insulin resistance and is closely related to

hyperglycemia leading to higher levels of insulin in the bloodstream which ultimately has growth-promoting effects on cells including BC, oxidative stress and chronic inflammation [1, 7]. Inflammation is a key factor in the development of T2DM through two pathways: obesity, which causes systemic inflammation through macrophage infiltration, and pro-inflammatory cytokine production. Obesity, which leads to metabolic syndrome, hypertension, and dyslipidemia, is positively associated with inflammatory biomarkers [8–10]. Fat production and increased inflammatory markers correlate with T2DM, causing metabolic stress in pancreatic islets and insulin-sensitive tissues such as adipocytes [11, 12].

Malignant tumor screening in clinics is now routine for patients with diabetes, aiding tumor diagnosis and prognosis evaluation. This has clinical significance, reducing mortality and improving patient's quality of life, as tumor marker screening is now widely used [13, 14]. Ki-67 is a nuclear protein that plays a crucial role in cell proliferation and serves as an important prognostic and predictive biomarker in cancer, particularly BC [15]. Ki-67 expression is strongly associated with tumor cell proliferation and growth, making it a valuable marker for assessing tumor aggressiveness. Its presence indicates actively dividing cells, which is a hallmark of cancer [16]. CA 15-3 and MUC1 are the most commonly used serum marker in BC [17] MUC1 appears to play a role in cell adhesion and the high levels present in cancer may be causally involved in metastasis. At present the main uses of CA 15-3 are in preclinically detecting recurrent BC and monitoring the treatment of patients with advanced BC. In a prospective study of 368 patients we show that patients with high preoperative levels of CA 15-3 (>30.4 U/mL). This large transmembrane glycoprotein has shown potential as a prognostic tool [18]. In multivariate analyses, CA 15-3 demonstrated a prognostic impact independent of tumor size and nodal status. CA 15-3 is valuable for monitoring treatment responses in patients with advanced BC [19].

The objective: to explore the impact of hyperglycemia on the blood concentrations of tumor markers Ki-67 and CA 15-3 and the role of these biomarkers in women with BC and T2DM.

MATERIALS AND METHODS

A total 100 Iraqi women took part in the study in the period women between 1st August 2024 and 1st February 2025. The participants were divided into three groups (G): G1 – 32 women with BC and T2DM, G2 – 34 women with BC only, and G3 – 34 healthy controls.

Including criteria: all diabetic patients were on metformin treatment. The three groups were matched in age, body mass index (BMI), and cancer stage (stages 1 and 2).

The American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging system, 8th edition, was used to determine the stages of BC. This method assigns a clinical stage between 0 and IV based on tumor size (T), lymph node involvement (N), and metastasis presence (M). To provide a more accurate prognostic stage grouping, biological markers such as tumor grade, HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) expression, and hormone receptor status (ER – estrogen receptor, PR –

progesterone receptor) were taken into account in addition to anatomical factors. Based on standard diagnostic imaging, biopsy results, and surgical pathology, all clinical and pathological staging was carried out by certified oncologists and pathologists.

Excluded criteria: pregnant women, patients with pancreatitis, obstruction in bile ducts, acute and chronic inflammatory periods and patients suffering from autoimmune diseases.

The three groups of subjects were observed and compared in terms of the levels of tumor markers CA 15-3 and Ki-67 and the parameters BMI and HbA1c. A total of 100 whole blood samples were collected at Baghdad Teaching Hospital / Medical City, and Al-Amal Tumor Center. In the morning, five milliliters of blood was collected from all subjects and; divided in to two parts: two milliliters placed in an EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid) tube for measuring glycated hemoglobin (HbA1c) was assessed by boronated affinity chromatography (BAC) and three milliliters was transferred into gel tubes to obtain the serum by centrifugation at a force of $3000 \times g$ for 10 minutes, and stored in a deep freeze at a temperature of -20°C until used to measure CA 15-3 and Ki-67 level by the quantitative sandwich enzyme immunoassay technique (ELISA). The height and weight of the subjects were recorded, and their BMI was calculated based on the measurement results.

The data were statistically analyzed using IBM SPSS Statistics 25.0, and the individual correlation test was used to highlight the difference between CA 15-3 and Ki-67 and other parameters within the patient groups. One-way analysis of variance was used to analyze the data, which is a statistical method used to identify significant differences between the groups. A p-value < 0.05 was considered statistically significant. Receiver operating characteristic curve methodology was employed to examine the optical cut-off values for serum CA 15-3 and Ki-67. The correlation between these two indices was analyzed. Univariate analysis was performed to analyze the general clinical data of the patients and the factors influencing complications.

RESULTS AND DISCUSSION

In the Table 1 there is a comparison of the different demographic and clinical parameters between the three patient groups. These groups were classified according to their medical condition.

Comparison of tumor markers between the three groups. Serum levels of Ki-67 and CA 15-3 were significantly elevated in G1 and G2 compared to those in the control group ($p < 0.0001$; Table 2).

Comparison of HbA1c level among the three groups. HbA1c level in the diabetic G1 was significantly higher than those in the BC (G2) and control groups (G3; $p < 0.05$; Table 3).

As shown in Table 4 a correlation analysis was conducted for patients with BC and T2DM. The analysis revealed a significant positive correlation between the two important markers: Ki-67 and CA 15-3. The tumor markers CA 15-3 and Ki-67 were positively correlated with each other in the G2 (Table 5).

Table 1

Comparison of demographic and clinical parameters across groups in cancer and diabetes patients

Parameters		G1 (n = 32)	G2 (n = 34)	G3 (n = 34)
Age (years)	Mean $\pm$ std. error	57.6 $\pm$ 1.5	54.3 $\pm$ 1.3	49.1 $\pm$ 1.7
	Lower 95% CI of mean	54.5	51.5	45.5
	Upper 95% CI of mean	60.7	57.1	52.7
	p-value	0.001		
BMI (kg/m ²)	Mean $\pm$ std. error	29.80 $\pm$ 0.95	31.8 $\pm$ 1.1	29.1 $\pm$ 0.9
	Lower 95% CI of mean	27.9	29.4	27.2
	Upper 95% CI of mean	31.7	34.4	31.0
	p-value	0.17		
Duration of diabetes (years)	Mean $\pm$ std. error	6.9 $\pm$ 1.3	–	8.6 $\pm$ 1.0
	Lower 95% CI of mean	4.1	–	6.6
	Upper 95% CI of mean	9.4	–	10.6
Duration of cancer (years)	Lower 95% CI of mean	1.3	2.2	–
	Upper 95% CI of mean	2.8	4.4	–
	Lower 95% CI of mean	4.1	–	–
	Upper 95% CI of mean	9.4	–	–

Note: CI – confidence interval.

Table 2

Increased serum levels of CA 15-3 and Ki-67 in women with BC and T2DM

Parameters	Statistical indices	G1 (n = 32)	G2 (n = 34)	G3 (n = 34)
Ki-67 (U/mL)	Percentage	20 (58.8%)	14 (41.2%)	2.420 $\pm$ 0.051
	Lower 95% CI of mean	7.4	3.8	2.32
	Upper 95% CI of mean	8.8	5.2	2.53
	p-value	0.0001		
Ca 15-3 (U/mL)	Percentage	32 (60.5%)	16 (30.5%)	9.86 $\pm$ 0.15
	Lower 95% CI of mean	32.9	19.7	9.5
	Upper 95% CI of mean	41	28.1	10.2
	p-value	0.0001		

Note: CI – confidence interval.

Table 3

The statistical distribution of HbA1c in all studied groups

Parameter	Statistical indices	G1 (n = 32)	G2 (n = 34)	G3 (n = 34)
HbA1c (%)	Mean $\pm$ std. error	7.38 $\pm$ 0.25 ^{a, d}	5.65 $\pm$ 0.10 ^d	5.410 $\pm$ 0.059
	Lower 95% CI of mean	6.89	5.43	5.29
	Upper 95% CI of mean	7.88	5.86	5.53
	p-value	0.0001		

Notes: CI – confidence interval; ^a – represented significant analysis between G1 and G3; ^d – represented significant analysis between G2 and G1.

Table 4

Correlation between tumor markers and parameters in patients with BC and T2DM (G1)

Pearson correlation r	BMI	HbA1c	Ki-67	Ca 15-3
Age	–0.09	0.093	–0.134	–0.177
BMI	1	–0.00	0.101	0.131
HbA1c		1	0.104	0.068
Ki-67			1	0.971
Ca 15-3				1

Table 5

Correlation between tumor markers and parameters in G2

Pearson correlation r	BMI	HbA1c	Ki-67	Ca 15-3
Age	–0.062	0.200	–0.178	–0.100
BMI	1	0.313	–0.08	–0.060
HbA1c		1	0.117	–0.129
Ki-67			1	0.966
Ca 15-3				1

The present study was conducted to investigate the effect of high blood sugar and complications of T2DM on the severity of BC patients and the extent to which tumor marker levels are affected by it. This study provides a comprehensive look at the effect of the level of hyperglycemia on the level of tumor markers and how it can use these markers to assess cancer risk, monitor progression, and guide clinical decisions, particularly for women with diabetes at increased risk. The results demonstrated significantly elevated levels of Ki-67 and CA 15-3 in BC patients with T2DM compared to those in the other study groups.

A. Al-Sarraf et al. focused on Ki-67 as a prognostic marker for breast carcinoma in Baghdad [20]. Ki-67 expression was detected in 75% of the malignant BC cases, with 57.5% exhibiting a high Ki-67 score ($\geq 14\%$). The study also found significant correlations between Ki-67 expression and key clinicopathological factors such as tumor grade and lymph node involvement. The Ki-67 proliferative index has been validated as a crucial marker for assessing tumor aggressiveness and prognosis in BC, particularly for evaluating treatment response [20]. In contrast, the results of another study A. M. Adel ("Clinicopathological Data of Breast Cancer in Diabetic Patients") in Cairo found that diabetic BC patients were often diagnosed at an advanced stage, with 117 diabetic patients compared to 199 non-diabetic patients [21]. However, there was no significant difference in Ki-67 levels between patients with and without diabetes. In the diabetic group, 11.1% had negative Ki-67 expression, whereas 27.4% had positive Ki-67 expression. In the non-diabetic group, 11.1% had negative Ki-67 expression and 30.7% had positive. Ki-67 the study suggests that diabetes does not impact Ki-67 levels in the studied population.

A. Zhang et al. provided evidence that Ki-67 is a useful and reliable predictor of recurrence-free survival and a valuable marker for evaluating treatment response to neoadjuvant endocrine therapy in BC patients [22]. The variability of levels changes during treatment and can have prognostic value or could provide information on the effects of therapy. In another investigation of serum Ki-67, increased Ki-67 expression was strongly predictive of lymph node metastasis, so it might be an important marker of aggressive tumors and the probability of metastasis [23]. H. M. Ragab et al. also found that serum Ki-67 levels varied significantly between benign and malignant tumors, reinforcing its role as a prognostic factor that complements traditional indicators such as tumor grade, size, and lymph node involvement [24]. In contrast, another study conducted by X. Yan et al. investigated BC in patients with T2DM and revealed significantly higher Ki-67 expression in individuals with diabetes than in those without diabetes [25]. More Ki-67 positivity was observed in T2DM patients than in the control group (55.9% vs 41.7%). The over-expression of Ki-67 in T2DM patients is higher with an increase in clinical stages, histological grade, and poor prognosis which can strengthen the

importance of the Ki-67 important marker in BC progression among diabetic individuals. M. Hasan et al. conducted a study in Saudi Arabia to determine serum tumor marker CA 15-3 in women, who were diabetic as well as non-diabetic persons and had no evidence of neoplasia or any diabetic complications [26]. The research revealed a statistically significant difference in CA 15-3 levels between the two groups, although the levels remained within the normal range (< 37 U/mL) for both diabetic and non-diabetic females. This finding suggests that the serum tumor marker CA 15-3 could be a valuable tool for monitoring purposes in these populations. Interestingly, the study found no correlation between CA 15-3 values and various factors such as age, duration of diabetes, HbA1C, or glucose levels in patients with diabetes. These results contribute to our understanding of CA 15-3 levels which may have implications for BC screening and monitoring in this population [26].

Moreover, S. Fu et al. emphasized that glucose metabolism is an important part of cancer cell metabolism as it provides intermediates and precursors for other metabolic pathways hence tumor cells use more units of glucose than normal cells [27]. The results of another study showed a very high significant correlation between CA 15-3 and Ki-67, suggesting that these markers can be used to diagnose and prognosis BC in women with diabetes, which is in agreement with A. Rasmy et al. [28].

CONCLUSIONS

This study indicates that hyperglycemia can effect on the levels of tumor markers in women with diabetes which may helping to find a promising strategy for improving cancer treatment outcomes. Also, reducing blood sugar level helps prevent the risk of BC. This study underscores the potential of integrating biomarker assessments into routine care for women with diabetes to proactively manage cancer risk.

Ethics approval and data availability. This study was conducted in accordance with ethical research principles. The datasets generated and analyzed are available from the corresponding author upon reasonable request.

Funding. This research received no specific funding from public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgments. We are truly grateful to the patients who provided samples for our study despite their debilitating medical conditions. Al-Amal Center for Tumor staff members made an effort to make the process of collecting samples as simple as possible. We are grateful to the laboratories of the Medical City Hospital for their contribution in accomplishing the practical part of this study.

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

Authors' contributions. The authors were contributed equally in conceptualized the research, collected data, participated in data analysis and write-up, editing and review.

Information about the authors

Israa J. Mnahi – Department of Chemistry, Collage of Science for Women, University of Baghdad, Iraq; tel.: +964 790 150 9718. E-mail: israa.mnahi2305m@gmail.com

ORCID: 0009-0000-7248-5260

Bushra F. Hasan – Dr. Assistant Professor, Department of Chemistry, Collage of Science for Women, University of Baghdad, Iraq; tel.: +964 770 217 1238. E-mail: Bushrafh_chem@cswe.uobaghdad.edu.iq

ORCID: 0000-0002-4766-6120

REFERENCES

- Sahar B, Al-Jumaily R. Tumor-promoting roles of IL-4 and TGF- β 3, their implications in the progression of breast tumors. *Reprod Health Woman*. 2024;(4):93-8. doi: 10.30841/2708-8731.4.2024.309001.
- Ali SI, Khaleel FM, Almukram AMA. Association of ACE2, insulin resistance, and other parameters in obese polycystic ovary syndrome patients infected with COVID-19. *IHJPAS*. 2024;37(3):287-95. doi: 10.30526/37.3.3351.
- Korniets N, Tertychna-Teliuk S, Skriabina O, Kulyk S, Dehtiarou O. The role of self-examination in the early diagnosis of breast cancer: routine or real opportunities? *Reprod Health Woman*. 2024;(4):38-45. doi: 10.30841/2708-8731.4.2024.308994.
- Pakharenko LV, Zhylyk NYa, Shcherbinska OS, Kravchuk IV, Lasytchuk OM, Zhurakivskiy VM, et al. The modern pathogenetic challenges of polycystic ovary syndrome. *Reprod Health Woman*. 2024;2(73):75-80. doi: 10.30841/2708-8731.2.2024.304662.
- Samusieva A, Liubota R, Zaichuk V, Ponomarova O, Liubota I. Planning and use of oncoplastic surgery for breast cancer. *Reprod Health Woman*. 2023;(1):82-7. doi: 10.30841/2708-8731.1.2023.276256.
- Hussain AM, AL-Khafaji AHM, Ali AH, Mohammed HL. Study of certain biomarkers in Iraqi female patients with breast cancer. *Baghdad Sci J*. 2021;18(4):1140.
- Nikitenko R. Efficiency of detection of lymph nodes in breast cancer. *Reprod Health Woman*. 2022;(6):13-7. doi: 10.30841/2708-8731.6.2022.267679.
- Ali SE, Khaleel FM. Effect of COVID-19 on the role of renin enzyme and ACE2 and hormones in PCOS females. *Baghdad Sci J*. 2023;20(6):2249-55. doi: 10.21123/bsj.2023.7746.
- Ali SE, Khaleel FM. Assessing the activity of Renin and GST in the serum of ladies suffering from polycystic ovary syndrome and COVID-19 to predict the danger of cardiac disease. *Baghdad Sci J*. 2023;20(3):0986. doi: 10.21123/bsj.2023.7879.
- Salman EM, Hasan BF. The effect of obesity and Insulin Resistance on Liver Enzymes in Type2 Diabetes Mellitus. *Baghdad Sci J*. 2015;12(3):536-45. doi: 10.21123/bsj.2015.12.3.536-545.
- Szukiewicz D. Molecular mechanisms for the vicious cycle between insulin resistance and the inflammatory response in obesity. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):9818. doi: 10.3390/ijms24129818.
- Hassan BF, Essa N. Association between polymorphisms of the DNA repair gene (OGG1) in Iraqi patients with type2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2012;(2):47-52. doi: 10.9790/3008-10624753.
- Yousif A. Revision of some biomarkers with cytokines in breast cancer. *Baghdad Sci J*. 2023;20(1):26-31. doi: 10.21123/bsj.2022.6797.
- Nagpal M, Singh S, Singh P, Chauhan P, Zaidi MA. Tumor markers: A diagnostic tool. *Natl J Maxillofac Surg*. 2016;7(1):17-20. doi: 10.4103/0975-5950.196135.
- Focke CM, van Diest PJ, Decker T. St Gallen 2015 subtyping of luminal breast cancers: impact of different Ki67-based proliferation assessment methods. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;159(2):257-63. doi: 10.1007/s10549-016-3950-5.
- Lee J, Lee YJ, Bae SJ, Baek SH, Kook Y, Cha YJ, et al. Ki-67, 21-Gene Recurrence Score, Endocrine Resistance, and Survival in Patients with Breast Cancer. *JAMA Netw Open*. 2023;6(8):e2330961. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.30961.
- Duffy MJ, Shering S, Sherry F, McDermott E, O'Higgins N. CA 15-3: a prognostic marker in breast cancer. *Int J Biol Markers*. 2000;15(4):330-3. doi: 10.1177/172460080001500410.
- Ryu JM, Kang D, Cho J, Lee JE, Kim SW, Nam SJ, et al. Prognostic impact of Elevation of Cancer Antigen 15-3 (CA15-3) in patients with early breast cancer with normal serum CA15-3 level. *J Breast Cancer*. 2023;26(2):126-35. doi: 10.4048/jbc.2023.26.e17.
- Chu WG, Ryu DW. Clinical significance of serum CA15-3 as a prognostic parameter during follow-up periods in patients with breast cancer. *Ann Surg Treat Res*. 2016;90(2):57-63. doi: 10.4174/astr.2016.90.2.57.
- Al-Sarraf FS, Hussien IA. Evaluation of the proliferation marker Ki67 as a prognostic factor in patients with breast carcinoma. *J Fac Med Baghdad*. 2015;57(2):151-5.
- Adel AM. Clinicopathological Data of Breast Cancer in Diabetic Patients. *J Cancer Ther*. 2021;12(12):663-73. doi: 10.4236/jct.2021.1212058.
- Zhang A, Wang X, Fan C, Mao X. The Role of Ki67 in Evaluating Neoadjuvant Endocrine Therapy of Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:687244. doi: 10.3389/fendo.2021.687244.
- Ren A, Wei M, Yang Y, Yang L, Yang J. Detection and value of serum antigen Ki-67 (ki67) in clinical diagnosis of breast cancer patients. *Chinese J Cell Mol Immunol*. 2020;36(12):1124-8.
- Ragab HM, Samy N, Afify M, Abd El Maksoud N, Shaaban HM. Assessment of Ki-67 as a potential biomarker in patients with breast cancer. *J Genet Eng Biotechnol*. 2018;16(2):479-84. doi: 10.1016/j.jgeb.2018.03.002.
- Yan X, Gao Z, Zhou Y, Gao F, Li Q. Expressions of IGF-1R and Ki-67 in breast cancer patients with diabetes mellitus and an analysis of biological characteristics. *Pak J Med Sci*. 2022;38(1):281-6. doi: 10.12669/pjms.38.1.4718.
- Hasan M, Al Zohairy M, Mohi-eldin A. Diabetic type 2 and breast cancer marker CA 15.3 value. *Eur J Exp Biol*. 2014;4(2):178-81.
- Fu S, Yun ZY, Cui MM, Meng H, Qian C, Liu T, et al. Cancer antigen 15-3, platelet distribution width, and fibrinogen in combination to distinguish breast cancer from benign breast disease in non-conclusive mammography patients. *Oncotarget*. 2017;8(40):67829-36. doi: 10.18632/oncotarget.18870.
- Rasmy A, Abozeed W, Elsamany S, Baiomy ME, Nashwa A, Amrallah A, et al. Correlation of preoperative Ki67 and serum CA15.3 levels with outcome in early breast cancers a multi institutional study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(7):3595-600.

Стаття надійшла до редакції 19.03.2025. – Дата першого рішення 24.03.2025. – Стаття подана до друку 05.05.2025

Psychological dimensions of female students' reproductive health: universities, digital care, and demographic futures

O. A. Cherepiekhina¹, T. V. Kravchenko², A. V. Turubarova³, V. A. Bulanov⁴, O. Y. Zalevska³

¹PHEI "Dnipro Technological University "STEP""

²MI "Zaporizhzhia Regional Institute of Continuing Pedagogical Education" of Zaporizhzhia Regional Council, Zaporizhzhia

³MIHE "Khortytsia National Educational and Rehabilitational Academy" of Zaporizhzhia Regional Council, Zaporizhzhia

⁴National University Zaporizhzhia Polytechnic

In the context of full-scale war, digital transformation, and demographic crisis, women's reproductive health (RH) in Ukraine requires urgent interdisciplinary attention. A particularly susceptible group are female students of higher education institutions, who face complex psychological, social, and behavioral challenges that can negatively impact their fertility, emotional well-being, and participation in the demographic recovery of the state. This study focuses on the psychological dimensions of female students' RH, with a focus on their experiences, digital self-care, and perceptions of universities as supportive institutions.

The objective: to study the psychological dimensions of RH among Ukrainian female students, focusing on emotional distress, behavioral responses, self-guided digital care, and perceptions of the university as an institution of care and demographic sustainability.

Materials and methods. A cross-sectional survey was conducted between January and July 2025 with 896 female students from seven Ukrainian universities. Participants completed two author-developed questionnaires: 1) survey for assessing emotional experiences, behavioral responses in RH; 2) survey for perceptions of institutional support related to RH. Descriptive and inferential statistics were used, including Spearman's rank correlation. Ethical approval was granted by the Institute of Practical Psychology.

Results. The key results showed that emotional tension related to RH was reported by 573 (64.0%) students; 242 (27.0%) students expressed fertility anxiety and 188 (21.0%) – fear of loss of bodily control. Self-help through digital tools was widespread, with 511 (57.0%) students using apps or online platforms. A significant positive correlation ($r = +0.53$, $p < 0.001$) was found between perceived institutional support and digital reproductive self-care. The study outlines the new role of Ukrainian universities as psychosocial agents of digital care in the conditions of war turbulence. The need to rethink RH as a multi-level construct that encompasses psychological, digital, and educational components is argued. It is proposed to integrate emotional literacy, digital awareness, and inclusive pedagogy programs into the university environment as a means of preserving the reproductive potential of student youth and strengthening the demographic stability of Ukraine in the conditions of post-war recovery.

Conclusions. Ukrainian universities, especially during wartime, may serve as key agents of RH promotion and emotional care through the integration of digital tools, inclusive pedagogy, and supportive faculty-student dynamics. This potential is manifested in the integration of digital tools, emotionally sensitive pedagogy, and flexible forms of faculty-student interaction.

Keywords: female students, reproductive health, emotional well-being, digital self-care, institutional support, universities, demographic resilience, Ukraine, psychological stress, wartime displacement.

Психологічні виміри репродуктивного здоров'я студенток: університети, цифрова турбота та демографічне майбутнє

O. A. Черепехіна, Т. В. Кравченко, А. В. Турубарова, В. А. Буланов, О. Ю. Залевська

В умовах повномасштабної війни, цифрової трансформації та демографічної кризи репродуктивне здоров'я (РЗ) жінок в Україні потребує невідкладного міждисциплінарного осмислення. Особливо вразливою групою є студентки закладів вищої освіти, які стикаються зі складними психологічними, соціальними й поведінковими викликами, що можуть негативно впливати на їхню фертильність, емоційне благополуччя та участь у демографічному відновленні держави. У цьому дослідженні увагу акцентовано на психологічних вимірах РЗ студенток, із фокусом на їхні переживання, цифрову самоопіку і сприйняття університетів як інституцій підтримки.

Мета дослідження: дослідити психологічні виміри РЗ студенток українських університетів, зосередившись на переживаннях, поведінкових реакціях, цифровій самоопіці та сприйнятті університету як інституції турботи й демографічної стійкості.

Матеріали та методи. У період із січня по липень 2025 року було проведено анонімне опитування 896 студенток із семи українських університетів. Використано дві авторські анкети: 1) для вивчення психоемоційних переживань і поведінкових стратегій у сфері РЗ; 2) для аналізу сприйняття університету як простору цифрової підтримки. Застосовано методи описової статистики та кореляційного аналізу за коефіцієнтом Спірмена. Дослідження отримало схвалення етичної комісії Інституту розвитку практичної психології.

Результати. Ключові результати засвідчили, що 573 (64,0%) опитаних переживають стрес або емоційний дискомфорт, пов'язаний із РЗ; 242 (27,0%) студентки турбуються щодо своєї фертильності; 188 (21,0%) – бояться втрати контролю над тілом. Цифрову самоопіку, зокрема використання мобільних застосунків, онлайн-ресурсів і телемедицини консультацій, практикують 511 (57,0%) респонденток. Виявлено статистично значущий позитивний зв'язок між суб'єктивним відчуттям підтримки з боку університету та рівнем цифрової турботи про РЗ ($r = +0,53$, $p < 0,001$). У результаті дослідження окреслено нову роль українських університетів як психосоціальних агентів цифрової турботи в умовах воєнної турбулентності. Аргументовано необхідність переосмислення РЗ як багаторівневого конструкта, що охоплює психологічні, цифрові й освітні складові. Запропоновано інтегрувати в університетське середовище програми емоційної грамотності, цифрової обізнаності та інклюзивної педагогіки як засоби збереження репродуктивного потенціалу студентської молоді й зміцнення демографічної стійкості України в умовах післявоєнного відновлення.

Висновки. Університети в умовах воєнного часу можуть виконувати роль не лише освітніх, а й психосоціальних інституцій цифрової турботи, що здатні підтримувати РЗ молоді. Цей потенціал виявляється в інтеграції цифрових інструментів, емоційно чутливий педагогіці та гнучких формах факультетсько-студентської взаємодії.

Ключові слова: студентки, репродуктивне здоров'я, емоційне благополуччя, цифрова самоопіка, інституційна підтримка, університети, демографічна стійкість, Україна, психологічний стрес, воєнне переміщення.

In the 21st century, reproductive health (RH) is no longer perceived solely through the lens of biology or obstetrics. For female students, especially during times of global uncertainty, RH becomes a multifaceted phenomenon – deeply intertwined with emotional well-being, educational context, and societal expectations. Ukraine, as many other countries affected by war, demographic decline, and systemic instability, exemplifies this convergence of challenges and transformations, as demonstrated in previous studies L. Biloruts et al. [7], T. Kozub et al. [18], O. Lushchak et al. [21], W. Pac [32], V. Opanasiuk & I. Tyshchuk [31], V. Siusiuka et al. [38], L. Borisova et al. [47].

One of the most pressing global concerns is the decline in RH literacy and fertility awareness among young women, even among medical students [2, 25, 42]. The burden of menstrual irregularities, psychosocial stressors, and limited access to competent reproductive services has been documented across diverse contexts – from Saudi Arabia to Cameroon and Ukraine [3, 5, 24, 27].

The COVID-19 pandemic and wartime conditions have amplified these vulnerabilities. Female students face heightened stress, disrupted health behaviors, and reduced access to preventive gynecological care [11, 22, 34]. Studies show a direct correlation between stress and dysmenorrhea, anxiety, and even academic decline [4, 19, 37].

Yet amid these risks, universities have emerged as powerful actors of health – not only as educational institutions but as environments capable of fostering psychological safety, informed decision-making, and digital health promotion [8, 23, 41]. The concept of “digital care culture” – the integration of digital tools for reproductive support and psychoeducation – has gained recognition in both public health and educational psychology [10, 16, 40].

Mobile applications, AI-based platforms, and social media have been used to promote fertility awareness and access to sexual health services [17, 28, 45]. However, challenges persist regarding trust, inclusivity, and the emotional resonance of such tools, especially for young women navigating identity, trauma, and societal expectations [13, 30, 36].

Despite growing attention to these intersections, the literature remains fragmented. Many studies focus narrowly on either clinical parameters or educational interventions without addressing the psycho-emotional dimension of RH or the pedagogical role of higher education institutions in cultivating sustainable health behaviors [12, 14, 39]. There is also a clear lack of systemic frameworks that connect

mental health, digital culture, and reproductive wellbeing – especially for women living under long-term stress, displacement, or social vulnerability [6, 7, 43, 44].

Thus, our study addresses this critical research gap by exploring how Ukrainian female university students perceive, experience, and manage their RH in the context of psychological stress and digital care. We also examine how universities can act as agents of demographic resilience and gendered well-being – offering a multidimensional model that integrates emotional safety, educational empowerment, and reproductive justice.

The objective of this study is to explore how female students at Ukrainian universities perceive, experience, and manage their RH in the context of psycho-emotional stress and digital transformation, as well as to analyze the potential of universities as institutions of digital care and demographic resilience – capable of integrating emotional well-being, health-promoting education, and inclusive RH strategies.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Ethics

To explore the psychological dimensions of RH among female university students, we conducted a cross-sectional study from January to July 2025 using an anonymous online survey. The study adhered to the ethical principles of voluntary informed consent, confidentiality, and non-invasiveness. Ethical approval was obtained from the Institutional Ethics Board of the Institute of Practical Psychology (Protocol No. 01/2025 dated 09 January 2025).

Participants

A total of 896 female university students aged 18 to 26 years participated in the study. Participants were recruited from seven Ukrainian higher education institutions located in Kyiv, Dnipro, Vinnytsia, and Zaporizhzhia (Dnipro Technological University “STEP”, Oles Honchar Dnipro National University, Khortytsia National Educational and Rehabilitational Academy, National University Zaporizhzhia Polytechnic, Mariupol State University, Vinnytsia National Technical University, and Classic Private University). Inclusion criteria were: (1) current enrollment in a Ukrainian higher education institution; (2) self-identification as female; (3) voluntary participation through informed consent.

Instruments and Variables

Given the applied, exploratory nature of the study and its strategic aim to identify pathways for university-based RH support, two author-developed questionnaires were

used. These instruments were created by a multidisciplinary team of psychologists and educators and validated by a panel of six independent experts in the fields of psychology, RH, and digital pedagogy. Both instruments demonstrated strong internal coherence and face validity.

1. *Psychological Experiences and Behaviors Regarding Reproductive Health.* This instrument (Appendix A, Questionnaire 1) assessed students' subjective perceptions of RH, emotional reactions to reproductive stress, engagement in digital self-care practices, and attitudes toward RH-seeking behavior. It included both Likert scale and categorical items designed to capture psychological dynamics under stress.

2. *University as a Space of Digital Care and Support.* The second author-designed questionnaire (Appendix B, Questionnaire 2) explored students' perceptions of their university's role in supporting reproductive and emotional well-being. Key variables included emotional safety, institutional openness, perceived access to health information, digital care opportunities, and inclusivity. The tool aimed to conceptualize the university not only as an educational institution but as a potential agent of demographic resilience.

Demographic and contextual variables included age, year of study, displacement status, geographic region, and prior experience with RH consultations or digital health tools (apps, chatbots, online counseling, etc.).

Data Collection Procedure

The online survey was administered via Google Forms and distributed through official university mailing lists, student Telegram communities, and social media pages. Participation was voluntary and anonymous. Participants provided digital informed consent before proceeding to the survey questions. The Google Forms platform was selected due to its accessibility, mobile optimization, and baseline compliance with data protection standards.

Statistical Analysis

Descriptive statistics (means, standard deviations, response frequencies, and percentage distributions) were used to summarize responses. The analysis focused on identifying patterns of psychological response, digital behavior, and perceived institutional support related to RH. The data were processed using IBM SPSS Statistics, version 27.0. Spearman's rank correlation coefficient was applied to identify relationships between ordinal and scale variables under non-parametric conditions.

RESULTS AND DISCUSSION

The section presents a model-based analysis of the responses collected through two author-designed questionnaires administered to female university students. The instruments aimed to explore the psychological experiences related to RH and the perception of universities as digital care institutions. The results are structured according to the internal blocks of each questionnaire and visualized through descriptive and inferential statistics.

The model dataset included 896 female university students aged 18 to 26 years ($M = 21.2$, $SD = 1.7$ – Mean and Standard Deviation, respectively), recruited from seven higher education institutions across various regions of Ukraine. The sample reflected a balance between displaced and non-displaced students, with approximately

Table 1

Emotional Responses Related to RH Among Female Students (N = 896)

Emotional Response	% of Respondents	N
Anxiety about future fertility	27.0	242
Fear of losing control over one's body	21.0	188
Feeling of loneliness in reproductive matters	15.0	134
No significant emotional distress reported	37.0	332

Table 2

Types of Digital Tools Used by Female Students (N = 896)

Type of Tool	% of Respondents
Menstrual tracking apps	40.0
Mental health / wellness apps	22.0
Do not use any	38.0

287 female university students (32.0%) identified themselves as internally displaced persons (IDPs) temporarily residing in EU countries (Germany, Poland, Czech Republic, Austria, Slovakia, Romania, Hungary, and Lithuania) following the full-scale invasion.

Notably, 511 (57.0%) respondents reported using at least one digital tool to support their RH – such as mobile tracking apps, or telemedicine services. This reflects a growing trend toward the integration of digital self-care into students' daily routines, consistent with recent findings by O. Cherepiekhina et al. [9] and N. Ponzel et al. [48], who documented the rising role of e-health platforms in addressing reproductive and emotional well-being during wartime displacement.

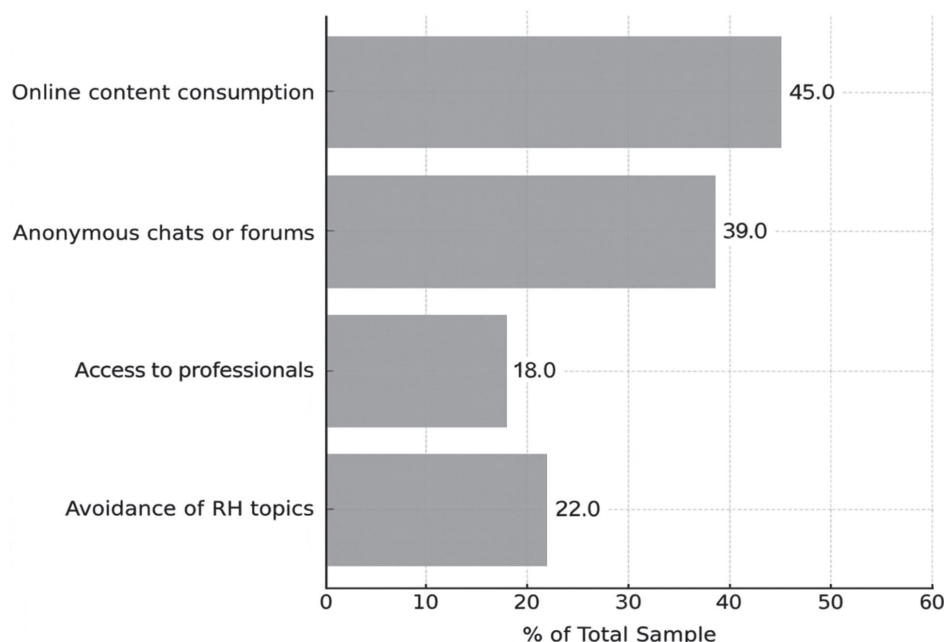
General Emotional States Related to RH

Overall, 573 (64.0%) respondents reported experiencing moderate to high levels of emotional tension associated with RH. As shown in Table 1, among them, 242 (27.0%) students frequently expressed anxiety about future fertility, 188 (21.0%) respondents reported fear of losing control over their bodies, and 134 (15.0%) – experienced a profound sense of loneliness regarding RH concerns. More than one-third of female students, 332 (37.0%) respondents, explicitly linked their emotional distress to war-related displacement or disrupted access to stable medical care.

Behavioral Responses: How Students Cope

Among the coping strategies reported in response to reproductive anxiety, self-guided digital practices were most prevalent. 403 (45.0%) participants consumed online resources regularly, 349 (39.0%) students participated in anonymous peer discussions, and only 161 (18.0%) respondents accessed professional support. These distributions are summarized in Figure.

Digital Practices as a Source of Support shown in Table 2. Digital tools emerged as key enablers of RH awareness. Overall, 555 (62.0%) respondents reported using at least one digital resource to monitor or support their RH: 358 (40.0%) students use menstrual tracking applications, 197 (22.0%) – mental health or wellness apps.



Self-Help Behavioral Strategies (% of Total Sample, N = 896)

Note: multiple responses were allowed.

Cross-Variable Correlation Analysis: Emotional States, Digital Health Practices, and Institutional Support

To explore how female students' emotional experiences intersect with digital RH behaviors and perceived institutional support, a correlational analysis was performed using Spearman's rank-order coefficients. The variables selected for the analysis were drawn from key clusters of both author-developed questionnaires: emotional distress – a composite measure of reported anxiety, uncertainty, and psychological tension related to RH decisions and future planning; Digital Self-Care Engagement (DSCE) – frequency of using digital tools such as menstrual trackers, or teleconsultation services; Institutional Support Perception (ISP) – perceived availability and quality of reproductive-health-related resources and support at the university level.

The analysis was conducted on the full model dataset (N = 896). Table 3 presents the correlation matrix with statistically significant Spearman coefficients.

These results reveal several statistically significant and theoretically meaningful relationships:

A negative correlation between emotional distress and digital engagement ($r = -0.41$, $p < 0.001$) suggests that students who actively use digital health tools report lower levels of reproductive anxiety. This supports prior findings on the buffering effects of digital self-regulation tools in high-stress environments [15, 35, 48].

A moderate-to-strong negative correlation between emotional distress and perceived institutional support ($r = -0.48$, $p < 0.001$) indicates that students who feel supported by their university report lower reproductive stress. This underscores the importance of institutional climate and availability of mental-health and reproductive services [29].

A positive correlation between digital self-care and institutional support ($r = +0.53$, $p < 0.001$) highlights that

Table 3
Spearman's Rank Correlation Between Emotional Distress, Digital Practices, and Perceived Institutional Support

Variables	ED	DSC	ISP
ED	1.00	−0.41***	−0.48***
DSC	−0.41***	1.00	+0.53***
ISP	−0.48***	+0.53***	1.00

Notes: *** – $p < 0.001$; ED – Emotional Distress; DSC – Digital Self-Care; ISP – Institutional Support Perception.

supportive environments tend to facilitate digital engagement among students. It also suggests that students may act as active agents of their health when given the tools and institutional validation.

The observed correlation suggests that institutional support – understood here as the emotionally attuned, proactive involvement of faculty in fostering a culture of digital care – plays a crucial role in enabling students to become agents of their own reproductive well-being. In contexts of war, displacement, and systemic healthcare disruption, the psychological presence and initiatives of university lecturers-particularly those trained in psychology-may complement formal medical support systems.

This finding highlights the strategic potential of universities, not only as educational spaces but as emotionally intelligent ecosystems where reproductive self-care is validated, normalized, and technologically supported. As previous studies suggest, such psychosocially enriched environments contribute to long-term health behavior formation among young women [1, 22, 23, 26].

Such findings emphasize the systemic nature of RH management among female students: emotional states are not isolated, but closely linked to the availability of digital

tools and the perceived responsiveness of educational institutions. These relationships validate the conceptual framing of universities not merely as educational spaces but as active agents of demographic and emotional resilience.

The findings of this study shed light on the intricate psychological dynamics shaping female students' RH behaviors and perceptions in wartime Ukraine – a context marked by digital transformation, emotional strain, and institutional reconfiguration. The novelty of our approach lies in investigating not only psycho-emotional vulnerabilities but also the emerging potential of universities as digital care infrastructures and demographic agents.

Over 573 (64.0%) respondents reported medium to high levels of emotional strain directly linked to RH, including anxiety about future fertility – 242 (27.0%), fear of bodily control loss – 188 (21.0%), and pronounced loneliness in RH decision-making – 134 (15.0%). These findings reflect a broader affective climate of reproductive uncertainty intensified by war-related disruptions: 305 (34.0%) participants explicitly linked their RH-related distress to forced displacement and unstable access to health services. Such results echo observations by O. Cherepiekhina et al., who highlighted the accumulation of psychosocial risks among displaced female populations in Ukraine [9].

In this context, our two-questionnaire model revealed a positive correlation between digital self-care practices and perceived institutional support ($r = +0.53$, $p < 0.001$). This suggests that when universities are experienced not only as academic spaces but also as emotionally supportive environments, students are more likely to engage in proactive health behaviors. From a psychological standpoint, this validates the hypothesis that students act as active agents of their RH when provided with appropriate tools and institutional recognition-even outside disciplines.

Institutional support in this study was understood through a composite of questionnaire items relating to access to non-judgmental educational dialogue, inclusion of RH topics in formal or informal university programming, and students' subjective perception of care-oriented teaching styles. Given that all co-authors of this study are also university educators and psychologists, these findings open a strategic reflection on the transformative role of faculty in embedding reproductive awareness and emotional safety into everyday pedagogical practice, particularly in post-traumatic educational contexts. Prior studies, C. Logie et al., confirm that inclusive academic environments may act as protective spaces that mitigate reproductive distress among displaced learners [20].

One of the most innovative contributions of this research lies in conceptualizing universities as emergent agents of demographic resilience. If higher education institutions take an active role in promoting psychological and reproductive well-being-not only among medical students but across disciplines-they may serve as stabilizing infrastructures in post-crisis societies. In particular, Ukraine's unique wartime context creates unprecedented pressure points that test the elasticity of university systems to absorb psychosocial vulnerability and respond with digital and emotional scaffolding.

The war-driven digitization of health access, coupled with disruptions in physical RH infrastructure, has shifted many care-seeking behaviors online. Our data indicate that students who experienced digital self-care literacy-such as familiarity with menstruation-tracking apps, RH forums, or university-provided online psychoeducational content-also reported lower emotional strain and higher perceived reproductive agency. These trends align with findings by O. Cherepiekhina, who emphasized the potential of digital mental-health tools in supplementing institutional care strategies during migration and stress [10].

From a demographic policy perspective, our results suggest that universities can support reproductive well-being not only reactively (as post-crisis safe spaces), but proactively as part of national demographic strategies. Micro-hypotheses that emerged from the data include the possibility that care-oriented academic mentorship and digitally integrated RH literacy may function as delayed fertility buffers or stress-reducing agents, particularly for displaced women. These insights are relevant not only for Ukrainian recovery agendas, but also for broader European efforts to address declining birthrates amid emotional precarity and digital fragmentation.

In sum, the Ukrainian case offers a compelling prototype for future educational-demographic hybrid models. The convergence of war, mobility, and digitization creates a context in which female students' emotional responses and RH behaviors are inseparable from institutional dynamics. Therefore, we argue that future research and policy should no longer treat RH solely as a clinical issue but also as an educational, emotional, and infrastructural phenomenon-especially in societies facing existential demographic shocks.

Universities as Integrators of Digital Care and Female Students' Mental Health During Wartime Crisis

The findings revealing a significant positive correlation between the use of digital RH tools and the perceived institutional support ($r = +0.53$, $p < 0.001$) reinforce the argument for the growing role of universities as platforms for digital care. This conclusion aligns with the concept of institutional digital care, which views universities not only as educational establishments but also as emotionally safe environments offering mental health support and health-promoting functions [10, 16]. Particularly in wartime conditions, where access to official healthcare services is often unstable, the role of university-based psychologists, faculty members, and digital platforms becomes critically important in supporting students' RH [7, 9, 25, 33].

Digital Transformation as a Form of Resilience and a New Behavioral Norm in Female RH

Overall, 511 (57.0%) young women in the sample reported using self-monitoring digital applications, indicating a notable shift toward the digitalization of personal health. This trend reflects international research findings that point to the growing popularity of digital self-care among young women [8, 28]. Unlike in Western contexts, where digital health adoption is often a matter of personal choice, the Ukrainian context demonstrates that this trend is also a response to limited access to traditional medical services [48]. Thus, digital RH care may be viewed as a form of adaptive resilience.

Psycho-Emotional Challenges as Both a Risk Factor and a Motivator for Self-Organized RH Care

According to the results, 573 (64.0%) respondents reported experiencing emotional distress related to RH, including anxiety, fear, and loneliness. This finding is consistent with existing studies on women's psycho-emotional burden in crisis settings, particularly regarding the impact of stress on menstrual dysfunction [4, 5, 19, 34]. At the same time, the observed association between institutional support and digital engagement suggests that psycho-emotional strain may drive the search for alternative sources of self-care—primarily through digital services and counseling. This opens up avenues for deeper research into the motivational dynamics behind digital self-care practices.

This opens up avenues for deeper research into the motivational dynamics behind digital self-care practices. These findings are supported by O. Zhdanova, who demonstrated that the readiness of young students to engage in health-preserving behaviors is significantly influenced by motivational mechanisms shaped through educational, psychological, and sociocultural factors – highlighting the importance of supportive environments in fostering health agency and digital self-care readiness [46].

The findings of this study emphasize the fragile interdependence between emotional well-being and RH among female students in the context of war-related stress, digital transformation, and social instability. This calls for a reimagining of universities as holistic care environments that integrate institutional empathy, hybrid support models, and digital self-care tools. It is proposed that emotional literacy, digital awareness, and inclusive pedagogy programs be systematically embedded into the university ecosystem to safeguard the reproductive potential of the

student population and to contribute to Ukraine's demographic resilience in the post-war recovery phase. In this light, universities emerge as not only academic institutions but also social agents of transformation, capable of shaping the future through care, equity, and innovation.

CONCLUSIONS

This study highlights how female students in Ukrainian universities perceive and manage their RH amid psycho-emotional stress and digital transformation. Based on the responses of 896 participants, three key findings align with the study's aim:

1. Emotional distress related to fertility anxiety, reproductive loneliness, and war-induced disruptions was prevalent and influenced students' RH behavior.

