

Reproductive health

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

№8 (87) '2025



Репродуктивне здоров'я жінки

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

of Woman

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

ПІЗНІЙ РЕПРОДУКТИВНИЙ ВІК
ЯК ФАКТОР РИЗИКУ РОЗВИТКУ
ОСТЕОПЕНІЇ ТА ОСТЕОПОРОЗУ
У ВАГІТНИХ

7

КОНСЕРВАТИВНІ ПІДХОДИ
У ПРОГРАМІ КОРЕКЦІЇ СИМПТОМІВ
«СИНДРОМУ ОПЕРОВАНОЇ МАТКИ»
У ЖІНОК ІЗ РУБЦЕМ ПІСЛЯ
КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ

30

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО
ПЕРЕБІГУ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ
ПРИ ЕНДОМЕТРІОЗІ В УМОВАХ
ВІЙНИ

68

ДОППЛЕРОМЕТРІЯ СЕРЕДНЬОЇ
МОЗКОВОЇ АРТЕРІЇ ЯК КЛЮЧОВИЙ
КОМПОНЕНТ СУЧАСНОГО
МОНІТОРИНГУ ВАГІТНИХ
ІЗ РЕЗУС-АЛОІМУНІЗАЦІЄЮ

83

СУЧАСНІ ПІДХОДИ
ДО МЕНЕДЖМЕНТУ ІСТМОЦЕЛЕ:
ОПИС КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ

130



REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

8 (87)/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 17.11.2025 № 4731 «Про введення в дію рішень
вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 12.11.2025»

Підписано до друку 27.11.2025.

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

8 (87)/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 November 17, 2025 No. 4731 «On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from November 12, 2025»

Passed for printing 27.11.2025.

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, Boryspil, 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. Khazhlyenko
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. Tovstyanovska
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

ЗМІСТ 8 (87)/2025

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

- Пізній репродуктивний вік як фактор ризику розвитку остеопенії та остеопорозу у вагітних
Д. О. Говсєєв, А. І. Захарова 7

- Проблеми клінічних досліджень в Україні, пов'язані з внутрішньо переміщеними особами
О. В. Любінець, М. О. Качмарська 15

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

- Reproductive competence of female students: an interdisciplinary framework for health, education, and demographic sustainability
O. A. Cherepiekhina, V. M. Mazin, A. V. Turubarova, V. A. Bulanov, G. V. Gorshkova, M. S. Kudinova 19

- Консервативні підходи у програмі корекції симптомів «синдрому оперованої матки» у жінок із рубцем після кесаревого розтину
М.-В. І. Шутак, О. М. Макарчук 30

- Оцінювання ефективності фітотерапії в лікуванні папіломо-асоційованого ураження шийки матки у молодих жінок
В. О. Бенюк, В. М. Гончаренко, Т. В. Ковалюк, С. В. Бенюк, Н. Г. Корнієць, Н. С. Назарова, В. Ф. Олешко 37

- Reproductive health issues: knowledge and attitudes among Saudi women over 40 years
M. H. Daghestani, M. A. Althaqafi 45

- Стан репродуктивного здоров'я та особливості перебігу вагітності й пологів у жінок, які народжують уперше
А. В. Чернов 53

ГІНЕКОЛОГІЯ

- Клініко-мікробіологічна ефективність імуномодулювальної терапії при урогенітальних інфекціях у жінок
А. Д. Вітюк, С. В. Нагірняк, М. П. Дворник 59

- Особливості клінічного перебігу больового синдрому при ендометріозі в умовах війни: досвід жінок – внутрішньо переміщених осіб та учасниць бойових дій
Н. В. Косей, В. С. Сольський, Л. О. Борисова, Т. Е. Крисенко, Т. І. Кваша, Г. А. Токар 68

- Оцінка функціональної морфології міометрія у жінок репродуктивного віку з проліферативними захворюваннями матки
О. А. Диндар, І. М. Липко, В. О. Бенюк, І. А. Усевич, Т. Р. Никонюк, Л. Д. Ластовецька, А. С. Чеботарьова 76

АКУШЕРСТВО

- Допплерометрія середньої мозкової артерії як ключовий компонент сучасного моніторингу вагітних із резус-аімоунізацією
С. І. Жук, Ю. М. Мельник, М. М. Криворук, Є. В. Ігнатенко 83

- Роль дисбіотичних процесів мікробіоти піхви в розвитку спонтанних передчасних пологів
О. В. Лаба 90

- Динаміка рівнів гормонів та плацентарних білків протягом вагітності у жінок із гіперандрогенією в анамнезі
Л. Ю. Стаселович, Т. Г. Романенко, Г. М. Жалоба 95

- Гормонально-судинна інтеграція як основа ранніх порушень плацентациї у жінок із високим ризиком розвитку преєклампсії
В. О. Бенюк, В. М. Комар, Л. М. Вигівська, Л. В. Манжула, Т. В. Ільницька, О. В. Шаповалюк, Т. В. Ковалюк 105

- Frequency of detection of antibiotic-resistant strains among microorganisms causing urogenital diseases in women of reproductive age, pregnant women in particular
S. V. Nedzelskyi, A. R. Hural, A. Ya. Vaseruk, O. P. Korniychuk, Yu. T. Konechnyi 116

ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

- L-аргінін у менеджменті менопаузальних симптомів: судинні, метаболічні та ефекти щодо якості життя (систематичний огляд літератури)
Д. Г. Коньков, В. О. Тихолаз, Н. В. Дан, Б. О. Маркевич 122

КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

- Сучасні підходи до менеджменту істмоцеле: опис клінічного випадку
Н. С. Вереснюк, М. Й. Малачинська, І. П. Нігуца, А. Р. Вереснюк, А. А. Шпак 130

ПОДАННЯ РУКОПISY

Рукопис у журнал «Репродуктивне здоров'я жінки» подається через офіційний сайт журналу, де необхідно зареєструватися, заповнити відповідну форму та діяти далі за інструкцією.

Рукопис та необхідні документи, якими необхідно супроводжувати подання, можна також надіслати за електронною адресою alexandra@professional-event.com. У темі листа необхідно писати «для публікації в журналі «Репродуктивне здоров'я жінки».

*Як виняток, рукопис можна надіслати листом за поштовою адресою редакції:
а/с №4, м. Київ, Україна, 03039.*

Разом з рукописом необхідно надати пакет документів з підписами автора/авторів. Перед поданням рукопису авторам необхідно ознайомитися з «Положенням про рецензування наукових статей в науково-практичному медичному журналі «Репродуктивне здоров'я жінки» та документами з Додатку 1. Автори також заповнюють та підписують документи з Додатку 2 та Додатку 3 до Положення, а також форми щодо Підтвердження авторства та Конфлікту інтересів. Автори також обов'язково підписують останню сторінку рукопису.

Контактна особа редакції: Олександра Попильнюк (тел: +38 (044) 257-27-27).

АВТОРСЬКІ ПРАВА

Автори зберігають за собою права на свої рукописи і надають журналу неексклюзивне право першої публікації. Всі матеріали, опубліковані в журналі «Репродуктивне здоров'я жінки», поширюються на умовах ліцензії Creative Commons Attribution 4.0 International License, яка дозволяє іншим особам без обмежень читати, копіювати, поширювати, роздруковувати повні тексти статей, сканувати їх для індексації, передавати у вигляді програмного забезпечення або використовувати з будь-якою іншою законною метою з обов'язковим посиланням на авторів оригінальної роботи та оригінальну публікацію в цьому журналі.

Автори мають право укладати угоди щодо неексклюзивного розповсюдження роботи (збереження в електронному сховищі, публікації у складі монографії) у тому вигляді, в якому вона була опублікована у журналі, за умови присутності посилання на першу публікацію роботи у журналі «Репродуктивне здоров'я жінки». Журнал заохочує розміщення авторами в мережі Інтернет (на особистих, некомерційних сайтах) рукопису роботи, як до подання рукопису до редакції, так і під час редакційного опрацювання рукопису, оскільки це сприяє продуктивній науковій дискусії та позитивно позначається на цитуванні опублікованої роботи.

COPYRIGHT

The authors retain the right to their manuscripts and grant the Journal the non-exclusive right of first publication. All materials published in the Journal «Reproductive Health of Woman» are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, which allows others to read, copy, distribute, print the full text of articles, scan them for indexing, transfer them as software or use them for any other lawful purpose without limitation with mandatory reference to the authors of the original work and the original publication in this Journal.

Authors have the right to enter into agreements for non-exclusive distribution of the work (preservation in electronic storage, publication as part of a monograph etc) in the form in which it was published in the journal, provided the reference to the first publication of the work in the Journal «Reproductive Health of Woman» is present. The Journal encourages authors to post the manuscript of a paper on the Internet (on personal, noncommercial sites), both already submitted to the Editorial Board and undergoing the editorial processing, since this contributes to productive scientific discussion and has a positive effect on the citation of the published paper.

TABLE OF CONTENTS 8 (87)/2025

TOPICAL ISSUES

- Late reproductive age as a risk factor for osteopenia and osteoporosis in pregnant women**
D. O. Govsiev, A. I. Zaharova 7
- Clinical research challenges in Ukraine related to internally displaced persons**
O. V. Lyubinet, M. O. Kachmarska 15

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

- Reproductive competence of female students: an interdisciplinary framework for health, education, and demographic sustainability**
O. A. Cherepiekhina, V. M. Mazin, A. V. Turubarova, V. A. Bulanov, G. V. Gorshkova, M. S. Kudinova 19
- Conservative approaches in the program for correction of symptoms of the “operated uterus syndrome” in women with a scar after cesarean section**
M.-V. I. Shutak, O. M. Makarchuk 30
- Evaluation of the phytotherapy effectiveness in the papilloma-associated cervical lesions treatment in young women**
V. O. Beniuk, V. M. Goncharenko, T. V. Kovaliuk, S. V. Beniuk, N. G. Korniets, N. S. Nazarova, V. F. Oleshko 37
- Reproductive health issues: knowledge and attitudes among Saudi women over 40 years**
M. H. Daghestani, M. A. Althaqafi 45
- Reproductive health status and characteristics of pregnancy and childbirth in women giving birth for the first time**
A. V. Chernov 53

GYNECOLOGY

- Clinical and microbiological effectiveness of immunomodulatory therapy in women with urogenital infections**
A. D. Vitiuk, S. V. Nagirniak, M. P. Dvornik 59
- Clinical features of pain syndrome in endometriosis during wartime: experience of internally displaced women and female combatants**
N. V. Kosei, V. S. Solskyi, L. O. Borysova, T. E. Krysenko, T. I. Kvasha, H. A. Tokar 68

- Evaluation of the functional morphology of the myometrium in women of reproductive age with proliferative uterine disorders**
O. A. Dyndar, I. M. Lypko, V. O. Beniuk, I. A. Usevych, T. R. Nykoniuk, L. D. Lastovetska, A. S. Chebotarova 76

OBSTETRICS

- Doppler assessment in the middle cerebral artery as a key component of modern monitoring in rhesus-alloimmunized pregnancies**
S. I. Zhuk, Yu. M. Melnyk, M. M. Kryvoruk, I. V. Ignatenko 83
- The role of dysbiotic processes of the vaginal microbiota in the development of spontaneous premature birth**
O. V. Laba 90
- Dynamics of hormone and placental proteins levels during pregnancy in women with the history of hyperandrogenism**
L. Yu. Staselovych, T. G. Romanenko, H. M. Zhaloba 95
- Hormonal-vascular integration as the basis of early placental dysfunction in women at high risk of preeclampsia development**
V. O. Beniuk, V. M. Komar, L. M. Vygivska, L. V. Manzhula, T. V. Ilnytska, O. V. Shapovalyuk, T. V. Kovaliuk 105
- Frequency of detection of antibiotic-resistant strains among microorganisms causing urogenital diseases in women of reproductive age, pregnant women in particular**
S. V. Nedzelskyi, A. R. Hural, A. Ya. Vaseruk, O. P. Korniychuk, Yu. T. Konechnyi 116

LECTURES AND REVIEWS

- L-arginine in the management of menopausal symptoms: vascular, metabolic, and quality-of-life effects (a systematic literature review)**
D. H. Konkov, V. O. Tykholaz, N. V. Dan, B. O. Markevych 122

CLINICAL CASES

- Modern approaches to the management of isthmocele: a clinical case**
N. S. Veresniuk, M. Yu. Malachynska, I. P. Nigutsa, A. R. Veresniuk, A. A. Shpak 130

Пізній репродуктивний вік як фактор ризику розвитку остеопенії та остеопорозу у вагітних

Д. О. Говсєєв¹, А. І. Захарова²

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

²КНП «Перинатальний центр м. Києва»

Остеопороз і остеопенія є загрозливими станами, які досить довгий час можуть перебігати безсимптомно, проте надалі ускладнюються переломами різних локалізацій, що значно погіршує якість життя, працездатність людини, а в деяких випадках навіть призводить до інвалідизації та смертності. Вагітність сприяє розвитку цих станів, адже для побудови скелета плода мобілізуються запаси нутрієнтів і мінералів материнського організму, які мають відновитися після пологів та лактації. Зважаючи на поступове зростання віку вагітних і роділь, зумовлене соціально-економічними факторами, цікавим питанням є вплив пізнього репродуктивного віку на стан кісткової тканини вагітних, адже зміна гормонального фону жіночого організму через втрату протективної дії естрогенів на кісткову тканину зумовлює створення умов для резорбції мінеральних речовин зі скелета, що потенційно може бути додатковим фактором ризику остеопенії та остеопорозу в подальшому житті жінки.

Мета дослідження: оцінити вплив пізнього репродуктивного віку (≥ 40 років) на стан кісткової тканини у вагітних.

Матеріали та методи. До дослідження включено 110 жінок віком 40–50 років у II та III триместрах вагітності, яких згодом було розділено на 4 групи залежно від терміну гестації та віку. До групи контролю увійшло 20 здорових жінок віком 35–39 років у III триместрі вагітності. За допомогою анкетування в усіх учасниць після надання інформації про участь у дослідженні та отримання згоди було визначено наявність факторів ризику щодо розвитку остеопенії та остеопорозу. Також проведено обстеження: оцінювання мінеральної щільності кісткової тканини з визначенням показників T-score та Z-score методом ультразвукової денситометрії, біохімічний аналіз сироватки крові з визначенням рівнів вітаміну D й кальцію.

Результати. Встановлено, що пізній репродуктивний вік негативно впливає на щільність кісткової тканини ($p \leq 0,05$): у жінок одного віку в II триместрі вагітності показники T-score були достовірно нижчими порівняно з III триместром, а також між групами жінок 40–44 та ≥ 45 років. Найбільший контингент ризику становлять жінки віком ≥ 45 років у III триместрі – у цій групі T-score досягав значення остеопенії за даними ультразвукової денситометрії. Показник Z-score не зазнавав при цьому відхилень від вікових параметрів, проте також демонстрував тенденцію до нижчих значень у жінок ≥ 45 років ($p \leq 0,05$). Додаткові методи оцінювання кісткового метаболізму – рівні кальцію та вітаміну D у сироватці крові – також мали нижчі значення у жінок старшого віку й більшого терміну вагітності. Анкетування виявило наявність факторів ризику в жінок пізнього репродуктивного віку: низьку частоту споживання кальцієвмісних продуктів, нерегулярне приймання вітамінних добавок, недостатнє фізичне навантаження та стрес.

Висновки. Отримані результати підтверджують, що пізній репродуктивний вік є фактором ризику зниження мінеральної щільності кісткової тканини у вагітних. Показники, що відображають стан кісткового метаболізму (T-score, Z-score, рівень кальцію та вітаміну D в сироватці крові), мають нижчі значення у вагітних старшого віку й пізнішого терміну гестації. Запобігання впливу факторів ризику, проведення скринінгу і вчасної корекції остеопенічних станів можуть бути ефективною тактикою ведення вагітності жінок старшого репродуктивного віку.

Ключові слова: остеопороз, остеопенія, вітамін D, кальцій, мінеральна щільність кісткової тканини, ультразвукова денситометрія, пізній репродуктивний вік, вагітність.

Late reproductive age as a risk factor for osteopenia and osteoporosis in pregnant women

D. O. Govsiev, A. I. Zaharova

Osteoporosis and osteopenia are serious conditions that may remain asymptomatic for a prolonged period but can eventually lead to fractures at various anatomical sites, significantly impairing quality of life and work capacity, and in some cases, resulting in disability or even mortality. Pregnancy contributes to the development of these conditions, as the formation of the fetal skeleton requires mobilization of nutrient and mineral reserves from the maternal body, which must be replenished after childbirth and lactation. Considering the gradual increase in maternal age, driven by socio-economic factors, the impact of late reproductive age on the bone status of pregnant women becomes a subject of particular interest. Hormonal changes associated with the loss of the protective effects of estrogens on bone tissue create conditions that promote the resorption of minerals from the skeleton, which may potentially serve as an additional risk factor for the development of osteopenia and osteoporosis later in a woman's life.

The objective: to assess the impact of late reproductive age (≥ 40 years) on bone status in pregnant women.

Materials and methods. The study group included 110 pregnant women aged 40–50 years in the II and III trimesters of pregnancy, who were subsequently divided into 4 subgroups according to their age and weeks of gestation. The control group consisted of 20 healthy pregnant women aged 35–39 years in the III trimester. All participants, after receiving detailed information about the study and providing informed consent, completed a questionnaire to identify potential risk factors for the development of osteopenia and osteoporosis. Subsequently, the pregnant women underwent a comprehensive examination, including the assessment of bone mineral density with determination of T-score and Z-score using ultrasound densitometry, and biochemical analysis of blood serum to determine vitamin D and calcium levels.