2. A statistically significant correlation ($r = +0.53$, $p < 0.001$) between perceived institutional support and engagement in digital reproductive self-care demonstrates the emerging role of universities as environments of digital emotional care.

3. Digital health tools, including mobile apps and online platforms, are now integral to students' reproductive strategies, especially in contexts of healthcare system instability.

These findings support the recognition of universities as hybrid institutions capable of promoting emotional well-being and reproductive resilience through digital and educational means. Strategic integration of emotional safety, digital health practices, and inclusive pedagogical models may enhance demographic stability and reproductive justice in post-traumatic contexts.

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

APPENDIX A

Author-Designed Questionnaire

Questionnaire 1. "Psychological Experiences and Behaviors Related to Female Students' Reproductive Health"

Introduction to the Survey (for Google Forms)

Dear participant,

You are invited to take part in a study exploring the psychological aspects of female reproductive health (RH) under conditions of social transformation and stress.

The survey is anonymous and voluntary. You may stop completing it at any stage.

Your responses are vital for advancing research, safety, and the development of digital care systems for women's health.

Estimated completion time: 7–10 minutes.

If you are ready, please click "Next".

Section 1. General Information (non-identifying) - At which university are you currently enrolled? (open-ended field) - Where are you currently residing? - Ukraine (please specify city/town in the next field) - Temporarily abroad (please specify country in the next field) - Your age: 18–20 21–23 24–26 27+ - How do you identify yourself? - Female - Other - Prefer not to say / Unsure	Section 2. Awareness and Knowledge of RH - How well do you understand the concept of RH? (Rate from 1 to 5) 1 – No understanding at all 5 – Very well informed - Where do you usually obtain information related to women's health? (Multiple answers possible) - Social media - Telegram channels / influencers - Gynecologist or endocrinologist - Educational lectures / university workshops - eHealth platforms (e.g., Helsei) - Mobile apps (e.g., Flo, Clue) - Friends, mother, sister - Other (please specify)
--	---

7. Do you have regular access to a qualified gynecologist? • Yes, regularly • Occasionally • Rarely • I don't feel the need / I avoid it 8. Have you undergone a preventive gynecological check-up in the past year? • Yes • No • Planning to soon Section 3. Emotional Perceptions and Personal Experience 9. To what extent are you concerned about RH in your own life? (1 – not concerned at all; 5 – constant worry) 10. Have you ever avoided check-ups or discussions about women's health due to shame, fear, or emotional discomfort? • Yes, frequently • Sometimes • No 11. How have recent events (e.g., war, pandemic, displacement) affected your attitude toward personal health? • Significantly worsened it • Partially affected it • No effect • Increased my self-awareness and attention to health 12. What emotions do you experience when thinking about pregnancy, fertility, or motherhood in your current life circumstances (open-ended field)	Section 4. Self-Care Practices and Use of Digital Tools 13. Do you engage in any regular self-care practices related to RH? (Multiple answers possible) • Tracking menstrual cycle • Balanced nutrition • Physical activity • Bodywork/meditation • Contraception as advised by a doctor • Other (please specify) • I do not practice any of the above regularly 14. Which digital tools do you use to monitor your health? (Multiple answers possible) • Menstrual tracking apps (e.g., Flo, Clue, Maya) • Telemedicine / online consultations • Health-related chatbots • YouTube/podcasts on women's health • Specialized Telegram channels • I don't use any of these tools 15. To what extent do you feel in control of your body and RH? (1 – no control; 5 – full control) 16. If you have used digital health services, which ones positively influenced your awareness or behavior? (open-ended field) Closing Note Thank you for your participation! Your anonymous responses will be analyzed and used to develop improved systems of digital care and support for female students' RH.
---	---

Appendix B

Author's Questionnaire 2: "The University as a Space of Digital Care and Support for Reproductive Health"

Introduction (for Google Forms)

This questionnaire is part of a scientific study on the role of the university in maintaining the psycho-emotional and reproductive health (RH) of female students.

We are interested in how you perceive the support provided by your educational environment and whether you feel safe within it.

Participation is voluntary and anonymous. Your opinion is important.

Estimated completion time: 5–7 minutes.

Section 1. Academic Information 1. Name of your university: (open field) 2. Level of education: • Bachelor's degree • Master's degree • PhD / Doctoral studies 3. Year of study: • 1st • 2nd • 3rd • 4th or above • Other Section 2. Psycho-Emotional Safety 4. To what extent do you feel emotionally safe in your university environment? (1 – not at all; 5 – completely) 5. Can you openly turn to someone at the university regarding mental or RH concerns? • Yes, without difficulty • Possibly, but I am not sure • No, I don't know whom to approach • No, I feel ashamed/afraid of judgment	6. Does your university provide psychological or counselling support? • Yes, there is an official psychological service • There are individual initiatives by lecturers or students • No • I don't know 7. In your opinion, does your university provide sufficient support for the psycho-emotional well-being of female students? (open field) Section 3. Health Education Support 8. Have you received any information on RH at university (e.g., lectures, electives, guest speakers)? • Yes • No • Don't remember 9. If yes, how useful was it for you? (1 – not useful; 5 – very useful) 10. How would you evaluate the openness of your lecturers to discussing topics such as women's health, reproductive matters, or intimacy? (1 – closed/taboo; 5 – open and respectful)
---	---

11. What would you like to see implemented at the university to support your knowledge and confidence in the area of RH? (multiple choices possible) • Educational events/lectures • Access to medical consultations • Psychological support • A Telegram channel with verified information • A digital library or student health guide • Other (please specify) Section 4. Digital Care and Accessibility 12. Does your university offer any digital tools or services related to mental or RH? • Yes, there are apps, chat support, telemedicine, etc. • Some digital support exists, but not related to health • No • I don't know 13. If you have used such services, how would you rate them in terms of (1 – very poor; 5 – excellent) • Clarity • Usability • Emotional benefit (Google Forms format: 3 × 5 matrix)	14. Which digital tools would you consider appropriate for implementation at the university to support female students? (open field) Section 5. Access and Equity 15. Do you believe that all female students at your university have equal access to support for mental and RH? • Yes • Partially • No • Hard to say 16. In your opinion, which groups of students may be more vulnerable in terms of access to information and support? (open field) Closing Note Thank you sincerely for your participation! Your responses will help foster a culture of care, openness, and safety within the university environment.
--	---

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

Kravchenko Tetiana V. – MI “Zaporizhzhia Regional Institute of Continuing Pedagogical Education” of Zaporizhzhia Regional Council, Zaporizhzhia; tel.: (050) 979-22-85. *E-mail: november74t@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0436-0882

Turubarova Anastasiia V. – MIHE “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

Zalevska Olena Y. – MIHE “Khortytsia National Educational and Rehabilitational Academy” of Zaporizhzhia Regional Council, Zaporizhzhia; tel.: (096) 289-77-57. *E-mail: alenarurevna@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5728-1195

Інформація про авторів

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

ORCID: 0000-0001-6970-1217

Кравченко Тетяна Володимирівна – КЗ «Запорізький обласний інститут післядипломної педагогічної освіти» Запорізької обласної ради, м. Запоріжжя; тел.: (050) 979-22-85. *E-mail: november74t@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0436-0882

Турубарова Анастасія Володимирівна – КЗВО «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

Залевська Олена Юріївна – КЗВО «Хортицька національна навчально-реабілітаційна академія» Запорізької обласної ради, м. Запоріжжя; тел.: (096) 289-77-57. *E-mail: alenarurevna@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5728-1195

REFERENCES

1. Abedian K, Shahhosseini Z. University students' point of views to facilitators and barriers to sexual and reproductive health services. *Int J Adolesc Med Health*. 2014;26(3):387-92. doi: 10.1515/ijamh-2013-0316.
2. Aini X, Abudurexit M, Ali A, Maiming N, Tuhongjiang Y, Hu W, et al. Comparative analysis of reproductive health knowledge and practices of female college students in Xinjiang medical and non-medical majors in 2023. *Sci Rep*. 2025;15(1):29121. doi: 10.1038/s41598-025-14027-7.
3. Akoku DA, Achombwom VT, Abena TM, Bigweh NI. Childbearing intentions, fertility awareness knowledge and contraceptive use among female university students in Cameroon. *PLoS One*. 2022;17(10):e0276270. doi: 10.1371/journal.pone.0276270.
4. Alemu SM, Habtewold TD, Haile YG. Mental and Reproductive Health Correlates of Academic Performance among Debre Berhan University Female Students, Ethiopia: The Case of Premenstrual Dysphoric Disorder. *Biomed Res Int*. 2017;2017:9348159. doi: 10.1155/2017/9348159.
5. Aljadidi M, Almutrafi O, Bamousa R, Alshehri S, AlRashidi A. The Influence of Exam Stress on Menstrual Dysfunctions in Saudi Arabia. *J Health Educ Res Dev*. 2016;4(4):196. doi: 10.4172/2380-5439.1000196.
6. Bersamin M, Fisher DA, Marcell AV, Finan LJ. Reproductive Health Services: Barriers to Use Among College Students.

- J Community Health. 2017;42(1):155-9. doi: 10.1007/s10900-016-0242-2.
7. Bilorusets L, Mylenkyi V, Lunova T, Zhurba O, Samoilenko V. The Development of Human Capital within the Framework of the Demographic Economy of Ukraine: Factors of Stability. *Int J Econ Financ Issues*. 2025;15(4):144-51. doi: 10.32479/ijefi.19299.
8. Bucher E, Sharkey C, Henderson A, Basaran B, Meyer S, Chen CX. An evaluation of menstrual health apps' functionality, inclusiveness, and health education information. *BMC Womens Health*. 2025;25(1):261. doi: 10.1186/s12905-025-03812-1.
9. Cherepiekhina O, Turubarova A, Bulanov V, Smoliak V, Zalevska O. Psychological safety and reproductive health: a comprehensive model for supporting women in wartime. *Reprod Health Woman*. 2025;5(1):17-30. doi: 10.30841/2708-8731.5.2025.337939.
10. Cherepiekhina OA. Digital care culture as a tool for psycho-educational support in times of crisis: challenges and opportunities for educational institutions [Internet]. In: Proceedings of the III International Scientific and Practical Conference "Education and Science Through the Challenges of Today." 2025 May 14-16; Zaporizhia. Zaporizhia: ZOIPPO; 2025. Available from: https://zoippo.zp.ua/pages/publications/el_gurnal/pages/vip60.html.
11. Cooley-Strickland M, Wyatt GE, Loeb TB, Nicholas LA, Smith-Clapham A, Hamman A, et al. Need for Sexual, Reproductive, and Mental Health Promotion Among Diverse College Students in a COVID-19 Era. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2023;26(4):1077-96. doi: 10.1007/s10567-023-00460-5.
12. Farhi M, Freeth D, Khan K, Meads C. Sexual and reproductive health knowledge and information-seeking behavior among Middle Eastern female university students: A systematic review. *Int J Sex Health*. 2015;27(4):383-95.
13. French V, Steinauer J. Sexual and reproductive health teaching in undergraduate medical education: A narrative review. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;163(1):23-30. doi: 10.1002/ijgo.14759.
14. Goldscheider F, Bernhardt E, Lapeg ard T. The Gender Revolution: A Framework for Understanding Changing Family and Demographic Behavior. *Popul Dev Rev*. 2015;41(2):207-39. doi: 10.1111/j.1728-4457.2015.00045.x.
15. Hashemi M, Kohan S, Abdishahshani M. Reproductive health self-care for female students: Educational needs assessment, Isfahan University of Medical Sciences 2018. *J Educ Health Promot*. 2020;9:17. doi: 10.4103/jehp.jehp_378_19.
16. Henwood F, Marent B. Understanding digital health: Productive tensions at the intersection of sociology of health and science and technology studies. *Sociol Health Illn*. 2019;41(1):1-15. doi: 10.1111/1467-9566.12898.
17. Ko S, Lee J, An D, Woo H. Menstrual Tracking Mobile App Review by Consumers and Health Care Providers: Quality Evaluations Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2023;11:e40921. doi: 10.2196/40921.
18. Kozub T, Hnatiuk V, Kachailo I, Golovina O. The impact of war on the psycho-emotional state and reproductive health of women: A clinical study of menstrual cycle disorders. *Reprod Health Woman*. 2025;5(7):86-86. doi: 10.30841/2708-8731.5.2025.337955.
19. Liu H, Han D, Hu Y, Huang L, Wang J, Zhu D. Association between stress and dysmenorrhea among Chinese female adolescent students: a cross-sectional epidemiology study. *Sci Rep*. 2025;15(1):22180. doi: 10.1038/s41598-025-05152-4.
20. Logie CH, MacKenzie F, Malama K, Lorimer N, Lad A, Zhao M, et al. Sexual and reproductive health among forcibly displaced persons in urban environments in low and middle-income countries: scoping review findings. *Reprod Health*. 2024;21(1):51. doi: 10.1186/s12978-024-01780-7.
21. Lushchak O, Velykodna M, Bolman S, Strilbytska O, Berezovskyi V, Storey KB. Prevalence of stress, anxiety, and symptoms of post-traumatic stress disorder among Ukrainians after the first year of russian invasion: a nationwide cross-sectional study. *Lancet Reg Health Eur*. 2024;36:100773. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100773.
22. Mahlangu ME, Ramalepa TN, Letswalo LO. Experiences of pregnant and parenting students at a university in Gauteng province. *Health SA*. 2024;29:2547. doi: 10.4102/hsag.v29i0.2547.
23. Zuo D, Yan Y, Ma J, Zhao P. Genome-Wide Analysis of Transcription Factor R2R3-MYB Gene Family and Gene Expression Profiles during Anthocyanin Synthesis in Common Walnut (*Juglans regia* L.). *Genes (Basel)*. 2024;15(5):587. doi: 10.3390/genes15050587.
24. Matviishyn YH, Zhuravel YV. Considering demographic processes for planning the development of the educational services system at the regional level in Ukraine. In: Zakharchenko VM, editor. *Modern aspects of modeling and forecasting of socio-economic processes in Ukraine and the world*. Riga: Baltija Publishing; 2025, p. 160-73. doi: 10.30525/978-9934-26-570-9-10.
25. Mogilevkina I, Stern J, Melnik D, Getsko E, Ty    n T. Ukrainian medical students' attitudes to parenthood and knowledge of fertility. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2016;21(2):189-94. doi: 10.3109/13625187.2015.1130221.
26. Islam Mondal MN, Nasir Ullah MM, Khan MN, Islam MZ, Islam MN, Moni SY, et al. Socioeconomic and Demographic disparities in knowledge of reproductive healthcare among female university students in Bangladesh. *Int J MCH AIDS*. 2015;4(2):32-9.
27. Mykhailovna VM, Mykolaivna YL. Psycho-emotional stress and its impact on women's reproductive health. *Med Sci*. 2025;24:25.
28. Nalwanga R, Nuwamanya E, Nuwasii-ma A, Babigumira JU, Asimwe FT, Babigumira JB, et al. Utilization of a mobile phone application to increase access to sexual and reproductive health information, goods, and services among university students in Uganda. *Reprod Health*. 2021;18(1):95. doi: 10.1186/s12978-020-01037-z.
29. Nuwamanya E, Nalwanga R, Nuwasii-ma A, Babigumira JU, Asimwe FT, Babigumira JB, et al. Effectiveness of a mobile phone application to increase access to sexual and reproductive health information, goods, and services among university students in Uganda: a randomized controlled trial. *Contracept Reprod Med*. 2020;5(1):31. doi: 10.1186/s40834-020-00134-5.
30. Obach A, Sadler M, Cabieses B, Bussenius P, Mu    z P, P    rez C, et al. Strengths and challenges of a school-based sexual and reproductive health program for adolescents in Chile. *PLoS One*. 2022;17(3):e0265309. doi: 10.1371/journal.pone.0265309.
31. Opanasiuk V, Tyshchuk I. Solving the Ukrainian demographic disaster: a postmodern perspective. *Ekonomichnyi Prostir*. 2024;(190):387-92. doi: 10.32782/2224-6282/190-68.
32. Pac W. Demographic and social consequences of the russo-Ukrainian war for Ukraine. *Politics Security*. 2024;9(3):53-67. doi: 10.54658/ps.28153324.2024.9.3.pp.53-67.
33. Qiao P, Li Y, Song Y, Tian X. Female university students' fertility intentions and their psychosocial factors. *BMC Public Health*. 2024;24(1):685. doi: 10.1186/s12889-024-18121-9.
34. Rafique N, Al-Sheikh MH. Prevalence of menstrual problems and their association with psychological stress in young female students studying health sciences. *Saudi Med J*. 2018;39(1):67. doi: 10.15537/smj.2018.1.21438.
35. Sadeghi M, Jamshidianesh M, Alimoradi Z. Predictors of sexual and reproductive health self-care based on demographic factors in adolescent girls. *Int J Adolesc Med Health*. 2023;35(3):251-7. doi: 10.1515/ijamh-2023-0049.
36. Shalash A, Abu-Rmeileh N, Kelly D, Elmusharaf K. Opportunities and challenges of using a health information system in adolescent health management: A qualitative study of healthcare providers' perspectives in the West Bank, occupied Palestinian territory. *PLoS One*. 2024;19(8):e0307207. doi: 10.1371/journal.pone.0307207.
37. Situmorang M, Anastasya M. Analysis of the relationship between stress and dysmenorrhea in female students. *Int J ObGyn Health Sci*. 2024;2(3):125-33.
38. Siusiuka V, Pavliuchenko M, Shelestova L. Socio-psychological aspects of the military aggression in Ukraine: a focal point on women's reproductive health. *Reprod Health Woman*. 2025;(4):72-8. doi: 10.30841/2708-8731.4.2025.335427.
39. Starrs AM, Ezech AC, Barker G, Basu A, Bertrand JT, Blum R, et al. Accelerate progress-sexual and reproductive health and rights for all: Report of the Guttmacher-Lancet Commission. *Lancet*. 2018;391(10140):2642-92. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30293-9.
40. Vamos CA, Puccio JA, Griner SB, Logan RG, Piepenbrink R, Richardson CM, et al. Health literacy needs and preferences for a technology-based intervention to improve college students' sexual and reproductive health. *J Am Coll Health*. 2024;72(2):477-86. doi: 10.1080/07448481.2022.2040517.
41. Wube TB, Asgedom SG, Abirha DG, Gebrekirstos LG. Reproductive health services utilization and associated factors among university youth students in Ethiopia: A mixed-methods study. *Glob Epidemiol*. 2025;9:100195. doi: 10.1016/j.gloepi.2025.100195.
42. Yaghoubi T, Rezaei AF, Araghian MF. Awareness and attitude of medical sciences students and related factors towards fertility: A narrative review. *J Nurs Rep Clin Pract*. 2023;2(1):38-44. doi: 10.32598/JNRC.P.23.63.
43. Zenebe M, Haukanes H. Pregnant students at Ethiopian universities: Challenges of stigma and institutional neglect. *Int J Equity Health*. 2019;18(1):25.
44. Zenebe M, Haukanes H. When abortion is not within reach: Ethiopian university students struggling with unintended pregnancies. *Int J Equity Health*. 2019;18:23. doi: 10.1186/s12939-019-0925-2.
45. 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):1-12. doi: 10.1186/s12913-024-10932-1.
46. Zhdanova O. Medical and sociological study of the readiness of young students to form a healthy lifestyle and identification of factors influencing motivational mechanisms. *Reprod Health Woman*. 2025;(3):53-8. doi: 10.30841/2708-8731.3.2025.329492.
47. Tatarchuk TF, Borisova LO, Tutchenko TM, Mnevets RO, Mamchits OM, Naumova AV. The impact of war-related somatic traumas on women's reproductive health and psychological status. *Reprod Endocrinol*. 2025;77(2):15-21.
48. Ponzel NO, Kolesnik RO, Petovka DS, Bretsko YY, Kolesnik OO, Lazarik VM. Analysis of reasons for referral and coverage of breast cancer screening of women who are internally displaced persons: Data and perspectives. *Fam Med Eur Pract*. 2022;4(102):24-30. doi: 10.30841/2786-720X.4.2022.274643.

Стаття надійшла до редакції 27.08.2025. – Дата першого рішення 01.09.2025. – Стаття подана до друку 13.10.2025

Hormonal status of reproductive age women with benign proliferative diseases of the uterus

O. A. Dyndar, I. M. Lypko, V. O. Beniuk, V. F. Oleshko, T. R. Nykoniuk, A. S. Chebotarova
Bogomolets National Medical University, Kyiv

Proliferative diseases of the uterus are the most common gynecological pathology, and the frequency of combined development of hyperplastic processes of the endo- and myometrium is 63.0–73.0%. Uterine leiomyoma, adenomyosis and benign hyperplastic processes of the endometrium are manifestations of proliferative syndrome in the organs of the female reproductive system and indicate a number of common features of the pathogenetic mechanisms of their development.

The objective: to study the hormonal status of reproductive age women with combined and solitary proliferative diseases of the uterus.

Materials and methods. 210 respondents of reproductive age (19–35 years) were examined, of which 30 women were almost health (Control Group) and 180 women had hyperplastic uterine processes, including 90 patients with combined proliferative uterine processes (Main Group) and 90 women with isolated proliferative uterine processes (Comparison Group). The hormonal status was assessed by determining the levels of follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH), estradiol, progesterone, prolactin in the blood serum, calculating the LH/FSH index and the estradiol/progesterone ratio, taking into account data of ultrasound examination of the pelvic organs. Statistical data processing was performed using the computer program Statistica 13.3.721.

Results. In the case of combined uterine pathology, the hormonal homeostasis system is subjected to significantly greater stress than in the case of solitary pathology, as evidenced by a decrease in the frequency of full menstrual cycles in almost every second woman. In women with isolated hyperplastic uterine processes, anovulatory cycles and luteal phase insufficiency occur with almost the same frequency, and in combined ones, the frequency of luteal phase insufficiency exceeds the frequency of anovulatory cycles by 1.3 times. Combined forms of the benign proliferative diseases of the uterus in reproductive age women are developed in 1.6 times more because of ovarian insufficiency than the solitary ones.

Conclusions. Hormonal insufficiency was found in almost every second reproductive age woman with combined hyperplastic processes of the endo- and myometrium and in every third woman with solitary uterine processes. Anovulation is observed in 21.1% of patients with combined and in 15.6% with isolated forms of uterine hyperplastic processes; luteal phase insufficiency – in 26.7% and 14.4% of patients, respectively ($p < 0.05$).

Keywords: uterine leiomyoma, adenomyosis, hyperplastic processes of the endometrium, solitary proliferative pathology of the uterus, menstrual cycle disorders, hormonal homeostasis.

Гормональний статус жінок репродуктивного віку з доброякісними проліферативними захворюваннями матки

О. А. Диндар, І. М. Липко, В. О. Бенюк, В. Ф. Олешко, Т. Р. Никонюк, А. С. Чеботарьова

Проліферативні захворювання матки є найбільш поширеною гінекологічною патологією, а частота поєднаного розвитку гіперпластичних процесів ендометрію становить 63,0–73,0%. Лейоміома матки, аденоміоз та доброякісні гіперпластичні процеси ендометрію є проявами проліферативного синдрому в органах репродуктивної системи жінок і вказують на низку загальних рис патогенетичних механізмів їхнього розвитку.

Мета дослідження: вивчення гормонального статусу жінок репродуктивного віку з поєднаними та солітарними проліферативними захворюваннями матки.

Матеріали та методи. Обстежено 210 респонденток репродуктивного віку (19–35 років), з яких 30 – практично здорові жінки (контрольна група), 180 – з гіперпластичними процесами матки, зокрема 90 пацієнток із поєднаними (основна група) та 90 – з ізольованими проліферативними процесами матки (група порівняння). Проведено аналіз особливостей гормонального статусу шляхом визначення в сироватці крові рівня фолікулостимулювального гормону (ФСГ) та лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрадіолу, прогестерону, пролактину, розрахунку індексу ЛГ/ФСГ і співвідношення естрадіолу/прогестерону з урахуванням даних ультразвукового дослідження органів малого таза. Статистичну обробку даних виконано з використанням комп'ютерної програми Statistica 13.3.721.

Результати. У разі поєднаної патології матки система гормонального гомеостазу зазнає значно більшого напруження, ніж при наявності солітарної патології, про що свідчить зниження частоти повноцінних менструальних циклів майже у кожній другій жінки. У жінок з ізольованими гіперпластичними процесами матки ановуляторні цикли й недостатність лютеїнової фази відзначаються практично з однаковою частотою, тоді як при поєднаних формах частота недостатності лютеїнової фази перевищує частоту ановуляторних циклів в 1,3 раза. Поєднані форми доброякісних проліферативних захворювань матки у жінок репродуктивного віку розвиваються на тлі оваріальної недостатності в 1,6 раза частіше, ніж солітарні форми.

Висновки. Гормональну недостатність яєчників виявлено майже у кожній другій жінки репродуктивного віку з поєднаними гіперпластичними процесами ендометрію та у кожній третій – із солітарними формами проліферативних захворювань матки. Ановуляція зафіксована у 21,1% пацієнток із поєднаними формами та у 15,6% – з ізольованими формами гіперпластичних процесів матки; недостатність лютеїнової фази – у 26,7% та 14,4% хворих відповідно ($p < 0,05$).

Ключові слова: лейоміома матки, аденоміоз, гіперпластичні процеси ендометрію, солітарна проліферативна патологія матки, порушення менструального циклу, гормональний гомеостаз.

Uterine proliferative diseases, such as leiomyoma, adenomyosis, and benign endometrial hyperplastic processes, are the most common gynecological pathology, the incidence of which is increasing worldwide [1–5]. Uterine leiomyoma, according to modern ideas, is a monoclonal hormone-sensitive proliferate, which consists of phenotypically altered smooth muscle cells. The frequency of uterine leiomyoma is 25.0–30.0% among the female population, and according to pathological studies, the prevalence of leiomyoma reaches 85.0% [5–7]. Women with uterine leiomyoma make up more than 30.0–40.0% of patients in gynecological departments. The main reasons for the patient's admission are abnormal uterine bleeding, pelvic pain, infertility, and miscarriage associated with this pathology [7–9].

Adenomyosis is a dyshormonal immune dependent pathological process which is characterized by benign invasive growth in the muscle layer of the uterus, endometrial glands and their stroma, accompanied by hyperplasia and hypertrophy of smooth muscle tissue. Adenomyosis occupies the third place in the prevalence rank among the women's the internal genital organs diseases, taking a back seat after inflammatory processes of the pelvic organs and uterine leiomyoma [10, 11]. In addition to the significant prevalence of the disease, the relevance of the adenomyosis becomes actual due to the severity and multifaceted nature of the clinical picture. Patients with adenomyosis suffer from menstrual and reproductive function disorders and pelvic pain. These patients are subjected to numerous diagnostic, surgical and long-term drug effects, which are not always effective [12–14].

The data presented in the literature about the structure of benign proliferative endometrial pathology is quite contradictory [15, 16]. In reproductive age, simple typical endometrial hyperplasia is diagnosed in 6.0–10.0% of women, in premenopause the frequency increases to 17.0–21.0%. Endometrial polyps occur with a frequency of 5.0–25.0% [17, 18]. In the postmenopausal period, glandular endometrial hyperplasia occurs with a frequency of 3.2–28.6% in women with bloody discharge, and endometrial polyps in 21.0–81.6% [19]. It is known that the long-term existence of actively proliferating cells, regardless of the reason that caused the proliferation, facilitates the implementation of oncogenic growth [20, 21].

Currently, there is an increase in the frequency of combined development of hyperplastic processes of the endo- and myometrium, which is from 63.0 to 73.0% [22]. Uterine leiomyoma, adenomyosis and benign hyperplastic processes of the endometrium are a manifestation of proliferative syndrome in the organs of the female reproductive system and indicate a number of common hormonal, morphological, immunohistochemical features in their development [23–25]. Benign hyperplastic processes of the endometrium in 30.0–35.0% develop synchronously with uterine leiomyoma, in 15.0–25.0% with adenomyosis [2, 7, 26]. It is noted that the combined development of benign endometrial hyperplasia with uterine leiomyoma is diagnosed in 43.6% of patients, with adenomyosis – in 25.0%, and the simultaneous development of endometrial hyperplasia, uterine leiomyoma and adenomyosis – in 54.0% of patients [26–28]. In 72.0–85.0% of cases, the presence of combined hyperplastic processes of the endo-

and myometrium determines the indications for hysterectomy in reproductive age women [29, 30]. Therefore, the complexity of the problem determines the importance of common features identification of pathogenetic mechanisms in the proliferative diseases development in order to optimize approaches to their prevention and treatment.

The objective: to study the hormonal status of reproductive age women with combined and solitary proliferative diseases of the uterus.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted at the clinical base of the Obstetrics and Gynecology No. 3 Department of the Bogomolets National Medical University (BNMU) – Maternity and Childhood Center of the Municipal Non-Profit Enterprise (MNPE) “Kyiv City Clinical Hospital No. 5” and is an integral part of the research work of the department “Substantiation of the role of modern medical and diagnostic technologies in ensuring the quality of life of women of reproductive and perimenopausal age”, state registration number 0124U001136 (2024–2026 years). The study was performed in accordance to the principles of the Declaration of Helsinki and approved by the Commission on Bioethical Expertise and Ethics of Scientific Research at the BNMU (protocol No. 191 dated 01.27.2025). Informed consent for conducting research, diagnostic and therapeutic measures was obtained.

210 respondents of reproductive age were examined, of which 30 – healthy women, without any gynecological pathology of 19–35 years old (Control Group – CG) and 180 were with hyperplastic processes of the uterus. The Main Group (MG) – Group I – was formed by 90 patients with combined hyperplastic processes of the uterus: 30 with uterine leiomyoma and adenomyosis (Subgroup IA), 30 with uterine leiomyoma and endometrial hyperplastic processes (Subgroup IB), 30 with uterine leiomyoma, adenomyosis and endometrial hyperplastic processes (Subgroup IC). Comparison Group (CmpG) – Group II – included 90 women with isolated proliferative processes of the uterus: 30 with uterine leiomyoma (Subgroup IIA), 30 with adenomyosis (Subgroup IIB), 30 with hyperplastic processes of the endometrium (Subgroup IIC). The age of 17 (56.7%) CG women was 26–35 years, 13 (43.3%) – 19–25 years. The vast majority of the MG (78.9%) and the CmpG (65.6%) women were in 26–35 year category.

Including criteria to the MG and the CmpG: age 19–35 years, uterine leiomyoma of the 3–6 types (by FIGO classification – International Federation of Gynecology and Obstetrics) together with adenomyosis (by ENZIAN classification) and endometrial hyperplastic processes or with isolated forms of endo- and myometrium proliferative processes.

Excluding criteria: presence of oncological pathology or in anamnesis, acute inflammatory diseases, decompensated somatic pathology, endocrinopathy, ovarian tumors, pregnancy, lactation.

In order to assess the characteristics of hormonal status, we conducted a comprehensive examination of all patients included in the study on days 3–5 of the menstrual cycle, during which the serum concentrations of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH),

and estradiol were determined, and the LH/FSH ratio was calculated. On days 20–23 of the menstrual cycle, serum levels of progesterone, estradiol, and prolactin were measured, and the estradiol/progesterone ratio was assessed. Hormone levels were determined by ELISA using standard reagent kits (FineTest, China; CUSABIO, China), on a Stat Fax 2100 analyzer (Awareness Technology, USA) in the laboratory of the Maternity and Childhood Center of the MNPE “Kyiv City Clinical Hospital No. 5” together with “Neolab”, Kyiv.

In all examined women ultrasound examination of the pelvic organs were performed twice: on days 11–13 and 20–23 of the menstrual cycle on the MyLab8 ultrasound system (Esaote, Italy) using a transvaginal sensor with a frequency of 5.0 MHz. During the ultrasound, the thickness and structure of the endometrium, the size of the ovaries and signs of their functional activity (the state of the follicular apparatus, the presence of a dominant follicle and *corpus luteum*, their sizes) were analyzed and assessed. In the presence of formations in the ovaries, their assessment was carried out (size, shape, contours, echostructure).

A biphasic ovulatory cycle was confirmed if there were signs of ovulation that had occurred: visualization of a mature follicle with a diameter of 18 mm or more on days 11–13, the presence of a *corpus luteum* during examination on days 20–23 of the menstrual cycle, presence of endometrium with clear signs of secretory transformations, with a progesterone level of more than 25 nmol/L. In women with no ultrasound signs of ovulation (no follicle growth, or insufficient size – less than 18 mm), and with a progesterone level of no more than 10 nmol/L, the type of menstrual cycle was defined as anovulatory. Luteal phase insufficiency was diagnosed in the presence of ovulation that occurred and signs of insufficiency of the second phase of the menstrual cycle (progesterone level on days 20–23 of the menstrual cycle from 10 to 25 nmol/L).

Statistical data processing was carried out on a personal computer using the computer program Statistica 13.3.721 (StatSoft Inc., USA). For quantitative description, the arithmetic mean (M) and the standard error of the mean (m), presented in the format $M \pm m$, were used. The normality of data distribution was checked using the Shapiro–Wilk test.

For intergroup comparison of mean values, one-way analysis of variance (ANOVA) was used. For pairwise comparison with the CG, the Student's t -test for independent samples was used. When analyzing categorical variables, the Pearson χ^2 test was used. The difference was considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

According to the data obtained by us, the average sex hormones values in the CG women were within the limits which are characteristic to the ovulatory menstrual cycle (Table 1).

The average hormone levels in patients of the MG of all Subgroups were within the normal range, however, in women of the Subgroup IC, the FSH level on days 3–5 of the menstrual cycle was 1.2 times lower. The LH level was 1.4 times lower in patients of the Subgroup IA and 1.7 times lower in women of Subgroups IB and IC, compared with the CG ($p < 0.05$). The LH/FSH index was also reduced in patients of all observation Subgroups ($p < 0.05$). Hormonal homeostasis on days 20–23 of the menstrual cycle was characterized by a decrease in progesterone levels by 1.3 times in patients of Subgroup IA ($p < 0.05$), by 1.7 times in patients of Subgroup IB and by 1.9 times in patients of Subgroup IC ($p < 0.01$), as well as an increase in estradiol levels by 1.2 times in IA and 1.1 times in IB patients and by 1.3 times in the Subgroup IC, relative to the indicator of women in the CG ($p < 0.05$). The estradiol/progesterone ratio was higher in the Subgroup IA by 1.6 times ($p < 0.05$), in the Subgroup IB by 1.8 times ($p < 0.05$) and in the Subgroup IC by 2.4 times ($p < 0.01$) than in the CG. The average prolactin level in patients with combined proliferative processes of the uterus was within the reference values and did not differ from the indicator of the CG women.

In the CmpG patients with isolated benign proliferative diseases of the uterus (Table 2), the average values of pituitary and ovarian hormones were within the reference values, but there were differences from the CG: the FSH level was 1.3 times lower in women of Subgroup IIA and 1.2 times in Subgroup IIB, and the LH level was lower in all three Subgroups – 1.4 times in Subgroups IIA and IIB and 1.7 times in IIB ($p < 0.05$).

Table 1

Results of hormonal examination of the CG and MG women $M \pm m$ (Unit)

Indicators	Subgroup IA, n = 30	Subgroup IB, n = 30	Subgroup IC, n = 30	CG, n = 30
On days 3–5 of the menstrual cycle				
FSH, mIU/mL	5.21 ± 0.47	4.96 ± 0.36	$4.75 \pm 0.31^*$	5.7 ± 0.5
LH, mIU/mL	$5.47 \pm 0.44^*$	$4.59 \pm 0.38^*$	$4.56 \pm 0.69^*$	7.8 ± 0.4
LH/FSH	$1.05 \pm 0.04^*$	$0.93 \pm 0.09^*$	$0.96 \pm 0.07^*$	1.37 ± 0.08
Estradiol, pmol/L	258.41 ± 26.11	252.81 ± 25.92	261.41 ± 25.31	212.5 ± 18.4
On days 20–23 of the menstrual cycle				
Estradiol, pmol/L	$561.20 \pm 50.34^*$	$503.80 \pm 54.06^*$	$593.1 \pm 46.2^*$	467.5 ± 31.8
Progesterone, nmol/L	$35.52 \pm 1.81^*$	$27.63 \pm 1.78^{**}$	$24.5 \pm 1.6^{**}$	47.4 ± 1.2
Estradiol/progesterone	$15.8 \pm 1.4^*$	$18.3 \pm 1.7^{**}$	$24.2 \pm 1.5^{**}$	9.9 ± 1.5
Prolactin, mIU/L	149.7 ± 15.5	146.1 ± 14.4	153.2 ± 16.7	130.1 ± 13.8

Notes: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$ when compared with the CG; FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinizing hormone.

Table 2

Results of hormonal examination of women in the CG and the CmpG, M ± m (Unit)

Indicators	Subgroup IIA, n = 30	Subgroup IIB, n = 30	Subgroup IIC, n = 30	CG, n = 30
On days 3–5 of the menstrual cycle				
FSH, mIU/mL	4.29 ± 0.26*	5.14 ± 0.23	4.61 ± 0.22*	5.7 ± 0.5
LH, mIU/mL	5.51 ± 0.63*	5.39 ± 0.41*	4.55 ± 0.65*	7.8 ± 0.4
LH/FSH	1.28 ± 0.11	1.05 ± 0.04*	1.35 ± 0.19	1.37 ± 0.08
Estradiol, pmol/L	254.52 ± 25.63	253.15 ± 24.39	284.6 ± 27.3	212.5 ± 18.4
On days 20–23 of the menstrual cycle				
Estradiol, pmol/L	483.2 ± 31.9	499.3 ± 30.3	486.8 ± 34.7	467.5 ± 32.8
Progesterone, nmol/L	38.9 ± 1.6*	40.4 ± 1.5*	32.3 ± 1.7*	47.4 ± 1.2
Estradiol/progesterone	12.4 ± 1.3*	12.4 ± 1.4*	15.1 ± 1.4*	9.9 ± 1.5
Prolactin, mIU/L	145.3 ± 4.2	164.5 ± 4.1	156.7 ± 4.3	130.1 ± 13.8

Notes: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$ when compared with the CG; FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinizing hormone.

Table 3

Comparative characteristics of the menstrual cycle of the examined patients (abs. n., %)

Cycle type / Subgroups	Subgroup IA, n = 30	Subgroup IIA, n = 30	CG, n = 30
Full cycle	22 (73.3)	25 (83.3)	28 (93.4)
Anovulatory cycle	3 (10.0)*	2 (6.7)*	1 (3.3)
<i>Corpus luteum</i> insufficiency	5 (16.7)**	3 (10.0)	1 (3.3)
Cycle type / Subgroups	Subgroup IB, n = 30	Subgroup IIB, n = 30	CG, n = 30
Full cycle	12 (40.0)*	21 (70.0)	28 (93.4)
Anovulatory cycle	9 (30.0)**	4 (13.3)*	1 (3.3)
<i>Corpus luteum</i> insufficiency	9 (30.0)**	5 (16.7)**	1 (3.3)
Cycle type / Subgroups	Subgroup IC, n = 30	Subgroup IIC, n = 30	CG, n = 30
Full cycle	13 (43.3)*	17 (56.7)*	28 (93.4)
Anovulatory cycle	7 (23.4)**	8 (26.7)**	1 (3.3)
<i>Corpus luteum</i> insufficiency	10 (33.3)**	5 (16.6)*	1 (3.3)

Notes: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$ when compared with the CG.

The LH/FSH index in the Subgroup IIB women was 1.3 times lower than in the CG ones ($p < 0.05$). The estradiol value did not differ from the CG women on days 3–5 and 20–23 of the menstrual cycle ($p > 0.05$), while the progesterone level in the II phase of the cycle was 1.2 times lower in women of the IIA and IIB Subgroups, and 1.5 times lower in women of the Subgroup IIC ($p < 0.01$). Accordingly, the estradiol/progesterone ratio was 1.3 times higher in the IIA and IIB Subgroups and 1.5 times higher in the Subgroup IIC patients ($p < 0.05$). The prolactin level in women with solitary proliferative processes of the uterus did not differ from the CG women and did not depend on the form of the disease.

Thus, in the case of combined uterine pathology, the hormonal homeostasis system is subjected to significantly greater stress than in the case of solitary pathology, as also evidenced by the characteristics of the menstrual cycle of the examined patients presented in Table 3, presented according to ultrasound and hormonal studies.

In 28 (93.3%) of the respondents in the CG had a full biphasic menstrual cycle. Only 1 woman (3.3%) aged

22 years was found to have an anovulatory menstrual cycle during the examination. Also, 1 woman (3.3%) aged 35 years was diagnosed with insufficiency of the *corpus luteum* function. The value of pituitary gonadotropins in these patients were within the reference range.

In women of the MG, the frequency of complete menstrual cycles was lower than in the CG. Significantly fewer complete cycles were found in the Subgroups IB (40.0%), IC (43.3%) and IIC (56.7%). Anovulatory cycles occurred in 10.0% of Subgroup IA patients, in 30.0% of IB and in 23.3% of IC ones. In the case of isolated pathology, anovulatory cycles in the Subgroup IIA occurred 1.5 times less often, in Subgroup IIB 2.3 times less often, and in Subgroup IIC at the same level as in Subgroup IC. *Corpus luteum* insufficiency occurred in 5 (16.7%) Subgroup IA patients, in 9 (30.0%) Subgroup IB and in 10 (33.3%) Subgroup IC ones. At the same time, in isolated endometrial hyperplastic processes, *corpus luteum* insufficiency occurred 1.7 times less frequently in Subgroup IIA, 1.8 times in Subgroup IIB, and 2 times in Subgroup IIC in comparison with patients who had combined uterine pathology.

Table 4

Frequency of anovulatory cycles and luteal phase insufficiency in patients with combined and isolated hyperplastic processes of the uterus (abs. n., %)

Indicators	MG, n = 90	CmpG, n = 90	CG, n = 30
Anovulatory cycle	19 (21.1)*	14 (15.6)*	1 (3.3)
Luteal phase insufficiency	24 (26.7)*	13 (14.4)*	1 (3.3)

Note: * – $p < 0.01$ when compared with the CG.

Comparison of the anovulatory cycles frequency in patients with combined and isolated hyperplastic processes of the uterus indicates a 1.4-fold increase in the anovulatory cycles (21.1%) in the MG patients in compared to the CmpG (15.6%), ($p < 0.05$) (Table 4). *Corpus luteum* insufficiency was detected 1.9 times more often in the MG women (26.7%) than in the CmpG (14.4%), ($p < 0.05$).

It should be noted that in patients with isolated and combined hyperplastic processes of the uterus, the frequency of anovulatory menstrual cycles and luteal phase insufficiency was significantly higher than in the CG women ($p < 0.01$).

The study showed a high frequency of ovarian failure in patients with hyperplastic processes of the uterus, which in respondents with isolated pathology was 30.0%, and in the presence of combined hyperplastic processes – 47.8%. In women with isolated hyperplastic processes of the endo- and myometrium anovulatory cycles and luteal phase insufficiency occurred with almost the same frequency (15.3% and 14.4%, respectively). In combined processes, the frequency of luteal phase insufficiency exceeded the frequency of anovulatory cycles by 1.3 times (26.7% and 21.1% respectively).

The high incidence of leiomyoma in combination with other proliferative processes of the uterus allows us to consider it a marker of disorders of the regulation of proliferation and apoptosis processes in the organs of the reproductive system. The diagnosis of uterine leiomyoma, which is established in the reproductive age, serves as the basis for further examination aimed at identifying other hyperplastic processes of the endo- and myometrium. A similar opinion is presented in the works of Ukrainian and foreign authors [5, 7, 31, 32].

The relevance of this problem is due to the significant frequency of this pathology, as well as its negative impact on the generative function and quality of life of women of reproductive age. In order to clarify the fea-

tures of the hormonal function of the ovaries in patients with isolated and combined proliferative hyperplastic diseases of the uterus, we conducted a comprehensive hormonal and ultrasound examination. According to a number of authors [15, 20, 33], a significant cause of the occurrence and growth of tumors in the myo- and endometrium is absolute or relative hyperestrogenia, anovulation and, as a result, progesterone deficiency. However, there are clinical observations indicating the stimulating role of progesterone in the implementation of autocrine and paracrine effects on the development of uterine fibroids [23, 28, 33].

In our study, it was found that in the reproductive age, combined forms of benign hyperplastic diseases of the uterus develop 1.6 times more often than solitary ones against the background of ovarian failure. Hormonal ovarian failure was observed in 47.8% of patients of reproductive age with combined hyperplastic processes of the endo- and myometrium and 30.0% with solitary processes. Anovulation was observed 1.4 times more often in patients with combined uterine pathology, and luteal phase insufficiency was observed 1.9 times more often ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS

1. Hormonal ovarian insufficiency was detected in almost every second woman of reproductive age with combined hyperplastic processes of the endo- and myometrium and in every third with solitary processes of the uterus.

2. Anovulation was observed in 21.1% of patients with combined and in 15.6% with isolated forms of hyperplastic processes of the uterus; luteal phase insufficiency – in 26.7% and 14.4% of patients, respectively ($p < 0.05$).

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

Information about the authors

Dyndar Olena A. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. E-mail: Dyndar@ukr.net
ORCID: 0000-0002-0440-0410

Lypko Iryna M. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. E-mail: imostapova@gmail.com
ORCID: 0009-0006-3338-3484

Beniuk Vasyly O. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. E-mail: beniukdoc@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5984-3307

Oleshko Viktor F. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. E-mail: docokv@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2493-2892

Nykoniuk Tetiana R. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. E-mail: t.nykoniuk@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5813-3808

Chebatarova Antonina S. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. E-mail: doctortonya@ukr.net
ORCID: 0000-0003-4365-2685

Відомості про авторів

Диндар Олена Анатоліївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: Dyndar@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-0440-0410

Липко Ірина Миколаївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: imostapova@gmail.com*
ORCID: 0009-0006-3338-3484

Бенюк Василь Олексійович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: beniukdoc@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5984-3307

Олешко Віктор Федорович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: docolov@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-2493-2892

Никонюк Тетяна Робертівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: t.nykonjuk@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-5813-3808

Чеботарьова Антоніна Сергіївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: doctortonya@ukr.net*
ORCID: 0000-0003-4365-2685

REFERENCES

- Bulun SE, Yildiz S, Adli M, Chakravarti D, Parker JB, Milad M, et al. Endometriosis and adenomyosis: Shared pathophysiology. *Fertil Steril*. 2023;119(5):746-50. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.03.006.
- Borghese G, Doglioli M, Orsini B, Raffone A, Neola D, Travaglini A, et al. Progression of adenomyosis: Rate and associated factors. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024;167(1):214-22. doi: 10.1002/ijgo.15572.
- Tsyndrenko NL, Romaniuk AM, Nikolayenko YR. Clinical, morphological, and epidemiological characteristics of endometrial hyperplastic processes in Sumy region. *Eastern Ukr Med J*. 2021;9(4):342-51. doi: 10.21272/eumj.2021.9(4):342-351.
- Weigel GM, Baisan GN, Mihalov L, Mupombwa T. Prevalence of and risk factors for endometrial polyps among asymptomatic postmenopausal women with uterovaginal prolapse. *Am J Obstet Gynecol*. 2025;232(2):196.e1-e6. doi: 10.1016/j.ajog.2024.08.001.
- Kim MJ, Kim S, Kim JJ, Kim YS, Song JH, Lee JE, et al. Dietary intake is associated with the prevalence of uterine leiomyoma in Korean women: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2024;19(2):e0291157. doi: 10.1371/journal.pone.0291157.
- Akram S, Akmal A, Ahmad S, Ahmad H, Roohi N. Clinicopathological Patterns and Biochemical Markers in Serum of Uterine Leiomyoma Patients. *Albus Sci*. 2022;(2):1-7. doi: 10.56512/AS.2022.2.e221025.
- Yuan Y, Chen L, Zhao T, Yu M. Pathogenesis, diagnosis and treatment of uterine lipoleiomyoma: A review. *Biomed Pharmacother*. 2021;142:112013. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112013.
- Pritts EA. Uterine Leiomyomas and Reproduction. *Obstet Gynecol*. 2025;145(1):39-45. doi: 10.1097/AOG.0000000000005748.
- Choi JH, Liu HJ, Heo SM, Kim SA. Hemoperitoneum Caused by Spontaneous Rupture of Uterine Leiomyoma in a Perimenopausal Woman. *J Menopausal Med*. 2021;27(1):42-5. doi: 10.6118/jmm.20037.
- Moawad G, Fruscalzo A, Youssef Y, Kheil M, Tawil T, Nehme J, et al. Adenomyosis: An Updated Review on Diagnosis and Classification. *J Clin Med*. 2023;12(14):4828. doi: 10.3390/jcm12144828.
- Pados G, Gordts S, Sorrentino F, Nisolle M, Nappi L, Daniilidis A. Adenomyosis and Infertility: A Literature Review. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(9):1551. doi: 10.3390/medicina59091551.
- Harada T, Taniguchi F, Harada T. Increased risk of obstetric complications in patients with adenomyosis: A narrative literature review. *Reprod Med Biol*. 2022;21(1):e12473. doi: 10.1002/rmb2.12473.
- Wei WJ, Tian ZF, Liu H, Xiao CJ. The clinical efficacy and influencing factors of uterine artery embolization in the treatment of different types of uterine adenomyosis. *Sci Rep*. 2025;15(1):6027. doi: 10.1038/s41598-025-85823-4.
- Kolovos G, Dedes I, Imboden S, Mueller M. Adenomyosis – A Call for Awareness, Early Detection, and Effective Treatment Strategies: A Narrative Review. *Healthcare (Basel)*. 2024;12(16):1641. doi: 10.3390/healthcare12161641.
- Parra-Herran C. A practical guide to the evaluation of benign endometrial conditions in biopsy and curettage material. *Diagnostic Histopathol*. 2022;28(8):369-79. doi: 10.1016/j.mpdhp.2022.05.008.
- Giri SK, Nayak BL, Mohapatra J. Thickened Endometrium: When to intervene? A Clinical Conundrum. *J Obstet Gynaecol India*. 2021;71(3):216-25. doi: 10.1007/s13224-020-01415-4.
- Petersdorf K, Groettrup-Wolfers E, Overton PM, Seitz C, Schulze-Rath R. Endometrial hyperplasia in pre-menopausal women: A systematic review of incidence, prevalence, and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;271:158-71. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.02.015.
- Farzaneh F, Mirgaloybayat S, Niazi AA, Dehghan HJ, Ajdary M, Eslahi N, et al. Prevalence of Endometrial Hyperplasia and Its Related Factors in Patients with AUB. *J Obstet Gynecol Cancer Res*. 2024;9(3):311-6. doi: 10.30699/jogcr.9.3.311.
- Wang L, Wei W, Cai M. A Review of the Risk Factors Associated with Endometrial Hyperplasia During Perimenopause. *Int J Womens Health*. 2024;16:1475-82. doi: 10.2147/IJWH.S481509.
- Lytyvnenko MV, Narbutova TY, Vasylyev W, Gargin W. Indicators of proliferative activity of endometrium in women with immunodeficiency. *Azerbaijan Med J*. 2021;(3):693-5.
- Garrett AA, Bai S, Cascio S, Gupta N, Yang D, Buckanovich RJ. EGFL6 promotes endometrial cancer cell migration and proliferation. *Gynecol Oncol*. 2024;185:75-82. doi: 10.1016/j.ygyno.2024.02.016.
- Lomakina I, Rozhkovska N, Sytnikova V, Syviy S. A differentiated approach to the management of patients with hyperplastic diseases of the uterus complicated by abnormal uterine bleeding. *J Educ Health Sport*. 2023;13(5):169-82. doi: 10.12775/JEHS.2023.13.05.022.
- Khan D, Patel R. Role of immune dysregulation in the pathogenesis of endometrial hyperplasia. *World J Pharm Res*. 2022;11(7):143-58. doi: 10.20959/wjpr20227-24105.
- Bourdon M, Santulli P, Jelili M, Vanucci S, Marcellin L, Doridot L, et al. Immunological changes associated with adenomyosis: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2021;27(1):108-29. doi: 10.1093/humupd/dmaa038.
- Salehi AM, Jenabi E, Farashi S, Aghababaei S, Salimi Z. The environmental risk factors related to uterine leiomyoma: An umbrella review. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2023;52(1):102517. doi: 10.1016/j.jogoh.2022.102517.
- Lonky NM, Chiu V, Portugal C, Estrada EL, Chang J, Fischer H, et al. Adenomyosis in women undergoing hysterectomy for abnormal uterine bleeding associated with uterine leiomyomas. *PLoS One*. 2023;18(12):e0294925. doi: 10.1371/journal.pone.0294925.
- Habiba M, Guo SW, Benagiano G. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding: Review of the Evidence. *Biomolecules*. 2024;14(6):616. doi: 10.3390/biom14060616.
- Sidera A, Matalliotakis M, Tsakiridis I, Matalliotaki C, Krithinakis K, Dagklis T, et al. Coexistence of Gynecological Pathologies in Women With Cervical and Endometrial Polyps. *Cureus*. 2025;17(1):e77015. doi: 10.7759/cureus.77015.
- Evans-Hoeker E, Millner A, Lee G, Perry R, Kar A, Swaroop M, et al. Extent of Myometrial Resection With Various Surgical Methods for Endometrial Polypectomy Procedures. *OG Open*. 2024;1(3):021. doi: 10.1097/og9.0000000000000021.
- Wankhade R, Dawande P. Histopathological Analysis of Hysterectomy Specimens in a Tertiary Care Centre: A Retrospective Study. *Cureus*. 2023;15(12):e50497. doi: 10.7759/cureus.50497.
- Golyanovskiy O, Kachur O, Budchenko M, Supruniuk K, Frolov S. Uterine leiomyoma: modern aspects of clinic, diagnosis and treatment. *Reprod Health Woman*. 2021;(5):7-18. doi: 10.30841/2708-8731.5.2021.240017.
- Kornatska AH, Flaksemberh MA, Chubei GV, Brazhuk MV. Uterine leiomyoma at women of reproductive age: frequency and structure of concomitant pathology (Retrospective analysis). *Reprod Health Woman*. 2020;(5):42-7. doi: 10.30841/2708-8731.5.2021.224496.
- Beniuk V, Kurochka V, Susak K, Drupp Y, Bala O. Hormonal homeostasis in women of reproductive age with adenomyosis. *Reprod Health Woman*. 2022;(7):6-9. doi: 10.30841/2708-8731.7.2022.272463.

Стаття надійшла до редакції 17.07.2025. – Дата першого рішення 22.07.2025. – Стаття подана до друку 28.08.2025

Аналіз поширеності, ефективності та безпечності застосування таблеток невідкладної контрацепції з левоноргестрелом

В. І. Пирогова, С. О. Шурпак, О. В. Лаба

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

Кожна сексуально активна жінка репродуктивного віку може стикнутися із ситуацією, коли виникає необхідність застосування екстреної контрацепції. Завдання сучасного лікаря полягає в наданні пацієнткам із такою проблемою кваліфікованої консультації, щоб допомогти ефективно та безпечно запобігти небажаній вагітності, а відтак – необхідності її подальшого переривання.

Мета дослідження: оцінка рівня обізнаності лікарів і пацієнток щодо ефективності, безпечності та задоволеності застосуванням препаратів для невідкладної контрацепції, а саме таблеток із левоноргестрелом.

Матеріали та методи. Проведено опитування 120 лікарів загальної практики – сімейної медицини, 210 лікарів акушерів-гінекологів і 185 жінок репродуктивного віку щодо принципів, методів і засобів невідкладної контрацепції, а також безпечності та рівня задоволеності таблетками невідкладної контрацепції з левоноргестрелом.

Результати. 94,3% акушерів-гінекологів зазначили, що під час консультування пацієнток із питань контрацепції інформують їх про можливість застосування невідкладної контрацепції в разі помилок під час використання бар'єрних або гормональних методів. Серед лікарів загальної практики – сімейної медицини лише 49,2% опитаних повідомили, що можуть упевнено надавати консультації своїм пацієнткам із питань планування сім'ї та невідкладної контрацепції. Опитування споживачів медичних послуг (віком 20–45 років) показало, що основними засобами контрацепції при періодичних статевих стосунках є використання презервативів (46,5%), перерваний статевий акт (35,1%), який не належить до методів запобігання вагітності, та застосування таблеток невідкладної контрацепції (18,4%).

Серед жінок, які застосовували левоноргестрел, повну задоволеність препаратом висловили 97,1% пацієнток.

Висновки. Левоноргестрел є оптимальним засобом для запобігання небажаній вагітності після незахищеного статевого акту або в разі, якщо застосований метод контрацепції виявився ненадійним. Левоноргестрел безпечний при правильному застосуванні в екстрених випадках і є альтернативою абортів, однак не може замінити методи планової контрацепції. Знання основних методів, показань, рекомендованих препаратів для невідкладної контрацепції та схем їх застосування слід розглядати як важливу складову консультативної роботи сучасних лікарів амбулаторної ланки надання медичної допомоги в актуальних соціально-економічних умовах України.

Ключові слова: невідкладна контрацепція, левоноргестрел, таблетки для невідкладної контрацепції з левоноргестрелом, ефективність, безпечність.

Analysis of the prevalence, effectiveness and safety of the use of emergency contraceptive pills with levonorgestrel

V. I. Pyroghova, S. O. Shurpyak, O. V. Laba

Every sexually active woman of reproductive age may encounter a situation where there is a need to use emergency contraception. The task of a modern doctor is to provide patients with such a problem with qualified advice in order to help effectively and safely prevent unwanted pregnancy and, as a result, its subsequent termination.

The objective: to assess the awareness of doctors and patients regarding the effectiveness, safety and satisfaction with the emergency contraceptive, namely, pills with levonorgestrel.

Materials and methods. A survey was conducted of 120 general practitioners-family medicine doctors, 210 obstetrician-gynecologists and 185 women of reproductive age on the principles, methods, means of emergency contraception, as well as the safety and satisfaction with the emergency contraceptive pills with levonorgestrel.

Results. 94.3% of obstetrician-gynecologists noted that when consulting patients on contraception, they inform them about the possibility of using emergency contraception in case of errors in the use of barrier or hormonal contraception. Among general practitioners and family doctors, only 49.2% of respondents reported that they can confidently provide advice to their patients on family planning and emergency contraception.

A survey of health care consumers (aged 20–45 years) showed that the main means of contraception for periodic sexual intercourse are the use of condoms (46.5%), withdrawal (35.1%), which is not a method for preventing pregnancy, and the use of emergency contraceptive pills (18.4%).

Among women who used levonorgestrel, 97.1% of users expressed complete satisfaction with the product.

Conclusions. Levonorgestrel is the optimal means of preventing unwanted pregnancy after unprotected sexual intercourse or if the used contraceptive method has proven unreliable. Levonorgestrel is safe when used correctly in emergency cases and is an alternative to abortion, but cannot replace planned contraceptive methods. Knowledge of the basic methods, indications, recommended drugs for emergency contraception, and their use regimens should be considered an important component of the advisory work of modern outpatient doctors providing medical care in the current social and economic conditions of Ukraine.

Keywords: emergency contraception, levonorgestrel, levonorgestrel emergency contraceptive pills, efficacy, safety.

Стан репродуктивного здоров'я істотно впливає на демографічну ситуацію в кожній країні, що зумовлює підвищену увагу клініцистів і науковців до проблеми збереження репродуктивного потенціалу населення, зокрема й в Україні. Важливим шляхом підтримання репродуктивного потенціалу є запобігання абортам і пов'язаним із ними ускладнень. Водночас зниження кількості абортів можна досягти за умови охоплення сучасними методами контрацепції 70–75% жінок фертильного віку [3, 19, 26]. В умовах військової агресії проти України, соціально-економічної нестабільності, вимушеної внутрішньої міграції населення та відсутності, з різних причин, стабільних сексуальних стосунків, регулярне використання сучасних методів контрацепції, особливо гормональної, знижується, внаслідок чого частина жінок використовує методи контрацепції з недостатньою ефективністю. Саме за таких умов необхідно підвищувати обізнаність медичних працівників і потенційних користувачів щодо екстреної (невідкладної) контрацепції для запобігання непланованій або небажаній вагітності [25].

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), невідкладна контрацепція – це методи контрацепції, які можна застосовувати для запобігання вагітності після незахищеного статевих акту. Синонімами терміна є посткоїтальна, авральна або «пожежна» контрацепція, «пігулка наступного ранку» [24]. Кожна сексуально активна жінка репродуктивного віку може стикнутися із ситуацією, коли виникає потреба в застосуванні екстреної контрацепції. Завдання сучасного лікаря полягає в наданні пацієнткам із такою проблемою кваліфікованої консультації з метою ефективного та безпечного запобігання небажаних вагітностей, а відтак – необхідності її подальшого переривання [1, 2].

Як зазначає ВООЗ, невідкладна (екстрена) контрацепція дозволяє уникнути запліднення в 95% випадків незахищеного сексу за умови правильного використання [25]. Її застосування можливе в будь-який час, коли жінка занепокоєна тим, що може завагітніти [24].

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, абсолютних медичних протипоказань до використання невідкладної контрацепції не існує, як і вікових обмежень для її застосування [24]. Ситуації, в яких може застосовуватися невідкладна контрацепція: незахищений статевий акт; сексуальне насильство; невдала спроба переривання статевих акту; сумніви в ефективності використаних контрацептивних засобів або неналежне їх використання (зокрема, розрив презерватива; пропуск прийому таблеток комбінованих оральних контрацептивів (КОК); запізнення з введенням ін'єкцій норестерону енантату, депо-медоксипрогестерону ацетату або комбінованого ін'єкційного контрацептива; експульсія внутрішньоматкового контрацептива; неповне розчинення сперміцидної таблетки тощо) [2, 17].

Особливістю препаратів невідкладної контрацепції є відсутність небезпеки для здоров'я жінки: вони не спричиняють переривання вагітності, не порушують розвиток плода в разі настання вагітності, не впливають на мікробіоту статевих органів, не зумовлюють безпліддя, не підвищують ризик позаматкової вагіт-

ності й не сприяють поширенню ризикованих моделей сексуальної поведінки [1, 4, 15, 16, 21].

ВООЗ і профільні медичні асоціації рекомендують до використання 4 методи невідкладної контрацепції: таблетки, що містять левоноргестрел; таблетки, що містять уліпристалу ацетат; КОК та мідьмісні внутрішньоматкові контрацептиви [5, 9, 12, 14, 20, 24].

Найсучаснішим засобом невідкладної контрацепції є препарати у формі таблеток, що містять левоноргестрел у дозах 0,75 мг або 1,5 мг. Такі лікарські засоби пригнічують овуляцію за рахунок зниження продукції фолікулостимулювального гормону й запобігають заплідненню, якщо статевий акт відбувся в преовуляторну фазу менструального циклу. Спричинена левоноргестрелом регресія змін ендометрія перешкоджає імплантації заплідненої яйцеклітини. Левоноргестрел продовжує діяти й після виходу яйцеклітини з дозрілого фолікула, зокрема, пригнічуючи вироблення прогестерону жовтим тілом і лютеїнізувального гормону гіпофізом, скорочуючи лютеїнову фазу менструального циклу і сповільнюючи підготовку ендометрія до імплантації. Певною мірою левоноргестрел підвищує в'язкість цервікального слизу, що перешкоджає просуванню сперматозоїдів та їх злиттю з яйцеклітиною [6, 14, 22, 23].

За даними ВООЗ, при застосуванні препаратів із левоноргестрелом частота настання вагітності становить від 1,2 до 2,1% [24].

Левоноргестрел доступний у двох режимах прийому: 1 таблетка у дозі 1,5 мг одноразово або 2 таблетки по 0,75 мг, що приймаються одночасно або з інтервалом 12 год. Контрацептивна ефективність зберігається при прийомі левоноргестрелу протягом 72 год після незахищеного статевих акту, проте найвища – у перші 12 год [6–8, 18].

Усі контрацептивні препарати, що містять левоноргестрел, мають низку особливостей, на яких слід наголошувати під час консультування пацієнток [2]. Згідно із систематизованими оглядами сучасних досліджень, що стосуються впливу левоноргестрелу на процеси овуляції та запліднення, левоноргестрел не є абортивним засобом і не чинить тератогенної дії в разі настання вагітності після його прийому, є безпечним при правильному застосуванні в екстрених випадках, а також є альтернативою абортів, проте не може замінити методи планової контрацепції [6, 14]. Повторне застосування левоноргестрелу протягом одного менструального циклу не рекомендовано ВООЗ [10, 11, 13]. Водночас слід пам'ятати, що левоноргестрел не захищає від інфекцій, що передаються переважно статевим шляхом [10]. Серед переваг препаратів для невідкладної контрацепції з левоноргестрелом у формі таблеток слід відзначити: зручність у застосуванні, ефективність при прийомі в будь-який день менструального циклу, відсутність абортивного ефекту та тератогенної дії, можливість застосування в період грудного вигодовування, після одноразового прийому (як правило) відсутня затримка наступної менструації [18].

Мета дослідження: оцінка рівня обізнаності лікарів і пацієнток щодо ефективності, безпечності та

задоволеності застосуванням препаратів для невідкладної контрацепції, а саме таблеток із левоноргестрелом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено анкетування 120 лікарів загальної практики – сімейної медицини, 210 лікарів акушерів-гінекологів і 185 жінок репродуктивного віку щодо принципів, методів, засобів невідкладної контрацепції, а також безпечності та задоволеності застосуванням таблеток невідкладної контрацепції з левоноргестрелом. Анкета для лікарів містила питання щодо обізнаності з методами невідкладної контрацепції, показаннями та протипоказаннями до застосування таблеток, що містять левоноргестрел, нюансів консультування з питань невідкладної контрацепції. В анкеті для пацієнток увага була зосереджена на питаннях прийнятності невідкладної контрацепції, особистого досвіду застосування таблеток екстреної контрацепції, джерел інформації про невідкладну контрацепцію тощо. Дослідження проводили відповідно до принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, відповідних законів України й сучасних біоетичних норм на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та перинатології й кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» в межах науково-дослідної роботи «Розробка нових підходів до діагностики, лікування та профілактики порушень функції жіночої репродуктивної системи в різні вікові періоди» (№ держреєстрації 0125U000734). Статистичний аналіз отриманих показників проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 10.0 і Statistica 12.0. Різницю між досліджуваними величинами вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Очікуваною була краща обізнаність лікарів акушерів-гінекологів щодо принципів та засобів невідкладної контрацепції. Серед 210 акушерів-гінекологів 198 (94,3%) фахівців зазначили, що під час консультування пацієнток із питань контрацепції інформують їх про можливість застосування засобів невідкладної контрацепції в разі помилок під час використання бар'єрних або гормональних методів. Для пацієнток, які мають ризик незахищеного статевого акту та/або не мають регулярного статевого життя, у сучасних умовах більшість (163; 77,6%) опитаних фахівців рекомендує мати при собі таблетки екстреної контрацепції (переважно левоноргестрел – 86,5%) з оформленням рецепта (оскільки препарати левоноргестрелу є рецептурними). Слід зазначити, що акушери-гінекологи не рекомендують невідкладну контрацепцію особам із ризикованою статевою поведінкою через підвищений ризик інфекцій, що передаються статевим шляхом. Усі фахівці зазначили, що віднесення таблеток екстреної контрацепції до ка-

тегорії рецептурних препаратів нівелює саму суть невідкладності, оскільки максимальна ефективність методу спостерігається при застосуванні засобу протягом перших 72 год після статевого акту. Водночас 68 (32,4%) акушерів-гінекологів не змогли однозначно відповісти на питання щодо можливості застосування левоноргестрелу в період грудного вигодовування, а 72 (34,3%) – щодо наявності протипоказань або застережень до прийому таблеток невідкладної контрацепції з левоноргестрелом.

Серед лікарів загальної практики – сімейної медицини лише 59 (49,2%) опитаних зазначили, що можуть впевнено надавати консультації своїм пацієнтам із питань планування сім'ї та невідкладної контрацепції.

Опитування споживачів медичних послуг (віком 20–45 років) показало, що основними засобами контрацепції при періодичних статевих стосунках є використання презервативів (86; 46,5%), перерваний статевий акт (65; 35,1%), який не належить до методів запобігання вагітності, та застосування таблеток невідкладної контрацепції (34; 18,4%).

Важливими є хибні уявлення про невідкладну контрацепцію, висловлені опитаними жінками: ризик порушень менструального циклу та безпліддя в майбутньому, неефективність застосування у жінок із надлишковою масою тіла тощо. При цьому більшість опитаних зазначили, що отримують інформацію про екстрену контрацепцію з інтернету, а частина осіб наголосила на незручності необхідності відвідування лікаря для отримання рецепта на таблетки невідкладної контрацепції.

Серед жінок, які застосовували левоноргестрел, повне задоволення засобом висловили 97,1% пацієнток, 2,9% опитаних відзначили затримку наступної менструації на 9 днів, що було причиною звернення на консультацію до гінеколога для виключення ймовірності вагітності. Водночас більшість респонденток вважала, що екстрену контрацепцію можна застосовувати на постійній основі при нерегулярному статевому житті.

Левоноргестрел, що містить 0,75 мг або 1,5 мг левоноргестрелу, є препаратом вибору для невідкладної контрацепції, оскільки його ефективність та безпечність підтвержені результатами численних досліджень [6, 7, 10, 14, 18, 22].

ВИСНОВКИ

Левоноргестрел є оптимальним засобом для запобігання небажаній вагітності після незахищеного статевого акту або в разі ненадійності застосованого методу контрацепції. Він безпечний при правильному застосуванні в екстрених випадках і є альтернативою абортів, однак не може замінити методи планової контрацепції.

Знання основних методів, показань, рекомендованих препаратів для невідкладної контрацепції та схем їх застосування слід розглядати як важливу складову консультативної роботи сучасних лікарів амбулаторної ланки надання медичної допомоги в актуальних соціально-економічних умовах України.

Відомості про авторів

Пирогова Віра Іванівна – ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького». *E-mail: vira.pyrohova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Шурп'як Сергій Олександрович – ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького». *E-mail: shurpyak_serhiy@yahoo.com*

ORCID: 0000-0002-5445-6375

Лаба Оксана Володимирівна – ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького». *E-mail: labaoksanav@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-1237-796X

Information about the authors

Pyrohova Vira I. – SNPE “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”. *E-mail: vira.pyrohova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Shurpyak Serhiy O. – SNPE “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”. *E-mail: shurpyak_serhiy@yahoo.com*

ORCID: 0000-0002-5445-6375

Laba Oksana V. – SNPE “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”. *E-mail: labaoksanav@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-1237-796X

ПОСИЛАННЯ

1. Ministry of Health of Ukraine. Clinical guideline based on evidence “Family planning” [Internet]. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2025. Available from: [https://moz.gov.ua/storage/uploads/4d624a6e-f11b-4c1f-930a-f845416c9aa5/2025_06_10_KH_Planuvannya-\(1\).pdf](https://moz.gov.ua/storage/uploads/4d624a6e-f11b-4c1f-930a-f845416c9aa5/2025_06_10_KH_Planuvannya-(1).pdf).
2. Pyrohova VI. Controversies surrounding emergency contraception: Pros and Cons. *Med Aspects Women Health*. 2021;139(4):36-9.
3. Allen RH, Huguenin A, Hickey M, Kaunitz AM. Hormonal contraception. In: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Rosen CJ, Kopp PA, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 15th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2025. 1862 p.
4. Balle C, Happel AU, Heffron R, Jaspán HB. Contraceptive effects on the cervicovaginal microbiome: Recent evidence including randomized trials. *Am J Reprod Immunol*. 2023;90(5):e13785. doi: 10.1111/aji.13785.
5. Canadian Contraception Consensus. Emergency contraception. *J Obst Gynaecol Canada*. 2015;37(10):20-8. doi: 10.1016/S1701-2163(16)39372-0.
6. Edelman AB, Cherala G, Blue SW, Erikson DW, Jensen JT. Impact of obesity on the pharmacokinetics of levonorgestrel-based emergency contraception: single and double dosing. *Contraception*. 2016;94(1):52-7. doi: 10.1016/j.contraception.2016.03.006.
7. Edelman AB, Hennebold JD, Bond K, Lim JY, Cherala G, Archer DF, et al. Double Dosing Levonorgestrel-Based Emergency Contraception for Individuals With Obesity: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2022;140(1):48-54. doi: 10.1097/AOG.0000000000004717.
8. European Consortium for Emergency Contraception. Efficacy of emergency contraception and body weight. Current understanding and recommendations [Internet]. European Consortium for Emergency Contraception; 2015. Available from: <http://www.ec-ec.org/wp-content/uploads/2015/12/ECEC-EC-Body-Weight-November-2015.pdf>.
9. World Health Organization. Emergency contraception [Internet]. Geneva: WHO; 2021. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/emergency-contraception>.
10. Endler M, Li R, Gemzell Danielsson K. Effect of levonorgestrel emergency contraception on implantation and fertility: A review. *Contraception*. 2022;109:8-18. doi: 10.1016/j.contraception.2022.01.006.
11. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. FSRH Clinical guideline: Emergency contraception. FSRH; 2017. 68 p.
12. Gordon C, Harken T. Controversies in family planning: Intrauterine device placement in solid organ transplant patients. *Contraception*. 2019;100(3):250-2. doi: 10.1016/j.contraception.2019.05.012.
13. Jatlaoui TC, Curtis KM. Safety and effectiveness data for emergency contraceptive pills among women with obesity: A systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):605-11. doi: 10.1016/j.contraception.2016.05.002.
14. Jatlaoui TC, Riley H, Curtis KM. Safety data for levonorgestrel, ulipristal acetate and Yuzpe regimens for emergency contraception. *Contraception*. 2016;93(2):93-112. doi: 10.1016/j.contraception.2015.11.001.
15. Krog MC, Hugerth LW, Fransson E, Bashir Z, Nyboe AA, Edfeldt G, et al. The healthy female microbiome across body sites: effect of hormonal contraceptives and the menstrual cycle. *Hum Reprod*. 2022;37(7):1525-43. doi: 10.1093/humrep/deac094.
16. Le Corvaisier C, Capelle A, France M, Bourguignon L, Tod M, Goutelle S. Drug interactions between emergency contraceptive drugs and cytochrome inducers: literature review and quantitative prediction. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021;35(2):208-16. doi: 10.1111/fcp.12601.
17. Mierzejewska A, Walędziak M, Merks P, Róžańska-Walędziak A. Emergency contraception – A narrative review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024;299:188-92. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.06.015.
18. Praditpan P, Hamouie A, Basaraba CN, Nandakumar R, Cremers S, Davis AR, et al. Pharmacokinetics of levonorgestrel and ulipristal acetate emergency contraception in women with normal and obese body mass index. *Contraception*. 2017;95:464-9. doi: 10.1016/j.contraception.2017.01.004.
19. Rivlin K, Davis AR. Contraception and abortion. In: Gershenson DM, Lentz GM, Valea FA, Lobo RA, editors. *Comprehensive Gynecology*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022. 912 p.
20. Salcedo J, Cleland K, Bartz D, Thompson I. Society of family planning clinical recommendation: Emergency contraception. *Contraception*. 2023;121:109958. doi: 10.1016/j.contraception.2023.109958.
21. Serrano MG, Edwards D, Ahmed K, Bailey VC, Bekinsina M, Edupuganti L, et al. Effect of contraceptive methods on the vaginal microbiome and host immune factors. *Contraception*. 2025;148:110936. doi: 10.1016/j.contraception.2025.110936.
22. Turok DK, Gero A, Simmons RG, Kaiser JE, Stoddard GJ, Sexsmith CD, et al. Levonorgestrel vs. Copper intrauterine devices for emergency contraception. *N Engl J Med*. 2021;384(4):335-44. doi: 10.1056/NEJMoa2022141.
23. Vega A, Choi YJ, Tschann M, Salcedo J. Over-the-counter access to levonorgestrel emergency contraception in South Texas: Does Over-the-counter mean ready to buy? *Contraception*. 2021;104(3):271-4. doi: 10.1016/j.contraception.2021.05.005.
24. World Health Organization. WHO recommendations on self-care interventions: Making over-the-counter emergency contraceptive pills available without a prescription [Internet]. Geneva: WHO; 2024. 5 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240089945>.
25. World Health Organization. WHO Selected practice recommendations for contraceptive use. Third edition. Geneva: WHO; 2016. 72 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565400>.
26. Winikoff B, Grossman D. Contraception. In: Goldman L, Cooney KA, editors. *Goldman-Cecil Medicine*. 27th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2024. 220 p.

Стаття надійшла до редакції 04.09.2025. – Дата першого рішення 09.09.2025. – Стаття подана до друку 20.10.2025

PREPARATION OF ARTICLES

These guidelines for authors are developed in accordance with Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals formulated by the International Committee of Medical Journal Editors (link).

The Editorial Board of the Journal «Reproductive Health of Woman» accepts manuscripts on the condition that they have not been submitted for publication to other journals and meet the design requirements for scientific articles. Manuscripts in English and Ukrainian are accepted. Articles in English are published without Ukrainian translation.

In order to send a submission, the author (a representative from a group of authors) should register at <https://repro-health.com.ua>.

Manuscripts should be submitted as a Microsoft Word (.docx) file, attached to the email sent to the editorial office. Preferably the last name of the author (the first author) in the file title should be written in Latin characters. Text pages should be in A4 format with a 2 cm margin on the left, top and bottom sides and 1 cm margin on the right. The font type should be Times New Roman, font size – 14, line spacing – 1.5. Text alignment – to page width; text emphasis – bold or italics. Correct use of dashes (–) and hyphens (-) is encouraged.

Manuscripts should be accompanied by a free-form application letter signed by the authors. Authors should sign the last page of the manuscript and indicate the contribution of each author to the manuscript.

An article should consist of the following elements: title, text, abstract in Ukrainian and English with a list of keywords, references, information about the authors.

Title

The following information should be provided:

- UDC (Universal Decimal Classification)
- Full name of the authors
- Title (titles of scientific articles should be informative, convey the main premise of the article (no more than 150 characters))
- Full name of the organization (including legal address, without abbreviations)
- ORCID (<https://orcid.org>).

Text

The text of the article should correspond in structure and content to the chosen type of scientific publication (original article, review article, description of clinical cases, materials of scientific medical forums).

No abbreviations are allowed in the article, except those commonly accepted in scientific literature.

All measurements should be given in the SI unit system. Abbreviations used in the article should be numbered after the first occurrence. Illustrations (tables, figures) should be placed in the text after the first mention.

Bibliographical references should have numbers in square brackets, which correspond to the numbers in the reference list of cited literature.

All tables, illustrations, and references used should be added to the article.

Tables should be given a title and a sequential number. All tables should be mentioned in the article. Tables should be placed in the body of the article immediately after the paragraph where they are mentioned. Notes to the table should be placed under it.

Abstract

Abstracts should be attached to the article in Ukrainian and English. Abstracts in all languages must contain the title of the article, names of the authors (initials and last name), names of the organizations (full name, without abbreviations), city, country

and a list of keywords. Abstracts should be at least 1,800 characters long.

The text of the abstract is an independent and full-fledged source of information with a brief and coherent summary of the publication, highlighting the content of the article. References to literature sources, figures and tables in the abstract are not allowed.

Abstracts of original articles should be structured and include the following sections (subheadings): Purpose of research, Materials and Methods, Results, Conclusions and Keywords. Abstracts of review articles do not need to be structured. Abstracts of articles describing clinical cases can be structured with the following subheadings: Introduction, Clinical case, Conclusions and Keywords.

References

The list of references is written in Latin characters according to the standards of the National Library of Medicine (NLM). Sources in Ukrainian are given in the same spelling as listed and registered on the English-language pages of the journal websites. If a source does not have a name in English, it should be transliterated.

The list of references needs to be formatted in accordance with the Vancouver style in English.

References in the text should be put in square brackets, full bibliographic description of the source should be given in the list of references (in order of mention in the text).

Only peer-reviewed sources (articles of scientific journals and monographs) used in the text of the article should be added to the list of references. If it is necessary to refer to an article in the media or text from an online source, information about the source should be included in the reference.

The list of references should include at least 25 sources in research papers and 40–50 sources in theoretical papers or reviews.

It is preferable to cite sources published not earlier than 5–10 years ago. At least half of the sources on the list should be articles by foreign authors. Use of materials published by journals which are indexed in international scientometric bases such as Scopus, Web of Science and bibliographic database MEDLINE is welcomed. It is obligatory to specify DOI of all cited sources, which can be found at www.crossref.org. If the author or the year of publication can't be identified, it is better to avoid citing such a source due to its unreliability.

Authors should read and follow Elsevier's guidelines for manuscript and references at this link. The following sources will also be useful: Bookshelf Citing Medicine and Recommendations on Bibliographic References in Research Papers. It is convenient to form a list of sources using such software products as reference managers: Web of Science (EndNote), Scopus (Mendeley) and Zotero.

Information about the authors

Information about the authors should be given at the end of the manuscript in Ukrainian and English without abbreviations:

- Last name, first name, patronymic (in full).
- Academic degree, academic rank, name of the institution where the author works by main place of work.
- Work address including postal code, office telephone number (personal, if desired).
- E-mail address of every author.
- ORCID identifier (<https://orcid.org>).

The editorial office uses the information provided by the author about himself, which he does not edit or clarify, and is not responsible for incorrectly specified information about the author.

Pelvic infections with intrauterine device: microbiological profile and clinical significance

H. A. Suhail

Department of Gynecology and Obstetrics, College of medicine, University of Mosul, Iraq

Intrauterine devices (IUDs) are widely used long-acting method of reversible contraception which has a high efficacy and safety. Around the world, about 22.8% of women use IUDs for birth control. However, the use of these devices is highly associated with an increased risk of pelvic inflammatory diseases, potentially leading to significant health complications. **The objective:** to identify the prevalence of bacterial microorganisms in endocervical swabs from women using IUDs and assess the antibiotic sensitivity profiles of these isolates.

Materials and methods. This research is a cross-sectional study starting from June 2022 and ending in June 2024. Both written and verbal consents of 162 women aged 18–48 years who used IUDs as a contraceptive method and attended the private gynecology clinic and Al-Zahrawi hospital in Mosul city, Iraq were provided. Endocervical vaginal swabs were taken and diagnosed by Gram staining method, biochemical testing, and the VITEK 2 system for bacterial identification. Antibiotic sensitivity was assessed using automated methods.

Results. Among the 162 participants, 90 (55.56%) women had negative culture results, while 72 (44.44%) patients had positive results. *Escherichia coli* was the predominant microorganism (17.28%), followed by *Klebsiella* spp. (6.79%) and *Staphylococcus aureus* (7.41%). Antibiotic sensitivity test has revealed that meropenem, imipenem, levofloxacin, and colistin were the most effective medications, showing 100% sensitivity. Other antibiotics, including amikacin and ampicillin, displayed high resistance rates (66.67% and 70.83%, respectively). Clinical features like dyspareunia, vaginal discharge, and pelvic pain were significantly associated with positive cultures ($p < 0.05$).

Conclusions. The study highlights a substantial prevalence of bacterial infections among women who use IUDs, with *Escherichia coli* as the leading pathogen. Carbapenems (imipenem and meropenem) showed the highest efficacy, suggesting their suitability for treating such infections. Regular monitoring and appropriate antibiotic treatment are recommended to manage IUD-associated infections effectively.

Keywords: intrauterine device, bacterial isolates, antibiotic sensitivity, pelvic inflammatory disease, endocervical swabs.

Запальні захворювання органів малого таза на тлі використання внутрішньоматкової спіралі: мікробіологічний профіль та клінічне значення

H. A. Suhail

Внутрішньоматковій спіралі (ВМС) є одним із найбільш поширених методів контрацепції тривалої дії, що характеризується високою ефективністю та безпекою. У світі близько 22,8% жінок, які не планують вагітність на певному етапі життя, надають перевагу ВМС як методу контрацепції. Однак використання цих пристроїв значною мірою асоціюється з підвищеним ризиком запальних захворювань органів малого таза, що потенційно може призвести до серйозних ускладнень для здоров'я.

Мета дослідження: виявлення поширеності бактеріальних мікроорганізмів в ендцервікальних мазках жінок, які використовують ВМС, та оцінка профілю їхньої чутливості до антибіотиків.

Матеріали та методи. Це перехресне дослідження проведене в період із червня 2022 р. по червень 2024 р. Письмову та усну згоду на участь у дослідженні надали 162 жінки віком 18–48 років, які зверталися до приватної гінекологічної клініки та лікарні Аль-Захраві в місті Мосул (Ірак) і використовували ВМС як метод контрацепції. Ендцервікальні мазки досліджені за допомогою методу фарбування за Грамом, біохімічного тестування та системи VITEK 2 для ідентифікації бактерій. Чутливість до антибіотиків оцінювали автоматизованими методами.

Результати. Серед 162 учасниць дослідження у 90 (55,56%) жінок зафіксовано негативні результати посіву, тоді як у 72 (44,44%) жінок були позитивні результати. *Escherichia coli* була найпоширенішим виявленим мікроорганізмом (17,28%), за нею – *Klebsiella* spp. (6,79%) та *Staphylococcus aureus* (7,41%). Тест на чутливість до антибіотиків засвідчив, що найвищу ефективність продемонстрували меропенем, імipенем, левофлоксацин і колістин зі 100% чутливістю. Інші антибіотики, включно з амікацином та ампіциліном, виявили високий рівень резистентності (66,67% і 70,83% відповідно). Такі клінічні ознаки, як диспареунія, вагінальні виділення та тазовий біль, мали статистично значущий зв'язок із виявленням позитивних культур ($p < 0,05$).

Висновки. Дослідження підкреслює значну поширеність бактеріальних інфекцій, серед яких провідним патогеном є *Escherichia coli* у жінок, які використовують ВМС. Найвища чутливість із боку мікроорганізмів була виявлена до карбапенемів (імipенем і меропенем), що свідчить про їхню ефективність у лікуванні подібних інфекцій. Для ефективного лікування інфекцій, пов'язаних із використанням ВМС, рекомендуються регулярний моніторинг та відповідна антибактеріальна терапія.

Ключові слова: внутрішньоматкова спіраль, бактеріальні ізоляти, чутливість до антибіотиків, запальні захворювання органів малого таза, ендцервікальні мазки.

Intrauterine contraceptive device (IUCD) or simply known as coil, is a small birth controlling method. It usually has T shape form, and it is put into the uterus to prevent pregnancy [1]. The intrauterine device (IUD) is the most popular mean with long-acting and reversible effect to birth control. It is known for being safe, effective, easy to use contraceptive method, and it is inexpensive. Although IUD may have failure rate of about 0.5–0.8%. It's not dependent on patient compliance [2]. Around the world, about 22.8% of women seeking for birth control prefer using IUD, significantly varies with geographic, governmental policies, and the level of education among healthcare workers rather than medical qualifying requirements [3]. Copper (Cu) loaded IUD is locally acting as a contraception by enhancing sterile inflammation within the uterine endometrium making it hostile for implantation of the fertilized ovum, in addition to the spermicidal action of Cu-loaded in the device [2]. Levonorgestrel intrauterine system causes progressive atrophy of the endometrium for prevention of implantation, this will add further benefit in the treatment of heavy menstrual bleeding in addition to its contraceptive features [4]. As any contraception it's not out of complications like perforation, expulsion, disturbance of menstrual pattern and infection [5]. Infection of the female upper genital tract is called pelvic infection, that's common among women using IUCDs. Infection ascends from the vagina and endocervix can progress to endometritis, salpingitis, tubo-ovarian abscess, parametritis, oophoritis, and/or pelvic peritonitis [1]. The main implicated organisms are the sexually transmitted *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) and *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*) as well as microorganisms such as *Haemophilus influenzae*, *Gardnerella vaginalis*, and gram-negative rods in intestine, *Ureaplasma urealyticum* and *Streptococcus* [2]. There are different mycoplasmas that can live in the human genital tract. These include *Mycoplasma hominis*, which is also known as classical or big colony-forming mycoplasma, and *T. Mycoplasma* ("T" for tiny) because it grows in very small groups [5]. It has been shown that these organisms may invade the lower and upper female genital tract causing inflammation and altered vaginal discharges, abdominal pain, dyspareunia, abnormal vaginal bleeding with constitutional symptoms like fever, malaise [3]. On the other hand, these organisms are said to cause nongonococcal urethritis in adult men, they have also been linked to stillbirths, abortions, low birth weight, preterm birth and puerperal sepsis [5]. Pelvic infection has great implications effecting woman health since it happens so often and can cause infertility, ectopic pregnancy, pelvic adhesion, chronic pelvic pain, and pelvic abscesses [6]. The most susceptible women to pelvic infection are young, sexually active persons who have had no children, women who are using contraceptive devices, smoking and have lower income commonly develop pelvic infection as well [1, 7]. Diagnosis usually made by history and clinical examination, high vaginal and endocervical swab, nucleic acid amplification, test of the blood and ultrasound examination of pelvis to exclude other causes of abdominal pain [5]. Pelvic infections are treated with antibiotics that should affect both *C. trachomatis* and *N. gonorrhoeae* as well as other suspected anaerobic microorganisms for two weeks. Part-

ner notification and treatment is vital to break the cycle of infection followed by test of cure for both partners [6].

The objective: to find out the prevalence of bacterial microorganism causative agents in women using IUCDs as a contraception, relaying on the endocervical swabs taken from them.

MATERIALS AND METHODS

Study design. This study designed as cross-sectional study conducted from 01.06.2022 to 01.06.2024. The study sample consisted of 162 women aged between 18 and 48 years. Purposive sampling was employed, with participants recruited from private gynecological clinics and Al-Zahrawi hospital in Mosul city, Iraq. Participants used IUD for contraceptive purposes, visited gynecology clinics for follow up and presented with various gynecological symptoms like altered vaginal discharges, lower abdominal pain, and constitutional symptoms. Their past gynecological history was negative for any other gynecological disease like fibroid, ovarian cyst and adenomyosis. Data collection was facilitated using a structured questionnaire.

Sample collection. All participant underwent a pelvic examination, and endocervical swabs were obtained by a sterile, unlubricated speculum inserted into the vagina. Samples from the endocervical area were collected using sterile cotton swabs. Care was taken to avoid contamination from gut flora and vulvar regions. Specimens were labelled, collected and transported using Amies transport media, with a maximum transport time of 30 minutes. For detection of deoxyribonucleic acid of *C. trachomatis* and *N. gonorrhoeae*, swab was sent using "Digene" in addition to Gram stain, culture in blood agar. Microbiological study was performed at the central Al-Mansour Laboratory of Microbiology.

Inclusion criteria: women in reproductive age (18–48 years) who have used either Cu or hormonal IUDs for contraceptive purpose for more than 30 days.

Exclusion criteria:

- Women using contraceptive methods other than IUD.
- Women who have taken antibiotics within the previous two weeks.
- Women presented with vaginal bleeding due to any cause.
- Women diagnosed with autoimmune diseases, chronic administration of immunosuppressive therapy, or undergoing cancer treating chemotherapy.

Ethical approval. This study, in compliance to the ethical principles outlined in the Helsinki Declaration, has obtained the ethical approval from the local ethics committee (document number 584, dated 18 October 2023). Verbal and written consent were granted by each participant prior to sample collection (Appendix).

Sample processing

Diagnosis of the isolates. Colonies, who have been grown on various media, were isolated, purified, and diagnosed. This involving the sub culturing isolated colonies onto fresh agar plates to ensure purity. Each colony was then subjected to gram staining and a series of biochemical tests. The bacteria isolated were diagnosed by the VITEK 2 system, general primers GP5/GP6 and the Hybrid Capture 2 (HC2) system.

Gram staining. A single overnight-grown colony was transferred using a sterile loop onto a clean slide and a drop of distilled water was added. The smear was heat-fixed, air-dried, and then stained with Crystal Violet stain for 1 minute, followed by iodine solution for 2 minutes. After washing with water and decolorizing with ethanol, the smear was counterstained with safranin, dried, and examined under a light microscope with an oil immersion lens to observe bacterial morphology and cell characteristics.

Biochemical tests. The biochemical profile of isolates was determined by testing their ability to ferment sugars, glycosides, and polyhydric alcohols, which is essential for differentiating Enterobacteriaceae and other medically important bacteria. The tests included pH changes in media and gas production. Rapid identification kits and automated systems were used in the laboratory for efficient processing and identification.