Results. It was established that late reproductive age has a negative impact on bone mineral density ($p \leq 0.05$): in women of the same age, T-scores in the II trimester of pregnancy were significantly lower compared to the III trimester, as well as between groups of women 40–44 and ≥ 45 years old. The highest-risk group was identified as women aged ≥ 45 years in the III trimester, in whom the T-score values reached the osteopenic range according to ultrasound densitometry. The Z-score values did not deviate from age-specific norms but also showed a trend toward lower values in women aged ≥ 45 years ($p \leq 0.05$). Additional indicators of bone metabolism – serum calcium and vitamin D levels – were also found to be lower in women of more advanced maternal age and later gestational stages. Questionnaire data revealed the presence of multiple risk factors among women of late reproductive age, including low dietary intake of calcium-rich foods, irregular use of vitamin supplements, insufficient physical activity, and elevated stress levels.

Conclusions. The results confirm that late reproductive age is a risk factor for decreased bone mineral density in pregnant women. Parameters reflecting bone metabolism status (T-score, Z-score, serum calcium, and vitamin D) were lower in women of higher maternal and gestational age. Prevention of risk factors, along with screening and timely correction of osteopenic conditions, may represent an effective strategy in the management of pregnancy in women of advanced reproductive age.

Keywords: *osteoporosis, osteopenia, vitamin D, calcium, bone mineral density, ultrasound densitometry, advanced reproductive age, pregnancy.*

Протягом останніх десятиліть середній вік материнства поступово зріс у всьому світі [1]. Це пов'язано з різними соціально-економічними факторами, зокрема пізніми шлюбами, прагненням до отримання вищої освіти та побудови кар'єри, вищим рівнем розлучень і повторних шлюбів, а також розвитком допоміжних репродуктивних технологій [2, 3]. Згідно з літературними даними, у середині 1970-х років кількість жінок, які народжували у віці 35–39 років, становила лише 1,7 на 1000 вагітних, а у 2012 р. цей показник зріс до 11, тобто збільшився в 6 разів, причому спостерігається тенденція до подальшого зростання [4]. Глобальна поширеність вагітних жінок віком понад 35 років на сьогодні оцінюється у 12,3%. Ряд провідних світових спільнот (Американський, Королівський коледжі акушерів-гінекологів та ін.) розробили окремі рекомендації щодо ведення вагітності й пологів у жінок після 35 років [5, 6]. Загалом більшість спільнот «пізній репродуктивний вік» визначає, як вік жінки 35 років або більше на момент пологів при доношеній вагітності [7]. За даними досліджень, у жінок, які завагітніли в старшому віці, частіше спостерігають такі ускладнення, як гіпертензивні розлади, гестаційний діабет, післяпологові кровотечі, кесарів розтин, ятрогенні та спонтанні передчасні пологи, а також остеопороз [8]. В іноземних джерелах вік вагітної понад 40 років визначається як «дуже пізній», а понад 45 – «надмірно пізній» [9]. У лікарів акушерів-гінекологів, як правило, не виникає питань походження і значення цього розподілу, адже зі збільшенням віку ризик негативних наслідків для вагітності зростає [10]. Одним із факторів, що зазнають найсуттєвіших негативних змін зі збільшенням репродуктивного віку, є зміни в мінеральній щільності кісткової тканини (МЩКТ): найбільш виражені відхилення виникають у жінок, які завагітніли або народили в 40 років і старше. Відомо, що в цьому віковому періоді спостерігається фізіологічне зниження рівня естрогенів, що є ключовим фактором у регуляції кальцієвого обміну та підтримці МЩКТ [11]. Окрім гормональних змін, жінки пізнього репродуктивного віку частіше мають недостатність або дефіцит вітаміну D, що ще більше посилює втрату кісткової маси [12].

Остеопороз і остеопенія є важливими проблемами жіночого здоров'я, особливо в період вагітності та післяпологовому періоді, коли відбувається значне навантаження на кісткову систему [13, 14]. Під час вагітності кальцій активно мобілізується для розвитку

кісткової тканини плода, що може призводити до зниження МЩКТ у матері [15, 16]. У післяпологовому періоді, особливо в разі грудного вигодовування, процеси кісткової резорбції можуть посилюватися, що ще більше підвищує ризик розвитку остеопенії та остеопорозу [17, 18]. Вказані особливості сприяли виділенню, особливо в іноземних джерелах, окремої нозологічної категорії – асоційованого з вагітністю остеопорозу (АВО).

Точно вказати епідеміологічні дані поширеності АВО досить важко, оскільки клінічно на сьогодні немає рекомендацій щодо обов'язкового скринінгу цього стану, і зазвичай він проявляє себе вже клінічно, на стадії перелому кістки. Літературні дані також не надають однозначних статистичних відомостей, хоча попередньо в дослідженнях оцінено, що поширеність сягає близько 4–8 пацієнток на 1 млн населення [19]. АВО найчастіше себе проявляє ураженням тіл хребців і стегнової кістки, несе велике фізіологічне та психологічне навантаження на пацієнток, негативно впливає на якість життя. Згідно з літературними даними, середній час повернення пацієнток з АВО до працездатного стану становить понад 3 роки [20, 21]. Попередні дослідження підтверджують, що у жінок із пізньою першою або повторною вагітністю ризик остеопорозу може бути вищим порівняно з молодшими вагітними [22, 23]. Однак ступінь впливу пізнього репродуктивного віку на стан кісткової тканини вагітних вивчено недостатньо, а також бракує ідентифікації та встановлення ролі факторів, що можуть бути найбільш значущими в розвитку остеопенії та остеопорозу в цій групі.

З огляду на вищезазначене, основним завданням дослідження є оцінювання впливу пізнього репродуктивного віку на стан МЩКТ у вагітних віком 40 років і старше. Отримані результати можуть сприяти кращому розумінню патогенезу остеопорозу в жінок пізнього репродуктивного віку та розробці ефективних профілактичних заходів для збереження здоров'я кісткової системи у цієї категорії пацієнток.

Мета дослідження: оцінити вплив пізнього репродуктивного віку жінки на стан кісткової тканини при вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження є когортним, одноцентровим і проведене на базі Комунального некомерційного підприєм-

ства «Перинатальний центр м. Києва» у період 2022–2024 рр. У дослідження було включено 110 жінок віком від 40 до 50 років, які перебували в II та III триместрах вагітності. Жінок було поділено на 4 групи відповідно до віку та терміну гестації. До групи 1 увійшло 30 учасниць віком 40–44 роки в II триместрі вагітності, до групи 2 – 30 жінок віком 40–44 роки в III триместрі вагітності, до групи 3 – 25 учасниць віком від 45 до 50 років у II триместрі вагітності, до групи 4 – 25 жінок віком від 45 до 50 років у III триместрі вагітності. До групи контролю включено 20 жінок віком від 35 до 39 років у III триместрі вагітності.

Критеріями включення були: вік ≥ 40 років, підтверджена маткова вагітність, відсутність діагностованих метаболічних або кісткових захворювань в анамнезі, не більше 1 попередньої вагітності та добровільна згода на участь у дослідженні. Критерії виключення: наявність хронічних ендокринних або ревматологічних захворювань (цукровий діабет, гіперпаратиреоз, ревматоїдний артрит), використання гормональної терапії (естрогенів, глюкокортикоїдів) у попередні 6 міс., наявність онкологічних захворювань або патологій, що можуть впливати на метаболізм кісткової тканини, приймання вітаміну D або кальцієвих добавок у дозах, що перевищують рекомендовані значення.

Визначення МЩКТ проводили за допомогою ультразвукової денситометрії на апараті Sunlight MiniOmni (BeamMed Ltd., Ізраїль) із використанням показників T-score та Z-score для оцінювання отриманих результатів. Вимірювання виконували в зонах радіальної кістки передпліччя. T-score – показник, який порівнює значення МЩКТ відносно нормальних значень для здорових молодих жінок. Він оцінювався відповідно до стандартів Всесвітньої організації охорони здоров'я: норма (T-score $\geq -1,0$), остеопенія (T-score від $-1,1$ до $-2,5$), остеопороз (T-score $< -2,5$). Z-score – показник, що характеризує середньостатистичну норму для жінок одного віку та статі. Він оцінювався відповідно до таких параметрів: при Z-score $> -2,0$ – фізіологічне зниження, пов'язане з гестацією; при Z-score $\leq -2,0$ – значне зниження МЩКТ, небезпека вторинної остеопенії. Біохімічний аналіз сироватки крові включав визначення загального кальцію (набір реагентів Cal-

cium-Arsenazo III, MedTest Dx, США) та 25-гідрокси-вітаміну D (набір реагентів Vitamin D, Roche Diagnostics GmbH, Німеччина) за допомогою автоматичного аналізатора Roche Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Німеччина). Референтні значення для кальцію становили 2,10–2,55 ммоль/л. Оцінювання сироваткової концентрації вітаміну D мало таку градацію: дефіцит – < 20 нг/мл, недостатність – 20–30 нг/мл, оптимальний рівень – 30–50 нг/мл. Для збору додаткових даних проводили анкетування, яке включало оцінювання соціально-демографічних характеристик, репродуктивної історії, харчових звичок, фізичної активності та наявності шкідливих звичок, а також визначення рівня стресу за Шкалою сприйнятого стресу – Perceived Stress Scale-10 (PSS-10) за 40-бальною шкалою. Результат 0–13 балів вважався низьким, 14–26 – помірним, а 27–40 – високим [24, 25]. Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми SPSS Statistics (версія 27, IBM, США) та пакета MedStat (версія 5.2, Україна) з використанням методу множинних порівнянь Шеффе. Рівень статистичної значущості вважали достовірним при $p \leq 0,05$.

Дослідження проведено відповідно до Гельсінської декларації, усі учасниці підписали інформовану згоду перед включенням у дослідження. Отримано схвалення локального етичного комітету.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати анкетування наведено в табл. 1. Зважаючи на відсутність статистичної різниці між даними у жінок одного віку, але різного терміну вагітності, дані представлені спільно для обох груп жінок одного вікового періоду.

Аналіз анкетних даних вагітних жінок відповідно до триместру й віку свідчить про наявність факторів ризику, що можуть впливати на МЩКТ і підвищувати ймовірність розвитку остеопенії та остеопорозу.

У жінок віком 40–44 роки рівень фізичної активності був порівняно вищим (61,6% мали недостатню активність), тоді як у групі ≥ 45 років цей показник становив 72,0%, що є одним із факторів ризику втрати кісткової маси.

Таблиця 1

Результати анкетування жінок досліджуваних груп

Показники	Групи 1, 2 (40–44 роки, n = 60)	Групи 3, 4 (> 45 років, n = 50)	Група контролю (35–39 років, n = 20)
Вік, років	42,6 $\pm$ 1,9	47,0 $\pm$ 1,4	35,4 $\pm$ 2,1
Фізична активність < 3 год/тиждень (%)	37 (61,6)	36 (72,0)	9 (45,0)*
Споживання молочних продуктів < 3 р./тиждень (%)	32 (53,3)	33 (66,0)	8 (40,0)*
Приймання вітаміну D (%)	25 (41,7)	17 (34,0)	10 (50,0)*
Приймання кальцієвмісних добавок (%)	20 (33,3)	14 (28,0)	9 (45,0)*
Рівень стресу ≥ 14 балів за шкалою PSS-10 (середній та високий рівень) (%)	41 (68,3)	36 (72,0)	6 (30,0)*
Куріння (%)	5 (8,3)	6 (12,0)	2 (10,0)
Вживання кофеїну > 2 чашки кави/день (%)	16 (26,7)	16 (32,0)	4 (20,0)

Примітка: * – достовірна різниця на рівні $p \leq 0,05$ між групами контролю та двома досліджуваними.

Результати анкетування жінок досліджуваних груп за шкалою PSS-10, %

Бали за PSS-10	Група 1 (n = 30)	Група 2 (n = 30)	Група 3 (n = 25)	Група 4 (n = 25)	Група контролю (n = 20)
0–13	11 (36,7)	8 (26,7)	5 (20,0)	9 (36,0)	14 (70,0)
14–26	14 (46,6)	15 (50,0)	13 (52,0)	11 (44,0)	4 (20,0)
27–40	5 (16,7)	7 (23,3)	7 (28,0)	5 (20,0)	2 (10,0)

Що стосується вживання молочних продуктів як основного джерела кальцію, у групі жінок віком 40–44 роки 53,3% споживали молочні продукти рідше, ніж 3 рази на тиждень, а в старшій групі (≥ 45 років) цей показник сягав 66,0%, що вказує на ймовірне аліментарне джерело дефіциту кальцію.

Приймання вітаміну D в обох групах було низьким. Лише 41,7% учасниць віком 40–44 роки та 34,0% жінок віком ≥ 45 років приймали цей нутрієнт. Це може бути одним із ключових факторів ризику розвитку остеопенічних змін у кістковій тканині.

Вживання кальцієвмісних добавок також залишалося на низькому рівні. Лише 33,3% учасниць віком 40–44 років та 28,0% жінок віком ≥ 45 років приймали кальцій у вигляді добавок. Це ще більше підвищує ризик зниження МЩКТ на пізніх термінах вагітності.

За шкалою PSS-10 у групах 1 та 2 виявлено середній та високий рівні стресу (≥ 14 балів), що може негативно впливати на кістковий метаболізм через підвищену секрецію кортизолу. Наші результати підтверджують дані дослідників, які відмічають більшу схильність жінок пізнього репродуктивного віку до тривожності та депресії (табл. 2) [26].

Наявність шкідливих звичок також мало статистично достовірну відмінність між досліджуваними групами та групою контролю, що свідчить про їхній потенційний негативний вплив. Куріння у групі старших жінок (≥ 45 років) зустрічалося частіше, як і високе

споживання кофеїну. Хоча високого ступеня статистичної достовірності виявлено не було, є наукові роботи [27–29], які вказують на безпосередній вплив цих звичок на МЩКТ, тому варто рекомендувати відмову від куріння або перегляд своїх звичок для покращення показників кісткового метаболізму.

Узагальнюючи аналіз даних анкетування, встановлено наявність декількох чинників, які можуть впливати на МЩКТ у жінок: порівняно з групою контролю жінки досліджуваної групи мали нижчий рівень фізичного навантаження, вживання молочних продуктів, добавок із вмістом кальцію та вітаміну D. Наявність цих змін можна пояснити із соціально-економічного та психолого-фізіологічного погляду: вживання дієтичних добавок є економічно обтяжливим, а потяг до регулярних фізичних навантажень із віком може слабшати через втрату відчуття їхньої потрібності та власних сил. Проте за наявності роз'яснень із приводу необхідності як регулярних помірних фізичних вправ, так і вживання саме добавок і препаратів вітамінів та мінералів, додатково до збільшення вживання молочної продукції, вагітні пізнього репродуктивного віку згодні були переглянути свої щоденні звички. Це наголошує на необхідності інформувальних бесід для запобігання розвитку дефіцитних станів у цій групі жінок.

Результати вимірювання T-score та Z-score методом ультразвукової денситометрії наведені на рис. 1.

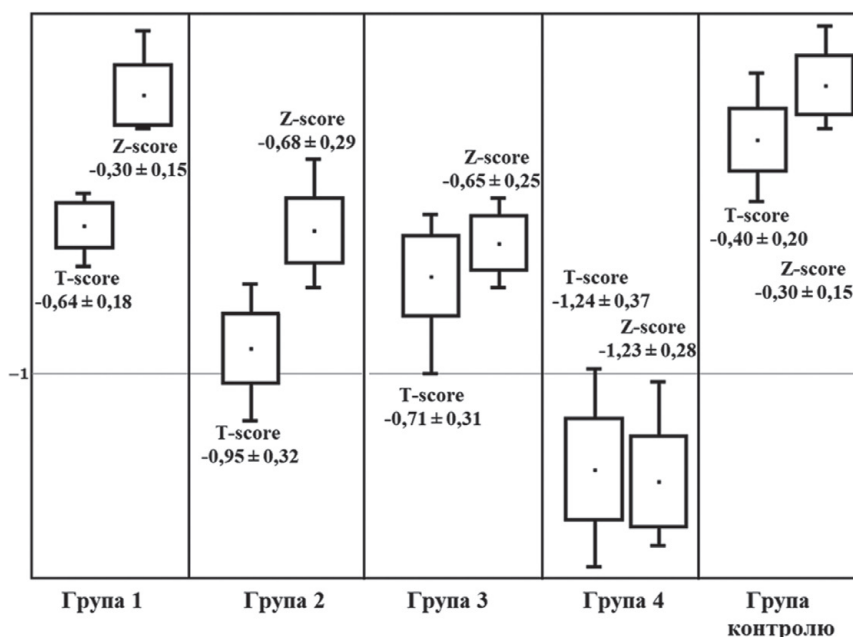


Рис. 1. Результати ультразвукової денситометрії в жінок досліджуваних груп

Визначення МПЦКТ у вагітних жінок за даними ультразвукової денситометрії свідчить про наявність тенденції до зниження T-score та Z-score передпліччя зі збільшенням терміну вагітності й віку.

У жінок групи 1 середній показник T-score становив $-0,64 \pm 0,18$, що перебуває в межах норми, проте вже демонструє початкові тенденції до зниження МПЦКТ. У жінок групи 2 значення T-score становило $-0,95 \pm 0,32$, що може свідчити про прогресуюче виснаження кальцієвих резервів організму на пізніх термінах вагітності. Аналогічні патерни показників спостерігалися і в Z-score, де в групі 1 показник становив $-0,30 \pm 0,15$, а в групі 2 вже перебував у межах $-0,68 \pm 0,29$.

У жінок віком ≥ 45 років зміни були більш вираженими. Середній T-score в групі 3 становив $-0,71 \pm 0,31$, що відповідає нижнім межам норми, а в групі 4 цей показник досягав $-1,24 \pm 0,37$, що може свідчити про розвиток остеопенії. Z-score в цих групах також демонстрував схожу тенденцію і визначався на рівнях $-0,65 \pm 0,25$ у групі 3 та $-1,23 \pm 0,28$ у групі 4, що вказує на значний дефіцит МПЦКТ порівняно з групою контролю.