Confirmatory diagnosis using VITEK 2 compact system. Principle. The VITEK 2 system (an automated microbiology system) which relies on growth detection was available in three formats (VITEK 2 COMPACT, VITEK 2, and VITEK 2 XL), to automate the identification and the susceptibility testing of microorganisms collected. The

system utilizes colorimetric reagent cards which are incubated and automatically interpreted, providing faster results and reducing manual operations. The system includes both a filler/sealer, an incubator/reader and a computer connected to the printer, with capacities ranging from 32 to 480 cards.

Statistical analysis. For the analyses of data, we have used IBM SPSS software version 23.1. The chi-square (χ^2) test was employed for comparison between groups. Significant difference was at the level $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

Among 162 women included in this study, the majority of them were between 30 and 40 years, representing 98 (60.49%) of the sample (Table 1). Cu-IUDs were the most commonly used, chosen by 128 (79.01%) of the women. IUDs were being used for 1 to 2 years by 53 (32.72%) women. The vast majority of participants resided in urban areas 153 (94.44%). A large proportion were housewives (136 (83.95%)), and 154 (95.06%) of the women were non-diabetic, and 153 (94.44%) were free from hypertension. In terms of body weight, 137 (84.57%) had a normal weight.

Overall, a notable portion of women using IUDs reported discomfort, particularly in terms of dyspareunia – 105 (64.81%) participants, and vaginal discharge, followed by abnormal vaginal discharge – 66 (40.74%) women, and pelvic pain, noted by 61 (37.65%) women (Table 2). Vaginal itching affected 55 (33.95%) of the participants, while burning was reported by 56 (34.57%). Fever was the least common symptom, only 43 (26.54%) of the women experiencing it.

The bacteriological findings from the study indicate that, out of the 162 samples, 90 (55.56%) showed no bacterial growth, while 72 (44.44%) were culture-positive. Among the bacterial isolates, *Escherichia coli* (*E. coli*) was found to be the most common (28 women (17.28%)). This distribution highlights *E. coli* as the predominant bacterial isolate among the positive cultures, with a substantial portion of the samples showing no bacterial growth as in Table 3.

Table 1

General parameters of women used IUDs as contraception (n = 162)

General properties of women used IUDs		n (%)
Age (years)	< 30	44 (27.16)
	> 40	20 (12.35)
	30–40	98 (60.49)
	Total	162 (100.00)
Type of IUD	Cu	128 (79.01)
	Hormonal	34 (20.99)
	Total	162 (100.00)
Duration, years	< 1	30 (18.52)
	> 6	13 (8.02)
	1–2	53 (32.72)
	3–4	31 (19.14)
	5–6	35 (21.60)
	Total	162 (100.00)
Residency	Rural	9 (5.56)
	Urban	153 (94.44)
	Total	162 (100.00)
Occupation	Employee	26 (16.05)
	Housewife	136 (83.95)
Diabetic	No	154 (95.06)
	Yes	8 (4.94)
Hypertension	No	153 (94.44)
	Yes	9 (5.56)
Weight	Normal	137 (84.57)
	Obesity	5 (3.08)
	Overweight	20 (12.35)

Table 2

Associated clinical features women used IUDs (n = 162)

Clinical features		n (%)
Burning	No	106 (65.43)
	Yes	56 (34.57)
Abnormal vaginal discharge	No	96 (59.26)
	Yes	66 (40.74)
Vaginal dyspareunia	No	57 (35.19)
	Yes	105 (64.81)
Fever	No	119 (73.46)
	Yes	43 (26.54)
Vaginal itching	No	107 (66.05)
	Yes	55 (33.95)
Pelvic pain	No	101 (62.35)
	Yes	61 (37.65)

Table 3

The bacteriological findings of cervical culture of women used IUDs (n = 162)

Bacteriological finding		n (%)
Culture result	Negative	90 (55.56)
	Positive	72 (44.44)
	Total	162 (100.00)
Bacterial isolates	<i>E. coli</i>	28 (17.28)
	<i>Klebsiella</i> spp.	11 (6.79)
	<i>Proteus mirabilis</i>	6 (3.70)
	<i>Enterococcus faecalis</i>	6 (3.70)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	12 (7.41)
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5 (3.09)
	No growth	94 (58.02)

The analysis of factors which are associated with positive culture results in women using IUDs reveals notable associations with presence of clinical features had significantly higher rates of positive culture results, all with p-values below 0.05 (Table 4). The type of IUD (Cu vs hormonal) showed no significant difference in culture results ($p > 0.05$). Similarly, factors like residency, occupation, diabetes status, and hypertension status did not significantly impact the culture results. Interestingly, the duration of IUD use showed variability, with higher culture positivity among those who had used an IUD for less than 1 year (25.00%) or between 1 and 2 years (45.59%).

The overall antibiotic sensitivity results for women with positive cervical culture highlight that imipenem, meropenem, levofloxacin, and colistin demonstrated the highest efficacy, with 100% sensitivity (72 out of 72 women) and no resistance, while amikacin and ampicillin

Table 4

Factors associated with positive culture results in women using IUDs (n = 162)

Factors	Category	Subcategory	Negative, n (%)	Positive, n (%)	p-value
Clinical features	Burning	No	80 (85.11)	26 (38.24)	< 0.05
		Yes	14 (14.89)	42 (61.76)	
	Abnormal vaginal discharge	No	82 (87.23)	14 (20.59)	< 0.05
		Yes	12 (12.77)	54 (79.41)	
	Vaginal dyspareunia	No	46 (48.94)	11 (16.18)	< 0.05
		Yes	48 (51.06)	57 (83.82)	
	Fever	No	76 (80.85)	43 (63.24)	< 0.05
		Yes	18 (19.15)	25 (36.76)	
	Vaginal itching	No	90 (95.74)	17 (25.00)	< 0.05
		Yes	4 (4.26)	51 (75.00)	
	Pelvic pain	No	90 (95.74)	11 (16.18)	< 0.05
		Yes	4 (4.26)	57 (83.82)	
Type of IUD		Cu	74 (78.72)	54 (79.41)	> 0.05
		Hormonal	20 (21.28)	14 (20.59)	
Duration of IUDs using, years		< 1	13 (13.83)	17 (25.00)	< 0.05
		> 6	12 (12.77)	1 (1.47)	
		1–2	22 (23.40)	31 (45.59)	
		3–4	20 (21.28)	11 (16.18)	
		5–6	27 (28.72)	8 (11.76)	
Residency		Rural	2 (2.13)	7 (10.29)	> 0.05
		Urban	92 (97.87)	61 (89.71)	
Occupation		Employee	17 (18.09)	9 (13.24)	> 0.05
		Housewife	77 (81.91)	59 (86.76)	
Diabetic		No	89 (94.68)	65 (95.59)	> 0.05
		Yes	5 (5.32)	3 (4.41)	
Hypertension		No	87 (92.55)	66 (97.06)	> 0.05
		Yes	7 (7.45)	2 (2.94)	
Obesity		Normal	74 (78.72)	63 (92.65)	> 0.05
		Obesity	4 (4.26)	1 (1.47)	
		Overweight	16 (17.02)	4 (5.88)	

exhibited the lowest sensitivity rates, with only 34.25% and 28.77% respectively, and higher resistance rates of 65.75% and 71.23% (Table 5).

Vaginal dyspareunia was the most prevalent IUD-related symptom, reported by 105 (64.81%) women. After then, 66 (40.74%) participants complained abnormal vaginal discharge and 61 (37.65%) had pelvic discomfort. 55 (33.95%) women felt vaginal itching, while 56 (34.57%) participants reported burning. Fever was the least prevalent symptom, affecting 43 (26.54%) women. Many women utilizing IUDs experienced pain, notably dyspareunia and vaginal discharge, underscoring the necessity for regular follow-up.

Of the 162 samples tested, 90 (55.56%) exhibited no bacterial growth and 72 (44.44%) were culture-positive. *E. coli* was the most prevalent bacterial isolate, reported in 28 (17.28%) samples. *Klebsiella* spp. was found in 11 (6.79%), followed by *Proteus mirabilis* and *Enterococcus faecalis* in 6 (3.70%) women. *Staphylococcus aureus* was identified in 12 (7.41%) participants instances and *Staphylococcus epidermidis* in 5 (3.09%). This distribution shows *E. coli* as the most common bacterial isolate in positive cultures, with many samples exhibiting no growth (Table 2). Irrespective of the IUD type employed, this number aligns with the findings of B. P. Brown et al., which indicated that 34% of women with Cu-IUDs and an equivalent percentage of women with hormonal IUDs exhibited positive lateral vaginal wall swab cultures [1]. In a separate research conducted by B. C. Oranye et al., studies indicated that individuals with Cu-IUDs exhibited a greater risk (33.3%) of vaginal infections compared to the hormonal IUDs group (5.3%) [2]. The results can be elucidated by several prior studies that have investigated the changes the IUDs induce on the vaginal microbiota; one research even linked the tail and string of IUDs to the transfer of pathogenic bacteria and the subsequent involvement in ascending infections [2–4]. A second study was conducted to find out the underling relation between infection and the mechanism of action. This study has noticed that the IUD induces an inflammatory response disrupt fertilization. Concurrently, the IUD is regarded as a foreign device or catheter, thereby contributing to the development of infections associated with foreign bodies. In contrast to our findings, A. D. Saidu et al. reported divergent data, indicating that among women utilizing various contraceptive methods, 7 (20%) of those with Cu-IUDs and 3 (8.6%) women with hormonal IUDs were diagnosed with bacterial infections [6].

It was notably observed that Cu-IUDs were significantly linked to genital infections compared to hormonal IUDs. The discrepancies between the current study and that of A. D. Saidu et al. [6] may stem from several factors. These factors could be the variations in study populations (demographic characteristics, geographical location, and socioeconomic status). The differences in sample size, sampling techniques, and laboratory methods for bacterial detection could be also accounted for the variations in results shown. The contraceptive methods employed by study participants may differ between the two studies, with distinct methods potentially impacting the vaginal microbiota and susceptibility to bacterial infections. Factors such as sexual behavior, hygiene practices, and un-

Table 5
Total antibiotics sensitivity of women with positive cervical culture results (n = 72)

Antibiotic	Sensitive, n (%)	Resistant, n (%)
Imipenem	72 (100.0)	0 (0.0)
Meropenem	72 (100.0)	0 (0.0)
Levofloxacin	72 (100.0)	0 (0.0)
Colistin	72 (100.0)	0 (0.0)
Ceftolozane	62 (86.11)	10 (13.89)
Gentamicin	62 (86.11)	10 (13.89)
Ciprofloxacin	61 (84.72)	11 (15.28)
Ceftriaxone	50 (69.44)	22 (30.56)
Amoxicillin	45 (62.50)	27 (37.50)
Ceftazidime	42 (58.33)	30 (41.67)
Cefotaxime	34 (47.22)	38 (52.78)
Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	33 (45.83)	39 (54.17)
Amikacin	24 (33.33)	48 (66.67)
Ampicillin	21 (29.17)	51 (70.83)

derlying health conditions are also believed to determine the prevalence of bacterial infections which contributes to discrepancies between the studies [8].

The analysis of factors associated with positive culture results in women using IUDs reveals notable associations with several clinical features [9, 10]. Women who reported symptoms like burning (61.76% positive), abnormal vaginal discharge (79.41% positive), vaginal dyspareunia (83.82% positive), fever (36.76% positive), vaginal itching (75.00% positive), and pelvic pain (83.82% positive) had significantly higher rates of positive culture results, all with p-values below 0.05, indicating strong statistical associations. The type of IUD (Cu vs hormonal) showed no considerable difference in culture results ($p > 0.05$), suggesting that infection rate may not depend on the IUD type used. Similarly, factors like residency (rural vs urban), occupation, diabetes status, and hypertension status did not significantly impact the culture results.

Interestingly, the duration of IUD use showed variability, with higher culture positivity among those who had used an IUD for less than 1 year (25.00%) or between 1 and 2 years (45.59%), highlighting potential early-stage susceptibility. Overall, the findings underscore that specific symptoms are associated with an increased likelihood of positive cultures, while other demographic and health-related factors appear less influential.

The overall antibiotic sensitivity results for women with positive cervical culture highlight that imipenem, meropenem, levofloxacin, and colistin demonstrated the highest efficacy, with 100% sensitivity and no resistance. Ceftolozane and gentamicin also showed strong effectiveness, with sensitivity rates of 86.11% (62 women out of 72 persons) and low resistance at 13.89%. Ciprofloxacin had a high sensitivity rate of 84.72% but a slightly higher resistance rate at 15.28%. Sensitivity rates began to decrease notably with antibiotics like ceftriaxone (69.44% sensitivity), amoxi-

cillin (62.50%), and ceftazidime (58.33%). Lower sensitivity was observed with cefotaxime at 47.22% and trimethoprim/sulfamethoxazole at 45.83%, both showing significant resistance. Amikacin and ampicillin exhibited the lowest sensitivity rates, with only 33.33% and 29.17% respectively, and higher resistance rates of 66.67% and 70.83%. These findings suggest that carbapenems (imipenem and meropenem) and other highly effective antibiotics like levofloxacin and colistin may be more suitable for treating infections in this population, while caution is advised with antibiotics showing lower sensitivity, like amikacin and ampicillin.

Consistent with current results, research done by Y. F. Kazi et al. has reported that the incidence of *E. coli* in high vaginal regions of a sample of Pakistanian women was 28% [11]. In contrast, another study has found that the isolation rate of *E. coli* from women with Cu-IUDs was 24.1%, which is less than the result of the current study. Few studies have explained the findings of isolation in these types of bacteria among the IUD users. They found that isolation of *E. coli* was more common among IUD users than those who use no intrauterine contraceptives specially during 1–7 days of menstrual cycle rather than in pre-menstrual. It was also higher in women with history of urinary tract infections [10, 12]. The predominant microorganism in the present study is *E. coli*, the same finding was detected by V. Pruthi et al. [13], while Z. Pal et al. [14] have found that *Enterobacter* was the most predominant microorganism followed by *E. coli*. The second causative microorganism in our study was *Staphylococcus aureus*. This discrepancy in findings could be due to different cultural setting. A. A. El-Sayed et al. study states that *E. coli* was found in 16% of women using Cu-IUDs, followed by *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* (12%), *Proteus mirabilis* (8%) and *Actinomyces israelii* (6%) [5]. Concerning the IUD, although the association between its usage and bacterial vaginosis (BV) is unclear, it is accepted that the probable reason is the change in the vaginal flora favoring the growth of bacteria causing vaginosis. Controversially, a significant number of studies have reported no association [13, 15].

However, H. Chapa et al. [16] have found that tubovarian abscesses may occur due to potential introduction of *Staphylococcus aureus* into the pelvic organ by the IUD placement. Other previous studies concerning vaginitis have recorded that microorganisms introduced into the uterus from the use of poorly sterilized instruments, mostly *E. coli*, and *Staphylococcus* were also concerned [1, 4]. J. Y. Lee and J. S. Yang revealed that the frequency of 1,589 positive culture, 49 (3.0%) had *Mycoplasma hominis* alone, 1,243 women (70.2%) had *Ureaplasma* species alone while 297 women (18.4%) had both *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma* species [18]. This variation might be due to difference in method of isolation and identification of swab taken. Moreover, environmental factors and difference on the actual study participants might also explain the above discrepancy. The exposure of the vagina to different levels of gynecological-obstetric risks lead to these different microbial strains' findings [16–18].

Hypoestrogenemia (directly mediated by estrogens decreases vaginal glycogen), elevates of vaginal pH and leads to easier adhesion to epithelial cell. The preceding

sequence of events has been associated with the high microbial colonization of the vagina; the progestin releasing IUDs disrupts the periodic fluctuations in vaginal microbiota and suppresses *Lactobacillus* growth [16]. The study has involved women with positive cultures with reported symptoms agreed with the study of F. Shobeiri and M. Nazari, which reported perceived symptoms in 100 IUD users, including backache, abdominal pain, dysmenorrhea, and dyspareunia along with vaginal discharge [21]. Pelvic pain was also noted in a significant proportion in the current study subjects consistent with findings from other investigators who reported cervical erosion in women using IUDs in different populations [19–21]. Furthermore, S. D. Song et al. have reported that the most frequent symptom was the presence of abnormal vaginal discharge [20]. The symptoms reported in the current study among women with positive cultures can be attributed strongly to IUD usage. These symptoms were abnormal vaginal discharge, burning and/or itching sensation, fever, and pelvic pain due to local irritation or inflammation [22, 23]. Some women have also complained on discomfort or pain during sexual intercourse (dyspareunia) which is may be resulted from the device's placement or related factors. Furthermore, infections linked to IUD usage can exacerbate existing symptoms or lead to additional symptoms such as fever, indicating that there is a systemic response to infection. Lastly, cervical erosion was observed and in contribution with symptoms like abnormal vaginal discharge and bleeding [24].

The observation that Cu-IUD users had the highest percentage of vaginitis in the 1–2 years duration category. This suggests that the time frame may be a critical period concerning the development of vaginitis among them, and this finding aligns with previous research indicating that Cu-IUDs may impact vaginal flora and increase the risk of vaginal infections, including BV and yeast infections, particularly during the initial years [25, 26]. The release of Cu-ions by the device may disrupt the balance of vaginal microbiota, leading to alterations in pH and creating an environment conducive to the growth of pathogenic microorganisms [27]. These conclusions are best confirmed by studies who have revealed that BV risk were persistent up to 18 months of Cu-IUD use. Interestingly, BV risk has been reverted to its pre-initiation levels by discontinuation of Cu-IUD usage [21, 27].

In contrast, hormonal IUD infections within the 1–2 years duration category were the most common, similarly to Cu-IUD users but slightly higher proportion for the same timeframe, which are the same as finding recognized by other study [28], suggesting that hormonal IUDs also influence the vaginal environment, albeit to a lesser extent than Cu-IUDs. While hormonal IUDs primarily act locally on the uterus to prevent pregnancy, they still affect hormone levels and potentially impact vaginal flora, particularly during the early years of usage. Driving to the same end point of irritation and the normal vaginal flora alteration, BV is thought to be caused by the hormonal IUD strings [27, 29].

In the current study, regarding the sensitivity of various antibiotics in inhibiting bacterial growth align with existing literature, underscoring the importance of anti-

biotic susceptibility testing for guiding effective treatment strategies. Antibiotics demonstrating impeccable sensitivity were imipenem, meropenem, tigecycline, and colistin consistent with previous studies highlighting their efficacy against a broad spectrum of bacterial pathogens [30, 31]. These antibiotics are often reserved for severe infections or cases of multidrug-resistant organisms due to their potent antimicrobial activity and low resistance rates [32, 33]. Ceftolozane-tazobactam, gentamicin also have shown high sensitivity in the current study, in line with their recognized efficacy against certain gram-negative pathogens [34, 35]. Ceftazidime-avibactam have shown moderate sensitivity, consistent with its activity against multidrug-resistant gram-negative bacteria, although the probability to develop resistance still present [36]. In contrast, ampicillin-sulbactam and ciprofloxacin were less favored in the current study, since the antibiotic susceptibility test demonstrates a higher rate of bacteria resistance to them, corroborating findings from different samples included in other study [31, 37]. The prevalence of resistance to these antibiotics underscores the importance of antibiotic usage and consideration of local resistance patterns when selecting empirical therapy.

These findings advise tailoring antibiotic therapy based on local susceptibility patterns and individual patient characteristics to optimize treatment outcomes and minimize the development of antibiotic resistance. Furthermore, the

robust sensitivity of certain antibiotics underscores their continued importance in combating bacterial infections, particularly in those who are infected by multidrug-resistant organisms [38, 39]. The significantly observed resistance rate of *E. coli* to ampicillin-sulbactam and ciprofloxacin underscore the need for judicious antibiotic prescribing practices and consideration of alternative treatment options in cases of vaginitis among IUD users, which is consistent with global conception about the uprising rates of antibiotic resistance among *E. coli* isolates, particularly in the context of recurrent or persistent infections [31, 37]. The emergence antibiotic resistance shown by *E. coli* isolated from women with vaginitis who use IUDs may be attributed to various factors, including previous antibiotic exposure, biofilm formation, and the selective pressure exerted by the local microbiota. Additionally, the presence of an IUD may contribute to alterations in the vaginal environment, potentially influencing bacterial colonization and antibiotic susceptibility patterns [40, 41].

CONCLUSIONS

Overall, the findings underscore that specific symptoms of pelvic region in women who use IUD are associated with an increased likelihood of positive vaginal cultures, while other demographic and health-related factors appear less influential. Suggesting that the infection rate may not depend on the IUD type used.

Information about the author

Hiba Ahmed Suhail – M. B. Ch. B., F. I. B. O. G., Iraqi Board of Gynecology and Obstetrics, Lecturer of Department of Gynecology and Obstetrics, College of Medicine, University of Mosul, Iraq; tel.: +964 774 089 5401. E-mail: hibaahmedsuhail8@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1866-1248

REFERENCES

1. Brown BP, Feng C, Tanko RF, Jaumdally SZ, Bunjun R, Dabee S, et al. Copper intrauterine device increases vaginal concentrations of inflammatory anaerobes and depletes lactobacilli compared to hormonal options in a randomized trial. *Nat Commun.* 2023;14:499. doi: 10.1038/s41467-023-36002-4.
2. Oranye BC, Adekunle AO, Arowojolu AO, Makanjuola O, Tayo B. Comparative study of cervical-vaginal microbial flora changes in women using Cu-T380A contraceptive device and LNG-IUS in Ibadan: a two-centre clinical COHORT study. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2021;10(10):3703-10. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20213833.
3. Fedosiuk K, Pakharensko L, Chayka K, Basiuha I, Kurtash O. Abnormal uterine bleeding in women of reproductive age: PALM-COEIN causes. *Bangladesh J Med Sci.* 2023;22(4):809-14. doi: 10.3329/bjms.v22i4.67116.
4. Al-Kattan SA, Burhan DT, Burhan ST. Biofilm formation on intrauterine device and associated infections. *Iraqi Postgrad Med J.* 2013;12(4):562-7.
5. El-Sayed AA, Mohamad EE, Tawfik AM, Belbasy RE. Bacterial infections and biofilm formation associated with intrauterine contraceptive device among females attending Al-Glaa Teaching Hospital in Cairo. *Egypt J Hosp Med.* 2018;70(5):882-90.
6. Saidu AD, Tunau KA, Panti AA, Nwobodo EI, Mohammed Y, Amin J, et al. Effect of hormonal and copper IUDs on genital microbial colonization and clinical outcomes in North-Western Nigeria. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2017;6(6):2143-7. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20172304.
7. Pakharensko LV, Basiuha IO, Zhurakivskiy VM, Lasytchuk OM, Kurtash NYa. The importance of the genital tract microflora in the endometriosis development. *Reprod Health Woman.* 2023;(2):21-5. doi: 10.30841/2708-8731.2.2023.278155.
8. Dereje N, Engida B, Holland RP. Factors associated with intrauterine contraceptive device use among women of reproductive age group in Addis Ababa, Ethiopia: A case control study. *PLoS One.* 2020;15(2):e0229071. doi: 10.1371/journal.pone.0229071.
9. Holdcroft AM, Ireland DJ, Payne MS. The vaginal microbiome in health and disease – what role do common intimate hygiene practices play? *Microorganisms.* 2023;11(2):298. doi: 10.3390/microor-ganisms11020298.
10. Taran OA, Bulavenko OV, Kuku-ruza IL, Tytarenko NV, Ovcharuk MV, Starovier AV, et al. Modern approaches to restoring vaginal microbiocenosis. *Reprod Health Woman.* 2024;(3):53-9. doi: 10.30841/2708-8731.3.2024.305500.
11. Kazi YF, Saleem S, Kazi N. Investigation of vaginal microbiota in sexually active women using hormonal contraceptives in Pakistan. *BMC Urol.* 2012;12:22. doi: 10.1186/1471-2490-12-22.
12. Ghazal S, Musmar M, Al-Tell MAI. Effect of IUD (intrauterine device) on reproductive tract infection (RTI) in the Northern West Bank. *Middle East J Fam Med.* 2004;5(5):1-12.
13. Pruthi V, Al-Janabi A, Pereira BMJ. Characterization of biofilm formed on intrauterine devices. *Indian J Med Microbiol.* 2003;21(3):161-5. doi: 10.1016/S0255-0857(21)03065-6.
14. Pal Z, Urban E, Dosa E, Pal A, Nagy E. Biofilm formation on intrauterine devices in relation to duration of use. *J Med Microbiol.* 2005;54(Pt12):1199-203. doi: 10.1099/jmm.0.46197-0.
15. Ahmad R. Cervico-vaginopathogenic *Escherichia coli* in Iran: serogroup distributions, virulence factors, and antimicrobial resistance properties. *Microb Pathog.* 2014;75:29-34. doi: 10.1016/j.micpath.2014.08.004.
16. Chapa H, Hagar C, Rueda Chavez E. *Staphylococcus aureus* as pelvic inflammatory disease and tubo-ovarian abscess pathogen. *J Clin Gynecol Obstet.* 2023;12(1):28-31.
17. Bobrytska V, Lakhno I, Chernyak O. Modern therapy of inflammatory diseases of the female genital sphere with a symptom complex of urethritis and vaginitis. *Reprod Health Woman.* 2023;(1):64-72.
18. Lee JY, Yang JS. Prevalence and antimicrobial susceptibility of mycoplasma hominis and ureaplasma species in nonpregnant female patients in South Korea indicate an increasing trend of pristinamycin-resistant isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(10):e01065-20. doi: 10.1128/AAC.01065-20.
19. Mulu W, Yimer M, Zenebe Y, Abeera B. Common causes of vaginal infections and antibiotic susceptibility of aerobic bacterial isolates in women of reproductive age attending at Felegehiwot Referral Hospital, Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Womens Health.* 2015;15:42. doi: 10.1186/s12905-015-0197-y.

20. Song SD, Acharya KD, Zhu JE, Deveney CM, Walther-Antonio MRS, Tetel MJ, et al. Daily vaginal microbiota fluctuations associated with natural hormonal cycle, contraceptives, diet, and exercise. *mSphere*. 2020;5(4):e00593-20. doi: 10.1128/mSphere.00593-20.
21. Shobeiri F, Nazari M. Vaginitis in intrauterine contraceptive device users. *Health*. 2014;6(11):1154-9. doi: 10.4236/health.2014.611149.
22. Ferraz do Lago R, Simões JA, Bahamondes L. Follow-up of users of intrauterine device with and without bacterial vaginosis and other cervicovaginal infections. *Contraception*. 2023;68(2):105-9. doi: 10.1016/S0010-7824(03)00109-4.
23. Wright KO, Mohammed AS, Salisu-Olatunji O, Kuyinu YA. Cervical Ectropion and Intra-Uterine Contraceptive Device (IUCD): A five-year retrospective study of family planning clients of a tertiary health institution in Lagos Nigeria. *BMC Res Notes*. 2014;7:946. doi: 10.1186/1756-0500-7-946.
24. Soliman AS, Mohammed BE El Mohammady, Hasheesh MA, Abdelhady IH. Incidence of causative organisms of vaginitis in females with intrauterine device. *Al-Azhar Int Med J*. 2024;5(5):17. doi: 10.58675/2682-339X.2419.
25. Catlett T. Everything you need to know about IUD side effects [Internet]. Healthline. 2023. Available from: <https://www.healthline.com/health/birth-control/iud-side-effects>.
26. Yefet E, Bejerano A, Iskander R, Zilberman KT, Nachum Z. The association between gestational diabetes mellitus and infections in pregnancy-systematic review and meta-analysis. *Microorganisms*. 2023;11(8):1956. doi: 10.3390/microorganisms11081956.
27. Nagendra L, Boro H, Mannar V. Bacterial Infections in Diabetes [Internet]. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. *Endotext* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK579762/>.
28. Cherney K. Complications of hypertension [Internet]. 2024. Available from: <https://www.healthline.com/health/high-blood-pressure-hypertension/hypertension-complications>.
29. Ray A, Bonorden MJL, Pandit R, Nkhata KJ, Bishayee A. Infections and immunity: associations with obesity and related metabolic disorders. *J Pathol Transl Med*. 2023;57(1):28-42. doi: 10.4132/jptm.2022.11.14.
30. Daubert E, Weber KM, French AL, Seidman D, Michel K, Gustafson D, et al. Obesity is associated with lower bacterial vaginosis prevalence in menopausal but not pre-menopausal women in a retrospective analysis of the Women's Interagency HIV Study. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248136. doi: 10.1371/journal.pone.0248136.
31. Daniel AL, Auerbach S, Nazarenko D, Agbemenu K, Lorenz R. An integrative review of the relationship between intrauterine devices and bacterial vaginosis. *Nurs Womens Health*. 2023;27(2):141-51. doi: 10.1016/j.nwh.2023.01.007.
32. Donders GGG, Bellen G, Ruban K, Van Bulck B. Short- and long-term influence of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena®) on vaginal microbiota and Candida. *J Med Microbiol*. 2018;67(3):308-13. doi: 10.1099/jmm.0.000657.
33. Shokouhi Mostafavi SK, Najjar-Peerayeh S, Mohabbati MA, Kardoust PM. Detection of virulence factors, phylogroups, serogroups and biofilm formation among CTX-M-1 positive *Escherichia coli* isolated from patients with pyelonephritis. *Biomed Res*. 2018;29(8):1543-9. doi: 10.4066/biomedicalresearch.29-18-270.
34. Wang JL, Lai CC, Ko WC, Hsueh PR. Geographical patterns of in vitro susceptibilities to tigecycline and colistin among worldwide isolates of *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Data from the Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS) programme, 2016–2021. *Int J Antimicrob Agents*. 2023;62(3):106930. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106930.
35. Tuon FF, Cieslinski J, Rodrigues SDS, Serra FB, Paula MD. Evaluation of in vitro activity of ceftolozane-tazobactam against recent clinical bacterial isolates from Brazil – the EM200 study. *Braz J Infect Dis*. 2020;24(2):96-103. doi: 10.1016/j.bjid.2020.04.004.
36. Walker MM, Roberts JA, Rogers BA, Harris PNA, Sime FB. Current and emerging treatment options for multi-drug resistant *Escherichia coli* urosepsis: a review. *Antibiotics*. 2022;11(12):1821. doi: 10.3390/antibiotics11121821.
37. Daham WM, Abid IM. Detection of antibiotic susceptibility and biofilm formation in clinical isolates of *E. coli* and *Klebsiella* spp. *J Educ Pure Sci Univ Thi-Qar*. 2023;13(4):8. doi: 10.32792/jeps.v13i4.379.
38. Raheem ZK, Said LA. Antibiotic susceptibility profile of bacteria causing aerobic vaginitis in women in Iraq. *Arch Razi Inst*. 2023;78(1):31-43. doi: 10.22092/ari.2022.358775.2307.
39. Papadimitriou-Olivgeris M, Bartzavali C, Nikolopoulou A, Kolonitsiou F, Mplani V, Spiliopoulou I, et al. Impact of Tigecycline's MIC in the Outcome of Critically Ill Patients with Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Bacteraemia Treated with Tigecycline Monotherapy-Validation of 2019's EUCAST Proposed Breakpoint Changes. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(11):828. doi: 10.3390/antibiotics9110828.
40. Al-Khaqani MM, Alwash MS, Al-Dahmashi HO. Investigation of phylogroups and some virulence traits among cervico-vaginal *Escherichia coli* (CVEC) isolated from females in Hilla City, Iraq. *Malays J Microbiol*. 2017;(2):132-8. doi: 10.21161/MJM.92716.
41. Gorbunova O, Zarichanska K, Shcherbinska O, Netskar I, Iarova I. Biocenosis of the vagina and modern approaches to the correction of vaginal dysbiosis (Literature review). *Reprod Health Woman*. 2023;(5):69-81. doi: 10.30841/2708-8731.5.2023.286772.

Стаття надійшла до редакції 10.03.2025. – Дата першого рішення 14.03.2025. – Стаття подана до друку 22.04.2025

Профілактика атонічних кровотеч у ранній післяпологовий період у породіль групи високого ризику геморагічних ускладнень

Р. М. Ворона, О. В. Голяновський

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

Післяпологова кровотеча (ППК) є одним з основних екстрених акушерських ускладнень, частота якого коливається в межах 1,0–10,0% від загальної кількості пологів. Атонія матки – основна причина ППК – становить 70–80% усіх випадків і найчастіше виникає протягом 2 год після пологів.

Мета дослідження: оцінка клінічної ефективності застосування нової вітчизняної методики РЕНИС-1 (ремоделювання нижнього сегмента матки) з вакуумною системою для профілактики атонічної ППК у жінок групи високого ризику при пологах через природні пологові шляхи.

Матеріали та методи. На клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика впродовж 2022–2024 рр. проведено проспективне рандомізоване дослідження, до якого включено 77 вагітних високого ризику розвитку геморагічних ускладнень, які мали вагінальні пологи. Жінки були розподілені методом простої рандомізації на дві групи: I група (інтервенційна, $n = 41$) – породіллям після народження плаценти застосовували інтервенційну методику РЕНИС-1 із вакуумом низького тиску (80–90 мм рт. ст.) для запобігання розвитку атонічних ППК у поєднанні з внутрішньом'язовим введенням 10 МО окситоцину; II група (контрольна, $n = 36$) – пацієнткам проводили лише стандартну профілактику згідно з протоколом активного ведення третього періоду пологів: введення 10 МО окситоцину без додаткових втручань (відповідно до наказу МОЗ України від 24 березня 2014 р. № 205).

Для оцінки ефективності методу визначали частоту розвитку атонічної ППК у перші 2 год після пологів, а також об'єм крововтрати в ранній післяпологовий період, який вимірювали гравіметричним методом. Патологічною вважали крововтрату об'ємом $\geq 500,0$ мл.

Результати. Пацієнтки обох груп були репрезентативними за віком, терміном гестації, способом розродження та кількістю факторів ризику розвитку ППК ($p > 0,05$). Основними факторами ризику ППК в обох групах були: великий плід, полігідрамніон, багатоплідна вагітність і ППК в анамнезі. У I групі середній об'єм крововтрати, частота атонічних кровотеч, необхідність у проведенні гемотрансфузій і додаткового введення утеротонічних препаратів були достовірно нижчими порівняно з II групою ($p < 0,01$).

Висновки. Профілактичне застосування методики РЕНИС-1 із вакуумом низького тиску у вагітних високого ризику розвитку ППК при пологах через природні пологові шляхи достовірно знижує об'єм крововтрати, зменшує частоту атонічних кровотеч у ранній післяпологовий період, а також знижує потребу в гемотрансфузіях і додатковому введенні утеротонічних препаратів.

Ключові слова: післяпологова кровотеча, атонія матки, ранній післяпологовий період, ремоделювання нижнього сегмента матки, активне ведення третього періоду пологів.

Prevention of atonic bleeding in the early postpartum period in women at high risk of hemorrhagic complications

R. M. Vorona, O. V. Golyanovskiy

Postpartum hemorrhage (PPH) is one of the main emergency obstetric complications, with an incidence ranging from 1.0 to 10.0% of the total number of births. Uterine atony, the main cause of PPH, accounts for 70 to 80% of these hemorrhages and, in most cases, occurs within the first 2 hours after childbirth.

The objective: to evaluate the clinical effectiveness of using the new domestic vacuum system RENIS-1 (remodeling of the lower uterine segment) to prevent atonic PPH in high-risk women giving birth vaginally.

Materials and methods. Between 2022 and 2024, a prospective randomized study was conducted at the clinical bases of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of Shupyk National Healthcare University of Ukraine and included 77 women at high risk of developing hemorrhagic complications who had vaginal births. Women were divided by simple randomization into two groups: I group (interventional group, $n = 41$) – after the birth of the placenta, the RENIS-1 interventional technique with low-pressure vacuum (80–90 mmHg) was used to prevent the development of atonic PPH in combination with intramuscular administration of 10 IU of oxytocin; II group (control one, $n = 36$) – patients were performed only standard prophylaxis according to the protocol of active management of the third stage of labor: administration of 10 IU of oxytocin without additional interventions (in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 205 dated March 24, 2014).

To assess the effectiveness of the method, the frequency of atonic PPH development was determined in the first 2 hours after childbirth, as well as the volume of blood loss in the early postpartum period, which was measured by the gravimetric method. Pathological blood loss defined as 500.0 mL or more.

Results. Pregnant women in both groups were representative in terms of age, gestational age, mode of delivery, and the number of risk factors for developing PPH ($p > 0.05$). The main risk factors for PPH in both groups were: large fetus, polyhydramnios, multiple pregnancy, a history of PPH. In I group, the average blood loss, the rate of atonic hemorrhages, the need for blood transfusions, and the need for additional uterotonic drugs were significantly lower compared to II group ($p < 0.01$).

Conclusions. The prophylactic use of the RENIS-1 low-pressure vacuum technique in high-risk pregnant women for developing PPH undergoing vaginal delivery significantly reduces blood loss, decreases the frequency of atonic hemorrhages in the early postpartum period, and the need for blood transfusions and use of additional uterotonic drugs.

Keywords: *postpartum hemorrhage, uterine atony, early postpartum period, remodeling of the lower uterine segment, active management of the third stage of labor.*

Післяпологова кровотеча (ППК) є одним із найчастіших і водночас найнебезпечніших невідкладних акушерських ускладнень, яке трапляється орієнтовно у 5–10% пологів і спричиняє материнську захворюваність та смертність у світі [1–3]. За сучасними глобальними оцінками, щороку від причин, пов'язаних із вагітністю та пологами, помирають сотні тисяч жінок; істотна частка цих випадків зумовлена геморагічними ускладненнями, насамперед ППК [1, 4, 5]. В Україні проблема також залишається актуальною: офіційні звіти свідчать про значний внесок масивних акушерських кровотеч у структуру причин материнської смертності, що підкреслює потребу в ефективних профілактичних та організаційно-лікувальних стратегіях на національному рівні [4, 6, 7].

Дефініції ППК певною мірою різняться між провідними професійними товариствами. Класично первинну ППК визначають як крововтрату ≥ 500 мл у перші 24 год після пологів (тяжку – ≥ 1000 мл) [1, 8]. Американський коледж акушерства та гінекології (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) рекомендує ідентифікувати ППК як кумулятивну крововтрату ≥ 1000 мл або будь-яку кровотечу з ознаками гіповолемії протягом 24 год після пологів незалежно від способу розродження, що відображає пріоритет клінічної значущості, а не лише об'єму крововтрати [9]. Переважна більшість епізодів ППК виникає саме в ранній післяпологовий період, здебільшого впродовж перших 2 год після народження плаценти [1, 8].

Етіологічно домінує атонія матки – функціональна неспроможність міометрія забезпечити адекватне скорочення та гемостаз плацентарного ложа; її частка сягає 70–80% усіх випадків ППК [1, 4, 8]. До провідних чинників ризику належать стани, що призводять до перерозтягнення міометрія (макросомія плода, багатоплідна вагітність, багатоводдя), анемія в доношеному терміні, стрімкі або затяжні пологи, рубці на матці, а також ППК в анамнезі; нерідко ці фактори поєднуються та потенціюють один одного [1, 4, 10]. Патолофізіологічно перебіг пологів і післяпологового періоду характеризується значним збільшенням маткового кровотоку (до кількох сотень мл за хвилину) та змінами системи гемостазу під час вагітності з тенденцією до гіперкоагуляції, що при дисбалансі локальних і системних механізмів може швидко призводити до критичної крововтрати [5, 11, 12].

Сучасні настанови пропонують прогнозувати ризик ППК за концепцією «4Т» (тонус, травма, тканина, тромбін), що структурує пошук причин і дозволяє своєчасно обрати цільову тактику втручання [1, 8, 13]. Клінічно важливою є об'єктивізація крововтрати та

раннє виявлення гемодинамічної нестабільності: поряд із візуальною оцінкою рекомендовані кількісні методи, зокрема гравіметричний підхід (зважування матеріалу), який продемонстрував прийнятну валідність в умовах обмежених ресурсів [14, 15]. Додатковим простим маркером тяжкості кровотечі є шоківий індекс – співвідношення частоти серцевих скорочень до систолічного артеріального тиску, що корелює з глибиною гіповолемії; в акушерстві порогові значення $\geq 0,9$ слугують сигналом потенційно загрозливого стану та потреби в ескалації допомоги [1, 8, 9].

Основним методом профілактики ППК залишається активне ведення третього періоду пологів (АВТПП) із рутинним застосуванням утеротоніків (насамперед окситоцину), контрольованою тракцією за пуповину та регулярною оцінкою тонусу матки. Ці підходи мають найвищий рівень доказовості й інтегровані в настанови Міжнародної асоціації гінекологів і акушерів (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO) і Королівського коледжу акушерів і гінекологів (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG) та рекомендації провідних експертних груп [1, 8, 16, 17].

У контексті фармакопрофілактики триває уточнення оптимальних режимів і шляхів введення утеротоніків (окситоцин, карбетоцин, мізопростол тощо) з урахуванням ефективності, безпеки та логістики «холодового ланцюга». Зокрема, метааналізи 2019–2023 рр. деталізують профілі користі/ризиків та місце кожного агента в профілактичних стратегіях, включно з кесаревим розтинном (КР) [18–20]. У разі неефективності первинних заходів подальшу поетапну ескалацію проводять за чіткими алгоритмами у форматі командної взаємодії, до якої входять: бімануальна компресія, балонна тампонада, компресійні шви, ендovasкулярні/хірургічні методи гемостазу [1, 3, 21, 22].

За останнє десятиліття з'явилися вакуум-індуковані внутрішньоматкові системи, що створюють контрольований низький вакуумний тиск у порожнині матки, сприяючи її фізіологічному скороченню та компресії плацентарного ложа. Низка проспективних і багатоцентрових досліджень продемонструвала швидкий контроль кровотечі та високі показники ефективності в реальній практиці [23, 24].

Водночас поширене впровадження комерційних рішень обмежується вартістю та потребою в спеціалізованому оснащенні, особливо в закладах з обмеженими ресурсами. Це обґрунтовує інтерес до простих і доступних технологічних рішень, що відтворюють механізм гемостазу й можуть бути інтегровані в стандартні протоколи профілактики ППК (зокрема, вітчизняні модифікації на кшталт РЕНІС (ремодельо-

вання нижнього сегмента матки)) [25, 26]. У цьому контексті актуальною є оцінка клінічної ефективності профілактичного застосування таких методик у породіль групи високого ризику ППК з удосконаленням методики РЕНИС вакуумною системою низького тиску.

Мета дослідження: оцінка клінічної ефективності застосування вітчизняної методики РЕНИС-1 із вакуумною системою низького тиску для запобігання атонічній ППК у жінок групи високого ризику геморагічних ускладнень при пологах через природні пологові шляхи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 1 (Київський обласний перинатальний центр, Вишгородська центральна районна лікарня, пологовий будинок м. Боярки) впродовж 2022–2024 рр. проведено проспективне рандомізоване дослідження з метою аналізу ефективності профілактичного застосування методики РЕНИС-1 із вакуумною системою для запобігання розвитку атонічних ППК у вагітних із високим ризиком геморагічних ускладнень за даними загального та акушерсько-гінекологічного анамнезу й результатів об'єктивного обстеження. Жінки обох груп мали вагінальні пологи без застосування інструментальної допомоги (вакуум-екстракції плода, накладання акушерських щипців), проте у них відмічалися фактори ризику розвитку атонічної кровотечі, які були визначені як критерії включення. Індекс маси тіла породіль обох груп не перевищував 25 кг/м². За даними історій пологів, не зафіксовано роділь із незадовільним прогресом пологів, які б потребували медикаментозної стимуляції пологів.

Загалом обстежено 77 породіль, яких методом простої рандомізації було розподілено на дві групи: I група (інтервенційна, n = 41) – жінки, яким після народження посліду застосовували методику РЕНИС-1 із вакуумною системою в поєднанні з внутрішньом'язовим введенням 10 МО окситоцину; II група (контрольна, n = 36) – жінки, яким проводили лише стандартну профілактику ППК: внутрішньом'язове введення 10 МО окситоцину відповідно до протоколу АВТПП без додаткових втручань (відповідно до наказу МОЗ України від 24 березня 2014 р. № 205) [10].

Для оцінки ефективності методу визначали частоту розвитку атонічної ППК та об'єм крововтрати в ранній післяпологовий період у перші 2 год після пологів. Об'єм крововтрати визначали гравіметричним методом, патологічною вважали крововтрату, що становила $\geq 500,0$ мл. До основних факторів ризику розвитку атонічних ППК належали стани, що спричиняють перерозтягнення міометрія (відповідно до таблиці мнемонічних послідовностей «4Т») з подальшим порушенням тономоторної функції матки в післяпологовий період [10]. Дослідження відповідало вимогам Гельсінської декларації Всесвітньої організації охорони здоров'я (1964 р., з поправками 2013 р.) та затверджено Комісією з біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (протокол № 8 від 07.11.2022 р.).

Критерії включення в дослідження:

- гестаційний вік 37–40 тиж.;
- великий плід;
- полігідрамніон;
- багатоплідна вагітність;
- ППК в анамнезі;
- відсутність виявлених вроджених вад розвитку плода;
- надання добровільної письмової інформованої згоди на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- виявлені тяжкі соматичні або психічні захворювання у матері;
- травматичні ушкодження пологових шляхів;
- відмова пацієнтки від участі в дослідженні.

У деяких породіль виявлено кілька факторів ризику розвитку ППК одночасно. Великим вважався плід, очікувана маса якого за даними акушерського обстеження та ультразвукового дослідження (УЗД) становила ≥ 4000 г. Полігідрамніон діагностували за даними УЗД при амніотичному індексі понад 25,0 см. В обох групах у разі багатоплідної вагітності до дослідження включали дихоріальну діамніотичну двійню з кордантним розвитком плодів та пологами в терміні 37–38 тиж. при головному передлежанні першого плода. Статистично частота двієнь в обох групах достовірно не відрізнялася. У разі повторних пологів за даними анамнезу встановлювали наявність ППК при перших пологах.

Методика застосування РЕНИС-1 із вакуумною системою. Принцип дії системи полягає у створенні контрольованого низького вакуумного тиску (80–90 мм рт. ст.) у порожнині матки відразу після народження плаценти з метою стимуляції її скорочення та компресії судин плацентарного ложа.

Необхідні компоненти для проведення втручання:

- гнучка силіконова трубка довжиною 30 см і діаметром 3–4 см;
- перфорації: на дистальному кінці – 10 отворів діаметром 0,5 см для рівномірного розподілу вакууму;
- сантиметрове маркування на трубці для контролю глибини введення (у матку має заходити 10 см);
- вікриловий шовний матеріал – для циркулярного обшивання шийки матки;
- вакуумний відсмоктувач – для генерації тиску (80–90 мм рт. ст.).