Отримані результати підтверджують, що підвищений вік матері та збільшення терміну вагітності є значущими факторами ризику зниження МПЦКТ. Вагітні жінки віком 45 років і старше в III триместрі мають значно нижчі показники T-score та Z-score, що може свідчити про підвищений ризик остеопенії та остеопору, зумовлений збільшенням навантаженням на кісткову систему й можливим дефіцитом мікроелементів, необхідних для кісткового метаболізму. Це вказує на необхідність ретельного моніторингу стану кісткової тканини у жінок старшого репродуктивного віку та впровадження профілактичних заходів, спрямованих на збереження мінеральної щільності кісток.

Результати біохімічного дослідження сироваткових рівнів кальцію та вітаміну D наведені на рис. 2 і 3 відповідно.

Аналіз біохімічних показників кальцію і вітаміну D у вагітних залежно від терміну вагітності та віку свідчить про наявність значущих змін у мінеральному обміні, що можуть впливати на стан кісткової тканини.

Рівень кальцію в сироватці крові демонстрував тенденцію до зниження зі збільшенням терміну вагітності та віку. У жінок групи 1 середній рівень кальцію становив $2,28 \pm 0,07$ ммоль/л, що відповідало нормальному діапазону. Проте вже в групі 2, у III триместрі, він досягав $2,13 \pm 0,09$ ммоль/л, що може свідчити про підвищену мобілізацію кальцію для потреб плода. У жінок віком ≥ 45 років середній рівень кальцію в групі 3 становив $2,14 \pm 0,08$ ммоль/л, а у жінок групи 4 – $2,06 \pm 0,09$ ммоль/л. Це може бути наслідком вікових змін у метаболізмі кальцію та результатом менш ефективного його засвоєння.

Рівень вітаміну D також демонструє тенденцію до нижчих показників у пізніх термінах вагітності, причому у старших жінок результати були більш показовими. У групі 1 середній рівень 25(OH)D становив $32,89 \pm 5,16$ нг/мл, що наближається до оптимального рівня. Однак у групі 2, у III триместрі, цей показник визначався на рівні $30,81 \pm 9,51$ нг/мл, що вказує на початок недостатності. У жінок віком ≥ 45 років ситуація була ще критичнішою: у групі 3 середній рівень 25(OH)D досягав $27,66 \pm 6,09$ нг/мл, а в групі 4 – $24,36 \pm 4,16$ нг/мл, що відповідає недостатності та наближається до дефіциту нутрієнта.

У літературних джерелах шляхом проведення безпосередніх досліджень і виконання метааналізів доступних джерел щодо впливу віку останньої вагітності на стан кісткової тканини [30, 31] встановлено, що у жінок, які завагітніли та народили після 35 років, МПЦКТ після пологів і припинення лактації може відновлюватися не повністю, потенційно збільшуючи ризик постменопаузального остеопору. Проте досить важко знайти публікації, в яких визначається МПЦКТ саме для вагітних

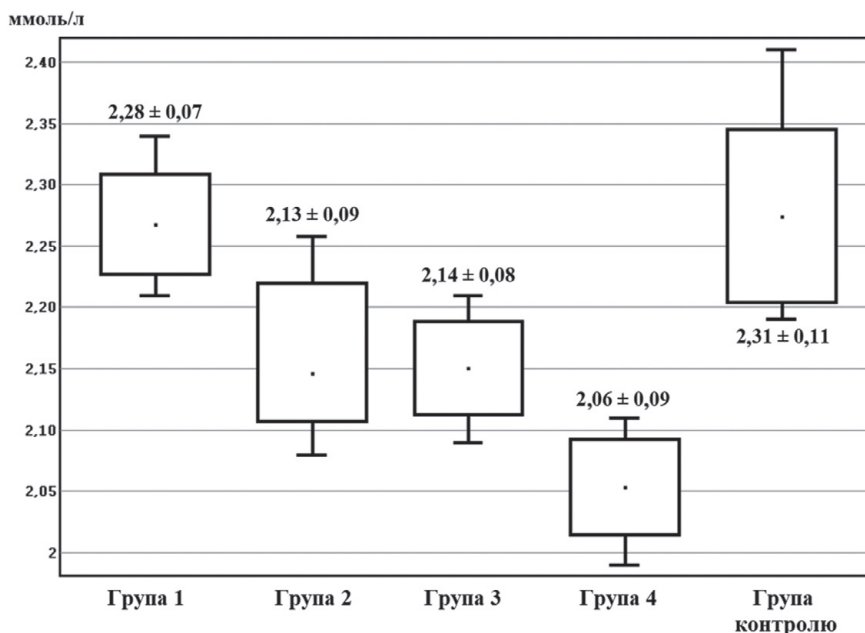


Рис. 2. Результати біохімічного визначення рівня сироваткового кальцію у жінок досліджуваних груп, ммоль/л

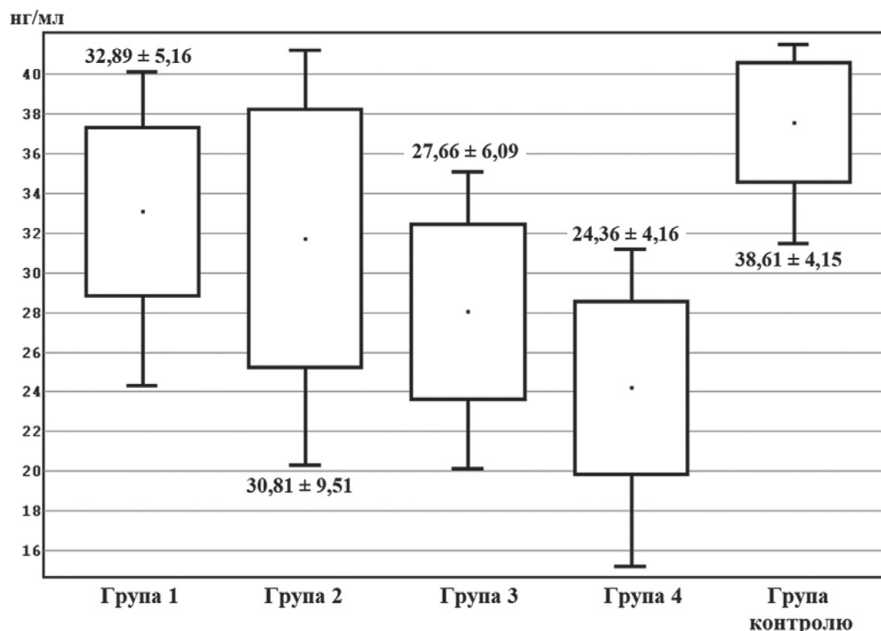


Рис. 3. Результати біохімічного визначення рівня сироваткового вітаміну D у жінок досліджуваних груп, нг/мл

віком 40 років і старше – більшість робіт концентрується на визначенні остеорезорбтивних змін у менопаузальному віці на основі анамнестичного визначення наявності вагітності в ранньому/пізньому репродуктивному періоді. При цьому група жінок віком ≥ 35 років не має подальшого поділу за віком, що унеможливорює висновки щодо впливу фізіологічних змін естрогенового фону. Також золотим стандартом визначення МПЦКТ у таких жінок вважається рентгенологічний метод (подвійна енергетична рентгенівська абсорбціометрія), яка передбачає використання низьких доз рентгенівських променів, що у вагітних є надзвичайно небажаним. Тому проведення порівняння результатів робіт інших дослідників із нашими знахідками можливе при використанні праць, в яких подання даних і вікові діапазони та період вагітності й пологів у жінок були найбільш наближеними до таких у вагітних нашого дослідження.

У роботі V. A. Degennaro et al. [32] при застосуванні іншої ультразвукової методики денситометрії – радіочастотної ехографічної мультиспектретрії на стегновій кістці – було встановлено, що у вагітних порівняно з невагітними жінками відбувається зниження МПЦКТ приблизно на 8,1%, а також значне зниження МПЦКТ між I та III триместрами вагітності. Вимірювання авторами показників у г/см^2 дає змогу провести чіткіше кількісне оцінювання зміни показників, але не зробиши висновок щодо розвитку власне остеопенії чи остеопору – це можливо лише на основі оцінювання T-score, як у нашій роботі. Автори також зауважили, що динаміка зміни показників була гіршою у представниць європеїдної раси, і що між віком вагітних та МПЦКТ існує певний негативний кореляційний зв'язок, проте не згадується, які саме вікові й інші характеристики пацієнток, окрім раси, було взято до уваги під час проведення статистичного аналізу. У нашому дослідженні здійснено стандартизацію пацієнток відносно паритету пологів та інших додаткових факторів ризику змін МПЦКТ, а

також досліджено конкретну зону інтересу – вплив на МПЦКТ у вагітних пізнього (≥ 40 років) репродуктивного віку порівняно з вагітними 35–39 років у III триместрі – найбільш наближеною до досліджуваної когорти жінок із потенційно найнижчими показниками МПЦКТ.

У роботі ізраїльських вчених Ehud Lebel et al. [33] вказується, що у породіль до 48 год після пологів віком понад 30 років показник T-score становив $-0,597 \pm 0,850$, а Z-score мав середнє значення $-0,410 \pm 0,840$, що достовірно відрізнялося від групи жінок віком до 30 років і вказувало на нижчі їхні значення при збільшенні віку. Проте в цій групі жінок не було стандартизації пацієнток відносно паритету вагітності, тривалості лактації (яка, за даними літератури, також впливає на МПЦКТ [33–35]), а в разі намагання зробити групу однорідною за згаданими параметрами вік жінок значно коливався і відрізнявся від досліджуваного нами (діапазон становив 20–42 роки). У нашій роботі в дослідження були залучені жінки з не більш як 1 вагітністю в анамнезі, а вплив лактації не визначався. Проте привертає увагу, що вже в II триместрі спостерігалися нижчі показники T-score ($-0,64 \pm 0,15$ та $-0,71 \pm 0,31$ у групах 1 і 3 відповідно), а зі збільшенням триместру вагітності відзначалися ще менші його значення, що навіть без урахування лактації свідчить про меншу МПЦКТ у вагітних старшого репродуктивного віку. Що стосується показника Z-score, для груп 1 і 3 у нашому дослідженні він становив $-0,30 \pm 0,15$ та $-0,65 \pm 0,25$, що само собою не вказує на суттєву різницю з ізраїльськими даними. Проте у досліджуваних нами жінок віком понад 45 років показник мав значно менші значення $-1,23 \pm 0,28$, що може свідчити про значний остеорезорбтивний ефект екстремально пізнього репродуктивного віку на зменшення МПЦКТ.

У дослідженні Eunju Ahn et al. [36] на південнокорейській популяції було встановлено, що в групі жінок із віком останньої вагітності ≥ 35 років результати

рентгеновської денситометрії на хребті та стегновій кістці з високим рівнем достовірності відрізнялися від когорти з останньою вагітністю < 35 років. Також достовірно відрізнялася частота виявлення остеопору з вищими показниками в групі ≥ 35 років. Єдиним показником, що не мав відмінності між групами, була частота переломів. Проте дослідники залишають місце для впливу таких факторів, як неточності у відтворенні інформації опитаними особами, відсутність стандартизації груп щодо вживання лікарських препаратів (наприклад, глюкокортикоїдів) і супутнього захворювання (наприклад, первинний або вторинний гіпопаратиреоїдизм чи гіпотиреоз тощо), про що учасників не запитували спеціально в анкеті. У нашому дослідженні доведено, що вищезгадані зміни беруть початок ще на етапі вагітності з II триместру, і що порівняно з когортою 35–39 років вагітні жінки віком ≥ 40 років мають ще вищі ризики розвитку остеопенічних станів, особливо в III триместрі.

Отже, узагальнюючи результати проведеного дослідження, можна стверджувати, що пізній репродуктивний вік є значущим фактором ризику для розвитку остеопенії та остеопору у вагітних жінок. Аналіз даних продемонстрував, що зі збільшенням віку жінки МПЧТ у II і III триместрі та додаткові показники кісткового метаболізму (рівні кальцію та вітаміну D) зазнають змін у бік зниження щільності кісткової тканини, що потенційно може мати довгострокові наслідки для здоров'я матері.

Оцінювання показників ультразвукової денситометрії продемонструвало, що T-score та Z-score передпліччя були нижчими у жінок у III триместрі вагітності порівняно з II триместром, а також у жінок віком 45 років

і старше порівняно з групою віком 40–44 роки. Аналіз анкетних даних підтвердив наявність додаткових факторів ризику розвитку порушень кісткового метаболізму: знижена фізична активність, низьке споживання молочних продуктів, недостатнє приймання вітамінних добавок, стрес. Це наголошує на необхідності раннього скринінгу стану кісткової тканини у вагітних старшого віку, моніторингу рівня кальцію та вітаміну D, а також розробки індивідуальних профілактичних заходів, які включають корекцію харчування, фізичні навантаження й додаткову підтримку кісткового метаболізму.

ВИСНОВКИ

1. Пізній репродуктивний вік є фактором ризику розвитку остеорезорбтивних змін у кістковій тканині вагітних на основі вивчення T-score, Z-score, рівнів кальцію та вітаміну D сироватки крові.

2. У разі старшого віку (≥ 45 років) та більшого терміну гестації (III триместр) спостерігаються вираженіші відхилення показників від нормальних значень у бік остеопенії.

3. Під час анкетування виявлено, що додатковими модифікуючими факторами, які можуть посилювати кістково-метаболічні порушення, є: недостатні фізичні навантаження, зменшення вживання мінералів і вітамінівмісних добавок, зниження частки молочних продуктів у раціоні.

4. Отримані дані свідчать про необхідність визначення стану мінерального обміну у вагітних жінок старшого віку, що може бути реалізовано шляхом проведення ультразвукової денситометрії як скринінгового методу, моніторингу рівня кальцію та вітаміну D в сироватці крові, а також збору даних про фактори ризику.

Відомості про авторів

Говсєєв Дмитро Олександрович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 331-36-90. E-mail: kmpb5@ukr.net

ORCID: 0000-0001-9669-0218

Захарова Анна Іванівна – КНП «Перинатальний центр м. Києва»; тел.: (044) 252-87-48. E-mail: zahaan0@gmail.com

ORCID: 0009-0001-8006-9790

Information about the authors

Govsiev Dmytro O. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 331-36-90. E-mail: kmpb5@ukr.net

ORCID: 0000-0001-9669-0218

Zaharova Anna I. – CNPE “Kyiv Perinatal Center”; tel.: (044) 252-87-48. E-mail: zahaan0@gmail.com

ORCID: 0009-0001-8006-9790

ПОСИЛАННЯ

1. Bouzaglou A, Aubenas I, Abbou H, Rouanet S, Carbone M, Pirtea P, et al. Pregnancy at 40 years old and above: obstetrical, fetal, and neonatal outcomes. Is age an independent risk factor for those complications? *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:208. doi: 10.3389/fmed.2020.00208.
2. Ahmad M, Sechi C, Vismara L. Advanced maternal age: a scoping review about the psychological impact on mothers, infants, and their relationship. *Behav Sci (Basel)*. 2024;14(3):147. doi: 10.3390/bs14030147.
3. Maloney SI, Abresch C, Grimm B, Lyons K, Tibbits M. Factors associated with giving birth at advanced maternal age in the United States. *Midwifery*. 2021;98:102975. doi: 10.1016/j.midw.2021.102975.
4. Escudero Quispe AY, Vivanco Osorio JL. La edad materna avanzada como factor de riesgo de resultados adversos perinatales. *Rev Fac Cienc Medicas*. 2025;82(1):223-30. doi: 10.31053/1853.0605.v82.n1.45349.
5. Pregnancy at Age 35 Years or Older: ACOG Obstetric Care Consensus No. 11. *Obstet Gynecol*. 2022;140(2):348-66. doi: 10.1097/AOG.0000000000004873.
6. Lean SC, Jones RL, Roberts SA, Heazell AEP. A prospective cohort study providing insights for markers of adverse pregnancy outcome in older mothers. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):706. doi: 10.1186/s12884-021-04178-6.
7. Schwartz A, Many A, Shapira U, Rosenberg Friedman M, Yogev Y, Avnon T, et al. Perinatal outcomes of pregnancy in the fifth decade and beyond – a comparison of very advanced maternal age groups. *Sci Rep*. 2020;10(1):1809. doi: 10.1038/s41598-020-58583-6.
8. Saccone G, Gragnano E, Iardi B, Marrone V, Strina I, Venturella R, et al. Maternal and perinatal complications according to maternal age: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;159(1):43-55. doi: 10.1002/ijgo.14100.
9. Glick I, Kadish E, Rottenstreich M. Management of pregnancy in women of advanced maternal age: improving outcomes for mother and baby. *Int J Womens Health*. 2021;13:751-9. doi: 10.2147/IJWH.S283216.
10. Nyongesa P, Ekhuagere OA, Marete I, Tenge C, Kemoi M, Bann CM, et al. Maternal age extremes and adverse pregnancy outcomes in low-resourced settings. *Front Glob Womens Health*. 2023;4:1201037. doi: 10.3389/fgwh.2023.1201037.

11. Puche-Juarez M, Toledano JM, Hinojosa-Nogueira D, de Paco Matallana C, Sánchez-Romero J, Ochoa JJ, et al. Diet, advanced maternal age, and neonatal outcomes: Results from the GESTAGE study. *Nutrients*. 2025;17(2):321. doi: 10.3390/nu17020321.
12. Vestergaard AL, Christensen M, Andreassen MF, Larsen A, Bor P. Vitamin D in pregnancy (GRAVID) – a randomised controlled trial identifying associations and mechanisms linking maternal Vitamin D deficiency to placental dysfunction and adverse pregnancy outcomes – study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):177. doi: 10.1186/s12884-023-05484-x.
13. Lujano-Negrete AY, Rodríguez-Ruiz MC, Skinner-Taylor CM, Perez-Barbosa L, Cardenas de la Garza JA, Garcia-Hernández PA, et al. Bone metabolism and osteoporosis during pregnancy and lactation. *Arch Osteoporos*. 2022;17(1):36. doi: 10.1007/s11657-022-01077-x.
14. Kondratiuk V, Gorban N, Dzis N, Kondratiuk K, Dzuba G. Women's health and osteoporosis: a modern view on the problem (Literature review). *Reprod Health Woman*. 2023;(3):83-9.
15. Winter EM, Ireland A, Butterfield NC, Haffner-Luntzer M, Horcjada MN, Veldhuis-Vlug AG, et al. Pregnancy and lactation, a challenge for the skeleton. *Endocr Connect*. 2020;9(6):R143-57. doi: 10.1530/EC-20-0055.
16. Grizzo FMF, Alarcão ACJ, Dell' Agnolo CM, Pedrosa RB, Santos TS, Visoci JRN, et al. How does women's bone health recover after lactation? A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2020;31(3):413-27. doi: 10.1007/s00198-019-05236-8.
17. Carsote M, Turturea MR, Valea A, Buescu C, Nistor C, Turturea IF. Bridging the Gap: Pregnancy-and lactation-associated osteoporosis. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(9):1615. doi: 10.3390/diagnostics13091615.
18. Fukushima M, Kawajiri M, Yoshida M, Takeishi Y, Nakamura Y, Yoshizawa T. Prevalence of pregnancy- and lactation-associated osteoporosis in the postpartum period: A systematic review and meta-analysis. *Drug Discov Ther*. 2024;18(4):220-8. doi: 10.5582/ddt.2024.01037.
19. Bazgir N, Shafiei E, Hashemi N, Nour-mohamadi H. Woman with pregnancy and Lactation-Associated Osteoporosis (PLO). *Case Rep Obstet Gynecol*. 2020;2020:1-3. doi: 10.1155/2020/8836583.
20. Ota K, Asanuma Y, Hirasawa H, Ohta H, Takahashi T. Minodronate for severe multiple vertebral fractures due to pregnancy- and lactation-associated osteoporosis: A case report and literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2024;16:1759720X241259897. doi: 10.1177/1759720X241259897.
21. Scioscia MF, Zanchetta MB. Recent Insights into Pregnancy and Lactation-Associated Osteoporosis (PLO). *Int J Womens Health*. 2023;15:1227-38. doi: 10.2147/IJWH.S366254.
22. Meyer AC, Modig K. The role of having children for the incidence of and survival after hip fracture – A nationwide cohort study. *Bone*. 2021;145:115873. doi: 10.1016/j.bone.2021.115873.
23. Peltz-Sinvari N, Raz HM, Klein P, Ish-Shalom S, Vered I, Tripto-Shkolnik L. Pregnancy- and lactation-induced osteoporosis: A social-media-based survey. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):311. doi: 10.1186/s12884-023-05639-w.
24. Torales J, Ríos-González C, Barrios I, O'Higgins M, González I, García O, et al. Self-perceived stress during the quarantine of COVID-19 pandemic in Paraguay: An exploratory survey. *Front Psychiatry*. 2020;11:558691. doi: 10.3389/fpsy.2020.558691.
25. Veldbrekht OO, Tavrovetska NI. Perceived stress scale (PSS-10): Adaptation and approbation in the war circumstances. *J Modern Psychol*. 2022;(2):16-27. doi: 10.26661/2310-4368/2022-2-2.
26. Rubinstein A. Management of pregnancy, delivery, and postpartum in patients of advanced maternal age with pregnancies obtained by assisted reproductive technologies. *Reprod Health Woman*. 2022;(4):16-22. doi: 10.30841/2708-8731.4.2022.262761.
27. Yang Y, Wu F, Dwyer T, Antony B, Winzenberg T, Jones G. Associations of breastfeeding, maternal smoking, and birth weight with bone density and microarchitecture in young adulthood: A 25-year birth-cohort study. *J Bone Miner Res*. 2020;35(9):1652-9. doi: 10.1002/jbmr.4044.
28. Ayubi E, Safiri S, Mansori K. Association between maternal smoking during pregnancy and risk of bone fractures in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pediatr*. 2021;64(3):96-102. doi: 10.3345/cep.2019.01466.
29. Berman NK, Honig S, Cronstein BN, Pillinger MH. The effects of caffeine on bone mineral density and fracture risk. *Osteoporos Int*. 2022;33(6):1235-41. doi: 10.1007/s00198-021-05972-w.
30. Lin X, Zuo Y, Hu H, Zhou J. Causal relationship between reproductive factors and female bone density: a univariate and multivariate mendelian randomization study. *Front Genet*. 2024;15:1393106. doi: 10.3389/fgene.2024.1393106.
31. We JS, Han K, Kwon HS, Kil K. Effect of childbirth age on bone mineral density in postmenopausal women. *J Korean Med Sci*. 2018;33(48):e311. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e311.
32. Degennaro VA, Brandi ML, Cagninelli G, Casciaro S, Celora GM, Conversano F, et al. Assessment of bone health in pregnancy. *Int J Bone Fragility*. 2024;4(1):9-10. doi: 10.57582/ijbf.240401.009.
33. Lebel E, Mishukov Y, Babchenko L, Samueloff A, Zimran A, Elstein D. Bone mineral density in gravida: Effect of pregnancies and breast-feeding in women of differing ages and parity. *J Osteoporos*. 2014;2014:897182. doi: 10.1155/2014/897182.
34. Oboh I, Coleman C, Cremona A. The influence of lactation and its duration on bone mineral density in pregnancy and postpartum: A systematic review with meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;46:121-32. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.08.024.
35. Augustine M, Boudreau R, Cauley JA, Majchel D, Nagaraj N, Roe LS, et al. Bone mineral density during and after lactation: a comparison of African American and Caucasian women. *Calcif Tissue Int*. 2023;113(4):426-36. doi: 10.1007/s00223-023-01125-9.
36. Ahn E, Lee J, Park YS, Noh HM, Kim BH. Association between delivery at an advanced maternal age and osteoporosis in elderly Korean women. *J Bone Miner Metab*. 2015;33(6):666-73. doi: 10.1007/s00774-014-0630-6.

Стаття надійшла до редакції 07.07.2025. – Дата першого рішення 10.07.2025. – Стаття подана до друку 20.08.2025

Проблеми клінічних досліджень в Україні, пов'язані з внутрішньо переміщеними особами

О. В. Любінець, М. О. Качмарська

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

Питання якості клінічних досліджень (КД), за які в Україні відповідають переважно етичні комітети і державні органи влади, розглядаються з метою підвищення доступності та якості досліджень за участю внутрішньо переміщених осіб (ВПО).

Мета дослідження: систематичний огляд основних проблем, які виникають при проведенні КД в Україні у зв'язку з внутрішнім переміщенням населення після 2014 р. і, особливо, після повномасштабного вторгнення росії у 2022 р.

Матеріали та методи. Проведено аналіз літератури, включно з національними документами та міжнародними публікаціями (Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), Управління Верховного комісара ООН у справах біженців (UNHCR), статті в рецензованих журналах, огляди й практичні настанови), матеріали українських регуляторних органів і профільних аналітичних звітів. Для вибору джерел використано бази даних PubMed, PMC, офіційні сайти ВООЗ, Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, Державного експертного центра МОЗ України та аналітичні публікації. Ключові питання аналізу: які бар'єри для участі ВПО у КД; як переміщення впливає на якість даних; які етичні/регуляторні рішення використовуються; які практичні рішення рекомендовані. Частина висновків підкріплена актуальними звітами про стан КД в Україні станом на 2023–2024 рр.

Результати. На основі аналізу літератури й публічних документів розглянуто логістичні та інфраструктурні бар'єри КД в Україні, методологічні проблеми й валідність даних КД, етичні та правові виклики, які виникли під час війни, регуляторні та адміністративні обмеження, а також вплив соціальних і психологічних факторів на ефективність КД. Запропоновано рекомендації для дослідників, спонсорів, етичних комітетів та державних органів із метою підвищення доступності і якості досліджень за участю ВПО в Україні.

Висновки. Включення ВПО у КД вимагає балансування потенційної користі й ризиків: важливо забезпечити доступ до лікування та одночасно зберегти етичні стандарти і якість наукових даних. Розробка гнучких протоколів, зміцнення регуляторного поля, етичні гарантії, міжсайтове співробітництво та інтеграція психосоціальної підтримки – ключові кроки для забезпечення безпечного й етичного проведення досліджень за участю ВПО. Скоординовані дії спонсорів, регуляторів, етичних комітетів і гуманітарних структур можуть зменшити негативний вплив внутрішнього переміщення на КД та захистити права й здоров'я вразливих пацієнтів.

Ключові слова: внутрішньо переміщені особи, клінічні дослідження, війна, етичні принципи, регуляторні документи, методологічні та соціально-демографічні бар'єри, Україна, реєстрація клінічних досліджень.

Clinical research challenges in Ukraine related to internally displaced persons

O. V. Lyubinetz, M. O. Kachmarska

Issues of the quality of clinical trials (CTs), which in Ukraine are primarily the responsibility of ethics committees and state authorities, are being addressed with the aim of increasing the accessibility and quality of trials involving internally displaced persons (IDPs).

The objective: a systematic review of the main problems that arise when conducting CTs in Ukraine in connection with internal displacement of the population after 2014 and especially after the full-scale russian invasion in 2022.

Materials and methods. A qualitative literature review was conducted, including national documents and international publications (World Health Organization (WHO), United Nations High Commissioner for Refugees (UNHCR), articles in peer-reviewed journals, reviews and practical guidelines), materials from Ukrainian regulatory authorities and specialized analytical reports. The PubMed, PMC, official websites of WHO, Ministry of Health (MoH) of Ukraine, State Expert Center of MoH of Ukraine and analytical publications were used to select sources. Key questions of the analysis: what are the barriers to the participation of IDPs in CTs; how does displacement affect the quality of data; what ethical/regulatory solutions are used; what practical solutions are recommended. Some of the conclusions are supported by current reports on the status of CTs in Ukraine in 2023–2024.

Results. Based on an analysis of the literature and public documents, the logistical and infrastructural barriers to CTs in Ukraine, methodological problems and validity of CT data, ethical and legal challenges that arose during the war, regulatory and administrative restrictions, as well as the impact of social and psychological factors on the effectiveness of CTs were analyzed. Recommendations are offered for researchers, sponsors, ethics committees, and government agencies to increase the accessibility and quality of research involving IDPs in Ukraine.

Conclusions. The inclusion of IDPs in CTs requires balancing potential benefits and risks: it is important to ensure access to treatment while maintaining ethical standards and the quality of scientific data. Development of flexible protocols, strengthening the regulatory framework, ethical safeguards, inter-site collaboration, and integrating psychosocial support are key steps to ensure the safe and ethical conduct of research involving IDPs. Coordinated actions by sponsors, regulators, ethics committees, and humanitarian institutions can reduce the negative impact of internal displacement on clinical research and protect the rights and health of vulnerable patients.

Keywords: internally displaced persons, clinical trials, war, ethical principles, regulatory documents, methodological and socio-demographic barriers, Ukraine, clinical trial registration.

Питання якості клінічних досліджень (КД), за які в Україні відповідають переважно етичні комітети й державні органи влади, розглядаються з метою підвищення доступності та якості досліджень за участю внутрішньо переміщених осіб (ВПО) [1–5]. Україна була важливим регіоном для міжнародних мультицентрових КД до 2022 р., особливо у сферах онкології, кардіології та неврології. Війна спричинила значні внутрішні переміщення населення, руйнування інфраструктури охорони здоров'я, масову міграцію пацієнтів і персоналу, а також порушення логістичних ланцюгів постачання лікарських препаратів та зразків, що ускладнило проведення й моніторинг КД [6–8]. Учасники досліджень опинилися «розкиданими» по різних регіонах України або за кордоном, що створило ризики для безперервності лікування, збереження якості даних і дотримання етичних стандартів [8].

Як зазначають багато дослідників, ВПО мають високі терапевтичні потреби – нерідко виявляють тяжкі хронічні та онкологічні захворювання. Водночас вони є вразливою групою з підвищеним ризиком втрати медичного супроводу, недостатньої інформації, психосоціальної вразливості та проблем із доступом до медичних послуг [3, 9]. Це створює етичні дилеми щодо включення ВПО до досліджень (збалансування потенційної користі для пацієнта і ризику експлуатації) та практичні проблеми (перевірка статусу учасника, контактні дані, дотримання протоколу) [10–13].

Мета дослідження: систематичний огляд основних проблем, які виникають при проведенні КД в Україні у зв'язку з внутрішнім переміщенням населення після 2014 р. і, особливо, після повномасштабного вторгнення росії у 2022 р.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для підготовки цього огляду було здійснено систематичний аналіз наявної літератури та офіційних джерел. Включено національні документи, матеріали українських регуляторних органів (Міністерство охорони здоров'я України (МОЗ) та Державний експертний центр МОЗ України (ДЕЦ)), міжнародні публікації та рекомендації організацій, як-от Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Управління Верховного комісара ООН у справах біженців (United Nations High Commissioner for Refugees – UNHCR), а також статті з рецензованих журналів, огляди й практичні настанови.

Пошук інформації здійснювали через наукові бази даних PubMed та PMC, офіційні вебсайти ВООЗ, ДЕЦ / МОЗ України та профільні аналітичні публікації. Основними аспектами аналізу були:

1. Бар'єри для участі ВПО у КД.
2. Вплив переміщення на якість і достовірність даних.
3. Етичні та регуляторні рішення, що застосовуються в умовах внутрішнього переселення.
4. Практичні рекомендації щодо забезпечення безпечного та ефективного проведення досліджень.

Деякі висновки підтверджуються актуальними аналітичними звітами та даними про стан КД в Україні станом на 2023–2024 рр.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У зв'язку з воєнними подіями в Україні, починаючи з 2014 р., відбуваються негативні наслідки для ефективних результатів КД, а саме: розрив у ланцюгах постачання та зберіганні препаратів і біоматеріалів; руйнування чи тимчасова недоступність закладів охорони здоров'я та лабораторій, а також загальне порушення логістики, що ускладнило доставку дослідницьких препаратів, дотримання умов зберігання і транспортування проб, що призводить до ризику порушення протоколів [14].

Масове переміщення учасників КД між регіонами (або за кордон) ускладнює планові візити, моніторинг безпеки, отримання лабораторних результатів і продовження лікування в межах протоколу. Переведення учасників на інші сайти або трансфер у закордонні центри часто вимагає юридичних і регуляторних рішень [6, 8].

Наступною проблемою, яка виникла у зв'язку з воєнними подіями, є дефіцит персоналу, що забезпечує процес КД. Відтік дослідників і клінічного персоналу з прифронтових зон або еміграція фахівців ускладнюють підтримку досліджень на місцях [15].

Окрім того, виникають методологічні проблеми, які знижують надійність отриманих даних через недостатню внутрішню валідність досліджень. Перевіряння лікування, нерегулярні візити й втрати спостережень створюють пропуски в даних, що погіршує статистичну потужність та може спричинити біаси (систематичні помилки, які впливають на результати КД), основними з яких є: біаси відбору (selection bias), інформаційні біаси, біаси при оцінюванні результатів (detection bias). У багатьох випадках доводиться ухвалювати складні методологічні рішення (наприклад, аналіз за наміром лікування (intention-to-treat) та аналіз за протоколом (per-protocol), багатовимірне заповнення (imputing) пропущених даних) [16]. Тому результати, зібрані до та після переміщення, можуть відображати дві різні епохи зі зміненими стандартами догляду, що ускладнює інтерпретацію ефективності інтервенцій [14].

Етичні та правові виклики у досліджуваних ВПО ускладнюють збір обґрунтованої інформованої згоди, що пов'язано з психологічним стресом, мовними бар'єрами, нестачею часу або умов для її повноцінного проведення. Є ризик, що згода може бути недостатньо інформованою або поставлена під примусом/тиском обставин. Етичні комітети мають враховувати специфіку оцінювання здатності до згоди у вразливих групах [12, 17].

У досліджуваних пацієнтів ВПО може виникнути навіть ризик експлуатації, оскільки ВПО часто мають обмежений доступ до медичної допомоги. Тому участь у дослідженні може становити «єдиний» шлях до лікування. Це піднімає питання справедливості й потенційної експлуатації. У таких випадках є необхідним надати додаткові гарантії мінімізації ризику та забезпечення доступу до стандартної медичної допомоги поза дослідженням [9, 10]. Це саме стосується і конфіденційності та безпеки даних. Під час переміщення

зростає ризик втрати або компрометації даних, а також складнощі з їхнім захищенням зберіганням і передачею між країнами/регіонами [18].

Серйозною проблемою КД у таких пацієнтів, як ВПО, є регуляторні та адміністративні обмеження, а саме перехідні процедури та адаптації протоколів. Регулятори (МОЗ / ДЕЦ) в Україні здійснюють заходи для адаптації процедури, але швидка зміна правил і процедур (заяви, зміни, погодження переведення учасників на інші сайти) створює невизначеність для спонсорів та дослідників. Як приклад, оновлення процедур регуляторного середовища здійснено у 2024 р. [4, 19]. Міжнародні трансфери учасників, переведення пацієнта з українського сайту у клініку в сусідній країні вимагає узгодження з місцевими регуляторними органами та етичними комітетами, укладення додаткових угод та організації логістики. Це часто ускладнює забезпечення безперервності участі й догляду [6].

Соціальні та психологічні фактори, які обумовлені переміщенням досліджуваних пацієнтів, характеризуються психосоціальною вразливістю ВПО. Вони мають підвищений рівень посттравматичного розладу, тривоги й депресії, що впливає на прихильність до лікування та участь у дослідженні. Тому виникає потреба в психосоціальній підтримці, яка має бути інтегрована в дизайн досліджень [16]. Щодо стигми та взаємодовіри, вони можуть проявлятися у втраті довіри до системи охорони здоров'я і виникненні страху щодо безпеки, зокрема при проведенні досліджень із біологічними зразками, що, своєю чергою, може зменшувати готовність до участі [20].