Етапи проведення операції:

1. Введення трубки в асептичних умовах. Одразу після вигнання посліду через піхву в порожнину матки вводять стерильну силіконову трубку. Орієнтуючись на сантиметрове маркування, контролюють, щоб у порожнині матки було близько 10 см трубки.
2. Фіксація системи. Навколо шийки матки, максимально близько до внутрішнього вічка, виконують накладання циркулярного шва вікриловою лігатурою з метою забезпечення герметизації системи, запобігання випадінню трубки, стабілізації вакуумного тиску.

Таблиця 1

Клініко-анамнестичні характеристики
в досліджуваних групах

Характеристики	I група (n = 41)	II група (n = 36)
Вік вагітних, років	27 (25–31)	28 (24–32)
Гестаційний термін, тиж.	39 (37–40)	38 (37–40)
Перші пологи, абс. ч. (%)	15 (36,8)	17 (47,2)
Повторні пологи, абс. ч. (%)	26 (63,2)	19 (52,8)
Великий плід > 4000 г, абс. ч. (%)	12 (29,3)	10 (27,8)
Полігидрамніон, абс. ч. (%)	7 (17,1)	5 (13,8)
Багатоплідна вагітність, абс. ч. (%)	5 (12,2)	4 (11,1)
ППК в анамнезі, абс. ч. (%)	8 (19,5)	6 (16,7)

3. Антисептична обробка. Після встановлення та фіксації трубки піхву й шийку матки обробляють розчином антисептика (ми обробляли 0,001% розчином октенідину дигідрохлориду) для профілактики інфекційних ускладнень.
4. Створення вакуумного тиску. Зовнішній кінець трубки під'єднують до вакуумного аспілятора. Встановлюють низький контрольований вакуумний тиск у межах 80–90 мм рт. ст. впродовж 10–15 хв, що забезпечує видалення згустків крові з порожнини матки та стимулює скорочення міометрія.
5. Після зупинення кровотечі вакуум-аспірацію припиняють, але силіконову трубку в матці залишають до 24 год. У разі рецидиву атонічної кровотечі знову підключають вакуумний аспіратор з тими ж параметрами вакуумного тиску.
6. Зняття системи. Після завершення експозиції трубку обережно витягують, шов із шийки матки знімають.

Для оцінки ефективності методу визначали первинні та вторинні кінцеві точки. Первинною точкою була частота розвитку атонічної ППК, визначена як крововтрата понад 500 мл у перші 2 год після народження посліду. Вторинними кінцевими точками були потреба в додатковому введенні утеротонічних препаратів, застосування гемотрансфузії, частота інвазивних втручань (тампонада, ручне обстеження матки, лапаротомія, перев'язування магістральних судин матки, гістеректомія).

Статистичний аналіз даних здійснювали за допомогою програм MedCalc та Microsoft Excel. У разі нормального розподілу застосовували t-критерій Стюдента для незалежних вибірок; при відхиленні від нормальності – непараметричний критерій Манна – Уїтні. Для порівняння якісних ознак використовували χ^2 -критерій або точний тест Фішера. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основні анамнестичні та клінічні дані в групах обстеження наведено в табл. 1. Групи були репрезентативними за основними анамнестичними та клінічними характеристиками (вік, гестаційний термін пологів, кількість вагітних, які народжували вперше і повторно – $p > 0,05$). Досліджувані групи також були однорідними за основними прогнозованими фактора-

ми ризику, що призводили до перерозтягнення матки й порушення її тономоторної функції (великий плід, багатоводдя – полігидрамніон, багатоплідна вагітність, геморагічні ускладнення в анамнезі), з подальшим розвитком ППК ($p > 0,05$).

Основні клінічні результати в досліджуваних групах наведено в табл. 2. Аналіз даних продемонстрував достовірні відмінності між I та II групами. Середній об'єм крововтрати у породіль I групи, яким застосовували методику РЕНИС-1 із вакуумною системою, становив $420,0 \pm 50,0$ мл, тоді як у II групі – $810,0 \pm 70,0$ мл ($p < 0,001$), що свідчить про виражену гемостатичну ефективність методу.

Частота розвитку атонічної ППК також була достовірно меншою в I групі: 2 (4,8%) проти 7 випадків (19,4%) у II групі ($p < 0,05$), що зменшувало потребу в гемотрансфузії у породіль інтервенційної групи: 2 (4,8%) проти 7 випадків (19,4%) у контрольній групі ($p < 0,05$), що, своєю чергою, підтверджує високу клінічну ефективність застосування методики РЕНИС-1 із вакуумною системою.

Ще більш вираженою була різниця в потребі додаткового введення утеротонічних препаратів у ранній післяпологовий період: у I групі вони застосовувалися лише у 3 породіль (7,3%), тоді як II групі – у 12 жінок (33,3%) ($p < 0,01$). Це свідчить про те, що запропонована нами методика ефективно стимулює скоротливу активність матки і значно зменшує потребу в додатковому призначенні утеротонічних препаратів.

Важливо відзначити, що у 2 (5,5%) пацієнток II групи виконано органозберігаючі хірургічні втручання

Таблиця 2

Основні клінічні результати в досліджуваних групах

Показники	I група (n = 41)	II група (n = 36)	p
Середня крововтрата, мл	$420,0 \pm 50,0$	$810,0 \pm 70,0$	$< 0,001$
Атонічна кровотеча, абс. ч. (%)	2 (4,8)	7 (19,4)	$< 0,05$
Необхідність проведення гемотрансфузії, абс. ч. (%)	2 (4,8)	7 (19,4)	$< 0,05$
Додаткове введення утеротоніків, транексамової кислоти, абс. ч. (%)	3 (7,3)	12 (33,3)	$< 0,01$
Органозберігаючий хірургічний гемостаз, абс. ч. (%)	–	2 (5,5)	$> 0,05$
Гістеректомія, абс. ч. (%)	–	1 (2,75)	$> 0,05$

(лапаротомія з перев'язуванням магістральних судин матки), ще в 1 (2,8%) жінки – гістеректомію, що було зумовлено розвитком масивної акушерської кровотечі, рефрактерної до утеротонічної терапії і органозберігаючого хірургічного гемостазу. Натомість у І групі (з використанням вакуумної системи) жодного випадку хірургічного гемостазу або гістеректомії не зафіксовано. Клінічна тенденція очевидна: застосування методики РЕНИС-1 із вакуумною системою дозволяє уникнути інвазивних і радикальних процедур, що є надзвичайно важливим для збереження репродуктивного здоров'я жінок.

Отже, профілактичне застосування запропонованої вакуумної системи у породіль групи високого ризику достовірно зменшувало середній об'єм крововтрати, частоту атонічних ППК, потребу в застосуванні додаткових утеротонічних препаратів і в проведенні гемотрансфузії. Водночас у І групі не зафіксовано жодного випадку лапаротомії, органозберігаючих операцій чи гістеректомії, тоді як у контрольній групі такі втручання були необхідними в деяких випадках.

Результати дослідження демонструють високу клінічну ефективність профілактичного застосування методики РЕНИС-1 із вакуумною системою у породіль групи високого ризику атонічних кровотеч у ранній післяпологовий період. Попередні дослідження застосування методики РЕНИС-1 без використання вакуумного аспіратора також показали достатньо високу ефективність терапії атонічних ППК [25, 26], але вони не стосувалися профілактики атонічних кровотеч у групі породіль високого ризику їх розвитку, і в них не оцінювалися переваги використання вакууму з низьким тиском. Поточне дослідження виявило переваги застосування саме цієї методики: достовірне зменшення середнього об'єму крововтрати, частоти атонічних ППК, потреби в застосуванні додаткових утеротонічних препаратів і в проведенні гемотрансфузії, а також відсутність необхідності проведення лапаротомії, хірургічного гемостазу та гістеректомії.

Це узгоджується із сучасною рутинною парадигмою профілактики кровотеч у ранній післяпологовий період: після реалізації АВТПП, яке саме по собі знижує ризик розвитку ППК приблизно на 60–70% [16, 17, 27], залишаються додаткові ефективні інструменти для породіль із високим ризиком розвитку ППК або за недостатньої відповіді на утеротонічні препарати [28–32].

Клінічний контекст отриманих результатів відповідає чинним визначенням і пріоритетам провідних професійних товариств [1, 8, 9]. При цьому атонія матки залишається провідною причиною ППК (приблизно 70–80% випадків), що підкреслює потребу в методах, які безпосередньо посилюють скоротливість міометрія [1, 3, 10].

Порівняння з наявними механічними підходами свідчить на користь вакуум-орієнтованих систем. Балонна тампонада в метааналізах демонструє високу, але не абсолютну ефективність (~ 85–87%), однак у рандомізованих контрольованих дослідженнях не завжди підтверджувалося зниження частоти радикальних втручань чи материнської смертності [32]. Окрім

того, балонні системи мають низку обмежень: слабкий вплив на скорочення матки, ризик інфекцій, потреба у вагінальній тампонаді [33].

У цьому контексті вакуум-індуковані системи (аналогічні за принципом до Jada®) демонструють швидкий контроль кровотечі завдяки стимуляції скорочення міометрія та зменшенню порожнини матки під впливом низького вакуумного тиску [23, 24, 34–36]. У мультицентровому проспективному дослідженні PEARLE ефективність методу досягала ~ 94%, а медіанний час до контролю кровотечі становив близько 3 хв [37]. У реєстрі RUBY (n ≈ 800) успішність становила ~ 92,5% після вагінальних пологів і ~ 83,7% після КР, а при ізольованій атонії – 95,8% і 88,2% відповідно [37]. Ці дані підтверджують як механістичну обґрунтованість (вакуум → скорочення міометрія → компресія спіральних артерій), так і клінічну ефективність [24, 34–37].

Клінічний ефект запропонованої системи РЕНИС-1 із використанням вакууму низького тиску виявився зіставним із результатами, опублікованими для Jada®, що підтверджує відтворюваність результатів у реальній клінічній практиці. До того ж економічні моделі демонструють потенційну вигоду від інтеграції вакуум-індукованих пристроїв у систему охорони здоров'я [35].

Важливі переваги вакуумного підходу перед балонною тампонадою полягають у стимуляції скоротливої функції матки (а не лише пасивній тампонаді), збереженні фізіологічного відтоку лохий та потенційно нижчому ризику розвитку інфекційних ускладнень [34, 36, 37]. Це обґрунтовує меншу потребу в ескалації лікування в І групі поточного дослідження.

Серед обмежень проведеного дослідження слід зазначити відносно невелику вибірку (n = 77), низьку частоту «твердих» кінцевих точок (хірургічний гемостаз, атонічні кровотечі, гістеректомія), а також одноцентровий дизайн. Водночас спрямованість ефекту (відсутність випадків інвазивних втручань у І групі проти 3 випадків у ІІ групі) узгоджується з даними реєстру RUBY [37]. Подальші багатоцентрові рандомізовані дослідження мають уточнити вплив профілактичного використання вакуумних систем на «тверді» кінцеві точки, як-от гістеректомію, масивні акушерські кровотечі, життєзагрозливі ускладнення, кількість породіль, які перебували у відділенні інтенсивної терапії.

Узагальнюючи, можна стверджувати, що удосконалена методика РЕНИС-1 реплікує клінічні переваги вакуум-індукованих систем у профілактичному режимі у породіль із високим ризиком геморагічних ускладнень одразу після третього періоду пологів і робить таку технологію доступнішою завдяки простоті, низькій вартості та відсутності потреби в спеціалізованому обладнанні.

ВИСНОВКИ

Проведене дослідження продемонструвало, що профілактичне застосування методики РЕНИС-1 із вакуумом низького тиску (80–90 мм рт. ст.) у породіль із високим ризиком розвитку атонічної ППК достовірно зменшує середній об'єм крововтрати, частоту ППК,

потребу в гемотрансфузії та додатковому введенні утеротоніків. Жодного випадку лапаротомії з проведенням органозберігаючого хірургічного гемостазу чи гістеректомії в інтервенційній групі не зафіксовано.

Отримані результати підтверджують високу клінічну ефективність і безпеку методики РЕНІС-1 із вакуумом низького тиску. Запропонована система може

розглядатися як доступна та ефективна альтернатива балонній тампонаді та іншим методам другої лінії, особливо в умовах обмежених ресурсів. Вона має перспективу широкого впровадження для зниження частоти геморагічних ускладнень і рівня материнської захворюваності, а також покращення подальших репродуктивних результатів у жінок.

Відомості про авторів

Ворона Роман Миколайович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: valap@ukr.net*
ORCID: 0009-0003-2807-9785

Голановський Олег Володимирович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5524-4411

Information about the authors

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

Golyanovskiy Oleg V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5524-4411

ПОСИЛАННЯ

- 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.
- Arulkumaran S, Karoshi M, Keith LG, Lalonde AB, B-Lynch C, editors. A comprehensive textbook of postpartum hemorrhage: An Essential clinical reference for effective management. 2nd ed. London: Sapiens; 2012. 633 p.
- Golyanovsky OV, Leush SS, Romanenko TG. Bleeding in the practice of obstetricians and gynecologists: Textbook. Kyiv; 2013. 240 p.
- Golyanovsky OV, Khimenko MV, Galich ID, Slobodyan YV. Postpartum hemorrhage: etiology, pathogenesis, prevention, and modern treatment methods. *Healthy Woman.* 2015;8(104):11-8.
- Bienstock JL, Eke AC, Hueppchen NA. Postpartum Hemorrhage. *N Engl J Med.* 2021;384:1635-45. doi: 10.1056/NEJMr1513247.
- Chernov AV, Kaminsky W, Golyanovsky OV. Postpartum blood loss: Assessment features, actual indicators, and problems with a unified definition. *Health Woman.* 2014;(10):26-31.
- Golyanovskiy O, Dzyuba D, Morozova O, Gerasimova T, Voloshyn O, Golenia I, et al. Modern approach to transfusion therapy of massive hemorrhage due to abnormally invasive placenta. *Reprod Health Woman.* 2023;(5):39-45. doi: 10.30841/2708-8731.5.2023.286768.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. Green-top Guideline No. 52 [Internet]. London: RCOG; 2016. Available from: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/prevention-and-management-of-postpartum-haemorrhage-green-top-guideline-no-52/>.
- Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2017;130(4):e168-86. doi: 10.1097/AOG.0000000000002351.
- Ministry of Health of Ukraine. On approval of clinical protocols for obstetric and gynecological care [Internet]. 2014. Order No. 205; 2014 March 24. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0676282-04>.
- Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med.* 2018;378:370-9. doi: 10.1056/NEJMr1705649.
- Hofer S, Blaha J, Collins PW, Ducloy-Bouthors AS, Guasch E, Labate F, et al. Haemostatic support in postpartum haemorrhage: A review of the literature and expert opinion. *Eur J Anaesthesiol.* 2023;40(1):29-38. doi: 10.1097/EJA.0000000000001744.
- Schorn MN. Measurement of blood loss: review of the literature. *J Midwifery Womens Health.* 2010;55(1):20-7. doi: 10.1016/j.jmwh.2009.02.014.
- Atukunda EC, Mugenyi GR, Obua C, Atuhumuza EB, Musinguzi N, Tornes YF, et al. Measuring post-partum haemorrhage in low-resource settings: The diagnostic validity of weighed blood loss versus quantitative changes in hemoglobin. *PLoS One.* 2016;11(4):e0152408. doi: 10.1371/journal.pone.0152408.
- Lilley G, Burkett-St-Laurent D, Precious E, Bruynseels D, Kaye A, Sanders J, et al. Measurement of blood loss during postpartum haemorrhage. *Int J Obstet Anesth.* 2015;24(1):8-14. doi: 10.1016/j.ijoa.2014.07.009.
- Begley CM, Gyte GML, Devane D, McGuire W, Weeks A. Active versus expectant management of the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2:CD007412. doi: 10.1002/14651858.CD007412.pub5.
- Muñoz M, Stensballe J, Ducloy-Bouthors AS, Bonnet MP, De Robertis E, Fomet I, et al. Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement. *Blood Transfus.* 2019;17(2):112-36. doi: 10.2450/2019.0245-18.
- Heesen M, Carvalho B, Carvalho JCA, Duvekot JJ, Dyer RA, Lucas DN, et al. International consensus statement on the use of uterotonic agents during caesarean section. *Anaesthesia.* 2019;74(10):1305-19. doi: 10.1111/anae.14757.
- Jaffer D, Singh PM, Aslam A, Cahill AG, Palanisamy A, Monks DT. Preventing postpartum hemorrhage after cesarean delivery: a network meta-analysis of available pharmacologic agents. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(3):347-65. doi: 10.1016/j.ajog.2021.08.060.
- Ai W, Zeng Y, Zhen M, Lao L, Ma Y, Liu L, et al. Side-effects of intravenously versus intramuscularly oxytocin for postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2023;14:1273771. doi: 10.3389/fphar.2023.1273771.
- Leighton E, Chandharan E. Management of Postpartum Haemorrhage. In: *The EBCOG postgraduate textbook of obstetrics & gynaecology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2021. p. 452-61. doi: 10.1017/9781108863049.058.
- Cunningham C, Watt P, Aflaifel N, Collins S, Lambert D, Porter J, et al. PPH Butterfly: a novel device to treat postpartum haemorrhage through uterine compression. *BMJ Innov.* 2017;3(1):45-54. doi: 10.1136/bmjinnov-2016-000144.
- Purwosunu Y, Sarkoen W, Arulkumaran S, Segnitz J. Control of Postpartum Hemorrhage Using Vacuum-Induced Uterine Tamponade. *Obstet Gynecol.* 2016;128:33-6. doi: 10.1097/AOG.0000000000001473.
- Haslinger C, Weber K, Zimmermann R. Vacuum-Induced Tamponade for Treatment of Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2021;138(3):361-5. doi: 10.1097/AOG.0000000000004510.
- Govseev KO, Makarenko MV, Vorona RM, Sokol IV, Berestovoy VO, inventors. Method for stopping bleeding in women after physiological childbirth. Patent of Ukraine No. 120474; 2017 Nov 10.
- Makarenko MM, Govseev DA, Aksenov VB. Effective technique for bleeding during cesarean section (RENIS II – remodeling of the lower segment of the uterus). *Health Woman.* 2013;(4):48-9.
- Gülmezoglu AM, Lumbiganon P, Landoulsi S, Widmer M, Abdel-Aleem H, Festin M, et al. Active management of the third stage of labour with and without controlled cord traction: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2012;379(9827):1721-7. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60206-2.
- Posokhova S, Ryazantsev I, Baylo N, Fetschenko I. Patient blood management strategy in pregnant women with the risk of massive obstetric bleeding. *Reprod Health Woman.* 2021;(6):50-5. doi: 10.30841/2708-8731.6.2021.244379.
- Golyanovskiy O, Goncharenko A,

- Kachur O. Prevention and therapy of massive obstetric bleeding with placenta percreta 3b. *Reprod Health Woman*. 2022;(2):8-16. doi: 10.30841/2708-8731.2.2022.261800.
30. Golyanovskiy O, Dzyuba D, Tkachenko O, Zhezher A, Ogorodnik A, Hubar I, et al. A comprehensive approach to the prevention and treatment of massive obstetric hemorrhage. *Reprod Health Woman*. 2023;(6):29-36. doi: 10.30841/2708-8731.6.2023.289994.
31. Gulersen M, Gerber RP, Rochelson B, Nimaroff M, Jones MDF. Vacuum-Induced Hemorrhage Control versus Uterine Balloon Tamponade for Postpartum Hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can*. 2023;45(4):267-72. doi: 10.1016/j.jogc.2023.02.017.
32. Pingray V, Widmer M, Ciapponi A, Hofmeyr GJ, Deneux C, Gülmezoglu M, et al. Effectiveness of uterine tamponade devices for refractory postpartum haemorrhage after vaginal birth: a systematic review. *BJOG*. 2021;128(11):1732-43. doi: 10.1111/1471-0528.16819.
33. Suarez S, Conde-Agudelo A, Borovac-Pinheiro A, Suarez-Rebling D, Eckardt M, Theron G, et al. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(4):293.e1-e52. doi: 10.1016/j.ajog.2019.11.1287.
34. D'Alton ME, Rood KM, Simhan HN, Goffman D. Profile of the Jada® System: vacuum-induced hemorrhage control device for treating abnormal postpartum uterine bleeding and postpartum hemorrhage. *Expert Rev Med Devices*. 2021;18(9):849-53. doi: 10.1080/17434440.2021.1962288.
35. Siefen AC, Kurte MS, Kron F. Economic effects of treating postpartum hemorrhage with vacuum-induced hemorrhage control devices – A budget impact analysis of the Jada® System in the German obstetrics setting. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024;294:222-30. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.01.024.
36. Rood KM, Bianco A, Biggio JR, Smid MC, Simhan HN, Li J, et al. Real-world use of a vacuum-induced hemorrhage-control device in births < 34 weeks gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2025;38(1):2451658. doi: 10.1080/14767058.2025.2451658.
37. D'Alton ME, Rood KM, Smid MC, Simhan HN, Skupski DW, Subramaniam A, et al. Intrauterine vacuum-induced hemorrhage-control device for rapid treatment of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2020;136(5):882-91. doi: 10.1097/AOG.0000000000004138.

Стаття надійшла до редакції 25.08.2025. – Дата першого рішення 28.08.2025. – Стаття подана до друку 03.10.2025

Вплив порушень коагуляційного гомеостазу в розвитку акушерських ускладнень вагітних із метаболічно-асоційованим стеатогепатитом та ожирінням

Л. В. Багній, С. М. Геряк, Н. І. Багній

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) є однією з найчастіших причин хронічних захворювань печінки у світі, а її поширеність серед жінок репродуктивного віку перевищує 10%. Перебіг вагітності у пацієнток із метаболічно-асоційованим стеатогепатитом (МАСГ) супроводжується високим ризиком розвитку акушерських ускладнень, що визначає актуальність цього дослідження.

Мета дослідження: оцінити частоту виникнення акушерських ускладнень та особливості порушень коагуляційного гомеостазу у вагітних із МАСГ на тлі ожиріння.

Матеріали та методи. У проспективне клінічне дослідження включено 97 вагітних із МАСГ та ожирінням. Контрольну групу становили 40 здорових жінок. Усім пацієнткам у II триместрі вагітності визначали показники коагуляційного гомеостазу (протромбіновий час, протромбіновий індекс, потенційну активність плазміногену, рівень фібриногену, антитромбін III).

Результати. У вагітних із МАСГ на тлі ожиріння виявлено коагуляційний дисбаланс, вираженість якого посилювалася зі зростанням індексу маси тіла. Це супроводжувалося достовірним підвищенням частоти плацентарної дисфункції, затримки росту плода, прееклампсії та післяпологових кровотеч. У вагітних із МАСГ на тлі ожиріння частота плацентарної дисфункції та затримки росту плода була в 5,1 раза вищою, ніж у контрольній групі (38,1% проти 7,5% та 25,7% проти 5,0% відповідно); прееклампсії – у 4,4 раза вищою (32,9% проти 7,5%); акушерських кровотеч – у 5,8 раза вищою (14,4% проти 2,5%).

Висновки. Встановлено, що коморбідність МАСГ та ожиріння асоціюється з достовірним зростанням частоти основних акушерських ускладнень. Це наголошує на необхідності ранньої діагностики, своєчасної профілактики та активного лікування зазначеної патології з метою прогнозування й профілактики материнських і перинатальних ризиків.

Ключові слова: вагітність, метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки, метаболічно-асоційований стеатогепатит, ожиріння, метаболічні порушення, тромботичні ускладнення, коагуляційний гомеостаз, акушерські ускладнення.

The influence of coagulation homeostasis disorders on the development of obstetric complications in pregnant women with metabolic-associated steatohepatitis and obesity

L. V. Bahniy, S. M. Heryak, N. I. Bahniy

Metabolic-associated steatotic liver disease (MASLD) is one of the most common causes of chronic liver diseases worldwide, and its prevalence among women of reproductive age exceeds 10%. Pregnancy course in patients with metabolic-associated steatohepatitis (MASH) is accompanied by a high risk of obstetric complications, which highlights the relevance of this study.

The objective: to assess the incidence of obstetric complications and the characteristics of coagulation homeostasis disorders in pregnant women with MASH and obesity.

Materials and methods. A prospective clinical study included 97 pregnant women with MASH and obesity. The control group consisted of 40 healthy women. In the II trimester of pregnancy coagulation homeostasis parameters (prothrombin time, prothrombin index, plasminogen potential activity, fibrinogen level, antithrombin III) were assessed in all the participants.

Results. In pregnant women with MASH and obesity, a coagulation imbalance was revealed, the severity of which increased with higher body mass index. This was associated with a significant increase in the incidence of placental dysfunction, fetal growth restriction, preeclampsia, and postpartum hemorrhage. In pregnant women with MASH and obesity, the incidence of placental dysfunction and fetal growth restriction was 5.1 times higher than in the control group (38.1% vs 7.5% and 25.7% vs 5.0%, respectively); preeclampsia was 4.4 times more frequent (32.9% vs 7.5%); and obstetric hemorrhage occurred 5.8 times more often (14.4% vs 2.5%).

Conclusions. Comorbidity of MASH and obesity is associated with a significant increase in the frequency of major obstetric complications. This underlines the need for early diagnosis, timely prevention, and active treatment of this pathology to ensure prediction and prevention of maternal and perinatal risks.

Keywords: pregnancy, metabolic-associated fatty liver disease, metabolic-associated steatohepatitis, obesity, metabolic disorders, thrombotic complications, coagulation homeostasis, obstetric complications.

Важливим аспектом антенатальної охорони плода в умовах несприятливих соціально-економічних і медичних впливів є своєчасна діагностика, профілактика й лікування акушерської та перинатальної патології з ранніх термінів гестації [1, 2, 9]. Проте стрімке зростання кількості вагітних із коморбідною патологією потребує розробки окремих, спеціальних діагностично-прогностичних програм їх ведення залежно від особливостей перебігу соматичного захворювання.

На сьогодні особливої ваги набуває проблема перебігу вагітності, розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у жінок із метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки (МАЖХП) [3–8]. МАЖХП стала основною причиною хронічних захворювань печінки в усьому світі, а її частота в жінок дітородного віку становить не менше ніж 10% [10]. Однак наявні літературні джерела зазвичай не дають конкретних відомостей про точний діагноз, тобто стеатоз/стеатогепатит або наявність печінкового фіброзу у вагітних [11–13].

На думку науковців, МАЖХП – це клініко-патологічний синдромокомплекс, який включає стеатоз печінки, стеатогепатит або фіброз, які можуть послідовно прогресувати до стеатогенного цирозу печінки [14]. Нині основною теорією патогенезу метаболічно-асоційованого стеатогепатиту (МАСГ) вважається модель множинних паралельних ударів, а визначну роль у пошкодженні печінки відводять оксидативному стресу, ендотеліальній дисфункції, активації низькоінтенсивного системного запалення, що ведуть, своєю чергою, до змін тромбоцитарного гомеостазу [2, 3, 15, 16]. Внаслідок взаємодії генетичних факторів і чинників навколишнього середовища виникає метаболічна дисфункція, а також зміна передачі сигналів між жировою тканиною та печінкою, що негативно впливає на перебіг вагітності й пологів [17–19].

Наявність в анамнезі метаболічного синдрому є вагомим фактором ризику МАСГ [6, 20, 22]. Серед основних патогенетичних причин виникнення як стеатогепатиту, так і акушерських ускладнень (особливо в другій половині вагітності) значну роль може відігравати ендотеліальна дисфункція, формування якої часто пов'язане з метаболічними порушеннями, як-от атерогенною дисліпідемією, підвищеними концентраціями тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності та зниженим рівнем ліпопротеїдів високої щільності, а також із порушеннями в системі фібринолізу, плазмового й тромбоцитарного гомеостазу. Отже, доцільним є проведення детального вивчення та аналізу причинно-наслідкових зв'язків у патогенезі таких акушерських ускладнень, як преєклампсія, плацентарна дисфункція, затримка росту плода (ЗРП) та післяпологові кровотечі [2, 25–28].

Мета дослідження: визначити вплив порушень коагуляційного гомеостазу крові у вагітних із МАСГ на тлі ожиріння на розвиток та частоту акушерських ускладнень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Наукове дослідження проведено на кафедрі акушерства та гінекології № 2 Тернопільського національного медичного університету (ТНМУ) імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) Украї-

ни, що розміщується на базі клініки комунального закладу Тернопільської обласної ради Тернопільського обласного клінічного перинатального центру «Мати і дитина». Ця робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Комплексний підхід до контролю симптомів, безпосереднього і віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (номер державної реєстрації 0118U000361).

Комісія з питань біоетики ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗ України підтвердила, що матеріали цього дослідження, які стосуються обстеження пацієнтів і проведення наукової роботи, відповідають чинним нормам і принципам біоетики (протокол № 74 від 01 вересня 2023 р.). Під час проведення дослідження було забезпечено дотримання концепції інформованої згоди відповідно до наказу МОЗ України № 29 від 21.01.2016 р. (додаток № 8 до форми № 096/о «Історія вагітності та пологів»), а також принципів переваги користі над потенційним ризиком, конфіденційності та поваги до учасниць дослідження – вагітних жінок. Роботу виконували з дотриманням вимог щодо безпеки для здоров'я пацієнтів, поваги до їхніх прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи медичних досліджень за участю людини (1964 р. з наступними змінами) та наказу МОЗ України № 1437 від 09.08.2022 р. [23].

Проспективне рандомізоване клінічне дослідження включало обстеження 97 вагітних із МАЖХП на стадії МАСГ на тлі ожиріння, що перебували на лікуванні в період 2019–2023 рр. Контрольну групу (КГ) становили 40 практично здорових жінок. Усі вагітні з МАСГ та абдомінальним ожирінням були розподілені на 3 групи залежно від індексу маси тіла (ІМТ): ІА група – 31 вагітна з ІМТ 25–29,9 кг/м², ІВ група – 36 вагітних з ІМТ 30–34,9 кг/м², ІС група – 30 вагітних з ІМТ 35–39,9 кг/м².

Спостереження за станом плода і перебігом вагітності включало систематичне обстеження згідно з наказом МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» та наказу МОЗ України від 09.08.2022 р. № 1437 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Нормальна вагітність» [23]. Діагноз МАСГ та ожиріння підтверджували у І триместрі вагітності, на етапі постановки вагітних на облік, відповідно до глобальних практичних рекомендацій Всесвітньої гастроентерологічної організації (WGO Global Guideline Obesity, 2012), стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р.) та Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит» (МКХ-10). Верифікацію діагнозу здійснювали на підставі даних анамнезу, клінічного, інструментального дослідження та біохімічних маркерів за стандартними методиками відповідно до рекомендацій EASL-EASD-EASO (European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study

of Diabetes, European Association for the Study of Obesity) Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (2024) [5, 9, 21, 24].

Для оцінювання ступеня ожиріння використовували ІМТ (індекс Кетле) – відношення маси тіла (вираженої в кілограмах) до квадрата росту (в метрах):

$$\text{ІМТ} = M/p^2,$$

де M – маса тіла, кг; p – ріст, м.

Оцінювання ІМТ здійснювали відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я: 18,5–24,9 кг/м² – нормальна маса тіла; 25,0–29,9 кг/м² – надлишкова маса тіла (НадІМТ); 30,0–34,9 кг/м² – ожиріння I ступеня; 35,0–39,9 кг/м² – ожиріння II ступеня; 40,0 кг/м² і більше – ожиріння III ступеня.

Базисну терапію вагітних із МАСГ проводили згідно з наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. «Неалкогольний стеатогепатит» та практичними рекомендаціями EASL-EASO 2016 [9, 24]. Таке лікування включало прийом альфа-токоферолу ацетату в добовій дозі 200–400 мг (по 25–36 крапель), а також Омега-3 у вигляді ейкозапентаєнової кислоти – 300 мг, докозагескаєнової кислоти – 200 мг, інших жирних кислот – 498 мг, d-альфа-токоферолу – 2 мг (1 капсула) двічі на добу за 15 хв до їди протягом 3 міс.

До критеріїв включення в дослідження належали: наявність бажаної одноплідної вагітності без виявлених вад розвитку плода; відсутність клінічно значущої екстрагенітальної патології у стадії декомпенсації; відсутність аномалій розвитку матки; наявність НадІМТ або ожиріння; свідомо поінформована письмова згода на проведення додаткових досліджень, а саме NASH-тесту (Non-Alcoholic SteatoHepatitis) та еластографії печінки зі стеатометрією; дотримання рекомендованої схеми лікування.

Критеріями виключення з дослідження були: вірусний гепатит В, С, D; автоімунний гепатит; токсичні ураження печінки; генетична патологія печінки; цироз печінки; наявність екстрагенітальної патології в стадії декомпенсації; цукровий діабет 1-го та 2-го типів; вроджені аномалії матки; багатоплідна вагітність.

Оцінювання коагуляційного гомеостазу проводили в II триместрі вагітності шляхом дослідження загального коагуляційного потенціалу крові: протромбіновий час (ПТЧ), протромбіновий індекс (ПТІ), потенційна активність плазміногену (ПАПГ), рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III, які вивчали за допомогою наборів реактивів фірми “Simko Ltd” (м. Львів). Дослідження були виконані в міжкафедральній науково-навчально-дослідній лабораторії ТНМУ імені І. Я. Горбачевського (свідцтво про технічну компетентність № 132/17 від 17 листопада 2017 р.).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням ліцензованого програмного забезпечення Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), SPSS-23 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) та пакета статистичних функцій Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США).

Вибір методу статистичного аналізу визначали за характером досліджуваних даних і метою проведених розрахунків. Під час опису якісних показників

зазначали загальну кількість спостережень (n) і абсолютну частоту прояву ознаки (%). Для кількісних показників розраховували середнє арифметичне значення (M) та його стандартну похибку (m), результати подавали у вигляді $M \pm m$.

Для обчислення стандартної похибки відношення ризиків і меж 95% довірчого інтервалу (ДІ), у межах якого з визначеною надійністю знаходиться істинне значення відношення шансів (ВІП) генеральної сукупності, застосовували програму SPSS-23.

Рівень статистичної значущості приймали при $p < 0,05$, що свідчило про достовірну різницю між групами або змінними. Для порівняння середніх величин у підгрупах використовували парний t -критерій Стюдента та однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA), а за відсутності нормального розподілу даних – непараметричний критерій Манна – Уїтні.

Для проведення кореляційного аналізу використовували метод параметричної кореляції з визначенням лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона (r) з подальшою перевіркою достовірності отриманих результатів за критерієм Стюдента, а також непараметричний коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (r_s).

Від'ємне значення коефіцієнта кореляції свідчить про наявність зворотного (негативного) зв'язку між досліджуваними показниками, додатне – про прямий (позитивний) зв'язок, тоді як нульове значення вказує на його відсутність. Оцінку сили зв'язку проводили за загальноприйнятою шкалою: тісний (сильний) зв'язок при $|r|$ або $|r_s| = 0,70\text{--}0,99$, середній – при $0,30\text{--}0,69$, слабкий – при $0,01\text{--}0,29$. Статистичну значущість коефіцієнта кореляції визначали за критерієм Стюдента при рівні вірогідності похибки $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу загальних показників коагулограми у вагітних із МАСГ було виявлено відхилення порівняно зі здоровими вагітними КГ (табл. 1). Результати дослідження другої фази коагуляційного гомеостазу показали, що ПТЧ був знижений в усіх групах: у ІА групі – на 3,5% менше від КГ ($p = 0,32$), у ІВ – на 14,5% ($p < 0,0001$), а у ІС – на 17,3% відповідно ($p < 0,0001$). Водночас ПТІ був достовірно вищий, ніж у КГ: у ІА групі – в 1,12 раза ($p = 0,006$), у ІВ – в 1,20 раза ($p < 0,0001$), а у вагітних групи ІС – в 1,31 раза ($p < 0,0001$).

Складові компоненти третьої фази коагуляційного гомеостазу, зокрема рівень фібриногену та ПАПГ, що є важливими маркерами не лише коагуляційного, а й запального процесу, були підвищені в усіх клінічних групах: відповідно рівень фібриногену в групі ІА був вищим в 1,29 раза ($p < 0,0001$), у ІВ – в 1,48 раза ($p < 0,0001$), у ІС – в 1,61 раза ($p < 0,0001$) з наявною статистично достовірною міжгруповою різницею, а рівень ПАПГ – в 1,06 раза ($p = 0,004$), в 1,23 раза ($p < 0,0001$) та в 1,36 раза ($p < 0,0001$) відповідно порівняно з показником у КГ. Негативним маркером дезагрегації крові було зниження активності антитромбіну III, що також корелювало зі зростанням ІМТ: у групі вагітних із МАСГ та НадІМТ на 12,9% ($p = 0,001$), при ожирінні I ступеня –

Стан системи фібринолізу, плазмового та тромбоцитарного гомеостазу у вагітних із МАСГ на тлі ожиріння різного ступеня ($M \pm m$)

Показники	КГ (n = 40)	МАСГ			p ₁ p ₂ p ₃	p ₁₋₂ p ₁₋₃ p ₂₋₃
		НадМТ, ІА група (n = 31)	Ожиріння І ступеня, ІВ група (n = 36)	Ожиріння II ступеня, ІС група (n = 30)		
ПТЧ, с	13,31 ± 0,37	12,85 ± 0,28	11,39 ± 0,22	11,01 ± 0,15	p ₁ = 0,32 p ₂ , p ₃ < 0,0001	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ < 0,0001 p ₂₋₃ = 0,15
ПТІ, %	94,27 ± 2,68	105,85 ± 3,12	113,83 ± 3,05	124,02 ± 3,71	p ₁ = 0,006 p ₂ , p ₃ < 0,0001	p ₁₋₂ = 0,07 p ₁₋₃ = 0,0004 p ₂₋₃ = 0,03
Фібриноген, г/л	2,61 ± 0,32	3,49 ± 0,08	4,17 ± 0,20	4,82 ± 0,16	p ₁ = 0,009 p ₂ , p ₃ < 0,0001	p ₁₋₂ = 0,002 p ₁₋₃ < 0,0001 p ₂₋₃ = 0,01
ПАПГ, хв	18,37 ± 0,28	19,65 ± 0,34	22,63 ± 0,47	25,02 ± 0,41	p ₁ = 0,004 p ₂ , p ₃ < 0,0001	p ₁₋₂ < 0,0001 p ₁₋₃ < 0,0001 p ₂₋₃ = 0,0003
Час рекальцифікації плазми, с	95,38 ± 3,52	86,59 ± 2,17	75,32 ± 1,54	70,11 ± 1,35	p ₁ = 0,03 p ₂ , p ₃ < 0,0001	p ₁₋₂ < 0,0001 p ₁₋₃ < 0,0001 p ₂₋₃ = 0,01
Активність антитромбіну III, %	102,38 ± 3,07	89,17 ± 2,63	81,25 ± 1,86	76,54 ± 1,31	p ₁ = 0,001 p ₂ , p ₃ < 0,0001	p ₁₋₂ = 0,001 p ₁₋₃ < 0,0001 p ₂₋₃ = 0,04

Примітки: НадМТ – надлишкова маса тіла; p₁ – відмінності між жінками груп ІА та КГ; p₂ – відмінності між жінками груп ІВ та КГ; p₃ – відмінності між жінками груп ІС та КГ; p₁₋₂ – відмінності між пацієнтками ІА та ІВ груп; p₁₋₃ – відмінності між пацієнтками ІА та ІС груп; p₂₋₃ – відмінності між пацієнтками ІВ та ІС груп; МАСГ – метаболічно-асоційований стеатогепатит; ПТЧ – протромбіновий час; ПТІ – протромбіновий індекс; ПАПГ – потенційна активність плазміногену.

Таблиця 2

Ускладнення перебігу II половини вагітності у жінок із МАСГ

Ускладнення вагітності	КГ (n = 40)	Основна група (n = 97)	ВШ; 95% ДІ, p
	n (%)	n (%)	
Дисфункція плаценти	3 (7,5)	37 (38,1)	7,60; [2,18–26,43], 0,001
ЗРП	2 (5,0)	25 (25,7)	6,59; [1,48–29,65], 0,01
Помірна прееклампсія	3 (7,5)	32 (32,9)	6,07; [1,73–21,20], 0,004
Післяпологова кровотеча	1 (2,5)	14 (14,4)	6,57; [0,83–51,82], 0,07

Примітки: % – відсоток від кількості вагітних у межах відповідної клінічної групи; ЗРП – затримка росту плода; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал.

на 20,6% (p < 0,0001), II ступеня – на 25,2% (p < 0,0001) порівняно з КГ, з наявною статистично достовірною міжгруповою різницею (p < 0,0001).

Варто зауважити, що підвищення рівня фібриногену сприяє зростанню ризику тромбоутворення, що може супроводжуватися розвитком акушерських і перинатальних ускладнень, у тому числі плацентарної дисфункції, невиношування, ЗРП, відшарування плаценти тощо.

Основні акушерські ускладнення у вагітних із МАСГ, які розвинулися протягом вагітності, наведені в табл. 2. Загалом частота акушерських ускладнень у жінок із МАСГ на тлі ожиріння була достовірно вищою, ніж у КГ. Зокрема, помірна прееклампсія виникла у 32,9% жінок із МАСГ та ожирінням проти 7,5% КГ вагітних, що було в 4,4 раза вище (ВШ = 6,07; 95% ДІ [1,73–21,20], p = 0,004). Дисфункцію плаценти діагностовано у 5,1 раза більше в жінок основної групи, ніж у КГ (ВШ = 7,60; 95% ДІ [2,18–26,43], p = 0,001). ЗРП нижче 3-го перцентилу відзначено у 25,7% жінок із МАСГ проти 5,0% у КГ – у 5,1 раза вище (ВШ = 6,59;

95% ДІ [1,48–29,65], p = 0,01). Післяпологова кровотеча виникла у 14,4% випадків проти 2,5% КГ, що було у 5,8 раза частіше (ВШ = 6,57; 95% ДІ [0,83–51,82], p = 0,07), причому на тлі ожиріння II ступеня кровотеча виникала частіше, ніж в інших групах (ВШ = 5,27; 95% ДІ [1,01–27,33], p = 0,04).

Заслугує на увагу встановлена нами кореляція між основними акушерськими ускладненнями та порушенням коагуляційного гомеостазу.

Проведений кореляційний аналіз показав, що підвищення рівня ПАПГ у випадках підтвердженої плацентарної дисфункції позитивно корелює зі зростанням ІМТ при МАСГ: при НадМТ – r_s = 0,22 (p < 0,01), слабкий зв'язок; при ожирінні I ступеня (Ож I) – r_s = 0,43 (p < 0,01), зв'язок середньої сили; при ожирінні II ступеня (Ож II) – r_s = 0,81 (p < 0,001), сильний зв'язок. Водночас між ПТЧ та ступенем ожиріння виявлено зворотну кореляцію: при НадМТ – r_s = -0,25 (p < 0,01), слабкий зв'язок; при Ож I – r_s = -0,43 (p < 0,01), зв'язок середньої сили; при Ож II – r_s = -0,90 (p < 0,001), сильний зворотний зв'язок (рис. 1).

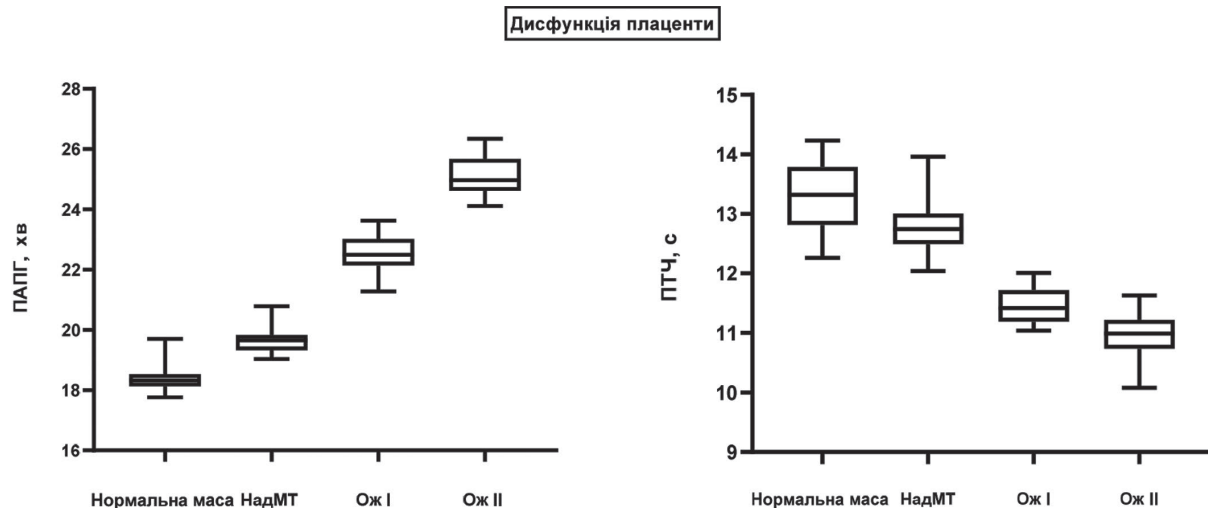


Рис. 1. Boxplot-графік оцінювання кореляції між ПАПГ і ПТЧ та масою тіла при МАСГ у разі плацентарної дисфункції, $M \pm 95\%$ ДІ

Примітки. На рис. 1–4: НадМТ – надлишкова маса тіла; Ож I – ожиріння I ступеня; Ож II – ожиріння II ступеня; ПТЧ – протромбіновий час; ПАПГ – потенційна активність плазміногену; МАСГ – метаболічно-асоційований стеатогепатит; M – середнє арифметичне значення; ДІ – довірчий інтервал.