КД в умовах великомасштабного внутрішнього переселення потребують адаптацій на всіх етапах: від планування і погодження протоколу до його проведення і статистичного аналізу. Важливими напрямками цих змін є такі:

1. Гнучкі протоколи та операційні плани. Включення в протокол положень про зміну центру ведення, дистанційні візити, телемедичний моніторинг, альтернативні маршрути постачання препаратів і біоматеріалів [21].
2. Етична адаптація. Етичні комітети повинні мати чек-листи для оцінювання ризиків, пов'язаних із вразливими групами; використовувати модульну інформовану згоду (письмові + усні + повторні підтвердження) та додаткові захисні механізми [12, 22].
3. Реєстрація змін і прозорість. Швидке внесення змін до реєстрів КД, прозора комунікація зі спонсорами та учасниками, чіткий документований трак (відстеження) змін (audit trail) [23].

4. Міжсайтове та міждержавне співробітництво. Налагодження механізмів переведення учасників до інших дослідницьких центрів (у межах країни та за кордон) вимагає укладання попередніх договорів та узгодження юридичних аспектів [6, 24–28].
5. Підтримка ВПО як пацієнтів. Забезпечення доступу до мінімальних стандартів допомоги поза рамками дослідження (post-trial access, rescue medications), робота з неурядовими й гуманітарними організаціями для надання супроводу [3, 29–35].

На основі проведеного аналізу викликів та бар'єрів, пов'язаних із ВПО як пацієнтами КД, вважаємо необхідними такі практичні рекомендації з метою недопущення або зниження ризику виникнення означених проблем:

1. Розробка стандартизованого контекстно-чутливого (context-sensitive) модуля для протоколів, що передбачає дії в разі масових переміщень (логістика, заміна центрів, дистанційні візити).
2. Етичним комітетам необхідно впровадити швидкі процедури оцінювання екстрених поправок і спеціальні положення щодо інформованої згоди у пацієнтів вразливих груп [21].
3. Спонсорам КД слід закладати в бюджет опції для забезпечення мобільних бригад, телемоніторингу та покриття витрат на трансфер учасників [8, 36–39].
4. Державним органам (МОЗ, ДЕЦ) необхідно створити єдину процедуру «переведення учасника» між сайтами й країнами з мінімальними адміністративними бар'єрами, з урахуванням безпеки даних та етичних гарантій [4].
5. Дослідникам потрібно передбачати в дизайні досліджень аналіз чутливості, план ідентифікації та обробки пропусків даних і адаптацію статистичних методів під умови втрат спостережень [16].

ВИСНОВКИ

Включення ВПО у КД вимагає балансування потенційної користі й ризиків: важливо забезпечити доступ до лікування і одночасно зберегти етичні стандарти та якість наукових даних. Розробка гнучких протоколів, зміцнення регуляторного поля, етичні гарантії, міжсайтове співробітництво та інтеграція психосоціальної підтримки є ключовими кроками для забезпечення безпечного й етичного проведення досліджень за участю ВПО. Скоординовані дії спонсорів, регуляторів, етичних комітетів і гуманітарних структур можуть зменшити негативний вплив внутрішнього переміщення на КД та захистити права й здоров'я вразливих пацієнтів.

Відомості про авторів

Любінець Олег Володимирович – ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (063) 249-84-72. E-mail: pulmo@ukr.net

ORCID: 0000-0002-5036-6268

Качмарська Марта Олегівна – ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (067) 673-45-69. E-mail: marta_kachmarska@yahoo.com.ua

ORCID: 0000-0003-1104-3420

Information about the authors

Lyubynets Oleh V. – SNPE “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”; tel.: (063) 249-84-72. E-mail: pulmo@ukr.net
ORCID: 0000-0002-5036-6268

Kachmarska Marta O. – SNPE “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”; tel.: (067) 673-45-69. E-mail: marta_kachmarska@yahoo.com.ua
ORCID: 0000-0003-1104-3420

ПОСИЛАННЯ

1. United Nations High Commissioner for Refugees (UNHCR). Lives on hold: Intentions and perspectives of refugees, refugee returnees and IDPs from Ukraine [Internet]. Kyiv: UNHCR Ukraine; 2023. Available from: <https://data.unhcr.org/en/documents/details/106738>.
2. Organization for Security and Co-operation in Europe, Office for Democratic Institutions and Human Rights (OSCE ODIHR). ODIHR Report on the human rights situation of internally displaced Roma people in Ukraine. Warsaw: OSCE ODIHR; 2024. 16 p.
3. Kim R. Balancing innovation and Ethics in Clinical Trials. J Clin Res Bioeth. 2025;16(3):519. doi: 10.35248/2155-9627.25.16.519.
4. Ministry of Health of Ukraine, State Expert Center. Clarifications on conducting clinical trials under conditions of military aggression: practical guidance for researchers and sponsors [Internet]. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2022. Available from: https://www.dec.gov.ua/materials/aktualna-informacziya/?utm_source=chatgpt.com&role=applicant.
5. International Committee of the Red Cross (ICRC). The implementation of rules protecting the provision of health care in armed conflicts and other emergencies: guidance tool [Internet]. Geneva: ICRC; 2017. Available from: <https://healthcareindanger.org/wp-content/uploads/2017/05/hcid-guiding-tool-icrc-eng.pdf>.
6. European Commission. Access to health care in EU countries for persons displaced from Ukraine [Internet]. Brussels: European Commission; 2023. Available from: https://health.ec.europa.eu/publications/access-health-care-eu-countries-persons-displaced-ukraine_en.
7. United Nations Office for the Coordination of Humanitarian Affairs. Ukraine: Humanitarian Needs and Response Plan 2025 [Internet]. New York: OCHA. Available from: <https://www.unocha.org/publications/report/ukraine/ukraine-humanitarian-needs-and-response-plan-2025-january-2025-enuk>.
8. Rubin R. Clinical trials disrupted during war in Ukraine. JAMA. 2022;327(16):1535-36. doi: 10.1001/jama.2022.5571.
9. Davidson N, Hammarberg K, Fisher J. Ethical considerations in research with people from refugee and asylum seeker backgrounds: A Systematic Review of National and International Ethics Guidelines. J Bioeth Inq. 2024;21(2):261-84. doi: 10.1007/s11673-023-10297-w.
10. World Health Organization. Ethical standards and procedures for research with human beings [Internet]. Geneva: WHO; 2023. Available from: <https://www.who.int/teams/health-ethics-governance/governance/research>.
11. United Nations Development Programme. Socio-economic impacts of the war in Ukraine on host communities and emerging migration and displacement patterns [Internet]. Kyiv: UNDP; 2024. 78 p.
12. Wisely S. Ethical challenges in modern clinical research practices. J Clin Res Bioeth. 2025;16(1):509. doi: 10.35248/2155-9627.25.16.509.
13. Beauté J, Kramarz P. Public health surveillance in countries hosting displaced people from Ukraine. Euro Surveill. 2022;27(22):2200430. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.22.2200430.
14. Basarab M, Anderson EE. Research during wartime – ethical challenges faced by oncology researchers in Ukraine. JAMA Oncol. 2022;8(9):1254-55. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.2549.
15. Kumar BN, James R, Hargreaves S, Bozorgmehr K, Mosca D, Hosseinalipour SM, et al. Meeting the health needs of displaced people fleeing Ukraine: Drawing on existing technical guidance and evidence. Lancet Reg Health Eur. 2022;17:100403. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100403.
16. Thomson B, Mehta S, Robinson C. Scoping review and thematic analysis of informed consent in humanitarian emergencies. BMC Med Ethics. 2024;25:135. doi: 10.1186/s12910-024-01125-w.
17. Aylett-Bullock J, Gilman RT, Hall I, Kennedy D, Evers ES, Katta A, et al. Epidemiological modelling in refugee and internally displaced people settlements: challenges and ways forward. BMJ Glob Health. 2022;7(3):e007822. doi: 10.1136/bmjgh-2021-007822.
18. Kreutzer T, Orbinski J, Appel L, An A, Marston J, Boone E, et al. Ethical implications related to processing of personal data and artificial intelligence in humanitarian crises: a scoping review. BMC Med Ethics. 2025;26(1):49. doi: 10.1186/s12910-025-01189-2.
19. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised guideline for Good Clinical Practice. ICH E6(R3) [Internet]. Geneva: ICH; 2025. 86 p.
20. Adhikari B, Pell C, Cheah PY. Community engagement and ethical global health research. Glob Bioeth. 2019;31(1):1-12. doi: 10.1080/11287462.2019.1703504.
21. Boswick A, Mustra D, Harasymiv O, Dubov A. Facilitating Ukrainian refugees' continued participation in clinical trials. Hastings Cent Rep. 2022;52(3):6-8. doi: 10.1002/hast.1390.
22. Krystallidou D, Temizöz Ö, Wang F, de Looper M, Di Maria E, Gattiglia N, et al. Communication in refugee and migrant mental healthcare: A systematic rapid review on the needs, barriers and strategies of seekers and providers of mental health services. Health Policy. 2024;139:104949. doi: 10.1016/j.healthpol.2023.104949.
23. Right to Protection (R2P) Charitable Foundation. Annual report 2022: Social assistance and protection of internally displaced persons and war-affected populations in Ukraine [Internet]. Kyiv: R2P; 2023. Available from: https://r2p.org.ua/storage/documents/eb62fbdce9d9922eedc2a-1982961c263e6d88ede_original.pdf.
24. Taki F, Lurie J, Kaur G. An ethical plan for including forcibly displaced persons in omics and digital technology research. Nat Med. 2022;28(6):1116-20. doi: 10.1038/s41591-022-01801-7.
25. European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN). Trial management: Chapter 3 – trial management (including risk assessment, planning, and monitoring) [Internet]. Paris: ECRIN; 2024. 37 p. Available from: <https://ecrin.org/sites/default/files/Ecrin/pdf/Chapter3.pdf>.
26. Aljadeeah S, Hosseinalipour SM, Khanlyk N, Szocs E, Traianou A, Tomas A, et al. Healthcare provision for displaced people in transit: Analyses of routinely collected data from INTERSOS clinics at the Ukrainian border with Moldova and Poland. J Migr Health. 2024;11:100287. doi: 10.1016/j.jmh.2024.100287.
27. World Health Organization (WHO). WHO emergency response in Ukraine and refugee-receiving countries: annual report 2023 [Internet]. Geneva: WHO; 2024. 44 p. Available from: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2024-9723-49495-74056>.
28. United Nations Children's Fund (UNICEF). Situation Analysis of Children in Ukraine 2024 [Internet]. Kyiv: UNICEF Ukraine; 2024. Available from: <https://www.unicef.org/ukraine/en/reports/sitan2024>.
29. United Nations High Commissioner for Refugees (UNHCR). Health service needs and access for refugees from Ukraine [Internet]. Geneva: UNHCR; 2023. Available from: https://home-affairs.ec.europa.eu/whats-new/publications/navigating-health-and-well-being-challenges-refugees-ukraine_en.
30. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). 2016 International ethical guidelines for health-related research involving humans [Internet]. Geneva: CIOMS; 2016. 122 p. Available from: <https://doi.org/10.56759/rgd7405>.
31. World Health Organization. Ethics in epidemics, emergencies and disasters: Research, surveillance and patient care: training manual [Internet]. Geneva: WHO; 2015. 272 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549349>.
32. United Nations Office for the Coordination of Humanitarian Affairs (OCHA). Ukraine: Humanitarian response plan 2023 [Internet]. New York: OCHA; 2023. Available from: https://fts.unocha.org/plans/1124/summary?utm_source=chatgpt.com.
33. MacFarlane A, Puthoopparambil SJ, Waagensen E, Sisti LG, Costanzo G, Kayi I, et al. Framework for refugee and migrant health research in the WHO European Region. Trop Med Int Health. 2023;28(2):90-7. doi: 10.1111/tmi.13845.
34. United Nations Population Fund (UNFPA). Sexual and Reproductive Health and Rights Assessment in Ukraine: Desk Review [Internet]. Kyiv: UNFPA; 2025. 117 p. Available from: <https://ukraine.unfpa.org/en/publications/sexual-and-reproductive-health-and-rights-assessment-ukraine-desk-review>.
35. World Health Organization; Pan American Health Organization. Questions to guide the ethics analysis of research involving humans [Internet]. Washington, DC: PAHO; 2025. 14 p. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/67782>.
36. Scientific Council of the National Research Foundation of Ukraine. NRFU Ethics Principles [Internet]. 2023. Protocol No. 24; 2023 Sep 21. Available from: <https://nrfu.org.ua/en/about-us/ethical-principles>.
37. Bozorgmehr K, McKee M, Rast E, Kazatchkine M, Zoidze A, Berdzuli N. Health system response to war and displacement in Europe requires transformative actions and policies. Lancet Reg Health Eur. 2024;47:101122.
38. Frischhut M, Werner-Felmayer G. A European perspective on medical ethics. Medicine. 2020;48(10):634-6. doi: 10.1016/j.mpmed.2020.07.001.
39. United Nations Development Programme. Socio-economic impacts of the war in Ukraine on host communities and emerging migration and displacement patterns: baseline study, February – December 2022 [Internet]. Kyiv: UNDP; 2023. Available from: https://www.undp.org/sites/g/files/zskgke326/files/2024-12/undp_socioecon_ukraine_v10.pdf.

Стаття надійшла до редакції 29.09.2025. – Дата першого рішення 02.10.2025. – Стаття подана до друку 07.11.2025

Reproductive competence of female students: an interdisciplinary framework for health, education, and demographic sustainability

O. A. Cherepiekhina¹, V. M. Mazin², A. V. Turubarova³, V. A. Bulanov², G. V. Gorshkova³, M. S. Kudina³

¹PHEI “Dnipro technological university “STEP””

²National University Zaporizhzhia Polytechnic

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

Women’s reproductive health in the 21st century is influenced by demographic transitions, psycho-emotional stressors, and digital transformations in higher education. Despite progress in sexual and reproductive health and rights, substantial gaps remain in female students’ knowledge, access to services, and responsible decision-making.

The objective: to conceptualize the phenomenon of reproductive competence of female students as a multidimensional construct that integrates cognitive, bodily, emotional, social, and digital dimensions.

Materials and methods. A mixed design was used: a three-round Delphi survey with 100 experts (sexual and reproductive health and rights, psychology, pedagogy, demography) and a cross-sectional online survey among 1,216 female students (18–29 years, seven Ukrainian universities). The authorial questionnaire included 30 items across five components and the 4-item Perceived Stress Scale (PSS-4). Reliability was confirmed using Cronbach’s α and McDonald’s ω (range 0.79–0.82), and construct validity was supported. Data analysis involved descriptive statistics, Spearman’s correlations, and Mann–Whitney U tests.

Results. The Delphi panel confirmed the relevance of all components, prioritizing cognitive, social, and digital ones for higher education. The student survey revealed knowledge gaps (52.8% of persons identified risks of delayed motherhood), bodily and emotional vulnerabilities (63.5% – dysmenorrhea, 58.9% – high stress), barriers due to stigma (32.0% persons avoided services), and ambivalence in digital use (71.1% of students used apps, but only 34.6% of students critically assessed sources).

Conclusions. Reproductive competence consists of cognitive, physical, emotional, social and digital components and acts as an individual resource of resilience and an institutional framework of support for female students. Universities are identified as key agents in fostering reproductive literacy, psycho-educational programs, digital hygiene, and stigma reduction, with implications for women’s health and demographic sustainability.

Keywords: reproductive competence, female students, reproductive health literacy, digital health, psycho-educational support, demographic resilience.

Репродуктивна компетентність студенток: міждисциплінарна рамка для здоров’я, освіти та демографічної стійкості

О. А. Черепехіна, В. М. Мазін, А. В. Турубарова, В. А. Буланов, Г. В. Горшкова, М. С. Кудінова

Репродуктивне здоров’я жінок у ХХІ ст. визначається демографічними змінами, психоемоційними навантаженнями та цифровими трансформаціями вищої освіти. Попри досягнення у сфері сексуального та репродуктивного здоров’я і прав, значні прогалини зберігаються в знаннях студенток, доступі до послуг та готовності ухвалювати відповідальні рішення.

Мета дослідження: здійснити концептуалізацію феномену репродуктивної компетентності студенток як багатовимірної категорії, що інтегрує когнітивний, тілесний, емоційний, соціальний і цифровий виміри.

Матеріали та методи. Використано змішаний дизайн: трираундове Delphi-опитування 100 експертів (сексуальне й репродуктивне здоров’я та права, психологія, педагогіка, демографія) та онлайн-анкетування 1216 студенток віком 18–29 років із семи університетів України. Авторська анкета включала 30 питань за п’ятьма компонентами та шкалу сприйнятого стресу PSS-4 (Perceived Stress Scale). Надійність підтверджено за допомогою коефіцієнтів α Кронбаха та ω МакДональда (у межах 0,79–0,82), що засвідчує внутрішню узгодженість шкал. Статистичний аналіз охоплював описову статистику, кореляції Спірмена та U-критерій Манна – Уїтні.

Результати. Delphi-панель підтвердила значущість усіх компонентів, особливо когнітивного, соціального та цифрового. Опитування студенток виявило суттєві прогалини у знаннях (52,8% визначають ризики відкладеного материнства), тілесні й емоційні вразливості (63,5% – дисменорея, 58,9% – високий рівень стресу), бар’єри стигми (32,0% уникають звернення до сервісів) та амбівалентність цифрового виміру (71,1% користуються мобільними додатками, але лише 34,6% критично оцінюють джерела).

Висновки. Репродуктивна компетентність складається з когнітивного, тілесного, емоційного, соціального й цифрового компонентів та виступає як індивідуальний ресурс стійкості та інституційна рамка підтримки студенток. Університети визначаються ключовими агентами її формування через інтеграцію курсів репродуктивної грамотності, психоосвітніх програм, цифрової гігієни та антистигматизаційних заходів, що має значення для здоров’я жінок і демографічної стійкості.

Ключові слова: репродуктивна компетентність, студентки, репродуктивна грамотність, цифрове здоров’я, психоосвітня підтримка, демографічна стійкість.

In the 21st century, women's reproductive health is shaped at the intersection of global demographic trends, psychological factors, and the digital transformation of the educational environment. Despite substantial progress in sexual and reproductive health and rights (SRHR), as outlined by the Guttmacher-Lancet Commission, significant gaps persist in access, quality of services, and outcomes—particularly for young women and female students transitioning into adulthood under conditions of uncertainty and information overload [1]. Global demographic estimates (GBD 2019) indicate a steady decline in fertility and population aging, accompanied by heterogeneous trends in maternal mortality, creating long-term challenges for demographic resilience in Europe and Ukraine alike [2]. The historical dynamics of maternal mortality (1990–2015) reveal uneven progress ($\approx 44\%$ global reduction), underscoring the need for more systemic multisectoral interventions beyond purely biomedical approaches [3, 4].

A key driver of improved outcomes is modern family planning: global analyses confirm that expanded access to modern contraceptives reduces unmet need, yet regional and socioeconomic disparities remain. Between 2015–2019, approximately 121 million unintended pregnancies were recorded annually, 61% of which ended in abortion [5–7]. The COVID-19 pandemic added further strain: meta-analyses demonstrated increases in maternal mortality and stillbirths, particularly in low-resource settings, although many countries avoided the worst-case scenarios in family planning due to institutional resilience and compensatory measures [8, 9]. Armed conflicts and humanitarian crises pose additional risks to SRHR by reducing access and continuity of services, amplifying indirect causes of mortality, and exacerbating mental health burdens among women of reproductive age [10].

The Ukrainian context combines long-standing disparities in reproductive health indicators with the new challenges of wartime conditions. Pre-war studies already documented relatively lower levels of women's reproductive health compared with Western Europe and highlighted the need for systemic reforms [11]. Since 2022, nationwide cross-sectional surveys confirm high levels of stress, anxiety, and post-traumatic stress disorder symptoms among the population—especially women and displaced persons—which directly and indirectly affect reproductive behaviors and pregnancy outcomes [12]. Simultaneously, digital behavior among Ukrainians reflects heightened demand for information on contraception, pregnancy tests, ovulation, and sexual violence—serving as indicators of “hidden” needs during crisis periods and signaling the necessity of targeted support services [13]. Recent interdisciplinary research in Ukrainian journals emphasizes the interconnection between psycho-emotional distress, menstrual cycle disruptions, and reproductive risks among women during wartime, and outlines models of psychological safety and support that are highly relevant for educational institutions [14, 15].

Within this multifactorial landscape, female students represent a strategic yet vulnerable group for demographic policy. Their profile is marked by intensive academic and digital engagement, heightened informational exposure, the formation of long-term life and reproductive intentions, and sensitivity to academic stress and environmen-

tal conditions. International reviews highlight persistent gaps in knowledge about fertility, reproductive life planning, and health-preserving behaviors, while demonstrating that educational interventions, digital tools, and reproductive/health literacy initiatives can enhance awareness, intention-setting, and service uptake—particularly when tailored to context and youth autonomy [16–19]. However, digitalization also introduces new risks: informational overload, anxiety, normalization of poor-quality sources, and body-dysmorphic narratives, all of which may shape decisions about contraception, help-seeking, and the postponement of parenthood for non-financial, emotionally driven reasons. Practices of digital SRHR support within youth services (particularly in Europe) show both promise and barriers to implementation, which should be considered in university policies [20].

Although SRHR discourse is saturated with terms such as *reproductive literacy*, *reproductive autonomy*, and *sexual competence*, there remains a lack of an integrative category encompassing the cognitive, emotional, behavioral, social, and digital dimensions of young women's capacity to consciously maintain and regulate reproductive health amid contemporary challenges. This article introduces and conceptualizes the term “*reproductive competence*”, defined as the multidimensional ability of female students to make informed, ethically responsible, and psychologically resilient decisions regarding reproductive health. It integrates knowledge, bodily awareness, emotional self-regulation, digital hygiene, social interaction, and autonomy in seeking care. Importantly, such competence is shaped (or undermined) within the university ecosystem—through curricula, mentorship, caring practices, accessible digital services, and intersectoral collaboration with healthcare. Building on an interdisciplinary framework, the study develops a model that positions reproductive competence not only as a foundation for psycho-educational support within higher education but also as a critical determinant of women's health and demographic sustainability. The framework highlights the role of universities as agents of demographic stability, capable of fostering digital care practices, reproductive literacy, and psycho-emotional resilience in the context of war, post-COVID challenges, and global demographic transitions.

The objective of this study is to conceptualize reproductive competence of female students as a multidimensional construct that integrates cognitive, physical, emotional, social, and digital dimensions.

MATERIALS AND METHODS

Study design. At the conceptual level, the study refined and systematized key theoretical categories and definitions based on contemporary interdisciplinary discourse. This provided the rationale for introducing the construct of “reproductive competence”.

Delphi study. To refine the conceptual model, a three-round Delphi survey was administered to an expert panel ($n = 100$). The panel included:

- 22 SRHR specialists (obstetrician-gynecologists, family doctors);
- 28 psychologists/psychotherapists with expertise in youth and crisis counseling;

- 26 representatives of university structures (deans, student well-being services, mentoring programs);
- 24 researchers in demography and public policy.

Experts represented nine Ukrainian universities and eight healthcare institutions, with a mean professional experience of 14.3 ± 6.1 years. In round one, participants provided open-ended responses; in round two, they evaluated the importance and feasibility of proposed components and interventions using a 9-point Likert scale; in round three, consensus was verified. Consensus was defined as a median ≥ 7 and an interquartile range ≤ 2 . Data were analyzed using IBM SPSS Statistics 27 and Microsoft Excel; qualitative responses were coded thematically following framework [5] (Appendix A).

Student survey. At the empirical stage, an original questionnaire was administered among 1,216 female students aged 18–29 years from seven Ukrainian universities of diverse profiles (Dnipro Technological University “STEP”, Oles Honchar Dnipro National University, National University Zaporizhzhia Polytechnic, Zaporizhzhia National University, Classic Private University, Khortytsia National Educational and Rehabilitational Academy of Zaporizhzhia Regional Council, and Zaporizhzhia Medical University).

Inclusion criteria: enrollment at a university, female gender, informed consent. Exclusion criteria: absence of consent, duplicate submissions. A stratified random sampling procedure was applied across years of study. Data were collected online via Google Forms between May – June 2025. Participation was voluntary, anonymous, and students were able to skip any question.

The instrument contained 30 items grouped into five components: cognitive, bodily, emotional, social, and digital. Most items used a 5-point Likert scale (1 = strongly disagree, 5 = strongly agree) (Appendix B). Inverse statements were included to minimize social desirability bias. Behavioral items assessed gynecological check-ups, contraceptive use, and access to reproductive health services. Two open-ended questions allowed qualitative insights. The questionnaire was grounded in the authorial model of reproductive competence and adapted from validated international instruments.

The student questionnaire additionally incorporated the 4-item Perceived Stress Scale (PSS-4), which assesses perceived stress during the last month [21]. Responses were recorded on a 5-point Likert scale (0 = never, 4 = very often), with higher scores indicating greater stress. Scores were interpreted according to established cut-offs: 0–4 – low stress, 5–8 – moderate stress, 9–16 – high stress. Internal consistency of the PSS-4 in our sample was acceptable (Cronbach's $\alpha = 0.79$).

Validation. The tool was adapted via a translation–back translation procedure. Internal consistency was confirmed with Cronbach's α : PSS-4 ($\alpha = 0.79$), Digital Well-being Index ($\alpha = 0.82$). In line with recent Ukrainian validation studies of screening instruments [22], the authorial questionnaire was embedded in the broader context of psychometric adaptation for reproductive health research. A complete matrix “component → indicators → items → sources” documented the correspondence of items to theoretical constructs.

Data analysis. For the Delphi study, descriptive statistics (median, interquartile range) were calculated. For the student survey, descriptive, correlation, and comparative analyses were conducted. Associations between reproductive competence components were tested using Spearman's correlation ($p < 0.05$). Group comparisons by year of study and demographic characteristics were performed with the Mann–Whitney U test.

Delphi Questionnaire (Appendix A). Round 1 (open-ended): collection of authorial definitions, proposals for subcomponents and indicators; listing of barriers and potential interventions within universities. **Round 2 (ratings 1–9):** assessment of the importance/relevance of each element; written comments for refinement of wording. **Round 3 (consensus):** re-evaluation with provision of group medians / interquartile ranges; consensus defined as interquartile range ≤ 2 .

Sample items:

1. “Inclusion of digital hygiene into the model is critically necessary” (1–9).
2. “List three indicators of the cognitive component suitable for screening in higher education institutions” (open-ended).
3. “Prioritize interventions: fertility course; mentoring; digital services; access to SRHR clinics; anti-stigmatization campaigns” (ranking).

Student Questionnaire (12–15 min, online) (Appendix B). *Sections and sample items (5-point Likert scale unless otherwise specified):*

- **Cognitive:** “I understand how age/stress affects fertility”; “I can choose a contraceptive method considering contraindications”.
- **Bodily:** “I track my cycle/symptoms and know when to see a doctor”; “Over the last year, my cycle has become more irregular (yes/no)”.
- **Emotional:** “I use techniques to reduce anxiety during academic load”; “I feel emotionally drained after prolonged online consumption”.
- **Social:** “I feel comfortable contacting university SRHR services/mentor”; “I know where to access anonymous counseling”.
- **Digital:** “I can distinguish reliable medical sources from blogs/advertising”; “I use verified apps/telemedicine”.
- **Behavioral outcomes:** last gynecological visit; use of modern contraception; action plan in case of unintended pregnancy.
- **War/access context:** displacement, interruptions in access to services; online search activity on SRHR topics [13].

Item development followed the mapping of indicators across five components; content validity was ensured through the Delphi procedure.

Data collection procedures. Delphi – three online rounds with 2–3 week intervals; individual anonymous participation; personalized invitations and reminders. Student survey – online anonymous format; dissemination via university channels and course groups; control of single submission (unique link / captcha / timestamp).

Psychometric and statistical processing.

Pilot testing: student questionnaire ($n \approx 80$ –100) for cognitive pre-testing and refinement of wording.

Reliability: Cronbach's α / McDonald's ω for subscales (target ≥ 0.70).

Validity: EFA (oblimin), followed by CFA (CFI/TLI ≥ 0.90 ; RMSEA ≤ 0.08) (EFA – Exploratory Factor Analysis; CFA – Confirmatory Factor Analysis; CFI – Comparative Fit Index; TLI – Tucker-Lewis Index; RMSEA – Root Mean Square Error of Approximation).

Measurement invariance: tested across subgroups (year of study / faculty / residence type) where feasible.

Associative analysis: correlations among components; multiple regression / SEM (Structural Equation Modeling) to examine pathways (digital and emotional – cognitive/behavioral); subgroup comparisons (displaced vs non-displaced; active vs non-active SRHR service users).

Delphi consensus: median and interquartile range; consensus threshold at interquartile range ≤ 2 ; assessment of stability across rounds.

Ethical considerations. The study was approved by the Ethics Committee of the Institute for the Development of Practical Psychology (Zaporizhzhia), Protocol No. 4, 07 April 2025. Informed consent was obtained from all participants. Ethical principles of anonymity, confidentiality, voluntariness, and the right to withdraw were strictly respected in accordance with the Declaration of Helsinki. Sensitive items were minimized, and participants were provided with a list of SRHR and psychological support services at the end of the survey.

Data management and transparency. Primary data and analytic code are stored in an encrypted institutional repository, accessible only to the authorial team. Anonymized matrices and specifications of the instrument are available upon request to reviewers. Reporting adheres to best practices for survey-based research, adapted to the requirements of the journal.

Methodological rationale. The Delphi technique ensured interdisciplinary consensus regarding the novel construct and indicators of reproductive competence in the SRHR domain, where determinants extend beyond biomedicine [1, 4]. The student survey ($n = 1,216$) provided adequate statistical power for confirmatory factor analysis and for testing associations with digital well-being, stress, and behavioral indicators of service use and contraceptive practices.

RESULTS AND DISCUSSION

Terminological field and theoretical foundations.

In contemporary academic discourse, women's reproductive health is conceptualized through adjacent categories such as reproductive literacy, reproductive autonomy, and sexual competence. *Reproductive literacy* is defined as the level of knowledge and skills necessary for informed choices in the field of reproductive health [16]. *Reproductive autonomy* emphasizes a woman's ability to control her reproductive decisions, including access to contraception and safe abortion [6, 23]. *Sexual competence* describes the ability to engage in responsible sexual behavior, combining knowledge, emotional maturity, and social norms [17]. Global reports stress the need to integrate these dimensions into more holistic frameworks, given that reproductive outcomes are shaped not only by individual awareness but also by social determinants, service accessibility, and digital environments [1, 4, 24, 25].

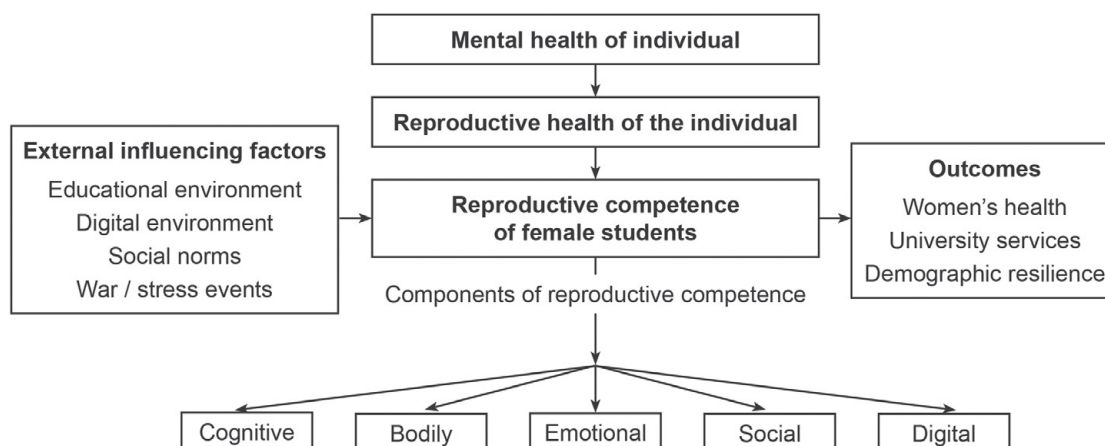
Definition of reproductive competence.

We define reproductive competence as a multidimensional capacity to make informed, ethically responsible, and psychologically resilient decisions about one's reproductive health. It integrates cognitive knowledge, bodily awareness, emotional self-regulation, social skills, and digital literacy. Its development is conditioned by socioeconomic factors [26, 27], demographic trends [2, 3], and institutional health policies [11].

For female students, reproductive competence acquires specific contours shaped by the university environment. It includes:

- Cognitive dimension – knowledge about fertility, contraception, and risks of delayed motherhood [18].
- Bodily dimension – awareness of physiological changes, self-care, and prevention [14].
- Emotional dimension – stress resilience and psycho-emotional balance [12].
- Social dimension – communication, stigma reduction, institutional support [28, 29].
- Digital dimension – digital hygiene, critical use of online resources and apps [30, 31].

As shown in Figure, the hierarchical model of reproductive competence of female students integrates five core



Hierarchical model of reproductive competence of female students

dimensions – cognitive, bodily, emotional, social, and digital, positioned within an interdisciplinary framework that links individual resilience with institutional and demographic sustainability.

Empirical findings.

Expert Delphi Survey (n = 100). Consensus was reached on the importance of all five components of reproductive competence (median = 8–9; interquartile range ≤ 2). However, cognitive, social, and digital dimensions were considered the most realistic for integration into higher education, while bodily and emotional components were judged as critical yet resource-intensive.

Student Survey (n = 1,216; seven universities).

Cognitive dimension. Out of 1,216 respondents, 642 (52.8%) correctly identified the risks of delayed motherhood, 381 (31.3%) provided partially correct or incomplete answers, and 193 (15.9%) selected incorrect or “don’t know” responses. Regarding contraceptive knowledge, 575 students (47.3%) confidently named at least one modern contraceptive method, 312 (25.7%) demonstrated partial knowledge (naming traditional or outdated methods), and 329 (27.0%) were unable to identify any method. Similar knowledge gaps are reported among female students in Poland and China [16, 17, 31, 32].

Bodily dimension. A total of 772 respondents (63.5%) reported regular dysmenorrhea, 291 (23.9%) experienced it occasionally, and 153 (12.6%) indicated no menstrual pain. Concerning academic impact, 507 students (41.7%) reported that dysmenorrhea significantly affected their academic performance, 436 (35.9%) noted occasional impact, while 273 (22.4%) reported no effect. These findings align with evidence from Ethiopia and China [33, 34] and with Ukrainian clinical data during wartime [14].

Emotional dimension. According to the PSS-4, 717 students (58.9%) scored in the high stress category,

362 (29.8%) in the moderate range, and 137 (11.3%) in the low range. Thus, nearly 9 out of 10 respondents reported at least moderate stress, confirming the psycho-emotional vulnerability of the student population. Stress-related reproductive risks were also documented in large-scale Ukrainian surveys [12] and international studies on exam stress and menstrual dysfunction [35].

Social dimension. Of all participants, 389 (32.0%) reported avoiding university or medical SRHR services due to stigma, 641 (52.7%) indicated they accessed such services without difficulty, and 186 (15.3%) expressed uncertainty or had no relevant experience. This barrier corresponds to findings in Serbia [36] and Poland [16].

Digital dimension. A majority of 865 respondents (71.1%) reported using menstrual tracking applications, while 351 (28.9%) did not use them. Among users, only 421 students (34.6% of the total sample) critically evaluated the reliability of online health sources, whereas 795 (65.4%) did not apply any form of critical assessment. Comparable trends have been identified in Sweden and the USA [19, 31, 37]. These comprehensive findings demonstrate asymmetry between strong digital engagement and persistent gaps in cognitive and bodily literacy, coupled with psycho-emotional vulnerability and stigmatized barriers in the social dimension.

A structured summary of the empirical findings and their international parallels is presented in Table, which highlights the fragmented cognitive knowledge, the vulnerability of physical and emotional dimensions, the constraining role of stigma in the social domain, the pivotal nature of the digital component, and the direct linkage between reproductive competence and demographic resilience.