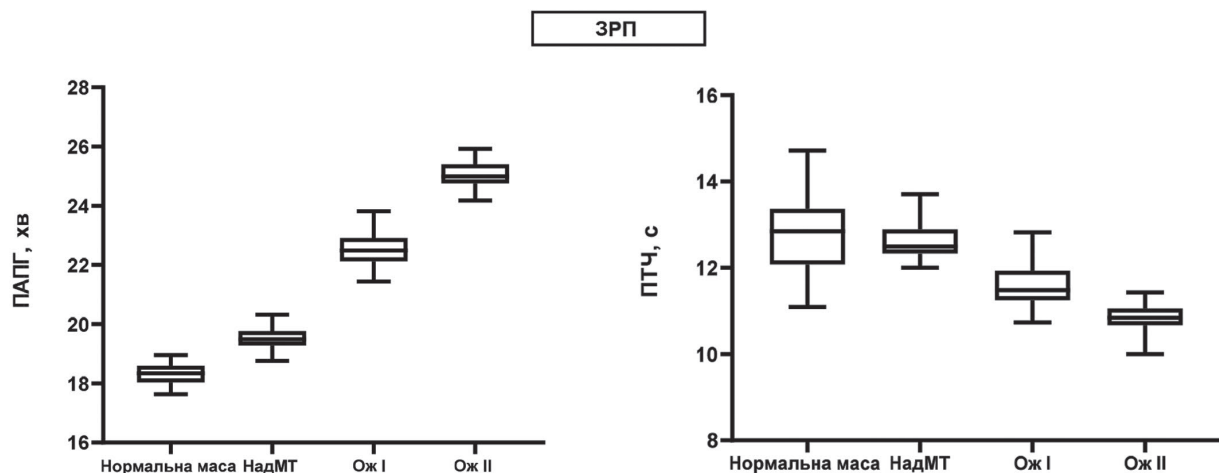


Рис. 2. Boxplot-графік оцінювання кореляції між ПАПГ і ПТЧ та масою тіла при МАСГ у разі ЗРП, $M \pm 95\%$ ДІ

У вагітних із МАСГ виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок між ПАПГ та зростанням ІМТ у випадках підтвердженої ЗРП: при НадМТ $r_s = 0,24$ ($p < 0,01$) – слабкої сили, при Ож I – $r_s = 0,54$ ($p < 0,01$) – середньої сили, при Ож II – $r_s = 0,75$ ($p < 0,001$) – сильної сили. Щодо ПТЧ, то встановлено зворотну залежність із показником ожиріння: при НадМТ $r_s = -0,18$ ($p < 0,01$), що відповідає слабкому зв'язку; при Ож I – $r_s = -0,54$ ($p < 0,01$), зв'язок середньої сили; при Ож II – $r_s = -0,93$ ($p < 0,001$), що свідчить про сильний зворотний зв'язок (рис. 2).

У вагітних із МАСГ встановлено достовірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем ПАПГ та зростанням ІМТ у випадках прееклампсії: при НадМТ $r_s = 0,29$ ($p < 0,01$), що свідчить про слабкий зв'язок; при Ож I – $r_s = 0,61$ ($p < 0,001$), зв'язок середньої сили; при Ож II – $r_s = 0,84$ ($p < 0,001$), що вказує на сильний зв'язок. Натомість для ПТЧ виявлено протилежну тенденцію – його значення зменшуються зі збільшенням

ступеня ожиріння: при НадМТ $r_s = 0,17$ ($p < 0,01$), слабкий зв'язок; при Ож I – $r_s = -0,38$ ($p < 0,01$), зв'язок середньої сили; при Ож II – $r_s = -0,70$ ($p < 0,001$), сильний зворотний зв'язок (рис. 3).

Зафіксовано динаміку зворотного кореляційного зв'язку між рівнем ПАПГ та зростанням ІМТ у підтверджених випадках післяпологової кровотечі: при НадМТ $r_s = -0,20$ ($p < 0,01$), що відповідає слабкому зв'язку; при Ож I – $r_s = -0,39$ ($p < 0,01$), зв'язок середньої сили; при Ож II – $r_s = -0,62$ ($p < 0,01$), зв'язок середньої сили. Натомість між ПТЧ та ІМТ встановлено прямий кореляційний зв'язок: при НадМТ $r_s = 0,22$ ($p < 0,01$), слабкий зв'язок; при Ож I – $r_s = 0,42$ ($p < 0,01$), зв'язок середньої сили; при Ож II – $r_s = 0,70$ ($p < 0,001$), що свідчить про сильний зв'язок (рис. 4).

Отримані результати дослідження дозволяють підтвердити, що акушерські та перинатальні ускладнення у вагітних із МАСГ на тлі НадМТ та ожиріння,

Помірна преєклампсія

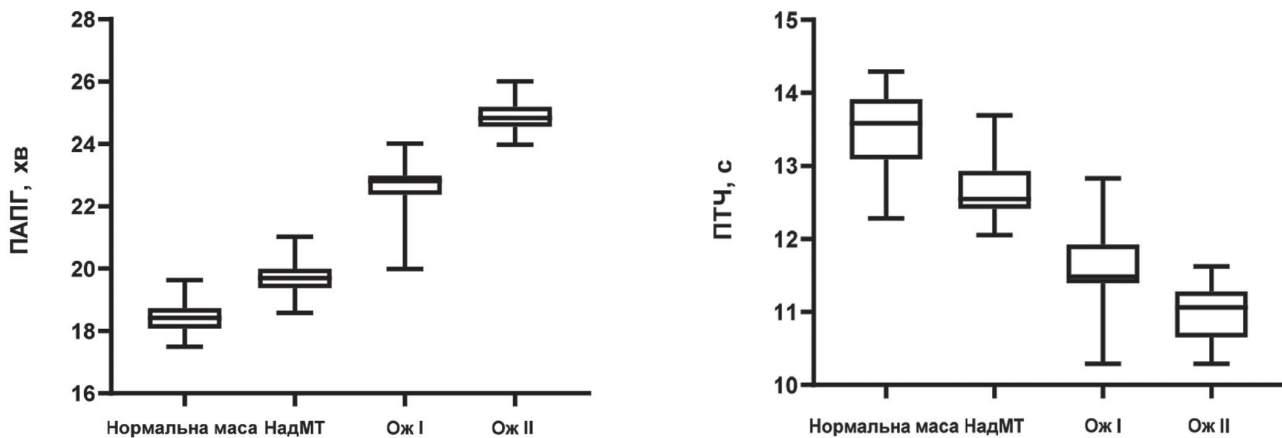


Рис. 3. Boxplot-графік оцінювання кореляції між ПАПГ і ПТЧ та масою тіла при МАСГ у разі преєклампсії, М + 95% ДІ

Післяпологова кровотеча

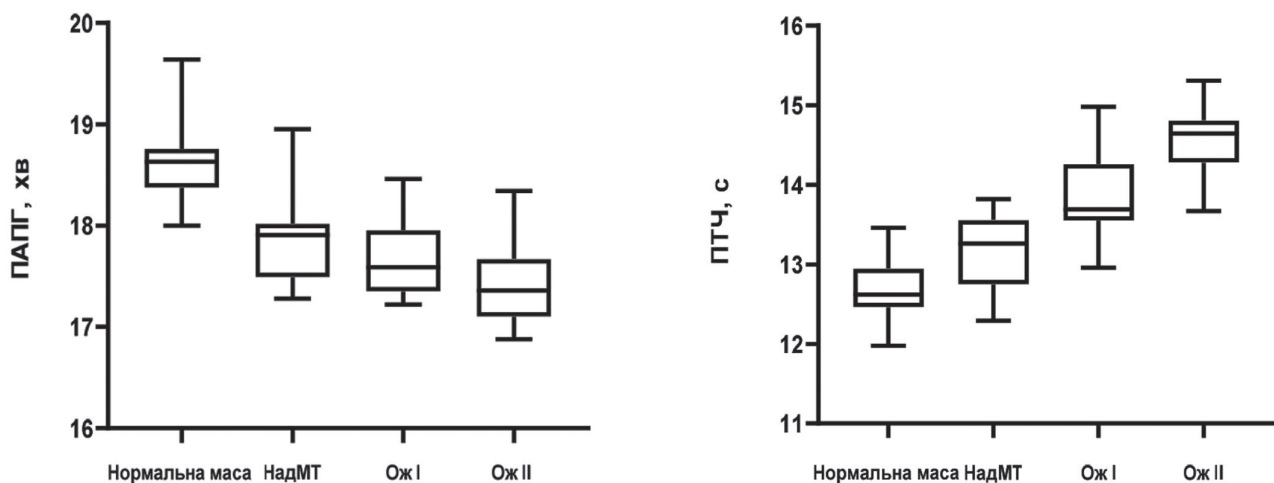


Рис. 4. Boxplot-графік оцінювання кореляції між ПАПГ і ПТЧ та масою тіла при МАСГ у разі післяпологової кровотечі, М + 95% ДІ

як-от преєклампсія, плацентарна дисфункція, ЗРП та післяпологова кровотеча, асоціюються з порушенням коагуляції, що виникає на тлі клініко-лабораторних проявів стеатогепатиту.

На підставі нашого дослідження можна констатувати, що під час вагітності при МАСГ на тлі ожиріння в усіх клінічних групах обстежених виявлені суттєві зміни показників гемокоагуляції та фібринолізу. Це свідчить про наявність гіперкоагуляції крові, підтвердженням чого є вкорочення ПТЧ та суттєве зниження активності антитромбіну III на тлі підвищення рівня фібриногену та ПТІ. Отримані нами результати про зростання ПТІ можуть свідчити про загрозу тромбоутворення в судинах матки й плаценти. Це зумовлює зростання значної кількості акушерських і перинатальних ускладнень, що збігається з результатами наших попередніх досліджень [2, 3].

Можна вважати, що виявлені нами зміни коагулятивної регуляції зумовлені порушенням функції васкулярних механізмів на тлі атерогенної дисліпідемії при МАСГ. За отриманими даними спостерігалось порушення системи «тромбоцитарно-плазмовий гомеостаз – система фібринолізу – акушерські ускладнення», що підтверджується зменшенням потенційної активності плазміногену на тлі зростання рівня фібриногену. Це, своєю чергою, сприяє підвищенню ризику тромбоутворення і, як наслідок, розвитку плацентарної дисфункції, преєклампсії, ЗРП, акушерських кровотеч.

Отже, встановлено, що серед акушерських ускладнень у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом переважають ЗРП (25,7%), плацентарна дисфункція (38,1%) та преєклампсія (32,9%), а також післяпологові кровотечі (14,4%), що демонструють вплив на їх розвиток

порушень коагуляційного гомеостазу у вагітних із МАСГ на тлі метаболічної дисфункції.

ВИСНОВКИ

1. У II триместрі вагітності в жінок із МАСГ на тлі ожиріння спостерігаються порушення в системі роботи згортальної функції зі схильністю до периферичних мікротромбозів, синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання та макротромбозів, які можуть бути ранніми прогностичними критеріями розвитку акушерських і перинатальних ускладнень. Виявлені гемокоагуляторні порушення залежать від ступеня метаболічної дисфункції та ожиріння, що обумовлені недостатністю роботи печінки при стеатотичній хворобі. У вагітних із МАСГ на тлі ожиріння частота плацентарної дисфункції та ЗРП була в 5,1 раза вищою, ніж у КГ (38,1% проти 7,5% та 25,7% проти 5,0% відповідно); прееклампсії – у 4,4 раза вищою (32,9% проти 7,5%); акушерських кровотеч – у 5,8 раза вищою (14,4% проти 2,5%).

Відомості про авторів

Багній Ліна Вікторівна – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (050) 272-53-25. E-mail: bahnii@tdmu.edu.ua
ORCID: 0000-0002-4224-0657

Геряк Світлана Миколаївна – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (050) 377-43-17. E-mail: geryak_svitlana@ukr.net
ORCID: 0000-0002-7894-1009

Багній Наталія Іванівна – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (050) 801-33-25. E-mail: bahnij@tdmu.edu.ua
ORCID: 0000-0003-1192-149X

Information about the authors

Bahnii Lina V. – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of MOH of Ukraine; tel.: (050) 272-53-25. E-mail: bahnii@tdmu.edu.ua
ORCID: 0000-0002-4224-0657

Heryak Svitlana M. – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of MOH of Ukraine; tel.: (050) 377-43-17. E-mail: geryak_svitlana@ukr.net
ORCID: 0000-0002-7894-1009

Bahnii Nataliya I. – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of MOH of Ukraine; tel.: (050) 801-33-25. E-mail: bahnij@tdmu.edu.ua
ORCID: 0000-0003-1192-149X

ПОСИЛАННЯ

- Albrecht M, Worthmann A, Heeren J, Diemert A, Arck PC. Maternal lipids in overweight and obesity: implications for pregnancy outcomes and offspring's body composition. *Semin Immunopathol.* 2025;47(1):10. doi: 10.1007/s00281-024-01033-6.
- Bahnii L, Heryak S, Bahnii N, Kuchmii V. The role of fibrinolytic activity of blood plasma in the development of obstetric complications in overweight pregnant women with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: a prospective cohort study. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2024;51(5):121. doi: 10.31083/j.ceog5105121.
- Bahnii LV, Heryak SM, Bahnii NI. The state of the cytokine profile in pregnant women with non-alcoholic fatty liver disease at the stage of non-alcoholic steatohepatitis with varying degrees of comorbid obesity under the influence of the developed complex therapy program. *Zaporozhye Med J.* 2023;25(2):136-41. doi: 10.14739/2310-1210.2023.2.268274.
- Benson CS, Cobbold JF, Frise CJ. Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy. *Obstet Med.* 2023;16(2):116-9. doi: 10.1177/1753495211034709.
- Cabinet of Ministers of Ukraine. On approval and implementation of medical and technological documents standardizing medical care of chronic non-infectious hepatitis [Internet]. 2018. Order No. 530-p; 2018 Jul 26. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/530-2018-%D1%80#top>.
- Chai TY, George J, Pasupathy D, Cheung NW, Rudland VL. The maternal and fetal consequences of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and gestational diabetes mellitus. *Nutrients.* 2025;17(10):1730. doi: 10.3390/nu17101730.
- De Ruyter H, Aitokari L, Lahti S, Rieki H, Huhtala H, Lakka T, et al. Maternal gestational hypertension, smoking and pre-eclampsia are associated with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in overweight offspring. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2024;103(6):1183-91. doi: 10.1111/aogs.14816.
- Dyah AA, Rahadina R. Metabolic associated fatty liver disease and adverse maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Hepatol.* 2021;7(3):305-11. doi: 10.5114/ceh.2021.109228.
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024;81(3):492-542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031.
- Fernandez CJ, Nagendra L, Papachan JM. Metabolic Dysfunction-associated Fatty Liver Disease: An Urgent Call for Global Action. *TouchREV Endocrinol.* 2024;20(1):5-9. doi: 10.17925/EE.2023.20.1.1.
- Fouda S, Vennikandam MM, Papachan JM, Fernandez CJ. Pregnancy and Metabolic-associated Fatty Liver Disease: A Clinical Update. *J Clin Transl Hepatol.* 2022;10(5):947-54. doi: 10.14218/JCTH.2022.00052.
- Geier A, Rinella ME, Balp MM, McKenna SJ, Brass CA, Przybysz R, et al. Real-World Burden of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(5):1020-29.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2020.06.064.
- Ibrahim SH, Jonas MM, Taylor SA, Gutierrez Sanchez LH, Wolf JL, Sundaram SS. Liver Diseases in the Perinatal Period: Interactions Between Mother and Infant. *Hepatology.* 2020;71(4):1474-85. doi: 10.1002/hep.31109.

14. Jung YM, Lee SM, Wi W, Oh MJ, Park JS, Cho GJ, et al. Adverse pregnancy outcomes as a risk factor for new-onset metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in postpartum women: A nationwide study. *JHEP Rep.* 2024;6(4):101033. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101033.
15. Siemers KM, Baack ML. The importance of placental lipid metabolism across gestation in obese and non-obese pregnancies. *Clin Sci (Lond).* 2023;137(1):31-4. doi: 10.1042/CS20220657.
16. Lao TT. Implications of abnormal liver function in pregnancy and non-alcoholic fatty liver disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;68:2-11. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.011.
17. Leca BM, Lagojda L, Kite C, Karteris E, Kassi E, Randeve HS, et al. Maternal obesity and metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease in pregnancy: a comprehensive narrative review. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2024;19(4):335-48. doi: 10.1080/17446651.2024.2365791.
18. Lee SM, Cho GJ, Wi WY, Norwitz ER, Koo BK, Lee J, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease as a risk factor for adverse outcomes in subsequent pregnancy: a nationwide cohort study. *Hepatol Int.* 2023;17(2):367-76. doi: 10.1007/s12072-022-10458-w.
19. Lee SM, Jung YM, Choi ES, Kwak SH, Koo JN, Oh IH, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and subsequent development of adverse pregnancy outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(11):2542-50.e8. doi: 10.1016/j.cgh.2021.11.007.
20. Mandato C, Panera N, Alisi A. Pregnancy and Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2023;52(3):521-31. doi: 10.1016/j.ecl.2023.02.005.
21. Yang L, Meng Y, Shi Y, Fang H, Zhang L. Maternal hepatic immunology during pregnancy. *Front Immunol.* 2023;14:1220323. doi: 10.3389/fimmu.2023.1220323.
22. McGlinchey AJ, Govaere O, Geng D, Ratzliff V, Allison M, Bousier J, et al. Metabolic signatures across the full spectrum of non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep.* 2022;4(5):100477. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100477.
23. Ministry of Health of Ukraine. About the approval of the Standards of medical care in "Normal pregnancy" [Internet]. 2022. Order No. 1437; 2022 Aug 09. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/normalna-vagitnist/>.
24. Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care "Non-alcoholic steatohepatitis" [Internet]. 2014. Order No. 826; 2014 Nov 6. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_826_ykp-md_nstpt.pdf.
25. Mohammad JR, Karimi ME, Ahmadzadeh A, Bahrami S, Alavinejad P, Manouchehri ZS. Pregnancy outcome in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a prospective cohort study. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2024;17(2):180-6. doi: 10.22037/gh-fbb.v17i2.2896.
26. Sarkar M, Grab J, Dodge JL, Gunderson EP, Rubin J, Irani RA, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes. *J Hepatol.* 2020;73(3):516-22. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.049.
27. Younossi ZM, Zelber-Sagi S, Kuglema C, Lazarus JV, Paik A, de Avila L, et al. Association of food insecurity with MASLD prevalence and liver-related mortality. *J Hepatol.* 2025;82(2):203-10. doi: 10.1016/j.jhep.2024.08.011.
28. Zhang Y, Bu Y, Zhao R, Han C. Metabolic-associated fatty liver disease and pregnancy complications: new challenges and clinical perspectives. *Therap Adv Endocrinol Metabol.* 2024;15:20420188241274350. doi: 10.1177/20420188241274350.

Стаття надійшла до редакції 10.09.2025. – Дата першого рішення 17.09.2025. – Стаття подана до друку 22.10.2025

Оцінка якості життя хворих на первинний рак яєчників під час персоналізованого лікування

А. І. Рибін, В. Є. Максимовський, О. В. Кузнецова, В. І. Замишляк

Одеський національний медичний університет

Рак яєчників (РЯ) посідає провідне місце серед онкогінекологічних захворювань за рівнем смертності, що зумовлено передусім пізнім виявленням та високою частотою рецидивів.

Мета дослідження: аналіз якості життя (ЯЖ) хворих на первинний поширений РЯ залежно від варіанта персоналізованого менеджменту – до початку спеціального лікування, після виконання циторедуктивної операції в ранній і пізній післяопераційний періоди, на етапі хіміотерапевтичного лікування та після завершення спеціального лікування.

Матеріали та методи. Проведено порівняльний аналіз оцінки ЯЖ 74 хворих на первинну серозну аденокарциному яєчника III–IV стадій (FIGO 2015):

- група ІА – хворі на первинний РЯ, яким було проведено лікування в обсязі первинного циторедуктивного оперативного втручання (primary debulking surgery – PDS) + ад'ювантна хіміотерапія (adjuvant chemotherapy – АСТ) – 43 пацієнтки;
- група ІВ – хворі на первинний РЯ, яким було проведено лікування в обсязі неoad'ювантної хіміотерапії (neoadjuvant chemotherapy – NACT) + інтервальне циторедуктивне оперативне втручання (interval debulking surgery – IDS) + АСТ – 16 пацієнток;
- група ІС – хворі на первинний РЯ, яким було проведено лікування в обсязі PDS + гіпертермічна інтраперитонеальна хіміперфузія (hypertermic intraperitoneal chemotherapy – HIPEC) + АСТ – 15 пацієнток.

Оцінювали фізичний та психологічний компоненти здоров'я за допомогою опитувальника стану здоров'я Short Form-36 (SF-36).

Результати. На початковому етапі (до початку спеціального лікування) середні значення фізичного здоров'я (physical health – PH) становило $47,4 \pm 9,4$ бала в групі ІА, $46,9 \pm 10,3$ – у групі ІВ та $47,2 \pm 9,8$ – у групі ІС. Середні значення психологічного здоров'я (mental health – MH) на цьому ж етапі становило $49,7 \pm 11,2$ бала в групі ІА, $41,1 \pm 10,7$ – у групі ІВ та $43,9 \pm 10,9$ – у групі ІС. Статистично достовірної різниці показників PH та MH між усіма групами при первинному РЯ до початку спеціального лікування не виявлено ($p > 0,05$). У ранній післяопераційний період середні значення PH становило $36,1 \pm 9,7$ бала в групі ІА, $36,0 \pm 7,8$ – у групі ІВ та $32,6 \pm 8,8$ – у групі ІС ($t = 1,231$; $p = 0,224$); середні значення MH – $38,9 \pm 9,5$, $39,8 \pm 8,6$ та $39,2 \pm 10,1$ бала відповідно. У пізній післяопераційний період середні значення PH становило $41,1 \pm 9,3$ бала в групі ІА, $41,1 \pm 10,2$ – у групі ІВ та $41,9 \pm 10,4$ – у групі ІС; середні значення MH становило $39,0 \pm 9,2$, $38,7 \pm 9,7$ та $38,0 \pm 7,6$ бала відповідно.

Висновки. У хворих на первинний РЯ у ранній післяопераційний період відзначалося зниження показників шкал PH та MH. Виконання HIPEC супроводжувалося зниженням показників PH, найбільш вираженим – у ранній післяопераційний період.

Ключові слова: рак яєчників, хірургічне лікування, якість життя, хіміотерапія, гіпертермічна інтраперитонеальна хіміперфузія.

Assessment of quality of life in patients with primary ovarian cancer during personalised treatment

A. I. Rybin, V. Y. Maksymovskyi, O. V. Kuznetsova, V. I. Zamyshlyak

Ovarian cancer (OC) ranks first among gynaecological cancers in terms of mortality, primarily due to late diagnosis and high recurrence rates.

The objective: to analyse the quality of life (QoL) of patients with primary advanced OC depending on the type of personalised management – before the start of specialised treatment, after cytoreductive surgery in the early and late postoperative periods, during chemotherapy and after the end of specialised treatment.

Materials and methods. A comparative analysis of QoL in 74 patients with primary serous adenocarcinoma of the ovary stages III–IV (FIGO 2015) was performed:

- IA group – patients with primary OC who underwent primary cytoreductive surgery (PDS) + adjuvant chemotherapy (ACT) – 43 patients;
- IB group – patients with primary OC who underwent neoadjuvant chemotherapy (NACT) + interval cytoreductive surgery (IDS) + ACT – 16 patients;
- IC group – patients with primary OC who underwent PDS + hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) + ACT – 15 patients.

The physical component summary and mental component summary were assessed by Short-Form Health Survey (SF-36).

Results. At baseline (before the start of special treatment), the mean physical health (PH) score was 47.4 ± 9.4 points in the IA group, 46.9 ± 10.3 – in the IB group, and 47.2 ± 9.8 – in the IC group. The mean mental health (MH) score at baseline was 49.7 ± 11.2 points in the IA group, 41.1 ± 10.7 – in the IB group, and 43.9 ± 10.9 – in the IC group. There was no statistically significant difference in PH and MH indicators between all groups with primary OC before the start of special treatment ($p > 0.05$).

In the early postoperative period, the mean PH value was 36.1 ± 9.7 points in the IA group, 36.0 ± 7.8 – in the IB group, and 32.6 ± 8.8 – in the IC group ($t = 1.231$; $p = 0.224$); the mean MH value was 38.9 ± 9.5 , 39.8 ± 8.6 and 39.2 ± 10.1 points, respectively. In the late postoperative period, the mean PH value was 41.1 ± 9.3 points in the IA group, 41.1 ± 10.2 – in the IB group, and 41.9 ± 10.4 – in the IC group; the average MH value was 39.0 ± 9.2 , 38.7 ± 9.7 and 38.0 ± 7.6 , respectively.

Conclusions. Patients with primary OC in the early postoperative period showed the decreased levels in PH and MH scales. HIPEC was accompanied by a decreased PH summary in patients, most significantly in the early postoperative period.

Keywords: ovarian cancer, surgical treatment, quality of life, chemotherapy, hypertermic intraperitoneal chemoperfusion.

Первинний рак яєчників (РЯ) залишається однією з найагресивніших форм гінекологічної онкопатології, характеризуючись високим рівнем смертності та пізнім виявленням. Попри удосконалення хірургічних підходів і розвиток хімієтерапії, більшість пацієнток стикаються з рецидивами захворювання та значним погіршенням якості життя (ЯЖ) під час лікування. У зв'язку з цим у сучасній онкогінекології дедалі більшого значення набуває персоніфікований підхід до терапії, що враховує не лише молекулярно-генетичні особливості пухлини, а й індивідуальні потреби, очікування та психоемоційний стан пацієнтки [1–7].

У сучасній літературі все частіше підкреслюється важливість інтеграції оцінки ЯЖ у клінічну практику як одного з ключових індикаторів ефективності персоніфікованого лікування [8–12]. Відомо, що ЯЖ охоплює фізичне, емоційне, соціальне та функціональне благополуччя, які можуть істотно змінюватися на різних етапах лікування [13–16].

Згідно з результатами багаточисельних досліджень, хворі на РЯ часто страждають від вираженої втоми, тривожності, депресії та порушень сексуального життя, особливо під час хімієтерапії [17, 18]. Натомість індивідуалізований підбір терапії (наприклад, застосування інгібіторів PARP при BRCA-асоційованому раку) може зменшити токсичність лікування та, відповідно, покращити загальний рівень ЯЖ [19–23].

Дослідження з використанням спеціалізованих опитувальників для оцінки ЯЖ, зокрема загального EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30), модуля для РЯ QLQ-OV28 (Quality of Life Questionnaire – Ovarian Cancer Module) та FACT-O (Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovary), й інших інструментів виявили, що пацієнтки, залучені до процесу ухвалення рішень щодо лікування, демонструють вищий рівень задоволеності та адаптації до діагнозу [24, 25]. Зокрема, у роботі Gonzalez-Martin et al. зазначено, що підтримка пацієнтоорієнтованої комунікації підвищує прихильність до лікування та знижує суб'єктивну стресогенність діагнозу [26]. Окрему увагу приділено ролі мультидисциплінарного підходу в контексті персоніфікованої допомоги. У роботах вітчизняних і закордонних авторів зазначено, що інтеграція психологічної, нутритивної, паліативної та соціальної підтримки в терапевтичний план дозволяє покращити фізичне й емоційне самопочуття хворих на всіх етапах лікування [27–30].

Отже, сучасні літературні дані свідчать, що оцінка та підтримка ЯЖ є невід'ємним компонентом персоніфікованої терапії РЯ, що має бути впроваджена в рутинну практику поряд із біомаркерами та генетичним профілюванням для досягнення максимальної ефективності лікування та задоволеності пацієнток.

Мета дослідження: аналіз ЯЖ хворих на первинний поширений РЯ залежно від варіанта персоніфікованого менеджменту – до початку спеціального лікування, після виконання циторедуктивної операції в ранній та пізній післяопераційний періоди, на етапі хімієтерапевтичного лікування і після завершення спеціального лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено порівняльний аналіз результатів клінічного обстеження та лікування 74 хворих на первинну серозну аденокарциному яєчника III–IV стадій (FIGO 2015), які проходили лікування на базі Університетської клініки Одеського національного медичного університету в період із 2018 по 2023 рр.:

- група IA – хворі на первинний РЯ, яким було проведено лікування в обсязі первинного циторедуктивного оперативного втручання (primary debulking surgery – PDS) + ад'ювантна хімієтерапія (adjuvant chemotherapy – ACT) – 6 курсів з інтервалом 21 день, починаючи на 21-шу – 28-му добу після оперативного втручання) – 43 пацієнтки;
- група IB – хворі на первинний РЯ, яким було проведено лікування в обсязі неoad'ювантної хімієтерапії (neoadjuvant chemotherapy – NACT) – 4 курси з інтервалом 21 день) + інтервальне циторедуктивне оперативне втручання (interval debulking surgery – IDS) + ад'ювантна хімієтерапія (ACT) – 16 пацієнток;
- група IC – хворі на первинний РЯ, яким було проведено лікування в обсязі первинного циторедуктивного оперативного втручання (PDS) + гіпертермічна інтраперитонеальна хімієперфузія (hypertermic intraperitoneal chemotherapy – HIPEC) + ад'ювантна хімієтерапія (ACT) – 15 пацієнток.

Критерієм персоніфікації лікування було рекомендоване визначення ступеня поширеності пухлинного процесу під час доопераційного та інтраопераційного стадіювання: визначали наявність асцити, ураження очеревини й великого чепця, ураження лімфатичних вузлів, наявність віддалених метастазів та інвазії в магістральні судини, ураження органів травної й сечовидільної систем [4, 6, 7]. За кожним із показників визначена статистична однорідність груп ($p > 0,05$).

Середній вік хворих із вперше діагнованим поширеним РЯ становив $58,0 \pm 11,8$ року; у групі IA – $57,7 \pm 12,0$ року; у групі IB – $60,3 \pm 10,7$ року; у групі IC – $59,4 \pm 9,1$ року. Клініко-анамнестичне, лабораторне та інструментальне обстеження хворих проводилося згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 17.09.2007 р. № 554 та рекомендаціями Національної комплексної онкологічної мере-

жі (National Comprehensive Cancer Network), Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology), Європейського товариства хірургічної онкології (European Society of Surgical Oncology) та Європейського товариства гінекологічної онкології (European Society of Gynaecological Oncology) відповідно до наказу МОЗ України від 29.12.2016 р. № 1422.

Дослідження ЯЖ хворих на РЯ потребує комплексного підходу до опитування, який охоплює як загальну оцінку пацієнта з хронічним захворюванням, так і специфічні методи вивчення ЯЖ онкологічних хворих. Комплекс таких методик використано в цьому дослідженні. З метою оцінки впливу проведеного лікування на ЯЖ пацієнтки усіх груп (ІА, ІВ та ІС) проходили анкетування щодо ЯЖ, пов'язаної зі здоров'ям, із використанням загальної форми опитувальника SF-36 (Short Form-36) [30, 31].

Під час дослідження ЯЖ хворих на первинний РЯ за допомогою SF-36 обчислювалися бали за 8 шкалами, що дозволяло оцінити фізичний (physical health – РН) та психологічний (mental health – МН) компоненти здоров'я. Діапазон показників кожної шкали становить від 0 до 100, при цьому вищі значення позначають кращу ЯЖ, пов'язану зі здоров'ям. Анкетування за допомогою SF-36 здійснювалося серед усіх груп хворих на первинний та рецидивний РЯ до спеціального лікування, через 3 дні після операції, через 20 днів після операції, перед ІV циклом хіміотерапії та через 1 міс. після завершення хіміотерапії. У групі ІВ додатково проводилось анкетування після завершення НАСТ.

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням методів варіаційної статистики за допомогою програм STATISTICA 13.0 та Microsoft Excel 2010. Для змінних, що відображають різні характеристики, застосовували методи описової статистики. Для кількісних ознак розраховували середнє та стандартне відхилення. Порівняння груп хворих за критеріями, представленими числовими змінними, проводили залежно від характеру розподілу даних: при нормальному розподілі використовували t-критерій Ст'юдента, при неправильному розподілі незалежних ознак – тест Манна – Уїтні для порівняння двох незалежних вибірок або тест Крускала – Уолліса для трьох вибірок. Для встановлення зв'язку між величинами, представленими непараметричними показниками, використовували χ^2 -критерій; при невеликих вибірках – двобічний точний критерій Фішера. Для порівняння частоти ознак у незалежних групах також використовували χ^2 -критерій узгодженості Пірсона. Оцінку залежних параметричних ознак із неправильним розподілом здійснювали за допомогою критерію Вількосона. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$ (95% рівень значущості).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Хворі на первинний РЯ в усіх досліджуваних групах були проаналізовані щодо наявності супутньої патології (змішана супутня патологія, серцево-судинні захворювання, захворювання дихальної та сечовидільної систем, нейроендокринна патологія). За кожним показником визначена статистична однорідність груп.

Порівняльний аналіз результатів анкетування за шкалою SF-36 серед пацієнток усіх досліджуваних груп продемонстрував наступне. На початковому етапі (до початку спеціального лікування) середнє значення РН становило $47,4 \pm 9,4$ бала в групі ІА, $46,9 \pm 10,3$ – у групі ІВ та $47,2 \pm 9,8$ – у групі ІС. Середнє значення МН становило $49,7 \pm 11,2$ бала в групі ІА, $41,1 \pm 10,7$ – у групі ІВ та $43,9 \pm 10,9$ – у групі ІС. Статистично достовірних відмінностей за показниками РН та МН між групами при первинному РЯ до початку спеціального лікування не виявлено ($p > 0,05$).

У групі ІВ після проведення НАСТ середнє значення РН становило $45,1 \pm 10,2$, а середнє значення МН – $40,3 \pm 9,9$ бала.

ЯЖ оцінювали в ранній (на 3-ю добу) та пізній (на 20-ту добу) післяопераційний періоди. У ранній післяопераційний період середнє значення РН становило $36,1 \pm 9,7$ бала в групі ІА, $36,0 \pm 7,8$ – у групі ІВ та $32,6 \pm 8,8$ – у групі ІС ($t = 1,231$; $p = 0,224$); середнє значення МН становило $38,9 \pm 9,5$, $39,8 \pm 8,6$ та $39,2 \pm 10,1$ бала відповідно. У пізній післяопераційний період середнє значення РН становило $41,1 \pm 9,3$ бала в групі ІА, $41,1 \pm 10,2$ – у групі ІВ та $41,9 \pm 10,4$ – у групі ІС; середнє значення МН становило $39,0 \pm 9,2$, $38,7 \pm 9,7$ та $38,0 \pm 7,6$ бала відповідно. Отже, в усіх досліджуваних групах у ранній післяопераційний період спостерігалось виражене зниження показників шкал фізичного функціонування, інтенсивності болю, загального самопочуття та рольового функціонування, зумовленого фізичним станом.

Під час проведення АСТ (перед ІV курсом) середнє значення РН становило $42,6 \pm 10,3$ бала в групі ІА, $41,5 \pm 9,4$ – у групі ІВ та $42,3 \pm 9,1$ – у групі ІС (рис. 1); середнє значення МН – $39,8 \pm 7,9$, $39,0 \pm 8,3$ та $38,5 \pm 9,6$ бала відповідно.

Через 1 міс. після завершення АСТ середнє значення РН становило $45,4 \pm 10,8$ бала – у групі ІА, $44,6 \pm 9,4$ – у групі ІВ та $45,3 \pm 9,7$ – у групі ІС; середнє значення МН – $41,9 \pm 10,3$, $40,3 \pm 9,7$ та $41,2 \pm 8,5$ бала відповідно (рис. 2).

Для комплексного порівняння показників РН та МН на всіх етапах лікування використано критерій узгодженості Пірсона, який не виявив статистично значущих відмінностей ($p = 0,99$ та $p = 0,64$).

Порівнюючи РН між групами ІА та ІВ, отримано χ^2 емп. = $0,36$; $p = 0,98$. Для МН – χ^2 емп. = $0,75$; $p = 0,94$. Ці результати демонструють відсутність достовірної різниці за показниками РН та МН у хворих на первинний РЯ в усіх групах.

Отримані результати свідчать про те, що персоналізований підхід до лікування хворих на первинний РЯ позитивно впливає на показники ЯЖ, особливо в аспектах емоційного стану, фізичного функціонування та соціальної адаптації. Аналіз анкет виявив статистично достовірне покращення ЯЖ пацієнток, яким лікування призначалося з урахуванням індивідуальних характеристик. Водночас окремі аспекти ЯЖ залишалися критичними – передусім тривожність, страх рецидиву та порушення сексуального життя, особливо у молодих пацієнток. Це підкреслює необхідність інтеграції психологічної підтримки на всіх етапах лікування.

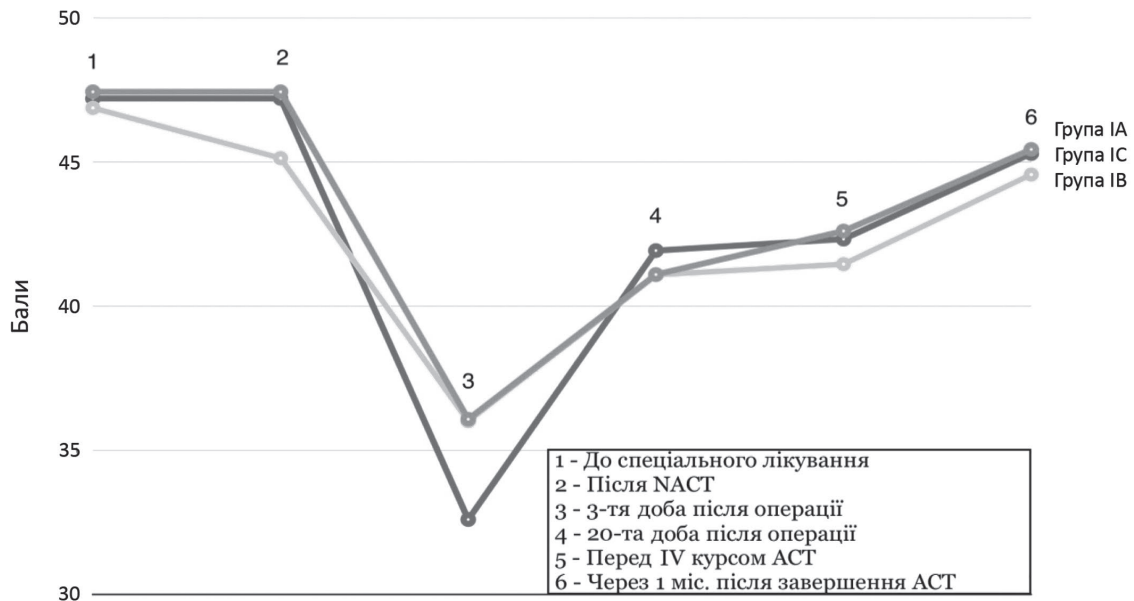


Рис. 1. Показники РН пацієнток досліджуваних груп на кожному етапі лікування

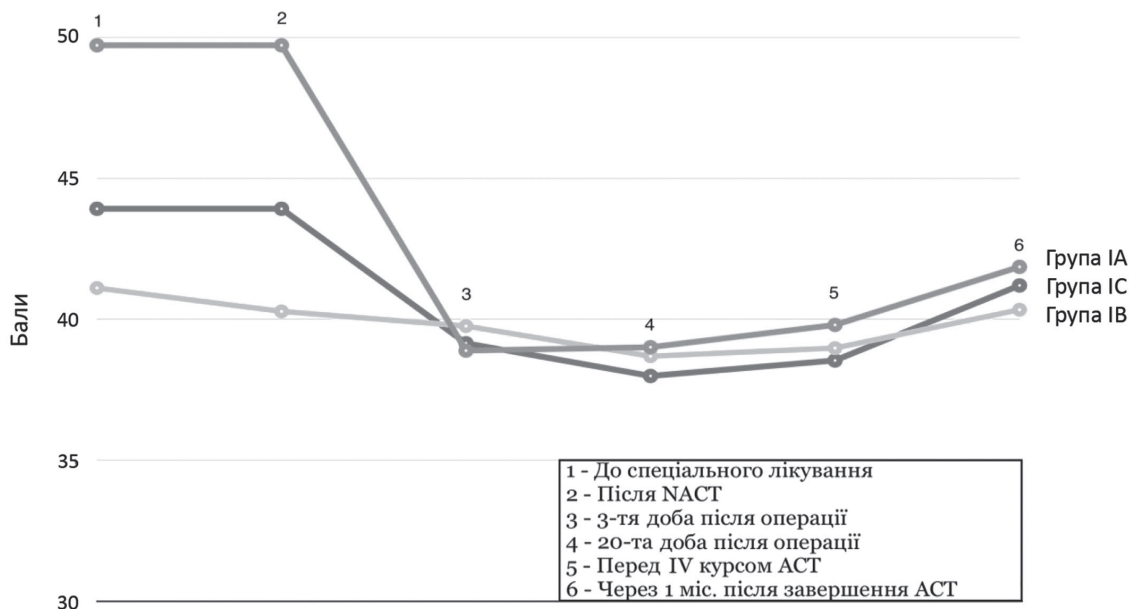


Рис. 2. Показники МН пацієнток досліджуваних груп на кожному етапі лікування

Порівняно з літературними даними [7, 15, 17], отримані результати підтверджують тенденцію до покращення ЯЖ при використанні індивідуалізованих протоколів лікування, водночас вказуючи на потребу в системній реабілітації та підтримці після завершення основного лікування. Важливо зазначити, що оцінка ЯЖ є не лише допоміжним критерієм ефективності терапії, але й самостійним клінічним індикатором, який має враховуватися при ухваленні рішень щодо тактики лікування, особливо у пацієнток старшого віку або із супутніми захворюваннями.

У цьому дослідженні продемонстровано, що застосування персоналізованого підходу до лікування пацієнток із первинним РЯ асоціюється з покращенням показників ЯЖ у багатьох вимірах: фізичному, емоційному, соціальному та функціональному. Пацієнтки, яким було підібрано лікування з урахуванням доопераційного й інтраопераційного стадіювання, повідомляли про нижчу інтенсивність больового синдрому, меншу втомлюваність, кращу здатність до виконання побутових і соціальних ролей, а також зменшення вираженості симптомів депресії та тривоги порівняно з тими, хто отримував стандартні протоколи терапії. Також зафіксовано зниження частоти терапевтичних ускладнень і потреби в додаткових госпіталізаціях у групі персоналізованого лікування. Отримані дані свідчать, що персоналізація

енток із первинним РЯ асоціюється з покращенням показників ЯЖ у багатьох вимірах: фізичному, емоційному, соціальному та функціональному. Пацієнтки, яким було підібрано лікування з урахуванням доопераційного й інтраопераційного стадіювання, повідомляли про нижчу інтенсивність больового синдрому, меншу втомлюваність, кращу здатність до виконання побутових і соціальних ролей, а також зменшення вираженості симптомів депресії та тривоги порівняно з тими, хто отримував стандартні протоколи терапії. Також зафіксовано зниження частоти терапевтичних ускладнень і потреби в додаткових госпіталізаціях у групі персоналізованого лікування. Отримані дані свідчать, що персоналізація

лікування з урахуванням доопераційного та інтраопераційного стадіювання впливає не лише на традиційні онкологічні кінцеві точки (наприклад, виживаність чи безрецидивний період), але й на суб'єктивні показники повсякденного функціонування пацієнток. Це узгоджується із сучасним розумінням, що оптимальна онкологічна допомога має бути комплексною – поєднувати ефективність контролю пухлинного процесу з мінімізацією негативного впливу лікування на ЯЖ. Зокрема, кращі показники РН у досліджуваних групах можуть бути обумовлені кількома механізмами: застосуванням менш токсичних або таргетних препаратів у відповідних молекулярних підгрупах, адаптацією доз та графіків лікування з урахуванням супутньої патології, а також раннім залученням реабілітаційних і паліативних втручань. Менша вираженість симптомів в емоційній сфері (МН), імовірно, пов'язана з підвищеним відчуттям контролю над хворобою та кращою поінформованістю пацієнток щодо прогнозу й плану лікування – факторів, які відомі як ключові детермінанти психологічного благополуччя.

Результати дослідження переважно узгоджуються з даними низки сучасних досліджень, які підкреслюють позитивний вплив персоналізації терапії на ЯЖ пацієнток із гінекологічними пухлинами [22, 26]. У наукових джерелах зазначено, що застосування таргетної терапії й індивідуалізованих схем хіміотерапії асоціюється з менш вираженою системною токсичністю та кращою переносимістю, що, своєю чергою, логічно позначається на вимірюваних показниках ЯЖ [15]. Однак результати поточного дослідження доповнюють наявні дані, демонструючи одночасний позитивний ефект у мультидоменній оцінці ЯЖ (фізичний, емоційний, соціальний компоненти) в умовах української клінічної практики. Крім того, результати свідчать про відсутність негативного впливу процедури НІРЕС на ЯЖ пацієнток із поширеним РЯ. Водночас варто зазначити, що існують публікації з дещо іншими висновками. Зокрема, деякі дослідження не виявили суттєвих відмінностей між персоналізованими та стандартними підходами щодо короткострокових показників ЯЖ [29]. Різниця в результатах може частково пояснюватися гетерогенністю популяцій (стадія захворювання, доступність таргетних препаратів), різноманітністю методів персоналізації (молекулярні тести проти адаптації відповідно до супутньої патології) та різною тривалістю спостереження [21]. Наш аналіз вказує на те, що для виявлення статистично значущих відмінностей може знадобитися довший період спостереження та більша вибірка пацієнток, особливо коли йдеться про віддалені аспекти ЯЖ.

Результати дослідження мають низку практично значущих наслідків для організації онкологічної допомоги:

1. Інтеграція оцінки ЯЖ в рутинну практику – регулярне використання стандартизованих опитувальників дозволяє вчасно виявляти відхилення та адаптувати лікування/підтримку у відповідь на зміни в самопочутті пацієнток.
2. Переорієнтація цілей лікування – при ухваленні рішень слід враховувати не лише класичні онкологічні кінцеві точки, але й вплив терапії на ЯЖ, особливо у хворих старшого віку або з мультиморбідністю.

3. Раціоналізація ресурсів – зменшення частоти ускладнень і потреби в повторних госпіталізаціях може мати позитивний економічний ефект для системи охорони здоров'я.

Серед сильних сторін дослідження варто відзначити: чітку протоколізацію оцінки ЯЖ з використанням валідованих інструментів, включення мультидоменних вимірів (фізичний, психологічний, соціальний), а також спробу інтегрувати процедуру НІРЕС у процес ухвалення терапевтичних рішень. Крім того, аналіз клінічних ускладнень поряд із показниками ЯЖ та виживаності дозволить у майбутньому комплексно оцінити вплив персоналізованого лікування.