The results of this study demonstrate that reproductive competence among Ukrainian female students is characterized by marked asymmetry between high levels

Key findings on reproductive competence of female students (n = 1,216)

Findings	Evidence (absolute and relative values)	Implications
Cognitive dimension of students' knowledge is fragmented	642 (52.8%) correctly identified risks of delayed motherhood; 381 (31.3%) partially correct; 193 (15.9%) incorrect / “don’t know”. Regarding contraceptives: 575 (47.3%) named modern methods; 312 (25.7%) partially correct; 329 (27.0%) no knowledge	Need for integration of basic courses on reproductive literacy into higher education
Physical and emotional components are the most vulnerable	Dysmenorrhea: 772 (63.5%) regular; 291 (23.9%) occasional; 153 (12.6%) absent. Academic impact: 507 (41.7%) significant; 436 (35.9%) occasional; 273 (22.4%) no impact. Stress (PSS-4): 717 (58.9%) high; 362 (29.8%) moderate; 137 (11.3%) low	Necessity of psycho-emotional support programs and body awareness training for female students
The social component is constrained by stigma	389 (32.0%) avoided services due to stigma; 641 (52.7%) accessed services without barriers; 186 (15.3%) uncertain / no experience	Urgent need for anti-stigmatization campaigns and the development of psychological/medical support services in universities
The digital component is becoming pivotal	865 (71.1%) used menstrual tracking apps; 351 (28.9%) did not. Critical evaluation of sources: 421 (34.6%) yes; 795 (65.4%) no	Formation of “digital health literacy” as an integral part of educational programs
Reproductive competence is directly linked to demographic resilience	Under war/migration: 1,216 students reported heightened anxiety and reproductive uncertainty. Analogous findings reported in Cameroon, Uganda, Ethiopia	Institutionalization of reproductive competence as a component of educational and demographic policy
Universities as agents of demographic stability	Conceptual parallels with the theory of the second demographic transition [38, 39]	Higher education institutions may serve as platforms for shaping a culture of women’s health and preventive demographic policy

of digital engagement and persistent gaps in cognitive and bodily dimensions. For example, while 71.2% of respondents reported active use of mobile applications for menstrual tracking, only 34.6% were able to critically evaluate the reliability of digital sources. This finding echoes recent evaluations of menstrual health applications, which highlight insufficient health education content and inclusivity despite their popularity among young users [31]. The gap between usage and literacy underscores the need for higher education institutions to position themselves as mediators of digital health literacy, integrating critical assessment skills into broader reproductive health education programs.

The high prevalence of dysmenorrhea (63.5%) and stress-related symptoms (58.9%) reported by participants aligns with global evidence linking psycho-emotional load to menstrual cycle irregularities and academic performance [33, 34, 40]. Importantly, these data reveal a dual vulnerability: reproductive health outcomes are undermined simultaneously by physical discomfort and stress-driven cognitive overload. The findings correspond with the broader literature emphasizing that student well-being and reproductive autonomy cannot be addressed without integrated stress-reduction and bodily-awareness programs [41, 42].

Equally critical is the social dimension: 32% of respondents reported avoiding university or medical services due to stigma. Comparable barriers have been identified in diverse cultural contexts, including Sub-Saharan Africa and the Middle East, where stigma and institutional neglect restrict access to reproductive health services [43, 44]. These convergent findings suggest that stigma operates as a structural determinant, cutting across cultural and geopolitical settings. For Ukraine, this emphasizes the urgency of embedding anti-stigmatization campaigns into university policy, supported by partnerships with civil society organizations and student-led initiatives.

Finally, the study contributes to demographic research by illustrating that reproductive competence functions as a strategic predictor of resilience during crises. Elevated levels of anxiety and reproductive uncertainty among displaced students mirror similar dynamics observed in war-affected regions such as Cameroon and Ethiopia, where conflict exacerbates unmet reproductive health needs and delays in childbearing intentions [45, 46]. Within this perspective, reproductive competence emerges not only as an individual-level construct but also as a population-level resource, aligning with recent demographic analyses that frame universities as agents of societal stability [47, 48].

The empirical findings demonstrate that reproductive competence among Ukrainian female students is fragmented, with clear vulnerabilities in bodily and emotional health, and structural barriers in social and digital domains. These results resonate with both Ukrainian and international evidence:

- Ukrainian context. National studies confirm high prevalence of stress, menstrual cycle disorders, and reproductive risks among women during wartime [14]. Increased anxiety and post-traumatic stress disorder

symptoms among displaced populations disproportionately affect women of reproductive age [12].

- International parallels. Similar gaps in knowledge and access to SRHR services are documented among students in Cameroon [33, 43], and Bangladesh [49]. Digital literacy remains a universal challenge: while students worldwide use health apps, their ability to filter evidence-based content is limited [31, 50].

Digital dimension and psycho-educational support. Particular attention should be paid to the Ukrainian contribution to the development of the concept of digital care as a component of psycho-educational support. O. Cherepiekhina argues that a digital culture of care can be integrated into educational institutions as a tool of psychological safety and a resource for demographic resilience. This highlights the need to combine digital innovations with psycho-emotional support, especially in times of crisis [20].

Policy relevance. Stigmatization and avoidance of institutional services, confirmed in this study (32.0%), mirror barriers identified in Serbia and Uganda [30, 36]. Universities thus emerge as pivotal agents for anti-stigma initiatives and digital health promotion, consistent with the “health-promoting universities” model [37]. These findings are consistent with Ukrainian and international evidence emphasizing the role of communication and lifestyle models in shaping health behaviors among youth [23, 24]. In particular, recent analyses highlight how national and international strategies for healthy lifestyle promotion among young people can inform reproductive health education and stigma-reduction campaigns [25].

Demographic resilience. The Ukrainian case exemplifies the second demographic transition [39, 50], where delayed motherhood and declining fertility intersect with conflict-related uncertainties [51]. Reproductive competence should therefore be institutionalized as both a preventive health measure and a demographic policy instrument [48].

CONCLUSIONS

This study has conceptualized reproductive competence of female students as a multidimensional construct that integrates cognitive, bodily, emotional, social, and digital dimensions. Expert consensus obtained through the Delphi procedure confirmed the validity of all five components, highlighting the cognitive, social, and digital domains as the most feasible for integration into higher education.

The student survey ($n = 1,216$) revealed critical asymmetries: limited knowledge of fertility and contraception, high prevalence of dysmenorrhea and stress, persistent stigma in seeking support, and insufficient digital health literacy despite widespread use of menstrual tracking applications. These findings confirm that reproductive competence is simultaneously strengthened and undermined by diverse factors within the university environment.

Universities play a pivotal role in fostering reproductive competence by integrating health literacy, psycho-

educational support, digital hygiene, and stigma-reduction initiatives, thereby strengthening resilience and promoting responsible reproductive behavior among young women. At the societal level, reproductive competence emerges as a key factor of demographic sustainability, with the Ukrainian case offering transferable insights for countries facing similar challenges of low fertility, delayed motherhood, and psychosocial uncertainty.

Limitations and future directions. This study is limited by reliance on self-reported data, the absence of biomedical indicators, and sample representation from only seven universities. Future research should expand to more diverse populations and integrate psychophysiological measures to refine the bodily and emotional dimensions.

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

Appendix A

Methodological appendix: Delphi analysis framework

Expert Questionnaire for the Delphi Survey

Topic: Reproductive Competence of Female Students: An Interdisciplinary Framework for Psycho-Pedagogical Support in the Context of Global Demographic Resilience

The Objective of the Delphi Survey

To achieve expert consensus regarding:

1. The definition of reproductive competence.
2. Its key components and indicators.
3. Educational and social interventions for fostering this competence in higher education.

Instructions

- Please evaluate each statement on a **1–9 scale**:
 - 1–3 = low importance / do not support;
 - 4–6 = moderate importance / requires clarification;
 - 7–9 = high importance / fully support.
- Some items include fields for open-ended responses.
- The survey is conducted in multiple rounds. In subsequent rounds, you will be provided with a summary of group results and may, if desired, revise your ratings.

Round 1. Generating Core Ideas

Block 1. Definition of the Concept

1. Evaluate the importance of including the following aspects in the definition of reproductive competence:
 - Knowledge and awareness;
 - Bodily self-awareness;
 - Emotional resilience;
 - Social support;
 - Digital hygiene.

(1–9 for each; with comments)
2. Which of the following formulations best reflects your perspective?
 - a) Reproductive competence as a knowledge-based competence (primarily cognitive).
 - b) Reproductive competence as an integrated personal characteristic (cognitive + emotional + social).
 - c) Reproductive competence as a socio-behavioral construct linked to demographic and educational policy.

(1–9 for each; with comments)
3. Provide your own definition of reproductive competence. *(open-ended)*

Block 2. Components and Indicators

4. Evaluate the importance of each component:
 - Cognitive (knowledge, understanding);
 - Bodily (self-monitoring, healthy practices);
 - Emotional (stress resilience, self-regulation);
 - Social (help-seeking capacity, support networks);
 - Digital (digital hygiene, use of reliable resources).

(1–9 for each; with comments)
5. Which 3–5 indicators do you consider most appropriate for measuring each component? *(open-ended)*

Block 3. Interventions in Higher Education

6. Evaluate the importance of the following interventions:
 - Courses on the basics of reproductive health;
 - Programs on emotional literacy and stress resilience;
 - Use of digital support services for female students;
 - University clinics/health centers;
 - Anti-stigmatization information campaigns.

(1–9 for each)
7. Assess the feasibility of implementing these interventions in Ukrainian universities. *(1–9 for each; with comments)*
8. What barriers, in your opinion, may limit the implementation of these measures? *(open-ended; examples: cultural stereotypes, resource limitations, insufficient staff training)*
9. What three key arguments would you present to convince higher education and health sector policymakers of the importance of developing reproductive competence among female students? *(open-ended)*

Block 4. Policy and Strategic Dimension

10. Should the concept of reproductive competence be integrated into national health strategies and demographic policies? *(1–9; with comments)*

Rounds 2 and 3 (Summary)

- **Round 2:** Experts will receive a consolidated list of indicators and interventions (collected from **Round 1**) to evaluate on a 1–9 scale.
- **Round 3:** Re-evaluation will be conducted with group medians and interquartile ranges provided; consensus will be defined as an interquartile range ≤ 2 .

Key Improvements in the Revised Version

- Alternative definitions are included to avoid leading participants.
- A balance of open- and closed-ended questions has been ensured.
- Instructions for the 1–9 scale have been clarified.
- Questions are phrased neutrally (“evaluate the importance...” rather than “this is key...”).
- Interventions are assessed separately for **importance** and **feasibility**.
- Barriers and arguments remain open-ended but allow for later structuring.

Instrument for Processing Delphi Results

1. Quantitative Processing (1–9 scale)

Formulas:

- **Median (Me):** central value of the distribution;
- **Interquartile Range (IQR):** Q3–Q1 (difference between the 75th and 25th percentile);
- **Consensus:** considered achieved if $IQR \leq 2$ and $Me \geq 7$.

Example Table (Block “Components”):

Components	N	Me	Q1	Q3	IQR	Consensus	Expert Comments
Cognitive	100	8	7	9	2	Yes	“Critically important for female students”
Bodily	100	7	6	8	2	Yes	“Important but culturally dependent”
Emotional	100	9	8	9	1	Yes	“Without this, the resource is lost”
Social	100	6	4	7	3	No	“Not always prioritized in universities”
Digital	100	7	6	8	2	Yes	“Essential due to fakes and online dependence”

2. Qualitative Processing (Open-Ended Questions)

Algorithm:

1. **Coding of responses:** identification of semantic categories (e.g., “barriers” – cultural, resource, institutional).
2. **Frequency analysis:** count the number of mentions of each category.
3. **Summarization:** include categories with $\geq 20\%$ mentions in **Round 2**.
4. **Example:**
 - Open-ended question: “What barriers hinder implementation?”
 - Responses: “Stereotypes”, “Lack of funding”, “Low staff competence”.
 - Categories: Cultural (30%), Resource (40%), Human resources (20%).

Table for Open-Ended Responses (Example):

Barrier Category	Number of Mentions	% of Total	Include in Round 2?
Cultural / Value-based	30	30	Yes
Resource (Financial)	40	40	Yes
Human Resources (Training)	20	20	Yes
Technical (IT access)	10	10	No (< 20%)

3. Interpretation of Results

- If the majority of components/interventions meet the consensus threshold ($IQR \leq 2$, $Me \geq 7$), they are included in the final model.
- If consensus is not achieved, the item is returned to **Round 3** for re-evaluation (with feedback on the previous round’s Me and IQR).
- Open-ended responses serve as the basis for refining formulations in subsequent rounds.

Student Questionnaire Matrix

Topic: Reproductive Competence and Digital Well-Being of Female Students

Student Questionnaire Matrix

Components	Indicators	Item Numbers	Suggested Validation Sources
Cognitive	Knowledge of fertility, contraception, risks of delayed motherhood	7–10	Starrs et al., 2018 (Lancet); Ren et al., 2023 (Reprod Health); Chawłowska et al., 2020 (Front Public Health)
Bodily	Self-monitoring, use of cycle trackers, healthy habits, attention to bodily signals	11–14	Mogilevkina et al., 2016 (Eur J Contracept Reprod Health Care); Liu et al., 2025 (Sci Rep); Kozub et al., 2025 (Reprod Health of Woman)
Emotional	Self-regulation techniques, stress, exhaustion, coping resources	15–18	Cohen et al., 1983 (Perceived Stress Scale, adapted versions); Lushchak et al., 2024 (Lancet Reg Health – Eur); Alemu et al., 2017 (Biomed Res Int)
Social	Access to services, help-seeking, support, overcoming stigma	19–22	Davidson et al., 2022 (BMC Public Health); Syusyuka et al., 2025 (Reprod Health of Woman); Zenebe & Haukanes, 2019 (Int J Equity Health)

Components	Indicators	Item Numbers	Suggested Validation Sources
Digital	Digital hygiene, critical use of online resources, social media influence, balance	23–26	Nalwanga et al., 2021 (Reprod Health); Bucher et al., 2025 (BMC Women's Health); Zettergren et al., 2024 (BMC Health Serv Res)
Behavioral outcomes	Actual gynecological visits, contraceptive use, knowledge of access to support	27–29	Bearak et al., 2020 (Lancet Glob Health); Akoku et al., 2022 (PLoS One); Zhylyka et al., 2021 (Reproductive Endocrinology)
General perception	Personal understanding of “reproductive health care”	30	Yari et al., 2015 (Glob J Health Sci); Qiao et al., 2024 (BMC Public Health)

Appendix B

Student Questionnaire

Topic: Reproductive competence and digital well-being among female students.

The objective: To assess knowledge, attitudes, behaviors, and psycho-emotional factors influencing reproductive competence.

Note: The survey is anonymous; results are used for scientific purposes only. Participants may skip any question.

Completion time: 8–10 minutes.

Section 1. Socio-demographic data - Age: ____ - Year of study: 1/2/3/4/5/6 - Field of study: Humanities/Technical/Medical/Other - Place of residence: Campus / Rented housing / With family / Other - Are you an internally displaced person? Yes/No - Experience of studying/living abroad: Yes/No Section 2. Cognitive competence (knowledge) Scale: 1 = strongly disagree; 5 = strongly agree - I understand how age affects female fertility. - I know about modern contraceptive methods and their effectiveness. - Postponing motherhood under stress may pose health risks. - I lack knowledge about reproductive health. <i>(reverse item)</i> Section 3. Bodily competence (awareness and practice) - I monitor my menstrual cycle (app, calendar, other). - I know the signs that indicate reproductive health problems. - I do not pay attention to the signals of my own body <i>(reverse item)</i> - I maintain healthy habits (nutrition, sleep, physical activity) that support reproductive health. Section 4. Emotional competence (stress and self-regulation) - I use techniques to reduce anxiety (breathing, relaxation). - I find it difficult to cope with stress during exams. <i>(reverse item)</i> - I often feel exhausted, which affects my health. <i>(reverse item)</i> - I feel inner resources to overcome crisis situations. <i>(Adapted from the Perceived Stress Scale – short version, 4 items).</i>	Section 5. Social competence (support and access) - I can seek help from university services (psychologist, medical office, mentor). - I know where to obtain anonymous counseling on contraception or STIs (Sexually Transmitted Infections). - I avoid discussing reproductive health even with close people. <i>(reverse item)</i> - I feel supported in making reproductive decisions. Section 6. Digital competence (digital hygiene) - I can distinguish a reliable medical source from blogs or advertising. - I use mobile applications/telemedicine services to monitor my health. - Prolonged use of social media worsens my psycho-emotional state. <i>(reverse item)</i> - I consciously limit gadget use to maintain balance. <i>(Adapted from the Digital Well-being Index).</i> Section 7. Behavioral outcomes - When was your last gynecological examination? – < 6 months / 6–12 months / 1–2 years / Never - Which contraceptive methods have you used in the past 12 months? – Hormonal pills / IUD (Intrauterine Device) / Condoms / Other / None - In case of an unintended pregnancy, I know where to seek help. – Yes / No / Not sure Section 8. Open-ended question - What does “reproductive health care” personally mean to you? <i>(open response)</i>
--	--

Information about the authors

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

ORCID: 0000-0001-6970-1217

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

ORCID: 0000-0001-5247-1507

Turubarova Anastasiia V. – 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

Gorshkova Galyna V. – MIHE “Khortytsia National Educational and Rehabilitational Academy” of Zaporizhzhia Regional Council, Zaporizhzhia; tel.: (095) 583-69-22. *E-mail:* sirius40@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2666-7925

Kudinova Marharyta S. – MIHE “Khortytsia National Educational and Rehabilitational Academy” of Zaporizhzhia Regional Council, Zaporizhzhia; tel.: (050) 750-87-14. *E-mail:* kudinovamararitka@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0599-4708

Відомості 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

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

ORCID: 0000-0001-5247-1507

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

Горшкова Галина Володимирівна – КЗВО «Хортицька національна навчально-реабілітаційна академія» Запорізької обласної ради, м. Запоріжжя; тел.: (095) 583-69-22. E-mail: siriussirius40@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2666-7925