Водночас дослідження має низку обмежень, які слід враховувати:

1. Розмір вибірки – недостатньо велика когорта обмежує статистичну потужність і здатність виявляти невеликі, але клінічно значущі відмінності.
2. Тривалість спостереження – короткотермінові результати не дозволяють впевнено оцінити вплив персоналізації на довгострокову ЯЖ та виживання.
3. Гетерогенність персоналізації – у дослідженні під персоналізацією розуміли цілий спектр підходів (від стадіювання до адаптації терапії за супутньою патологією), що ускладнює інтерпретацію, який саме компонент є найбільш важливим для покращення ЯЖ.
4. Відсутність повної рандомізації – у разі обсерваційного або квазіекспериментального дизайну дослідження існує ризик упередженості відбору пацієнтів у групи лікування.
5. Соціокультурні чинники – суб'єктивна оцінка ЯЖ може залежати від очікувань, соціальної підтримки та культурних особливостей, що обмежує генералізованість результатів на інші популяції.

На основі отриманих результатів пропонуємо наступні напрями для майбутніх досліджень:

1. Проведення масштабних, проспективних багаторічних досліджень із рандомізованим дизайном для чіткішої оцінки впливу конкретних стратегій персоналізації на ЯЖ та виживання.
2. Збільшення тривалості спостереження з включенням віддалених часових точок для аналізу довгострокових наслідків.
3. Структурований поділ підходів персоналізації з метою визначення відносного внеску молекулярних тестів, фармакогенетики, підходів до дозування та комплексної підтримувальної допомоги.
4. Проведення економічного аналізу для оцінки рентабельності персоналізації з позиції системи охорони здоров'я.
5. Використання якісних методів (інтерв'ю, фокус-групи) для глибшого розуміння досвіду пацієнток та ідентифікації факторів, які не враховуються кількісними опитувальниками.

ВИСНОВКИ

У пацієнток із первинним РЯ у ранній післяопераційний період спостерігалось зниження показників шкал фізичного функціонування, інтенсивності болю,

загального самопочуття та рольового функціонування, зумовлене фізичним станом, порівняно з показниками до оперативного втручання. Надалі простежувалася тенденція до поступового підвищення показників РН у групах ІА (PDS + АСТ), ІВ (NACT + IDS + АСТ) та ІС (PDS + HIPEC + АСТ) хворих на первинний РЯ у пізній післяопераційний період та після проведення АСТ. Одночасно виявлено зниження показників РН

і МН під час спеціального лікування та часткове їх відновлення після завершення лікування. Виконання HIPEC супроводжувалося зниженням показників РН пацієнток, найбільш вираженим – у ранній післяопераційний період. Проте результати оцінки ЯЖ хворих на первинний РЯ за опитувальником SF-36 свідчать про відсутність статистично значущого негативного впливу HIPEC на ЯЖ на всіх етапах лікування.

Відомості про авторів

Рибін Андрій Ігорович – Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 785-25-49. *E-mail:* Andriy.Rybin@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1145-6690

Максимовський В'ячеслав Євгенович – Одеський національний медичний університет; тел.: (050) 392-14-84. *E-mail:* maxidoc@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5084-3290

Кузнецова Ольга Володимирівна – Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 302-52-28. *E-mail:* alenakuz000@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3778-4868

Замішляк Вікторія Іванівна – Одеський національний медичний університет; тел.: (097) 355-31-04. *E-mail:* vikazamishlyak@gmail.com

ORCID: 0009-0001-1588-182X

Information about the authors

Rybin Andriy I. – Odesa National Medical University; tel.: (067) 785-25-49. *E-mail:* Andriy.Rybin@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1145-6690

Maksymovskiy Vyacheslav Y. – Odesa National Medical University; tel.: (050) 392-14-84. *E-mail:* maxidoc@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5084-3290

Kuznetsova Olga V. – Odesa National Medical University; tel.: (067) 302-52-28. *E-mail:* alenakuz000@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3778-4868

Zamyshlyak Viktoria I. – Odesa National Medical University; tel.: (097) 355-31-04. *E-mail:* vikazamishlyak@gmail.com

ORCID: 0009-0001-1588-182X

ПОСИЛАННЯ

- Rybin A. The results of personified ovarian cancer patients with peritoneal carcinomatosis treatment. *Reprod Health Woman.* 2022;(7):35-40. doi: 10.30841/2708-8731.7.2022.272470.
- Tkachenko OI, Rybin AI, Kuznetsova OV, Maksimovskiy VE. Modern strategies of surgical treatment of patients with ovarian cancer combined with pelvic carcinomatosis. *Clin Oncol.* 2018;31(3):1-7.
- Addley S, McGowan M, Crossland H, Johnson A, Asher V, Bali A, et al. Neo-adjuvant chemotherapy does not reduce surgical complexity nor the accuracy of intra-operative visual assessment of disease in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2023;49(11):107078. doi: 10.1016/j.ejso.2023.107078.
- Ashmore AA, Al-Majali J, Chui SK, Addley S, Abdul S, Asher V, et al. The peritoneal cancer index as a predictor of cytoreductive surgery outcomes and heatmap of ovarian cancer distribution: A retrospective analysis. *Cancers (Basel).* 2025;17(17):2790. doi: 10.3390/cancers17172790.
- Luvero D, Angioli R, Notaro E, Ploti F, Terranova C, Angioli AM, et al. Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma (STIC): A Review of the Literature on the Incidence at the Time of Prophylactic Surgery. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(22):2577. doi: 10.3390/diagnostics14222577.
- Fagan PJ, Gomes N, Heath OM, Chandrasekaran D, Yao SE, Satchwell L, et al. The peritoneal cancer index as a predictor of complete cytoreduction at primary and interval cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2023;33(11):1757-63. doi: 10.1136/ijgc-2022-004093.
- Bhatt A, Bakrin N, Kammar P, Mehta S, Sinukumar S, Parikh L, et al. Distribution of residual disease in the peritoneum following neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer and its potential therapeutic implications. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(1):181-7. doi: 10.1016/j.ejso.2020.10.012.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2020;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Cortez AJ, Tudrej P, Kujawa KA, Liowska KM. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;81(1):17-38. doi: 10.1007/s00280-017-3501-8.
- Epidemiology Working Group Steering Committee, Ovarian Cancer Association Consortium Members of the EWG SC; Doherty JA, Jensen A, Kelemen LE, Pearce CL, et al. Current gaps in ovarian cancer epidemiology: The need for new population-based research. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(10):dix144. doi: 10.1093/jnci/dix144.
- Kolesnik OO, Rybin AI. Prediction of treatment efficiency in patients with the ovarian cancer. *Actual Probl Pediatr Obstet Gynecol.* 2017;(2):40-6. doi: 10.11603/24116-4944.2017.2.8043.
- Kolesnik OO, Rybin AI. Personalised treatment of ovarian cancer patients. *Kovalchuk J Hospital S.* 2017;78(2):5-12. doi: 10.11603/2414-4533.2017.2.7951.
- Maksymovskiy V, Rybin A, Zamyshlyak V. Quality of life in patients with advanced ovarian cancer under personalised treatment: The impact of HIPEC. *J Educ Health Sport.* 2025;84:64751. doi: 10.12775/JEHS.2025.84.64751.
- Spagnol G, Bigardi S, Zorzi M, Morotti M, Carollo M, Bruni GM, et al. Δ -Peritoneal Cancer Index (Δ -PCI) to Predict Complete Cytoreduction and Histopathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Ovarian Cancer. *J Clin Med.* 2024;13(22):6915. doi: 10.3390/jcm13226915.
- Eltorre VM, AlAshqar A, Sethi N, Santin AD. Personalized treatment in ovarian cancer: A review of disease monitoring, biomarker expression, and targeted treatments for advanced, recurrent ovarian cancers. *Cancers (Basel).* 2025;17(11):1822. doi: 10.3390/cancers17111822.
- Diab Y, Muallem MZ. Targeted therapy in ovarian cancer. A comprehensive systematic review of literature. *Anticancer Res.* 2017;37(6):2809-15. doi: 10.21873/anticancer.11631.
- Atallah GA, Kampan NC, Chew KT, Mohd Mokhtar N, Md Zin RR, Shafiee MNB, et al. Predicting prognosis and platinum resistance in ovarian cancer: Role of immunohistochemistry biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):1973. doi: 10.3390/ijms24031973.
- Havasi A, Cainap SS, Havasi AT, Cainap C. Ovarian cancer-insights into platinum resistance and overcoming it. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(3):544. doi: 10.3390/medicina59030544.
- Rybin AI, Kuznetsova OV, Maksimovskiy VE. Modern strategies of surgical treatment of patients with pelvic canceromatosis caused by the ovarian cancer. *Bull Marine Med.* 2020;87(2):55-61. doi: 10.5281/zenodo.3967728.
- Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35(2):151-6. doi: 10.1016/j.soncn.2019.02.001.

21. Schilling L, Toussaint A, Weigel A, Lewitz D, Aust G, Töller J, et al. Predictors of quality of life and resilience in patients with ovarian cancer during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study. Arch Gynecol Obstet. 2025;311(4):1141-50. doi: 10.1007/s00404-024-07870-y.
22. McDonald S, Le T, Lauzon B, Forget J. Quality of life evaluation in patients with ovarian cancer on chemotherapy and its impact on patients' perception of maintenance therapy. Gynaecol Cancers. 2017;28(10):x88. doi: 10.1093/annonc/mdx663.008.
23. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. Ann Surg. 1995;221(1):29-42. doi: 10.1097/0000658-199501000-00004.
24. Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Laterza B, Balestra MR. Surgical technique of parietal and visceral peritonectomy for peritoneal surface malignancies. J Surg Oncol. 2009;100(4):321-8. doi: 10.1002/jso.21388.
25. Deraco M, Kusamura S, Virzi S, Puccio F, Macri A, Famulari C, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: Multi-institutional phase-II trial. Gynecol Oncol. 2011;122(2):215-20. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.05.004.
26. González-Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller RE, Pothuri B, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(10):833-48. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.011.
27. Wang L, Zhang Q, Wang X, Dong Z, Liu S, Wang Q, et al. Therapeutic landscape of ovarian cancer: recent advances and emerging therapies. Biomark Res. 2025;13(1):103. doi: 10.1186/s40364-025-00818-7.
28. Chandra A, Pius C, Nabeel M, Nair M, Vishwanatha JK, Ahmad S, et al. Ovarian cancer: Current status and strategies for improving therapeutic outcomes. Cancer Med. 2019;8(16):7018-31. doi: 10.1002/cam4.2560.
29. Hahn CA, Jones EL, Blivin JL, Sanders LL, Yu D, Dewhirst MW, et al. Prospective assessment of quality of life in ovarian cancer patients receiving whole abdomen hyperthermia and liposomal doxorubicin. Int J Hyperthermia. 2005;21(4):349-57. doi: 10.1080/02656730400022260.
30. Fukuhara S, Bito S, Green J, Hsiao A, Kurokawa K. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. J Clin Epidemiol. 1998;51(11):1037-44. doi: 10.1016/s0895-4356(98)00095-x.
31. Kucher S, Voroncova T, Smachylo I, Vereshchahina N, Hanberher I, Horishniy I. Assessment of quality of life using the SF-36 questionnaire: Literature review. J Prospects Innov Sci. 2024;38(4):1313-24. doi: 10.52058/2786-4952-2024-4(38)-1313-1324.

Стаття надійшла до редакції 29.08.2025. – Дата першого рішення 04.09.2025. – Стаття подана до друку 17.10.2025

Вірус папіломи людини як інфекційний та онкогенний чинник: огляд літератури

О. С. Загородня, О. В. Вінницька

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

Вірус папіломи людини (ВПЛ) – один із найпоширеніших у світі груп вірусів, що передається статевим шляхом, здебільшого має безсимптомний перебіг і спричинює ВПЛ-асоційовані захворювання: від доброякісних до злоякісних новоутворень. Поширеність, відсутність специфічних симптомів на ранніх стадіях, ускладнена діагностика та раннє виявлення ВПЛ-інфекції, що є критичним з огляду на онкогенність деяких варіантів вірусу, відтермінований початок лікування, певна недоступність до своєчасної профілактики – усе це зумовлює актуальність вивчення ВПЛ-інфекції. ВПЛ сам по собі не викликає рак, а неопластичний процес запускається за умови наявності тригерів. До найзначущих тригерів належать: статева активність (ранній вік першого статевого акту та кількість партнерів), куріння, тривале приймання оральних контрацептивів (понад 5 років), дефіцит фолієвої кислоти, вплив ультрафіолетових променів і радіації, імуносупресія, вживання горіху бетель, вагітність, а також супутнє ураження інфекціями, що передаються статевим шляхом, хронічні запальні захворювання органів малого таза, ендометріоз, якісні та кількісні порушення мікрофлори піхви. На тлі інфікування ВПЛ було виявлено кілька епігенетичних змін як у геномах вірусу, так і в геномах клітин-хазяїнів, включно з гіпометилюванням або гіперметилюванням вірусної дезоксирибонуклеїнової кислоти та гіперметилювання генів-супресорів пухлин клітин-хазяїнів, а також модифікації гістонів і зміни експресії некодуючих рибонуклеїнових кислот. Вірусні онкопротеїни E6 та E7 взаємодіють і змінюють експресію кількох клітинних білків, що беруть участь в епігенетичній регуляції, змінюючи транскрипційну компетентність інфікованих клітин, спричиняючи зміни в експресії генів, підвищеною активністю ферментів, що модифікують гістони, та ремоделюванням хроматину. На сьогодні найефективнішим засобом профілактики є вакцинація.

Нині у світі та в Україні існує три основних типи вакцин: двовалентна, чотиривалентна та дев'ятивалентна. Ефективність вакцин демонструється численними дослідженнями. Так, наприклад, при дослідженні жінок, які були вакциновані у віці 12–13 років двовалентною вакциною проти ВПЛ, не зафіксовано випадків інвазивного раку шийки матки, що вказує на 100% ефективність вакцини. У жінок у віці 14–22 років, які отримали три дози вакцини, рак шийки матки розвинувся у 3,2 випадку на 100 тис., тоді як серед невакцинованих показник становив 8,4 випадку на 100 тис. Також низка досліджень показує, що вакцинація запобігає розвитку орофарингеальних та анальних інфекцій.

Ключові слова: вірус папіломи людини, вакцинація проти вірусу папіломи людини, цервікальний скринінг, цитологічний скринінг, ВПЛ-тестування, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, рак шийки матки.

Human papillomavirus as an infectious and oncological factor: literature review

О. S. Zahorodnia, O. V. Vinnytska

Human papillomavirus (HPV) is one of the most common groups of sexually transmitted viruses in the world, mostly asymptomatic and causes HPV-associated diseases: from benign to malignant neoplasms. Prevalence, lack of specific symptoms in the early stages, complicated diagnosis and early detection of HPV infection, which is critical given the oncogenicity of some virus variants, delayed start of treatment, some unavailability of timely prophylaxis – determine the relevance of studying HPV infection.

HPV itself does not cause cancer, and the neoplastic process is launched if there are triggers. The most significant triggers are the following: sexual activity (early age of first sexual intercourse and number of partners), smoking, long-term use of oral contraceptives for more than 5 years, folic acid deficiency, exposure to ultraviolet rays and radiation, immunosuppression, betel nut consumption, pregnancy, as well as concomitant infection with sexually transmitted infections, chronic pelvic inflammatory diseases, endometriosis, qualitative and quantitative disorders of the vaginal microflora. Against the background of HPV infection, several epigenetic changes were found in both the viral and host cell genomes, including hypomethylation or hypermethylation of viral deoxyribonucleic acid and hypermethylation of host cell tumor suppressor genes, as well as histone modifications and changes in the expression of non-coding ribonucleic acids. Viral oncoproteins E6 and E7 interact and alter the expression of several cellular proteins involved in epigenetic regulation, altering the transcriptional competence of infected cells, which is caused by changes in gene expression, increased activity of histone-modifying enzymes, and chromatin remodeling. To date, the most effective method of prevention is vaccination.

Currently, there are three main types of vaccines in the world and in Ukraine: bivalent, tetravalent, and nine-valent. The effectiveness of the vaccine has been demonstrated by numerous studies, for example, in a study of women who were vaccinated at the age of 12–13 with a bivalent HPV vaccine, there were no cases of invasive cervical cancer, indicating 100% vaccine effectiveness. Among women aged 14–22 who received three doses of the vaccine, 3.2 per 100,000 had cervical cancer, compared with 8.4 per 100,000 among unvaccinated women. Several studies also show that vaccination prevents oropharyngeal and anal infections.

Keywords: human papillomavirus, HPV vaccination, cervical screening, cytological screening, HPV testing, cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer.

Вірус папіломи людини (ВПЛ) – одна з найпоширеніших у світі груп вірусів (близько 200 підвидів), що передається статевим шляхом. Здебільшого має безсимптомний перебіг і спричинює ВПЛ-асоційовані захворювання: від доброякісних до злоякісних новоутворень.

Актуальність. Поширеність, відсутність специфічних симптомів на ранніх стадіях, ускладнена діагностика та раннє виявлення ВПЛ-інфекції, що є критичним з огляду на онкогенність деяких варіантів вірусу, відтермінований початок лікування, певна недоступність до своєчасної профілактики – усе це зумовлює актуальність вивчення ВПЛ-інфекції. Властивості вірусу як інфекційного чинника, з особливостями реалізації імунітету та вакцинації, а також його онкогенні властивості спонукали до написання цього спільного літературного огляду.

За даними Центру з контролю та профілактики захворювань США (Center for Disease Control and Prevention – CDC), останні дослідження показують, що поширеність генітального ВПЛ серед дорослих віком від 18 до 59 років становить близько 45,2% серед чоловіків і 39,9% серед жінок [24, 32]. Хоча в більшості випадків імунна система здатна самостійно елімінувати ВПЛ, проте у певних групах ризику (в осіб з ослабленим імунітетом або тривалою інфекцією) можливе прогресування до злоякісних новоутворень. ВПЛ є причиною близько 90% випадків раку шийки матки (РШМ) та відхідникового каналу, 70% раку вульви та піхви, 60% раку статевого члена та 70% випадків раку ротоглотки [23, 44].

З огляду на високу онкогенність деяких типів ВПЛ, важливим наявним заходом профілактики є вакцинація. Вакцини, що захищають від найбільш онкогенних типів ВПЛ (16, 18), продемонстрували високу ефективність у запобіганні розвитку РШМ та інших злоякісних захворювань, пов'язаних із ВПЛ.

Наявна глобальна стратегія ліквідації РШМ передбачає досягнення до 2030 р. цільових показників «90–70–90», де 90% – кількість дівчат, що пройшли повний курс вакцинації до 15 років, 70% – кількість жінок, які пройшли скринінг на ВПЛ у віці 35 та повторно у 45 років, 90% – кількість жінок із діагнованим РШМ, які отримують лікування [16].

Історична довідка. Вірус у формі ікосаедра вперше був виявлений за допомогою електронної мікроскопії та описаний у 1949 р. Штраусом та ін. [26, 47]. У 1976 р. Харальд цур Хаузен припустив зв'язок між наявністю ВПЛ та розвитком РШМ, і протягом наступних 10 років його команда успішно виділила два нових штами ВПЛ (16 і 18) із біоптату РШМ. За ці дослідження вчений був відзначений у 2008 р. Нобелівською премією в галузі медицини [47].

Етіологія та патогенез. ВПЛ належить до групи вірусів, що містять дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК-вмісних вірусів), мають просту будову, у них відсутня оболонка. Вірус має сферичну форму та розміри 55 нм. Вірус проникає в епітелій через пошкодження шкіри / слизової оболонки та інфікує базальні стовбурові клітини [17]. Механізм інфікування ВПЛ до кінця не вивчений. Загальноприйнятою є думка,

що ВПЛ проникає в клітини через мікроураження в епітеліальній базальній мембрані шляхом ендцитозу, а потім транслокується в ядро для реплікації геному та транскрипції [8]. Відомий на сьогодні механізм неопластичного потенціалу ВПЛ можна схематизувати таким чином: вірус має у своєму геномі два трансформувальні гени (Е6 та Е7), синтез продуктів яких порушує функції генів, що регулюють клітинний цикл, унаслідок чого відбувається порушення росту й диференціації клітин. Накопичення додаткових мутацій у геномі клітин призводить до утворення та росту популяції пухлинних клітин [25].

Отже, розвиток РШМ можна умовно розділити на такі етапи: 1) первинна інфекція ВПЛ – прикріплення вірусу до поверхні клітини до специфічних рецепторів через білок L1 у своєму капсиді; 2) проникнення вірусу в клітину, під час якого вивільняється вірусна ДНК, яка потім транспортується в ядро клітини-хазяїна; 3) інтеграція ДНК ВПЛ у геном клітини-хазяїна [29]; 4) експресія вірусних генів Е6 та Е7 інактивує білки-супресори пухлин, що призводить до неконтрольованої проліферації [13]; 5) виникнення мутацій у геномі клітини та його нестабільність; 6) селекція клону клітин, що мають мутантну ДНК та геномну ДНК ВПЛ в інтегрованому стані; 7) активне розмноження клону клітин і ріст пухлини [2]. Рак відхідникового каналу, спричинений ВПЛ-інфекцією, виникає за подібною схемою до РШМ, оскільки ВПЛ часто уражує зону трансформації відхідникового каналу, що призводить до раку [17].

Типи ВПЛ. Сьогодні описано понад 170 генотипів ВПЛ, класифікованих як генотипи низького, середнього та високого ризику. Серед них є щонайменше 12 штампів високого ризику. ВПЛ 16, 18, 31 і 45 штампів мають доведений зв'язок із більшістю злоякісних новоутворень, що спричинює ВПЛ. Штами низького ризику, як-от ВПЛ 6 і 11, рідко призводять до раку, але можуть спричинювати бородавки різних локалізацій, зокрема на статевих органах, відхіднику, у роті та горлі [16, 25]. Особи з персистувальною інфекцією ВПЛ і ті, хто має кількох статевих партнерів, мають дуже високий ризик отримати більше підтипів ВПЛ. У таблиці наведено найбільш релевантні типи ВПЛ [16].

Епідеміологія. ВПЛ передається статевим шляхом, зазвичай через контакт шкіра – шкіра або шкіра – слизова оболонка [37]. Понад 80% сексуально активних дорослих інфікуються ВПЛ протягом свого життя [14]. Значно рідше він може поширюватися вертикально в перинатальному періоді. Також були поодинокі повідомлення щодо аутоінокуляції або непрямого інфікування осіб, які ніколи не мали статевих контактів [37].

Фактори ризику. Важливо розуміти, що ВПЛ сам по собі не викликає рак, а неопластичний процес запускається за умов наявності тригерів. До найзначущих належать: статеві активність (ранній вік першого статевих акту та кількість партнерів), куріння, тривале приймання оральних контрацептивів (понад 5 років), дефіцит фолієвої кислоти, вплив ультрафіолетових променів і радіації, імуносупресія, вживання горіха бетель, вагітність [33], а також супутнє ураження інфекціями, що передаються статевим шляхом, хронічні запальні

Типи ВПЛ та асоційовані з ними ураження

Тип ВПЛ	Ризик малігнізації	Асоційовані ураження
1, 2, 4	Низький	Вульгарні та плоскі бородавки на кистях і підшвах
6, 11	Низький	Гострокінцеві кондиломи, дисплазія епітелію шийки матки, вульвіт
16, 18	Високий	РШМ, рак відхідникового каналу, рак ротоглотки, рак статевого члена, рак піхви, рак вульви
31, 33, 45	Високий	Дисплазія епітелію шийки матки, інші види аногенітального раку
5, 8	Високий	Бородавчаста епідермодисплазія (<i>epidermodysplasia verruciformis</i>), плоскоклітинний рак шкіри

Примітка: за Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization; 2020.

захворювання органів малого таза, ендометріоз, якісні та кількісні порушення мікрофлори піхви [2].

Класифікація. Сучасна класифікація ВПЛ-інфекції [33]:

- шкірна;
- аногенітальна або слизова;
- бородавчаста епідермодисплазія.

Клінічна картина. Інкубаційний період при ВПЛ-інфекції становить від 1 до 10 міс. (у середньому 3 міс.) [2]. За відсутності змін на епітелії шийки матки та при нормальних показниках мікробіоти піхви, у 75–90% настає самоелімінація ВПЛ-інфекцій протягом 2,5 року після інфікування [22]. Тривала персистенція інфекції може супроводжуватися різними клінічними проявами. ВПЛ-інфекція може перебувати в латентному стані, мати субклінічний перебіг або бути клінічно вираженою. За латентного перебігу вірус перебуває в незрілих клітинах базального шару епітелію, виявити його можна лише методом полімеразної ланцюгової реакції; кольпоскопія, цитологічне та гістологічне дослідження неінформативні. За субклінічного перебігу симптоми, як і при латентній формі, відсутні, проте стає можливим діагностувати ВПЛ-інфекцію під час кольпоскопії та цитологічного дослідження. У разі клінічного перебігу не становить труднощів виявлення гострокінцевих, плоских або ендоефітних кондилом вульви, піхви, шийки матки. Також генітальні прояви ВПЛ-інфекції можуть поєднуватися з позагенітальними [33]. З огляду на обов'язкову наявність тригерів для розвитку ВПЛ-асоційованих захворювань, особливу увагу треба приділяти пацієнтам з імуносупресією різної етіології.

Роль ВПЛ у патогенезі цервікальних уражень. РШМ класифікується як четвертий найпоширеніший тип раку, що розвивається винятково у жінок і становить серйозну глобальну проблему охорони здоров'я. У 2020 р. у світі було зареєстровано 604 127 нових випадків РШМ та 341 831 випадок асоційованих із ним смертей. Частота РШМ й цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН) наразі у світі сягає 21% [1]. РШМ є другим найпоширенішим типом раку, що діагностується, та третьою провідною причиною смерті від раку у жінок у найменш розвинених країнах [46]. Фактори ризику РШМ переважно є пов'язаними із сексуальною поведінкою. Ранній вік початку статевого життя, наявність кількох статевих партнерів, партнерів із кількома партнерами, відсутність регулярного цервікального скринінгу або вказівка на аномальні результати цитологічного дослідження, інфекції, що передаються

статевим шляхом, особливо їхнє поєднання, куріння та вживання оральних контрацептивів підвищують ризик.

Іншими словами, самого вірусу папіломи недостатньо для ініціації злоякісного процесу. Такими патогенетичними механізмами є порушення регуляції експресії генів як вірусу, так і організму хазяїна, через інтеграцію вірусної ДНК у геном клітини, а також епігенетичні модифікації. Крім того, інфекція ВПЛ високого ризику може призвести до аберантної експресії онкогенних і пухлинно-супресорних мікроРНК (міРНК), більшість з яких мають своїми цілями транскрипційні фактори, як-от с-Мус, р53 або Е2Ф. Їхня експресія, своєю чергою, може модулюватися вірусними онкопротеїнами Е6 та Е7 [28]. Хронічний запальний процес, спричинений ВПЛ, створює мікросередовище, де складні взаємодії за участю цитокінів, хемокинів, вільних радикалів, простагландинів, факторів росту та ферментів, як-от циклооксигенази й матриксної металопротеїнази, також можуть зумовлювати генетичні та епігенетичні зміни, впливаючи на критичні сигнальні шляхи для підтримки клітинного гомеостазу [41]. На тлі інфікування ВПЛ було виявлено кілька епігенетичних змін як у геномі вірусу, так і в геномі клітин-хазяїнів, включно з гіпометилюванням або гіперметилюванням вірусної ДНК та гіперметилюванням генів-супресорів пухлин клітин-хазяїнів, а також модифікацією гістонів та змінами експресії некодуючих РНК (нкРНК) [42]. Вірусні онкопротеїни Е6 та Е7 взаємодіють і змінюють експресію кількох клітинних білків, що беруть участь в епігенетичній регуляції, змінюючи транскрипційну компетентність інфікованих клітин, спричинену змінами в експресії генів, підвищеною активністю ферментів, що модифікують гістони, та ремоделюванням хроматину. Було відзначено, що втрата контролю експресії генів Е6 та Е7 під час інфекції ВПЛ спричинена розривом вірусних генів Е1 та/або Е2 під час інтеграції вірусної ДНК у геном клітини-хазяїна або гіперметилюванням ранньої промоторної ДНК вірусу, яка розташована в довгій контрольній ділянці (Long control region – LCR) вірусного геному, що регулює експресію цих генів. LCR – це некодуюча послідовність геному ВПЛ, відповідальна за регуляцію експресії вірусних генів. Ранні й пізні промотори цих генів, сайти зв'язування вірусних білків Е1 і Е2, а також кілька транскрипційних факторів клітини-хазяїна розташовані в цій ділянці вірусного геному. Білок Е2 є основним внутрішньогеномним регулятором вірусу та модулює експресію вірусних онкогенів Е6 та Е7 шляхом зв'язування із сайтом Е2BS (Е2 Binding Site), розташованим у LCR. Сайт

зв'язування E2 має CpG-острівці (Cytosine-phosphate-Guanine) з потенціалом для метилювання, що призводить до пригнічення його транскрипційної регуляторної функції генів E6 та E7, що спричиняє надмірну експресію цих вірусних онкогенів [7].

Цервікальний скринінг. Традиційні методи скринінгу жінок на передракові захворювання та РПМ доступні, зокрема цитологічний скринінг, візуальний огляд шийки матки, кольпоскопія, цервікографія та тест на ДНК ВПЛ. Кожен скринінговий тест має свої переваги та недоліки, вибір залежить від соціально-економічних факторів.

Цитологічний скринінг. У 1927 р. румунський патологоанатом Аурел Бабеш відзначив можливість діагностики раку на підставі вивчення ексfolіюваних клітин цервікального епітелію шийки матки для виявлення РПМ [44]. Згодом цей метод був упроваджений Г. Папаніколау та Г. Траутом під назвою ПАП-тест і з 1960-х років використовується в національних програмах скринінгу шийки матки в Європі та США [12]. У розвинених країнах, які запровадили програми скринінгу на основі цитології, захворюваність і смертність, пов'язані з РПМ, значно знизилися, а також щомісяця запобігають ≤ 2000 новим випадкам РПМ [45]. Наразі більшість випадків ЦІН, які можуть призвести до злоякісних новоутворень, виявляються завдяки програмам скринінгу за допомогою методу Папаніколау. Цитологічне тестування має недоліки, що визначаються якістю мазка та досвідом цитопатолога, що сприяє зниженню чутливості цього методу. Діагностика РПМ за допомогою ПАП-тесту обмежена через його недостатню чутливість у виявленні передракових уражень і підвищену специфічність, що призводить до надмірної діагностики та надмірного лікування, головним чином серед молодих жінок [40].

Сучасна класифікація інтраепітеліальних уражень базується на гістологічних критеріях. Інтраепітеліальне ураження низького ступеня (Low-grade squamous intraepithelial lesion) характеризується аномалією в нижній третині епітелію зі збільшенням ядра, нерівною мембраною ядра та перинуклеарними ореолами з нерегулярною щільною межею цитоплазми, що утворює койлоцити. Можуть спостерігатися двоядерні й багатоядерні клітини з ядерною гіперхромазією. Аномальні клітини можуть поширюватися у верхні шари епітелію в процесі їхнього дозрівання, але зберігають ознаки цитоплазматичного дозрівання та помірну цитоплазму; у них виявляють мітози [18].

У разі плоскоклітинного внутрішньоepітеліального ураження високого ступеня (High-grade squamous intraepithelial lesion – HSIL) відзначають цитологічні ураження ЦІН 2 та ЦІН 3. ЦІН 2, відома як помірна дисплазія, включає аномальні плоскоклітинні клітини в нижніх двох третинах епітелію з ядерною аномалією, що поширюється на поверхневі шари з дозріванням цих клітин та має помірну цитоплазму. Основним її критерієм є атипія повної товщини з базалоїдними клітинами та мітозами, що поширюються у верхню половину до двох третин, із койлоцитарними змінами на поверхні, що вказує на дозрівання. HSIL (ЦІН 3), або традиційно тяжка дисплазія, має незрілі клітини

базального/парабазального типу, що поширюються на всю товщину епітелію без будь-яких ознак дозрівання, аж до верхнього шару плоскоклітинних клітин. Старіший термін «карцинома *in situ*» було вилучено та охоплено HSIL (ЦІН 3). Основні критерії Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) для HSIL (ЦІН 3) включають атипію повної товщини, де основа ураження не відрізняється від поверхні, мітози спостерігаються по всьому епітелію, а верхні частини демонструють високе співвідношення N:C (Nuclear-to-Cytoplasmic ratio), що означає відсутність дозрівання поверхні [18].

Тестування на ВПЛ. З огляду на роль ВПЛ-інфекції в трансформації епітелію шийки матки та розвитку РПМ, було розроблено новий підхід до скринінгу з використанням тестування на онкогенні генотипи ВПЛ, який вже впроваджується в більшості розвинених країн. Підвищена чутливість та обмежена специфічність тесту на ВПЛ не дають змоги розрізняти жінок із тимчасовою, самообмежувальною інфекцією та тих, хто має ризик розвитку неопластичних уражень. Виявлення ДНК ВПЛ не обов'язково вказує на передракове ураження або рак. Однак, оскільки імунна система бореться з більшістю ВПЛ-інфекцій та запобігає розвитку уражень-попередників шийки матки або карцином, основною проблемою є ведення ВПЛ-позитивних результатів первинного скринінгу [27]. Проведення тестування на ВПЛ так само часто, як і ПАП-скринінг у жінок, які не мають ЦІН, дасть більше позитивних результатів, ніж цитологічний скринінг [36]. Крім того, у спільному європейському когортному дослідженні для жінок із негативним тестом на ВПЛ було рекомендовано розширений інтервал скринінгу до 6 років [15].

Тестування на ВПЛ має різні обмеження для скринінгу, зокрема низьку специфічність та відтворюваність, а також високу вартість, враховуючи різні типи використовуваних тестів. Крім того, тестування на ВПЛ як первинний скринінг має супроводжуватися високоспецифічним тестом другої лінії, щоб зменшити рекомендації щодо додаткових досліджень (кольпоскопії) [40]. Таким чином, у багатьох країнах стратегії скринінгу базуються на спільному тестуванні (ВПЛ та ПАП-тест). Наприклад, Американське онкологічне товариство (American Cancer Society – ACS) й Австралійське товариство кольпоскопії та патології шийки матки (Australian Society of Colposcopy and Cervical Pathology – ASCCP) рекомендують або спільне тестування кожні 5 років, або цитологічний скринінг кожні 3 роки для жінок віком 30–65 років. Оскільки у молодих жінок (21–30 років) інфекція ВПЛ зустрічається частіше, ACS та ASCCP рекомендують проводити лише цитологічний скринінг [38]. Наразі тестування на ВПЛ є більш ефективним методом скринінгу передракових уражень і карцином, ніж цитологічний аналіз, оскільки процес спирається на виявлення нуклеїнових кислот, а не на мікроскопічне дослідження уражень [11].

Усе більше уваги останнім часом приділено ролі ВПЛ у патогенезі раку відхідникового каналу, 90% випадків якого є асоційованими з виявленням ДНК вірусу. Розроблено низку рекомендацій щодо скринінгу передракових станів відхідникового епітелію, що також включають виявлення ДНК ВПЛ [3].

Лікування уражень цервікального епітелію, спричинених ВПЛ. Сучасні методи лікування ЦІН поділяють на деструктивні та ексцизійні. Перші полягають у руйнуванні патологічно зміненої тканини, їхнім вагомим недоліком є неможливість гістологічного дослідження зміненої тканини. Тому методи рекомендовано використовувати лише в разі ураження, глибина якого не перевищує 5 мм. Одним із таких методів є кріодеструкція цервікального епітелію, що полягає у дії на нього температури -20°C , результатом якої є кристалізація внутрішньоклітинної рідини та руйнування мембрани [15]. До деструктивних методів належить і лазерна вапоризація. Метод засновано на руйнуванні патологічно змінених зон епітелію лазерним променем шляхом випаровування рідини з них [4]. Ексцизійні методи мають на меті видалення вогнища ураження з подальшим гістологічним вивченням [6]. До них належать конізація холодним ножом, електроконізація прямим дротом або петлею. Радикальним ексцизійним методом є гістеректомія [10]. Ці методи є травматичнішими, супроводжуються більшим больовим синдромом і кровотечею. На жаль, спостерігається відносно висока частота рецидивів після конізації, особливо у пацієнтів із ВПЛ високого ризику [21]. Крім того, загальний ризик був вищим для жінок, яким виконували мінімально інвазивне втручання, порівняно з тими пацієнтками, яким проводили відкриту радикальну гістеректомію [9]. Потенційними факторами, що впливають на персистенцію та/або рецидив ВПЛ-асоційованого ураження цервікального епітелію, є: чистота хірургічного краю, ступінь ЦІН, хірургічний метод, ураження ендцервікальних залоз, вік, паритет та імунологічна дисфункція [41].

Профілактика. Усі профілактичні заходи можна поділити на неспецифічні та специфічні. До неспецифічних відносять: формування неризикованої статеві поведінки (наявне дослідження, згідно з яким жінки у віці 35–60 років із 5 чи більше сексуальними партнерами протягом життя мали більш ніж удвічі вищий відсоток виявлення генотипів ВПЛ високого ризику порівняно з тими, в яких менше ніж 5 сексуальних партнерів протягом життя [35]), використання бар'єрних методів контрацепції (у метааналізі інфекцій ВПЛ та використання презервативів усі 8 досліджень показали певний захисний ефект від використання презервативів, а 4 з 8 засвідчили значний захисний ефект у профілактиці ВПЛ [19]), проведення регулярного скринінгу за допомогою ПАП-тесту, вчасне виявлення та лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом [43].

ВПЛ може передаватися вертикально. При народженні від матерів, в яких виявили ВПЛ, інфікованими народилися 5,2% немовлят [19]. За умови низького ризику вертикальної передачі рекомендуються природні пологи. Дослідження 2016 р. продемонструвало, що при розродженні шляхом кесаревого розтину перинатальна передача вірусу зменшилася на 46%, однак все одно відбулася у 15% випадків [30]. Найкращий спосіб запобігти вертикальній передачі ВПЛ – це захистити матір від зараження ВПЛ. Щоб запобігти аутоінфекції та непрямому контакту, надважливо дотримуватися гігієни рук [17].

На сьогодні найефективнішим способом профілактики є вакцинація. Нині у світі розроблено 3 основних типи вакцин (усі 3 зареєстровані в Україні): двовалентна, чотиривалентна та дев'ятивалентна. Кожна вакцина є рекомбінантною та являє собою вірусний білок L1, очищений від кожного з асоційованих типів ВПЛ. Імунна відповідь очікується через 1 міс. після завершення курсу вакцинації у понад 98% людей. Мінімальний захисний рівень титру антитіл не визначено [7].

Двовалентна вакцина націлена на ВПЛ 16 і 18, чотиривалентна вакцина – на ВПЛ 6, 11, 16 і 18, а найновішою вакциною є невалентна або дев'ятивалентна вакцина, яка спрямована на генотипи ВПЛ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 [35].

Вакцина є найефективнішою, якщо проводити дворазове щеплення до початку статевого життя у віці 9–12 років як дівчат, так і хлопців [33]. Вакцина також підвищує імунітет В-клітин, змінюючи тип антитіл у циркуляції. У відповідь на природну ВПЛ-інфекцію утворюються ненейтралізуючі антитіла. Якщо після зараження ВПЛ 16 ввести одну дозу вакцини, утворюються нейтралізуючі антитіла. За даними CDC, вакцина проти ВПЛ забезпечує тривалий захист від інфекції без ослаблення імунітету протягом принаймні 12 років [39].

Ефективність вакцини демонструється численними дослідженнями. Так, наприклад, під час дослідження жінок, які були вакциновані у віці 12–13 років двовалентною вакциною проти ВПЛ, не зафіксовано випадків інвазивного РШМ, що вказує на 100% ефективність вакцини. У жінок у віці 14–22 років, які отримали 3 дози вакцини, у 3,2 зі 100 тис. діагностовано РШМ (порівняно з 8,4 зі 100 тис. у невакцинованих жінок) [34]. Це дослідження показує, що рання вакцинація проти ВПЛ є ефективним засобом для профілактики РШМ та досягає найбільшої ефективності, якщо її проводять дівчатам віком до 13 років.

Вакцинація дає змогу ефективно запобігти інтеграції ВПЛ у ДНК епітеліальних клітин, посилюючи ефективність реепітелізації після деструктивних втручань на цервікальному епітелії [5].

Низка досліджень також показує, що вакцинація запобігає розвитку орофарингеальних та анальних інфекцій [31, 48].

Рекомендації щодо вакцинації та застосування. CDC рекомендує використовувати 2 дози вакцини проти ВПЛ для 11–12-річних дітей обох статей з інтервалом між дозами від 6 до 12 міс. Попередньо нещеплені особи у віці 15–26 років мають отримати 3 дози вакцини проти ВПЛ. Однак, ґрунтуючись на таких факторах, як ранній початок статевого життя або імунодефіцитний статус, CDC пропонує розпочинати вакцинацію вже у 9 років із наздоганяючою вакцинацією до 45 років [34]. ВООЗ рекомендує [20] 1 або 2 дози для дівчат віком 9–14 років і жінок віком 15–20 років та 2 дози з 6-місячним інтервалом для жінок віком понад 21 рік. Якщо людина має ослаблений імунітет або живе з ВІЛ, ВООЗ рекомендує принаймні 2 дози, а за можливості – 3 дози. Віковий діапазон для вакцинації проти ВПЛ дає можливість гнучкості в клінічній практиці.

Отже, ВПЛ залишається у фокусі уваги як інфекціоністів, так і гінекологів.

Відомості про авторів

Загородня Олександра Сергіївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. E-mail: gyner2007@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0424-8380

Вінницька Олена Володимирівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0009-0003-4100-1309

Information about the authors

Zahorodnia Oleksandra S. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. E-mail: gyner2007@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0424-8380

Vinnitska Olena V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0009-0003-4100-1309

ПОСИЛАННЯ

- Beniuk V, Ginzburg V, Goncharenko V, Nykonik T, Laskava T, Usevych I, et al. Pharmacological correction of immunological disorders in perimenopausal women with recurrent epithelial cervical dysplasia associated with human papillomavirus infection. *Reprod Health Woman*. 2024;(3):68-76. doi: 10.30841/2708-8731.3.2024.306410.
- Bondarenko N, Nikitin O, Poladych I, Antonyuk M. The role of HPV in the pathology of the lower genital tract in women with infertility. *Reprod Health Woman*. 2025;(1):8-15. doi: 10.30841/2708-8731.1.2025.323700.
- Burka O, Tutchenko T, Kudlai O, Martyrosova T, Marynychyna I. Screening for HPV-associated neoplasia is not only cervical screening. Modern approaches to anal cancer screening. *Reprod Health Woman*. 2024;(8):24-30. doi: 10.30841/2708-8731.8.2024.320076.
- Kartashov C, Bazarinskaya T. Prevention of progression of cervical carcinogenesis at the stage of postoperative rehabilitation. *Reprod Health Woman*. 2021;(6):38-42. doi: 10.30841/2708-8731.6.2021.244376.
- Kondratyuk V, Horban N, Nikitina I, Kondratyuk K. Injuries of the cervix on the background of human papilloma virus infection: Aspects of prevention, diagnostics and treatment. *Reprod Health Woman*. 2023;(6):68-75.
- Aitken CA, Siebers AG, Matthijse SM, Jansen EEL, Bekkers RLM, Becker JH, et al. Management and treatment of cervical intraepithelial neoplasia in the Netherlands after referral for colposcopy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(6):737-46. doi: 10.1111/aogs.13547.
- Amaro-Filho SM, Pereira Chaves CB, Felix SP, Basto DL, de Almeida LM, Moreira MAM. HPV DNA methylation at the early promoter and E1/E2 integrity: A comparison between HPV16, HPV18 and HPV45 in cervical cancer. *Papillomavirus Res*. 2018;(5):172-9. doi: 10.1016/j.pvr.2018.04.002.
- Ashrafi GH, Ozdogan M, Kadir MO. Papillomavirus-Induced Oncogenesis: Bridging Molecular Mechanisms, Diagnostics, and Global Prevention Strategies. *Viruses*. 2025;17(4):515. doi: 10.3390/v17040515.
- Bogani G, Di Donato V, Scambia G, Raspagliesi F, Chiantera V, Sozzi G, et al. Radical hysterectomy for early stage cervical cancer. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(18):11641. doi: 10.3390/ijerph191811641.
- Camargo MJ, Russomano FB, Tristão MA, Huf G, Prendiville W. Large loop versus straight-wire excision of the transformation zone for treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial of electrosurgical techniques. *BJOG*. 2015;122(4):552-7. doi: 10.1111/1471-0528.13200.
- Cenci M, Rossi F, Pisani T. Detection of 14 High-risk Human Papillomavirus (HPV) Genotypes Within the Italian Cervical Cancer Screening. *In Vivo*. 2023;37(5):2161-65. doi: 10.21873/invivo.13314.
- Chandrasekhar V, Krishnamurti C. George Papanicolaou (1883-1962): Discoverer of the Pap Smear. *J Obstet Gynaecol India*. 2018;68(3):232-5. doi: 10.1007/s13224-018-1102-z.
- Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2023;41(17):3081-88. doi: 10.1200/JCO.22.02625.
- Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis*. 2014;41(11):660-4. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000193.
- Ernstson A, Forslund O, Borgfeldt C. Promotion of cervical screening among long-term non-attendees by human papillomavirus self-sampling. *J Cancer Prev*. 2021;26(1):25-31. doi: 10.15430/JCP.2021.26.1.25.
- World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. 56 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>.
- Jensen JE, Becker GL, Jackson JB, Rysavy MB. Human papillomavirus and associated cancers: A review. *Viruses*. 2024;16(5):680. doi: 10.3390/v16050680.
- Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoekel E, Horn LC. 2020 WHO classification of female genital tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021;81(10):1145-53. doi: 10.1055/a-1545-4279.
- Khayargoli P, Niyibizi J, Mayrand MH, Audibert F, Monnier P, Brassard P, et al. Human papillomavirus transmission and persistence in pregnant women and neonates. *JAMA Pediatr*. 2023;177(7):684-92. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.1283.
- Kyrgiou M, Athanasiou A, Arbyn M, Lax SF, Raspollini MR, Nieminen P, et al. Terminology for cone dimensions after local conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia and early invasive cervical cancer: 2022 consensus recommendations from ESGO, EFC, IFCPC, and ESP. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):e385-92. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00191-7.
- Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J, Louwers JA, Nobsenhuys MA, Bais AG, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):441-50. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70078-X.
- Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda GA, Zhou Y, et al. Epidemiology and burden of human papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation. *Front Public Health*. 2021;8:552028. doi: 10.3389/fpubh.2020.552028.
- Lechner M, Liu J, Masterson L, Fenton TR. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(5):306-27. doi: 10.1038/s41571-022-00603-7.
- Liao CI, Francoeur AA, Kapp DS, Caesar MAP, Huh WK, Chan JK. Trends in human papillomavirus-associated cancers, demographic characteristics, and vaccinations in the US, 2001–2017. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e222530. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.2530.
- Maghiar L, Sandor M, Sachelarie L, Bodog R, Hunyadi A. Skin Lesions Caused by HPV – A Comprehensive Review. *Biomedicines*. 2024;12(9):2098. doi: 10.3390/biomedicines12092098.
- Mammas IN, Sourvinos G, Spanidos DA. The paediatric story of human papillomavirus (Review). *Oncol Lett*. 2014;8(2):502-06. doi: 10.3892/ol.2014.2226.
- Maver PJ, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(5):579-83. doi: 10.1016/j.cmi.2019.09.006.
- Morel A, Baguet A, Perrard J, Demerut C, Jacquin E, Guenat D, et al. 5azadC treatment upregulates miR-375 level and represses HPV16 E6 expression. *Oncotarget*. 2017;8(28):46163-76. doi: 10.18632/oncotarget.17575.
- Muñoz-Bello JO, Carrillo-García A, Lizano M. Epidemiology and Molecular Biology of HPV Variants in Cervical Cancer: The State of the Art in Mexico. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8566. doi: 10.3390/ijms23158566.
- Nantel É, Mayrand MH, Audibert F, Niyibizi J, Brassard P, Laporte L, et al. Association between the mode of delivery and vertical transmission of human papillomavirus. *Viruses*. 2024;16(2):303. doi: 10.3390/v16020303.
- Nielsen KJ, Jakobsen KK, Jensen JS, Grønhoj C, Von Buchwald C. The effect of prophylactic HPV vaccines on oral and oropharyngeal HPV infection – A systematic review. *Viruses*. 2021;13(7):1339. doi: 10.3390/v13071339.
- Nunes EM, Talpe-Nunes V, Sicheiro L. Epidemiology and biology of cutaneous human papillomavirus. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73(1):e489s. doi: 10.6061/clinics/2018/e489s.
- Oyouni AAA. Human papillomavirus in cancer: Infection, disease transmission, and progress in vaccines. *J Infect Public Health*. 2023;16(4):626-31. doi: 10.1016/j.jiph.2023.02.014.
- Palmer TJ, Kavanagh K, Cuschieri K, Cameron R, Graham C, Wilson A, et al. Invasive cervical cancer incidence following bivalent human papillomavirus vaccination: a population-based observational study of age at immunization, dose, and deprivation. *J Natl Cancer Inst*. 2024;116(6):857-65. doi: 10.1093/jnci/djad263.

35. Paul P, Hammer A, Rositch AF, Burke AE, Viscidi RP, Silver MI, et al. Rates of new human papillomavirus detection and loss of detection in middle-aged women by recent and past sexual behavior. *J Infect Dis.* 2021;223(8):1423-32. doi: 10.1093/infdis/jiaa557.
36. Perkins RB, Wentzensen N, Guido RS, Schiffman M. Cervical cancer screening: A review. *JAMA.* 2023;330(6):547-58. doi: 10.1001/jama.2023.13174.
37. Petca A, Borislavski A, Zvanca ME, Petca RC, Sandru F, Dumitrascu MC. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review). *Exp Ther Med.* 2020;20(6):186. doi: 10.3892/etm.2020.9316.
38. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol.* 2012;137(4):516-42. doi: 10.1309/AJCPTGD94EVR SJCG.
39. Scherer EM, Smith RA, Gallego DF, Carter JJ, Wipf GC, Hoyos M, et al. A Single Human Papillomavirus Vaccine Dose Improves B Cell Memory in Previously Infected Subjects. *EBioMedicine.* 2016;10:55-64. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.06.042.
40. Schmitz M, Eichelkraut K, Schmidt D, Zeiser I, Hilal Z, Tettborn Z, et al. Performance of a DNA methylation marker panel using liquid-based cervical scrapes to detect cervical cancer and its precancerous stages. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1197. doi: 10.1186/s12885-018-5125-8.
41. Da Silva MLR, De Albuquerque BHDR, Allyrio TAMF, De Almeida VD, Cobucci RNO, Bezerra FL, et al. The role of HPV-induced epigenetic changes in cervical carcinogenesis (Review). *Biomed Rep.* 2021;15(1):60. doi: 10.3892/br.2021.1436.
42. Soto D, Song C, McLaughlin-Drubin ME. Epigenetic alterations in human papillomavirus-associated cancers. *Viruses.* 2017;9(9):248. doi: 10.3390/v9090248.
43. Szymonowicz KA, Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biol Med.* 2020;17(4):864-78. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370.
44. Tasca L, Ostör AG, Babeş V, XII. Aurel Babeş. *Int J Gynecol Pathol.* 2002;21(2):198-202. doi: 10.1097/00004347-200204000-00016.
45. Teoh D. A new era in cervical cancer screening: Balancing the risks and benefits of screening. *J Womens Health (Larchmt).* 2016;25(3):207-8. doi: 10.1089/jwh.2015.5663.
46. Tewari KS. Cervical cancer. *N Engl J Med.* 2025;392(1):56-71. doi: 10.1056/NEJMr2404457.
47. Zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1977;78:1-30. doi: 10.1007/978-3-642-66800-5_1.
48. Zhang J, Qin Z, Lou C, Huang J, Xiong Y. The efficacy of vaccination to prevent human papilloma viruses infection at anal and oral: a systematic review and meta-analysis. *Public Health.* 2021;196:165-71. doi: 10.1016/j.puhe.2021.05.012.

Стаття надійшла до редакції 01.08.2025. – Дата першого рішення 08.08.2025. – Стаття подана до друку 22.09.2025

Thoracic endometriosis – multidisciplinary approach to diagnosis and treatment (Literature review)

V. M. Zhurakivskyi, I. S. Tymkiv, M. D. Ryziuk, V. A. Reshetylo, N. Ya. Ivanochko, N. T. Sahan, I.-A. V. Kondrat

Ivano-Frankivsk National Medical University

Worldwide, the prevalence of endometriosis among women of reproductive age is approximately 10%. This pathology is often accompanied by damage to the pelvic organs, primarily the reproductive system, and is manifested by pain syndrome (dysmenorrhea, dyschezia, chronic pelvic pain, dyspareunia, dysuria), abnormal uterine bleeding, infertility. However, the spread of endometriosis lesions also occurs outside the pelvic cavity and abdominal cavity (lesions in the intestines, peritoneum, bladder, ureters). Extragenital foci can be found in the tissue of the diaphragm, lungs, pleura, skin.

Thoracic endometriosis is manifested by damage to the pleura and lungs. Given that thoracic endometriosis is a pathology that is not common, there is not a sufficient number of publications in the scientific literature that would cover the data of hundreds of patients with thoracic endometriosis. The vast majority of reports are the descriptions of clinical cases. This article presents clinical cases of various forms of thoracic endometriosis in patients of different ages. Often this disease is accompanied by such clinical symptoms as cough, hemoptysis, shortness of breath, chest pain. Such manifestations can last for several months and often coincide with the onset of menstruation. Patients are primarily diagnosed with pneumothorax, hemothorax. Often the diagnosis of thoracic endometriosis is not fast and takes a period from several days to months. Visual diagnostic methods – chest radiography, computed tomography, magnetic resonance imaging, bronchoscopy, video-assisted thoracoscopy – are among the main diagnostic methods. Taking a tissue biopsy with a histological conclusion is crucial for confirming the diagnosis of thoracic endometriosis. Often this extragenital form of endometriosis is combined with endometriosis of the uterus, ovaries, fallopian tubes and peritoneum.

Treatment of endometriosis includes surgical intervention with appropriate surgical correction and removal of endometrial foci. To prevent recurrence of pathology, patients often receive a consultation of gynecologist with recommendations to use hormonal therapy – combined oral contraceptives, gonadotropin-releasing hormone agonists, progestogens.

Only a multidisciplinary approach involving doctors from different specialties (family doctor, surgeon, radiologist, gynecologist) is the most effective for the diagnosis and treatment of thoracic endometriosis with the lowest frequency of recurrences in the future.

Keywords: endometriosis, thoracic endometriosis, clinic, pathogenesis, diagnostics, treatment.

Торакальний ендометріоз – мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування (Огляд літератури)

В. М. Жураківський, І. С. Тимків, М. Д. Ризюк, В. А. Решетило, Н. Я. Іваночко, Н. Т. Саган, І.-А. В. Кондрат

У всьому світі поширення ендометріозу серед жінок репродуктивного віку перебуває на рівні близько 10%. Ця патологія часто супроводжується ураженням органів малого таза, передусім репродуктивної системи, і проявляється больовим синдромом (дисменорея, дисхезія, хронічний тазовий біль, диспареунія, дизурія), аномальними матковими кровотечами, безпліддям. Проте поширення ендометріозних вогнищ спостерігається і поза порожниною малого таза та черевною порожниною (ураження кишечника, очеревини, сечового міхура, сечоводів). Екстрагенітальні вогнища можуть виявлятися у тканині діафрагми, легень, плеври, шкіри.

Торакальний ендометріоз проявляється ураженням плеври та легень. З огляду на те що торакальний ендометріоз є патологією, яка трапляється не часто, то в науковій літературі немає достатньої кількості публікацій, які б охоплювали дані сотень пацієнтів із торакальним ендометріозом. Переважна більшість повідомлень становить опис клінічних випадків. У цій статті наведені клінічні випадки різних форм торакального ендометріозу в пацієнтів різного віку. Часто захворювання супроводжується такими клінічними симптомами, як кашель, кровохаркання, утруднення дихання, біль у грудній клітці. Такі прояви можуть тривати кілька місяців і часто збігаються з появою менструацій. Першочергово в пацієнтів діагностують пневмоторакс, гемоторакс. Часто діагностика торакального ендометріозу не є швидкою і займає період від кількох днів до місяців. Методи візуальної діагностики – рентгенографія органів грудної клітки, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, бронхоскопія, відеосистована торакоскопія – належать до основних діагностичних методик. Взяття біопсії тканин із гістологічним висновком є вирішальним для підтвердження діагнозу торакального ендометріозу. Нерідко ця екстрагенітальна форма ендометріозу поєднується з ендометріозом матки, яєчників, маткових труб та очеревини.

Лікування ендометріозу включає хірургічне втручання з відповідною оперативною корекцією та видалення ендометріальних вогнищ. Для запобігання рецидиву патології пацієнти часто отримують консультацію гінеколога з подальшим призначенням гормональної терапії – комбінованих оральних контрацептивів, агоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів, прогестагенів.

Тільки мультидисциплінарний підхід із залученням фахівців різних спеціальностей (сімейний лікар, хірург, радіолог, гінеколог) є найефективнішим для діагностики та лікування торакального ендометріозу з найменшою частотою випадків рецидивів у майбутньому.

Ключові слова: ендометріоз, торакальний ендометріоз, клінічна картина, патогенез, діагностика, лікування.

Endometriosis is a chronic disease with inflammatory component and the existence of endometrium tissue outside of uterus [1]. Till 10% of women in reproductive age suffer from endometriosis [1, 2]. Nowadays, there is no doubt about the impact of endometriosis on numerous woman's activities – daily functioning, health, psychological well-being, etc.

Many theories explain the development of endometriosis. The theory of retrograde menstruation blood through the fallopian tubes describes the dislocation of endometrium tissue outside the uterus in other organs [3–5]. This theory explains the presence of endometrium lesions in diaphragm, chest, pleura, other extragenital organs. The endometrium tissue can pass through lymphogenic and hematogenic ways to the thorax cavity (metastatic theory). The coelomic metaplasia theory presents the position that there is a metaplasia of mesothelial cells in pleura, peritoneal surfaces into endometrial tissue, stroma, gland [3–5]. Immune disbalance can impact on the endometriosis development. This theory is supported by the elevated secretion of cytokines, prostaglandins, induced by the inflammatory response, which led to the changes in different tissues.

Also, there is an association of endometriosis development with genetic predisposition [6, 7], hormonal disorders [8], gut and vaginal microbiota changes [9–11]. Many gynecological diseases such as polycystic ovary syndrome [12], infertility [13], premenstrual syndrome [14–19], uterine fibroid [20, 21] have common hormonal changes typical for endometriosis diseases and related to estrogen-progesterone imbalance [8]. Also, there is an association between metabolic syndrome and some gynecological pathologies, including endometriosis, polycystic ovary syndrome, uterine leiomyoma, infertility [22–28], which can be explained by specific plasma metabolites action such as triglycerides, high and very low-density lipoprotein metabolites, acetone, 3-hydroxybutyrate, cholesterol, etc. [22]. Commonly, endometriosis is considered the disease of women of reproductive age. But it impacts on different periods of female life – adolescence, pregnancy course and outcomes, menopause [1, 29–31]. The common symptoms of endometriosis are associated with dysmenorrhea, infertility, chronic pelvic pain, abnormal uterine bleeding, etc. [1].

In 1979 the American Society for Reproductive Medicine (ASRM, then known as the American Fertility Society) has proposed the classification of the abdominal endometriosis [32]. This classification was revised several times and describes the damage to peritoneum, ovaries and tubes. According to it there are deep and superficial forms of endometriosis and 4 stages of endometriosis – minimal (I stage), mild (II stage), moderate (III stage) and severe (IV stage). ENZIAN classification of deep endometriosis helps to recognize the distribution and deep of endometriosis lesions in pelvic cavity and outside, it describes the presence of endometriosis lesions in bladder, rectum, ureter, diaphragm, lungs, nerves [33]. It helps a lot for doctors gynecologists and other physicians both for correct diagnosis and treatment [34].

As to the extragenital forms of endometriosis, the review of literature demonstrated that the most spread extragenital form of endometriosis is the gastrointestinal one [35]. Its rate is 23% among patients with deep infiltrative endome-

triosis. The most often damage locations are rectosigmoid colon, appendix, small intestine. Endometriosis of urogenital tract is on the second position of endometriosis spread, in which 85% of all lesions are located in the bladder [35]. Also, the endometriosis of nerves and skin can be occurred.

As to the thoracic endometriosis syndrome (TES), it is considered to be a rare situation. According to the results of the review, the most localization of endometriosis cells and damage to diaphragm (44.5%), pleura (12.7%) and the lungs (4.5%) [35]. Despite that extragenital endometriosis is a common disease in clinical practice, very often there is a delay in correct diagnosis of it. A. Wetzel et al. inform that in 50 patients with thoracic and diaphragmatic endometriosis, the average period from manifestations onset to diagnosis was 47 months (0–212) [36].

According to the results M. Agossou et al. the rate of annual cases of TES is 1.1 incident / 100,000 persons [37]. At the same time the frequency of annual cases of TES in reproductive age women (15–45 years) was higher – 6.9/100,000 and prevalence – 1.2/1,000 [37]. There are no opened multicentral clinical studies about TES. Mostly the scientific publications present the clinical cases of the patient with this pathology [38–41].

There are 2 forms of TES, such as pleural and pulmonary [1]. Pleural form can be manifested as catamenial pneumothorax, catamenial hemothorax, and non-catamenial endometriosis-related pneumothorax. Pulmonary form included catamenial hemoptysis and lung nodules [1]. J. H. Lee et al. inform about two types of thoracic endometriosis: pneumothorax or hemothorax with damages of pleura and pneumothorax or hemothorax with damages of lung parenchyma [42]. According to S. Fukuda et al., TES includes catamenial pneumothorax, endometriosis-related pneumothorax, and catamenial hemoptysis [43]. Most of the cases (94.4%) of TES were connected with damage to right side [43]. M. P. Andres et al. have performed a multicentral descriptive research which included 5,465 articles and 179 articles, mostly case reports about extrapelvic deep endometriosis [44]. Among them, 628 articles were devoted to TES. The scientists inform that 80% of all cases are occurs on the right side of diaphragm, pleura and lungs.

As to the reproductive disorders in women with thoracic endometriosis, a strong association was found between high frequency of infertility, severe pelvic endometriosis and thoracic endometriosis [45].

The thoracic endometriosis can be manifested by different symptoms – pain, menstrual cycle-related (catamenial) pneumothorax, hemothorax, hemoptysis [46]. M. Agossou et al. studied the clinical manifestations of patients with TES [37]. Among 479 cases of pneumothorax for the period 1 January 2004 and 31 December 2020 there were 222 (44%) female patients; 63 (30%) of those women were diagnosed catamenial pneumothorax (pneumothorax and hemopneumothorax); 71 women were diagnosed TES (49 cases of pneumothorax, 14 – hemopneumothorax and 8 – hemothorax).

According to the results of T. Marjanski et al. mostly, the patients with endometriosis can have chest pain (96%), cough (52%), hemoptysis, dyspnea (67%) [47]. Symptoms are usually related to the menstruation days. A review of scientific publications, K. Nikolettos et al. have analyzed

202 researches that involved 592 patients with thoracic endometriosis [48]. The patients were in active reproductive age (33.8 years old – median age), only 2 women were much older – 51 and 74 years old, respectively. The most typical symptoms were pneumothorax (68.4%), chest pain (22.0%), dyspnea (20.9%), hemoptysis (14.2%). 53.5% of patients had gynecological operations and 8.5% – cesarean section.

The duration of chest pain can vary for different periods. In a clinical case, presented by J. O. Ogunkoya et al., a patient with a 22-year history of chest pain duration and a 20-year history of cough which appeared periodically related to menstruations [49]. The patients visited different clinical for many years to relief her symptoms.

In a systematic review, 142 articles about pleural effusion which was associated with endometriosis were analyzed [50]. These articles included information about 176 patients of reproductive age. The women complained of dyspnea (67%), chest pain (55%), abdominal pain (40%). In most of the cases, there was a unilateral pathology. In 74% the results of histology of pleura tissue confirmed endometriosis.

The age of 60 patients with thoracic endometriosis who admitted in Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico (Milan, Italy), was more – 41.4 ± 7.1 years [51], but the age of the diagnosis was 34.5 ± 7.3 years. Most of the patients never smoked (67.3%). 83.3% of them had endometriosis of other organs and systems. Only 75% of patients manifested with catamenial symptoms like pneumothorax (41.6%), shoulder pain (38.3%), pleuritic pain (28.3%), etc.

A clinical case was described by K. E. Udoh et al., in which the authors present a situation of a woman who had a primary suspicion for Meig's syndrome and cancer of ovary [39]. After laboratory test, hematological data, ultrasound examination, computer tomography (CT) of chest, pelvis, abdominal cavity, levels of oncoproteins, several thoracenteses, examination of pleural fluid, video-assisted thoracoscopy with right robotic-assisted pleurectomy, pleura biopsy with histological study, the patient was diagnosed thoracic endometriosis. The duration of all examinations lasts for 2 weeks.

Another clinical case is presented by V. Mhezi et al. [40]. The authors describe a case of a 34-year-old woman, who have suffered from pelvic pain and heavy menstrual bleeding for 6 years, chest pain related to menstruation for 5 years, very often she had pneumonia. The patient was suspected for pulmonary tuberculosis. And the last period she manifested with blood cough. After an analysis of pleura fluid, Gene Xpert for MTB (*Mycobacterium tuberculosis*), detection of cancer antigen-125 (CA-125), X-ray and CT of chest, abdominal laparotomy in which endometrial cysts and salpingitis were diagnosed. The woman received hormonal therapy and progress of recovery.

But also, there are cases of rapid diagnosis of TES [41]. A woman of 33 years old admitted to the clinic with symptoms of cough and shortness of breath which appeared only 2 days before. No complaints of pelvic endometriosis symptoms. She had a positive family history of endometriosis. After CT and X-ray examination of chest, study of pleural effusion, CA-125, the patient was diagnosed tho-

racic endometriosis. A surgical treatment (incision of endometriosis lesions from diaphragm) and hormonal treatment with gonadotropin-releasing hormone for 6 months led to absence of pleural effusion in control chest X-ray examination. The patient was prescribed danazol.

Also, the clinical cases of combination of pelvic and thoracic endometriosis are presented. C. Wong et al. have described a case of the 40-year-old woman who had only dyspnoea by physical overload [52]. Any other respiratory symptoms like pain, menstrual cycle-related (catamenial) pneumothorax, hemothorax, hemoptysis were absent. But the patient suffered from pelvic endometriosis. CT revealed pleural infusion on the right side, the woman was performed thoracoscopy and biopsy of pleura and histological result confirmed endometriosis and TES. Similarly, a clinical case of another combination – endometriosis of abdominal wall and thoracic endometriosis is presented by B. Gao et al. in a woman who had 2 cesarean sections but no any form of pelvic endometriosis [53].

Several benign gynecological diseases can be related to the pleural effusion. Among them there are endometriosis, ovarian hyperstimulation syndrome, Meig's syndrome [54, 55]. The pleural effusion can be explained by various theories of endometriosis development – retrograde menstruation blood, metastatic theory, coelomic metaplasia theory. The damage to pleura, lung parenchyma, diaphragm by endometrium cells can occur in women of reproductive age. The relation of endocrine system and lung pathology is also a relevant issue today. Pleura damage can be related to hypothyroidism, breast cancer, thyroid cancer and lymphangioleiomyomatosis [56].

A case of the 43-year-old woman with only 1 complaint of chest pain and tightness, breathlessness and no signs of cough and hemoptysis [57]. The woman had these complaints for a period of 3 years. Also, she complained of severe menstruations that led to anemia. She underwent chest X-ray, thoracentesis, general blood analysis, CT of thorax and abdominal cavity, thoracic pleural biopsy and histological study of pleura; tissue, carcinoembryonic antigen and CA-125 in blood serum. A large ovarian cyst was diagnosed, pleural endometriosis was confirmed. A patient had surgical treatment, total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy.

The other case is presented by K. E. Udoh et al. [39]. The woman, 37 years old, was hospitalized with the complaints of shortness of breath. The symptoms lasted for 2 weeks. The elevated CA-125, decreased hemoglobin were found. After determination of right pleural effusion with adjacent atelectasis/consolidation, the patient underwent CT. She was suspected of lung cancer. Ultrasound-guided thoracentesis was performed, and bloody fluid was received. This procedure was done three times in the hospital in a period of approximately 2 weeks. On CT images, masses of the left ovary were diagnosed. Video-assisted thoracoscopy with right robotic-assisted pleurectomy, pleurodesis, lymph node dissection, intercostal nerve blocks, and a pleural biopsy were performed. A final histological study confirmed endometriosis. The patient was consulted by gynecologist and was well even in 6 months after operation.

The research of F. Pagano et al. studied the rate and typical manifestations of patients with diaphragmatic

endometriosis and the preoperative characteristic of diaphragmatic endometriosis [58]. In 1,372 patients with endometriosis (which was diagnosed by histological research) who had laparoscopy, a complete review of diaphragm was performed. 65 women (4.7%) were confirmed diaphragmatic endometriosis. These patients had more often complaints of infertility (49.2% versus 28.7% of women with only abdominal endometriosis, $p < 0.05$), diaphragmatic pain (27.7% versus 1.8%, respectively), III and IV endometriosis stages according to ASRM. While the frequency of such features as dysmenorrhea, dyschezia, dysuria, and/or dyspareunia was the same in both groups.

Another group of scientists A. Naem et al. confirm that the rate of diaphragmatic endometriosis is 1.85% (23 women among 1,237 patients with pelvic endometriosis which was proven by histology (2019–2022 years)) [59]. The patients with diaphragmatic endometriosis had complaints of dysmenorrhea (68.2%), cyclic upper abdominal pain (60.9%), cyclic chest pain (43.5%), cyclic pain in shoulder (34.8%), dyspareunia (31.8%), dyschezia (27.3%). As to the symptoms of breath – 17.4% of patients had cyclic apnea and cyclic coughing each. No catamenial pneumothorax was found.

There is an insufficient screening for thoracic endometriosis [59]. There can be some reasons for this like not large number of such patients, only 4% of physicians took history for respiratory symptoms, etc. [60]. There are different diagnostic methods for endometriosis revealed [46]. Usually, a multidisciplinary management is the most effective one [46, 53, 61]. The clinical manifestations of thoracic endometriosis are not specific. In most of the cases, the diagnosis is confirmed by histological results. Imaging methods are the most spread and have good accuracy for TES diagnosis.

CT is the method for good visualization of abdominal endometriosis lesions like ovarian endometrioma, lesions of uterus, bowels, bladder [62] and also in thoracic cavity. X-ray, chest CT, chest magnetic resonance imaging (MRI), and bronchoscopy, video-assisted thoracoscopy, robotic-assisted thoracoscopy can be performed [4]. CT is often performed for pelvic and abdominal endometriosis lesions and tumors [62]. The common finding in chest CT are ground-glass opacities, nodules, pneumothorax, cystic lesions, consolidation, pleural effusion; for chest X-ray examination – pneumothorax, nodules, consolidation, pleural effusion [48]. MRI can be used for diagnosis of diaphragmatic endometriosis, its sensitivity is 78–83% [63]. MRI

is not so acute for diaphragmatic endometriosis diagnosis as surgery [64]. However, A. Aiob et al. inform about the limited accuracy of MRI for revealed the superficial and parametrial lesions [65]. A video-assisted thoracic surgery and video laparoscopy are used both for the diagnosis and treatment of TES [3, 4].

Hormonal treatment for TES can be used. Oral contraceptive pills, agonists of gonadotropin releasing hormones, gestagens can be rather effective for the recovery. But the delay of diagnosis and the emergency patient's state usually led to the need for operative procedure. Clinical guidelines in Japan for the extragenital endometriosis treatment recommend performing "Surgical treatment for catamenial pneumothorax may be effective depending on the symptoms" (strength of recommendation is strong – 1, strength of supporting evidence is weak – C) [66]. Also, "Catamenial hemoptysis may be ameliorated by conservative treatment without surgery, but surgery is to be considered when symptoms are severe" (strength of recommendation is weak – 2, strength of supporting evidence is very weak – D) [66]. As for thoracic endometriosis, medical therapy, alone or as postoperative adjuvant therapy, may be considered, depending on the case (strength of recommendation is weak – 2, strength of supporting evidence is weak – C).

J. H. Lee et al. inform that even after surgical treatment, there is a high rate of pneumothorax recurrence [42]. That is why multidisciplinary approach of team of surgeons and gynecologists is the most effective [1, 4, 5, 67]. M. J. Porcel et al. inform about that 76% of woman with pleural endometriosis had hormonal treatment, 60% underwent surgical operations [50]. According to the results of review of K. Nikotettos et al. 40.1% of patients with TES out of 220 patients had a combination of hormonal and surgical treatment and 26.8% of them had even one episode of recurrence [48]. The rate of recurrence in the patients who were prescribed only hormonal treatment was 33.3%. The less recurrence was observed in the cases of combinative treatment (hormonal and surgical approach) [43].

Thus, thoracic endometriosis is a pathology of women which is manifested by various clinical respiratory symptoms which mostly related to the menstrual periods. The signs of pelvic endometriosis can be present, but not always. The duration for diagnosis very often lasts some weeks. The most effective is considered to perform a multidisciplinary team for the diagnosis and treatment of thoracic endometriosis.

Information about the authors

Zhurakivskyi Viktor M. – Ivano-Frankivsk National Medical University. *E-mail:* zhurakivskyi_v@ukr.net
ORCID: 0000-0002-8628-5507

Tymkiv Ihor S. – Ivano-Frankivsk National Medical University. *E-mail:* igortymkiv@ifnmu.edu.ua
ORCID: 0000-0001-5229-2760

Ryziuk Mykola D. – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (0342) 53-32-95. *E-mail:* mrezuk@ifnmu.edu.ua
ORCID: 0000-0002-4235-9834

Reshetylo Vitalii A. – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (067) 479-83-25. *E-mail:* vreshetylo@ifnmu.edu.ua
ORCID: 0000-0001-6216-3524

Ivanochko Nataliia Ya. – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (0342) 53-32-95. *E-mail:* nivanochko@ifnmu.edu.ua
ORCID: 0009-0002-2226-4691

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

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

Відомості про авторів

- Жураківський Віктор Миколайович** – Івано-Франківський національний медичний університет. *E-mail:* zhurakivskiy_v@ukr.net
ORCID: 0000-0002-8628-5507
- Тимків Ігор Степанович** – Івано-Франківський національний медичний університет. *E-mail:* igortymkiv@ifnmu.edu.ua
ORCID: 0000-0001-5229-2760
- Ризюк Микола Дмитрович** – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (0342) 53-32-95. *E-mail:* mrezuk@ifnmu.edu.ua
ORCID: 0000-0002-4235-9834
- Решетило Віталій Анатолійович** – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (067) 479-83-25. *E-mail:* vreshetylo@ifnmu.edu.ua
ORCID: 0000-0001-6216-3524
- Іваночко Наталія Ярославівна** – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (0342) 53-32-95. *E-mail:* nivanochko@ifnmu.edu.ua
ORCID: 0009-0002-2226-4691
- Саган Назар Тарасович** – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (095) 132-86-79. *E-mail:* nsahan@ifnmu.edu.ua
ORCID: 0000-0002-5472-195X
- Кондрат Іван-Андрій Володимирович** – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (067) 887-31-40
ORCID: 0000-0003-3284-7057

REFERENCES

- Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. Hum Reprod Open. 2022;2022:hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009.
- Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod. 2014;29:400-12. doi: 10.1093/humrep/det457.
- Nezhat C, Lindheim SR, Backhus L, Vu M, Vang N, Nezhat A, et al. Thoracic Endometriosis Syndrome: A Review of Diagnosis and Management. JSLS. 2019;23(3):e2019.00029. doi: 10.4293/JSLS.2019.00029.
- Nezhat C, Amiratifi N, Najmi Z, Tsuei A. Thoracic Endometriosis Syndrome: A Comprehensive Review and Multidisciplinary Approach to Management. J Clin Med. 2024;13(24):7602. doi: 10.3390/jcm13247602.
- Damps-Konstańska I, Szukalska A, Janowiak P, Jassem E. Catamenial Pneumothorax-Still an Unveiled Disease. Medicina (Kaunas). 2024;60(12):2029. doi: 10.3390/medicina60122029.
- Lintas C, Azzarà A, Panasi V, Guerrieri F. Identification of Candidate Genes for Endometriosis in a Three-Generation Family with Multiple Affected Members Using Whole-Exome Sequencing. Biomedicines. 2025;13(8):1922. doi: 10.3390/biomedicines13081922.
- Kucukakcali Z, Akbulut S, Colak C. Prediction of genomic biomarkers for endometriosis using the transcriptomic dataset. World J Clin Cases. 2025;13(20):104556. doi: 10.12998/wjcc.v13.i20.104556.
- Yu J, Qin R, Huang P, Hang F, Guo Y, Li Y, et al. Hormonal imbalance-mediated immune inflammation in endometrial decidualization disorder. Placenta. 2025;S0143-4004(25)00232-2. doi: 10.1016/j.placenta.2025.06.025.
- Pakharenko LV, Basiuha IO, Zhurakivskiy VM, Lasytchuk OM, Kurtash NYa. The importance of the genital tract microflora in the endometriosis development. Reprod Health Woman. 2023;(2):21-5. doi: 10.30841/2708-8731.2.2023.278155.
- Moustakli E, Zagorianakou N, Makrydimas S, Oikonomou ED, Miliadous A, Makrydimas G. The Gut-Endometriosis Axis: Genetic Mechanisms and Public Health Implications. Genes (Basel). 2025;16(8):918. doi: 10.3390/genes16080918.
- Wang J, Wang X. Research progress on the correlation between microbiota and endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2025;314:114671. doi: 10.1016/j.ejogrb.2025.114671.
- Pakharenko LV, Zhylyk NYa, Shcherbinska OS, Kravchuk IV, Lasytchuk OM, Zhurakivskiy VM, et al. The modern pathogenetic challenges of polycystic ovary syndrome. Reprod Health Woman. 2024;2(73):75-80. doi: 10.30841/2708-8731.2.2024.304662.
- Elizur SE, Mostafa J, Berkowitz E, Orvieto R. Endometriosis and infertility: pathophysiology, treatment strategies, and reproductive outcomes. Arch Gynecol Obstet. 2025;312(4):1037-48. doi: 10.1007/s00404-025-08124-1.
- Pakharenko LV, Vdovichenko YuP, Kurtash NY, Basiuha IO, Kravchuk IV, Vorobii VD, et al. Estradiol blood level and ESR1 gene polymorphism in women with premenstrual syndrome. Wlad Lek. 2020;73(12):2581-85.
- Pakharenko LV. Effect of estrogen receptor gene ESR1 polymorphism on development of premenstrual syndrome. Reprod Health Woman. 2020;(1):5-8. doi: 10.30841/2708-8731.1.2020.471239.
- Pakharenko LV. Evaluation of progesterone and progesterone receptor gene PROGINS polymorphism in the development of some forms of premenstrual syndrome. Reprod Health Woman. 2020;(1):10-4. doi: 10.30841/2708-8731.1.2020.471241.
- Pakharenko LV. Evaluation of progesterone receptor gene PROGINS polymorphism in the development of some forms of premenstrual syndrome. New Armenian Med J. 2015;9(2):52-9.
- Pakharenko LV. Effect of estrogen receptor gene ESR1 polymorphism on development of premenstrual syndrome. Georgian Med News. 2014;(235):37-41.
- Pakharenko L, Vorobii V, Kurtash N, Basiuha I. Association of ACE gene polymorphism with the development of premenstrual syndrome. Georgian Med News. 2019;(294):37-41.
- Antypkin YG, Vdovychenko YP, Graziottin A, Kaminskyi WV, Tatarchuk TF, Bulavenko OV, et al. Uterine bleedings and quality of woman's life: Resolution of advisory board. Reprod Endocrinol. 2019;47:8-12. doi: 10.18370/2309-4117.2019.47.8-12.
- Fedosiuk K, Pakharenko L, Chayka K, Basiuha I, Kurtash O. Abnormal uterine bleeding in women of reproductive age: PALM-COEIN causes. Bangladesh J Med Sci. 2023;22(4):809-14. doi: 10.3329/bjms.v22i4.67116.
- Li L, Ma J, Sun N, Hu P, Lin Y, Zhang Q. Causal relationships between metabolic syndrome, plasma metabolites, and female reproductive diseases: insights from a two-step mendelian randomization approach. Nutr Metab (Lond). 2025;22(1):60. doi: 10.1186/s12986-025-00955-8.
- Zhurakivska O, Bagaylyuk L, Kostitska I, Miskiv V, Zhurakivskiy V, Diachuk O, et al. The role of galectine-3 in disruption of ovarian during diabetes mellitus and stress. Reprod Health Woman. 2025;(5):58-64. doi: 10.30841/2708-8731.5.2025.337950.
- Vasyliuk VM, Zhurakivska OY, Kondrat AV, Khabchuk VS. Morphological characteristics of the endocrine function of the heart in comorbid pathology. Pol Merkur Lekarski. 2023;51(3):194-200. doi: 10.36740/Merkur202303102.
- Zhurakivska O, Zherdova N, Oliinyk R, Pobigun N, Kostitska I, Zhurakivskiy V, et al. Evidence of apoptosis in parvocellular nuclei of hypothalamus in diabetes mellitus. Probl Endocrine Pathol. 2021;78(4):94-103. doi: 10.21856/j-PEP.2021.4.13.
- Pavlushynskiy Y, Makarchuk O, Vasyliuk S, Ostrovska O, Kupchak I, Glushko N, et al. Characteristics of metabolic homeostasis and hematological indicators in young women with menstrual disorders against the background of overweight and obesity. Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2023;30(2):173-81. doi: 10.46389/rjd-2023-1324.
- Zhurakivska OY, Bodnarchuk YV, Kostitska IO, Kandratiy EO, Andriiv AV, Zhurakivskiy VM, et al. Morpho-functional characteristics liver of rats in early development of streptozotocin diabetes mellitus using cluster analysis. Probl Endocrine Pathol. 2021;(1):84-96. doi: 10.21856/j-PEP.2021.1.11.
- Zhurakivska OYa, Koshkin OYe, Tkachuk YL, Rudyak OM, Knyazevych-Chorna TV. Age characteristics of morphogenesis of diabetic myopathies. Probl Endocrine Pathol. 2020;(4):115-23. doi: 10.21856/j-PEP.2020.4.15.
- Erel CT, Nigledis MP, Ozcivit Erkan IB, Goulis DG, Chedraui P, Giannini A, et al. Endometriosis and menopausal health: An EMAS clinical guide. Maturitas. 2025;202:108715. doi: 10.1016/j.maturitas.2025.108715.
- Hinchytska L, Lasitchuk O, Zhurakivskiy V, Basyuga I, Kurtash N, Pakharenko L. Restoration and preservation of the vaginal ecosystem in postmenopausal women. Reprod Health Woman. 2021;(6):77-82. doi: 10.30841/2708-8731.6.2021.244389.

31. Zhylyk NY, Pedachenko NY, Shcherbinska OS, Gruzjeva TS, Pakharensko LV. Improvement of the health services for the prevention of HIV transmission from mother to child at the level of primary health care. *Wlad Lek*. 2022;75(10):2507-13. doi: 10.36740/WLek202210136.
32. Classification of endometriosis. The American Fertility Society. *Fertil Steril*. 1979;32(6):633-4.
33. Tuttlies F, Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe KW, Wustlich M, et al. ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis. *Zentralbl Gynakol*. 2005;127:275-81. doi: 10.1055/s-2005-836904.
34. Bindra V, Reddy N, Swetha P, Reddy CA, Balakrishna N. Clinical Characteristics and Locations of Lesions in Patients with Endometriosis Using #ENZIAN Classification: An Observational Study. *J Obstet Gynaecol India*. 2025;75(1):173-9. doi: 10.1007/s13224-024-02056-7.
35. Lukac S, Schmid M, Pfister K, Jani W, Schäffler H, Dayan D. Extragenital Endometriosis in the Differential Diagnosis of Non-Gynecological Diseases. *Dtsch Arztebl Int*. 2022;119(20):361-7. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0176.
36. Wetzel A, Philip CA, Golfier F, Bonnot PE, Cotte E, Brichon PY, et al. Surgical management of diaphragmatic and thoracic endometriosis: A French multicentric descriptive study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(8):102147. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102147.
37. Agossou M, Sanchez BG, Alauzen PH, Olivier M, Cécilia-Joseph E, Chevallier L, et al. Thoracic Endometriosis Syndrome (TES) in Martinique, a French West Indies Island. *J Clin Med*. 2023;12(17):5578. doi: 10.3390/jcm12175578.
38. Singh M, Singh RB, Singh AB, Carballo AL, Jain A. Thoracic Endometriosis: Still a Diagnostic Dilemma. *Cureus*. 2021;13(6):e15610. doi: 10.7759/cureus.15610.
39. Udoh KE, Udoh AE, Vallabhaneni M, Busa V, Surakanti S. Thoracic Endometriosis Masquerading As Recurrent Hemothorax. *Cureus*. 2024;16(8):e67235. doi: 10.7759/cureus.67235.
40. Mhezi V, Nkrumbih Z, Majura M. An Atypical Case of Thoracic Endometriosis Syndrome Mimicking Pulmonary Tuberculosis. *Case Rep Radiol*. 2025;2025:1708094. doi: 10.1155/crra/1708094.
41. Hassanein MFK, Herminie V, James NT, Chetty D. Catamenial haemorrhagic pleural effusion caused by thoracic endometriosis, which was controlled by surgery undertaken after failed medical management. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2024;11(8):004613. doi: 10.12890/2024_004613.
42. Lee JH. Commentary: Thoracic Endometriosis: The Necessity of a Multidisciplinary Approach for Optimal Treatment. *J Chest Surg*. 2024;57(5):490-1. doi: 10.5090/jcs.24.079.
43. Fukuda S, Hirata T, Neriishi K, Nakazawa A, Takamura M, Izumi G, et al. Thoracic endometriosis syndrome: Comparison between catamenial pneumothorax or endometriosis-related pneumothorax and catamenial hemoptysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;225:118-23. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.021.
44. Andres MP, Arcoverde FVL, Souza CCC, Fernandes LFC, Abrão MS, Kho RM. Extrapelvic Endometriosis: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(2):373-89. doi: 10.1016/j.jmig.2019.10.004.
45. Soriano D, Schonman R, Gat I, Schiff E, Seidman DS, Carp H, et al. Thoracic endometriosis syndrome is strongly associated with severe pelvic endometriosis and infertility. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19(6):742-8. doi: 10.1016/j.jmig.2012.08.773.
46. Soares T, Oliveira MA, Panisset K, Habib N, Rahman S, Klebanoff JS, et al. Diaphragmatic endometriosis and thoracic endometriosis syndrome: a review on diagnosis and treatment. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2021;43(2):137-43. doi: 10.1515/hmbci-2020-0066.
47. Marjanski T, Czapl A, Niedzielska J, Grono L, Bobula J, Świątkowska-Stodulska R, et al. What will we learn if we start listening to women with menses-related chest pain? *J Clin Med*. 2025;14(9):2882. doi: 10.3390/jcm14092882.
48. Nikolettos K, Patsouras A, Kotanidou S, Garmpis N, Psilopatis I, Garmpi A, et al. Pulmonary Endometriosis: A Systematic Review. *J Pers Med*. 2024;14(11):1085. doi: 10.3390/jpm14111085.
49. Ogunkoya JO, Solaja TO, Ogunkolade AF, Ogunkolade MI. Thoracic Endometriosis: A Presentation of an Uncommon Disease in a Black African Woman. *Case Rep Med*. 2022;2022:2380700. doi: 10.1155/2022/2380700.
50. Porcel JM, Sancho-Marquina P, Monteagudo P, Bielsa S. Pleural effusion secondary to endometriosis: A systematic review. *Am J Med Sci*. 2023;366(4):296-304. doi: 10.1016/j.amjms.2023.08.003.
51. Dridi D, Ottolini FL, Ambruoso D, Bandini V, Chiaffarino F, Cetera GE, et al. Clinical features and management of thoracic endometriosis: a 20-year monocentric retrospective study. *Arch Gynecol Obstet*. 2025;311(6):1733-42. doi: 10.1007/s00404-025-08006-6.
52. Wong C, Booth SH, Thein OS, Sahal A. Thoracic endometrial syndrome with unilateral exudative pleural effusion. *BMJ Case Rep*. 2024;17(7):e261201. doi: 10.1136/bcr-2024-261201.
53. Gao B, Li Z, Liu H, Zhou G, Lai X. Co-existence of the abdominal wall and thoracic endometriosis: case report and literature review. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1578435. doi: 10.3389/fmed.2025.1578435.
54. Ferreira L, Toubes ME, Rodríguez-Núñez N, Valdés L. Benign obstetric and gynaecological diseases associated with pleural effusion: a narrative review. *Breathe (Sheff)*. 2025;21(1):240238. doi: 10.1183/20734735.0238-2024.
55. Argento AC, Gillespie CT. Pleural Disease in Women. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(3):402-09. doi: 10.1055/s-0039-1695050.
56. Sorino C, Negri S, Spanevello A, Feller-Kopman D. The pleura and the endocrine system. *Eur J Intern Med*. 2020;72:34-7. doi: 10.1016/j.ejim.2019.12.034.
57. Chetambath R, Kumar P, Nandini V, Chandran S, Chacko A. Catamenial haemothorax – A rare cause of pleural effusion. *Lung India*. 2023;40(6):541-44. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_144_23.
58. Pagano F, Schwander A, Vaineau C, Knabben L, Nirgianakis K, Imboden S, et al. True Prevalence of Diaphragmatic Endometriosis and Its Association with Severe Endometriosis: A Call for Awareness and Investigation. *J Minim Invasive Gynecol*. 2023;30(4):329-34. doi: 10.1016/j.jmig.2023.01.006.
59. Naem A, Andrikos A, Constantin AS, Khamou M, Andrikos D, Laganà AS, et al. Diaphragmatic endometriosis – a single-center retrospective analysis of the patients' demographics, symptomatology, and long-term treatment outcomes. *J Clin Med*. 2023;12(20):6455. doi: 10.3390/jcm12206455.
60. Hirsch M, Berg L, Gamaleldin I, Vyas S, Vashisht A. The management of women with thoracic endometriosis: a national survey of British gynaecological endoscopists. *Facts Views Vis Obgyn*. 2021;12(4):291-8.
61. Ciriaco P, Muriana P, Carretta A, Ottolina J, Candiani M, Negri G. Catamenial pneumothorax as the first expression of thoracic endometriosis syndrome and pelvic endometriosis. *J Clin Med*. 2022;11(5):1200. doi: 10.3390/jcm11051200.
62. Ghosh S, Alhamshari A, Prajapati P, Nakroun N, Carnelli C, Kilcoyne A, et al. Role of computed tomography in imaging of endometriosis. *Abdom Radiol (NY)*. 2025;50:4886-900. doi: 10.1007/s00261-025-04907-x.
63. Naem A, Roman H, Martin DC, Krentel H. A bird-eye view of diaphragmatic endometriosis: current practices and future perspectives. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1505399. doi: 10.3389/fmed.2024.1505399.
64. McKee DC, Mansour T, Wasson MN. Thoracic and diaphragmatic endometriosis: an overview of diagnosis and surgical treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2022;34(4):204-09. doi: 10.1097/GCO.0000000000000792.
65. Aiob A, Gumin D, Luder Stinsk A, Lowenstein L, Sharon A. Diagnostic Accuracy of MRI Using the #Enzian Classification in Endometriosis: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Gynecol Obstet Invest*. 2025;1-7. doi: 10.1159/000547069.
66. Hirata T, Koga K, Kai K, Katabuchi H, Kitade M, Kitawaki J, et al. Clinical practice guidelines for the treatment of extra-genital endometriosis in Japan, 2018. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(12):2474-87. doi: 10.1111/jog.14522.
67. Tkach V, Nedilia Y, Borysova V, Galiev O, Savoliuk S. Spontaneous pneumothorax in women. Team approach of thoracic surgeons and gynecologists. *Reprod Health Woman*. 2024;(8):91-5. doi: 10.30841/2708-8731.8.2024.320091.

Стаття надійшла до редакції 10.09.2025. – Дата першого рішення 16.09.2025. – Стаття подана до друку 23.10.2025