Кудінова Маргарита Сергіївна – КЗВО «Хортицька національна навчально-реабілітаційна академія» Запорізької обласної ради, м. Запоріжжя; тел.: (050) 750-87-14. E-mail: kudinovamargaritka@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0599-4708

REFERENCES

1. Starrs AM, Ezeh 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.
2. GBD 2019 Demographics Collaborators. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population trends, 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.
3. GBD 2015 Maternal Mortality Collaborators. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1775-812. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31470-2.
4. Souza JP, Day LT, Rezende-Gomes AC, Zhang J, Rintaro M, Baiguia A, et al. A global analysis of the determinants of maternal health and transitions in maternal mortality. *Lancet Glob Health*. 2024;12(2):e306-16. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00468-0.
5. Haakenstad A, Angelino O, Irvine CMS, Bhutta ZA, Bienhoff K, Bintz C, et al. Measuring contraceptive method mix, prevalence, and demand satisfied by age and marital status in 204 countries and territories, 1970–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022;400(10348):295-327. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00936-9.
6. Bearak J, Popinchalk A, Ganatra B, Moller AB, Tunçalp Ö, Beavin C, et al. Unintended pregnancy and abortion by income, region, and the legal status of abortion: estimates from a comprehensive model for 1990–2019. *Lancet Glob Health*. 2020;8(9):1152-161. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30315-6.
7. Cahill N, Sonneveldt E, Stover J, Weinberger M, Williamson J, Wei C, et al. Modern contraceptive use, unmet need, and demand satisfied among women of reproductive age who are married or in a union in the focus countries of the Family Planning 2020 initiative: a systematic analysis using the Family Planning Estimation Tool. *Lancet*. 2018;391(10123):870-82. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33104-5.
8. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, van der Meulen J, Gurol-Urganci I, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2021;9(6):759-72. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00079-6.
9. Karp C, Williams K, Wood SN, OlaOlorun FM, Akilimali P, Guiella G, et al. Family planning service disruptions in the first two years of the COVID-19 pandemic: Evidence from health facilities in seven low- and middle-income countries. *PLOS Glob Public Health*. 2024;4(1):e0002435. doi: 10.1371/journal.pgph.0002435.
10. Bendavid E, Boerma T, Akseer N, Langer A, Malembaka EB, Okiro EA, et al. The effects of armed conflict on the health of women and children. *Lancet*. 2021;397(10273):522-32. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00131-8.
11. Zhyhka NY, Slabkiy GO, Shcherbinska OS. The state of female reproductive health in Ukraine. *Reprod Endocrinol*. 2021;60(6):67-71. doi: 10.18370/2309-4117.2021.60.67-71.
12. Lushchak O, Velykodna M, Bolman S, Strilbytska O, Berezovskiy V, Storey KB. Stress, anxiety and PTSD prevalence among ukrainians grew dramatically during the first year of russian invasion: Results of nationwide survey [preprint]. *medRxiv*. 2023;24(06):23291803. doi: 10.1101/2023.06.24.23291803.
13. Blajda J, Kucab A, Miazga A, Masłowski M, Kopańska M, Nowak A, et al. Google trends analysis reflecting internet users' interest in selected terms of sexual and reproductive health in Ukraine. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(11):1541. doi: 10.3390/healthcare11111541.
14. Kozub T, Hnatiuk V, Kachailo I, Golovina O. War impact on psycho-emotional state and menstrual disorders. *Reprod Health Woman*. 2025;5(5):78-86. doi: 10.30841/2708-8731.5.2025.337955.
15. 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(5):17-30. doi: 10.30841/2708-8731.5.2025.337939.
16. Chawłowska E, Lipiak A, Krzysztozek J, Krupa B, Staszewski R. Reproductive Health Literacy and Fertility Awareness Among Polish Female Students. *Front Public Health*. 2020;8:499. doi: 10.3389/fpubh.2020.00499.
17. Ren Y, Xie Y, Xu Q, Long M, Zheng Y, Li L, et al. University students' fertility awareness and its influencing factors: a systematic review. *Reprod Health*. 2023;20(1):85. doi: 10.1186/s12978-023-01628-6.
18. 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.
19. Zettergren L, Larsson EC, Hellsten L, Kosidou K, Nielsen AM. Implementing digital sexual and reproductive health care services in youth clinics: a qualitative study on perceived barriers and facilitators among midwives in Stockholm, Sweden. *BMC Health Serv Res*. 2024;24(1):411. doi: 10.1186/s12913-024-10932-1.
20. Cherepiekhina OA. Digital care culture as a tool for psycho-educational support in times of crisis: Challenges and opportunities for educational institutions. Education and science through the challenges of today [Internet]. 2025. Available from: https://zoippo.zp.ua/pages/publications/el_gurnal/pages/vip60.html.
21. Warttig SL, Forshaw MJ, South J, White AK. New, normative, English-sample data for the Short Form Perceived Stress Scale (PSS-4). *J Health Psychol*. 2013;18(12):1617-28. doi: 10.1177/1359105313508346.
22. Ponzel N. Validation of the Ukrainian questionnaire "Assessment of patient readiness for breast and cervical cancer screening". *Fam Med Eur Pract*. 2025;2(2):54-8. doi: 10.30841/2786-720X.2.2025.331927.
23. Shcherbinska O, Zhdanova O. Conceptual model of communications on the formation of a healthy lifestyle of youth in Ukraine. *Fam Med Eur Pract*. 2025;2(2):19-25. doi: 10.30841/2786-720X.2.2025.329474.
24. Zhyhka NY, Pedachenko NY, Shcherbinska OS, Gruzdeva TS, Pakharenska LV. Improvement of the health services for the prevention of HIV transmission from mother to child at the level of primary health care. *Wiad Lek*. 2022;75(10):2507-13. doi: 10.36740/WLek202210136.
25. Zhyhka N, Shcherbinska O, Zhdanova O. International strategies for a healthy lifestyle and disease prevention in young people. *Fam Med Eur Pract*. 2024;3(3):12-9. doi: 10.30841/2786-720X.3.2024.313966.
26. Biglari AM, Sabetrohani H, Saghfian LS. Social determinants of women's reproductive health: A systematic review. *Health Scope*. 2024;13(1):e140449. doi: 10.5812/healthscope-140449.
27. Pratley P. Associations between quantitative measures of women's empowerment and access to care and health status for mothers and their children: A systematic review of evidence from the developing world. *Soc Sci Med*. 2016;169:119-31. doi: 10.1016/j.socscimed.2016.08.001.
28. 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.

29. Zenebe M, Haukanes H. When abortion is not within reach: Ethiopian university students struggling with unintended pregnancies. *Int J Equity Health*. 2019;18(1):23. doi: 10.1186/s12939-019-0925-2.
30. Nalwanga R, Nuwamanya E, Nuwasiima A, Babigumira JU, Asiimwe FT, Babigumira JB. 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.
31. 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;25:261. doi: 10.1186/s12905-025-03812-1.
32. 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.
33. 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.
34. Aljadidi M, Almutrafi O, Bamoussa R, Alshehri S, AlRashidi A, AlNijadi HA, et al. 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.
35. Maricic M, Stojanovic G, Pazun V, Stepović M, Djordjevic O, Macuzic IZ, et al. Relationship between socio-demographic characteristics, reproductive health behaviors, and health literacy of women in Serbia. *Front Public Health*. 2021;9:629051. doi: 10.3389/fpubh.2021.629051.
36. Taniguchi E. College students' mental illness disclosure and self-esteem: a moderating role of self-image goals. *J Am College Health*. 2021;70(8):2416-22. doi: 10.1080/07448481.2020.1865973.
37. Lesthaeghe R. The second demographic transition, 1986–2020: sub-replacement fertility and rising cohabitation – a global update. *Genus*. 2020;76(1):37. doi: 10.1186/s41118-020-00077-4.
38. Zaidi B, Morgan SP. The Second Demographic Transition Theory: A Review and Appraisal. *Annu Rev Sociol*. 2017;43:473-92. doi: 10.1146/annurev-soc-060116-053442.
39. 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.
40. Kashefi F, Bakhtiari A, Pasha H, Amir FN, Bakouei F. Student attitudes about reproductive health in public universities: a cross-sectional study. *Int Q Community Health Educ*. 2020;41(2):133-42. doi: 10.1177/0272684X20916599.
41. Sadeghi M, Jamshidmanesh 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.
42. Akoku DA, Achombwom Vukugah T, 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.
43. Yari F, Moghadam ZB, Parvizi S, Nayeri ND, Rezaei E. Sexual and reproductive health problems of female university students in Iran: a qualitative study. *Glob J Health Sci*. 2015;7(4):278. doi: 10.5539/gjhs.v7n4p278.
44. Wube TB, Asgedom SG, Abrha 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.
45. Fubam RM, Tendongfor N, Olayemi O, Odukogbe AA. Sexual and reproductive health knowledge of secondary school adolescents in Fako, Cameroon. *Pan Afr Med J*. 2022;41:340. doi: 10.11604/pamj.2022.41.340.31686.
46. Matviishyn YH, Zhuravel YV. Considering demographic processes for planning the development of the educational services system at the regional level in Ukraine. *Baltija: Baltija Publishing*; 2025. 35 p.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.

Стаття надійшла до редакції 19.09.2025. – Дата першого рішення 24.09.2025. – Стаття подана до друку 30.10.2025

Консервативні підходи у програмі корекції симптомів «синдрому оперованої матки» у жінок із рубцем після кесаревого розтину

М.-В. І. Шутак, О. М. Макачук

Івано-Франківський національний медичний університет

У сучасному світі відмічається тенденція до зростання частоти кесаревого розтину (КР), що пов'язано як із розширенням показань до оперативного розродження, так і зі збільшенням частки антенатальних і акушерських ускладнень. Розвиток функціональної хірургії та сучасних ендоскопічних технологій розширює можливості щодо відновлення функціональності нижнього сегмента матки після абдомінального розродження. Проте в останні роки увага дослідників і практичної медицини дедалі частіше спрямована на пошук консервативних методів лікування симптомів, асоційованих із рубцем на матці, передусім у тієї цільової групи пацієнток, для яких питання реалізації репродуктивних планів не є настільки вагомим.

Мета дослідження: оцінка ефективності консервативних підходів у програмі корекції симптомів «синдрому оперованої матки» у жінок із рубцем після КР.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 102 пацієнтки, які звернулися зі скаргами, характерними для «синдрому оперованої матки», та в яких діагностовано «нішу» рубця на матці після КР (істмоцеле). До основної групи (ОГ) увійшли 62 жінки, які отримували запропонований комплекс лікувальних заходів: гестагенну терапію прогестинами, зокрема дидрогестероном у дозі 20 мг на добу в безперервному режимі протягом 3 міс., або встановлення внутрішньоматкової системи (ВМС) із левоноргестрелом. Групу порівняння сформували 40 жінок, які отримували лише симптоматичну терапію. Під час дослідження проводили оцінку клінічних симптомів, ультразвукове дослідження органів малого таза, імуногістохімічне дослідження тканини ендометрія (визначення експресії маркера плазматичних клітин – syndecan-1 – CD138⁺) до початку лікування та через 3 міс., а також аналізували рівень задоволеності пацієнток терапією.

Результати. Ендометріоз діагностовано у 22 зі 102 пацієнток (23,9%), ятрогенний ендометріоз істмоцеле – у 13 (14,1%) випадках. За результатами лікування відзначено, що у більшості жінок ОГ відновилася менструальна функція – як регулярність менструального циклу, так і зменшення вираженості дисменореї та постменструальних кров'янистих виділень. В 11 (17,7%) пацієнток зберігалися симптоми хронічного тазового болю та дисменореї. Високий рівень комплаєнтності та задоволеності терапією підтверджується тим, що пацієнтки ОГ вважали себе здоровими у 2,6 раза частіше, а також відмітили зменшення вираженості таких симптомів, як хронічний тазовий біль (у 2,8 раза) та диспареунія (у 4,0 рази), з найбільш вираженим ефектом щодо усунення симптомів дисменореї та постменструальних кров'янистих виділень.

Висновки. Тривала безперервна терапія прогестинами та використання ВМС із левоноргестрелом не лише зменшують вираженість таких симптомів «синдрому оперованої матки», як дисменорея й анормальні маткові кровотечі, але й пригнічують ріст ендометріюїдних вогнищ з одночасним зменшенням проявів хронічного ендометриту, що свідчить про результативність лікування та покращення якості життя жінок. Терапією першої лінії у пацієнток із симптомним істмоцеле, які не мають репродуктивних планів, слід вважати застосування прогестинів у безперервному режимі, з можливістю комбінації з гістероскопією та реабілітаційною програмою за персоналізованими показаннями.

Ключові слова: рубець на матці після кесаревого розтину, істмоцеле, дисменорея, анормальні маткові кровотечі, гормональна терапія, гістероскопічна резекція.

Conservative approaches in the program for correction of symptoms of the “operated uterus syndrome” in women with a scar after cesarean section

М.-В. І. Shutak, O. M. Makarchuk

In the modern world, there is a trend toward an increase in the frequency of cesarean section (CS), which should be associated both with the expansion of indications for operative delivery and with an increased proportion of antenatal and obstetric complications. The development of functional surgery and modern endosurgical technologies expands the possibilities for restoring the functionality of the lower uterine segment after abdominal delivery. However, in recent years, the attention of researchers and practical medicine has been directed toward the search for conservative approaches in the treatment of symptoms associated with the uterine scar, primarily in that target group in which the issue of reproductive plans is not of great importance.

The objective: to evaluate the effectiveness of conservative approaches in the program of symptom correction of the “operated uterus syndrome” in women with a scar after CS.

Materials and methods. The study included 102 patients with typical complaints of the “operated uterus syndrome” and who were diagnosed with a “niche” of the uterine scar after CS (isthmocele). The main group (MG) included 62 women who received the proposed complex of measures: gestagen therapy with progestins, in particular dydrogesterone 20 mg per day

continuously for 3 months, or the insertion of an intrauterine device (IUD) with levonorgestrel. The comparison group was formed of 40 women who received only symptomatic therapy. During the study, an assessment of clinical symptoms, ultrasound examination of the pelvic organs, immunohistochemical examination of endometrial tissue (determination of the expression of the plasma cell marker – syndecan-1 – CD138⁺) was performed before the start of treatment and after 3 months. The level of patient satisfaction with therapy was also analyzed.

Results. Endometriosis was diagnosed in 22 of 102 observations (23.9%), and iatrogenic endometriosis of the isthmocoele was diagnosed in 13 (14.1%) cases. According to the results of the treatment, it should be noted that menstrual function was normalized in almost all patients of the MG – both in terms of menstrual cycle regularity and the reduction in the severity of dysmenorrhea and postmenstrual blood spotting. In 11 (17.7%) patients, the manifestations of chronic pelvic pain and dysmenorrhea persisted. The high level of compliance and satisfaction with therapy is confirmed by the fact that the patients in the MG considered themselves healthy 2.6 times more often, and also noted a decrease in the severity of symptoms such as chronic pelvic pain (2.8 times) and dyspareunia (4.0 times), with the most pronounced effect on eliminating the symptoms of dysmenorrhea and postmenstrual bleeding.

Conclusions. Prolonged continuous therapy with progestins, as well as the use of IUD with levonorgestrel, not only neutralize such symptoms of the “operated uterus syndrome” such as dysmenorrhea and abnormal uterine bleeding but also suppress the growth of endometrioid lesions while simultaneously reducing the signs of chronic endometritis, in this way modulating the effectiveness of treatment and improvements of quality of life. The first-line therapy in patients with symptomatic isthmocoele who do not have reproductive plans should be the use of progestins continuously, with the possibility of combination with hysteroscopy and a rehabilitation program according to personalized indications.

Keywords: *uterine scar after cesarean section, isthmocoele, dysmenorrhea, abnormal uterine bleeding, hormonal therapy, hysteroscopic resection.*

У сучасному світі відмічають тенденцію до зростання частоти кесаревого розтину (КР), що пов'язано як із розширенням показань до оперативного розродження, так і з підвищенням частки антенатальних та акушерських ускладнень [1]. Згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я, частота КР не повинна перевищувати 15%, однак реальний оптимальний глобальний показник становить майже 20% [2, 3], а за даними інших джерел – 20–30% [4, 5].

В останні роки в науковій спільноті інтерес до проблеми рубця на матці після КР є досить значущим і актуальним [1]. При цьому значна кількість публікацій присвячена не лише оцінці стану рубця на матці під час вагітності та пологів, а й зросла частка досліджень, що охоплює наукові пошуки діагностики та методів корекції його дефектів в інтергенетичний інтервал поза вагітністю [6, 7].

Слід зазначити, що клінічна картина при так званих «значущих істмоцеле» частіше характеризується постменструальними кров'янистими виділеннями зі статевих шляхів (15–82%), менорагіями (12–38%), хронічним тазовим болем, диспареунією (3–9%), урогенітальними симптомами, а також суттєвим є ризик вторинного безпліддя (до 4–19%), при цьому поява симптомів асоціюється з операцією КР [6, 8–10]. Також слід зазначити поєднання скарг у разі «синдрому оперованої матки» [4, 11].

Розвиток функціональної хірургії та сучасних ендохірургічних технологій розширює можливості відновлення функціональності нижнього сегмента матки після абдомінального розродження. Проте в літературних джерелах останніх років увага практичної медицини спрямована на пошук консервативних підходів у лікуванні симптомів, асоційованих із рубцем на матці, передусім у тих пацієнок, для яких не настільки вагомим є питання реалізації репродуктивних планів.

Застосування гормональних препаратів – комбінованих оральних контрацептивів, внутрішньоматкової системи (ВМС) з левоноргестрелом, а нерідко й агоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів для корекції найбільш частого симптому при дефектах рубця на матці – аномальних маткових кровотеч (АМК), – вимагає критичної оцінки з позицій доцільності та ефективності [12].

Аналітичне опрацювання даних літературних джерел демонструє наступні положення. У дослідженнях Х. Zhang et al. застосування комбінованих оральних контрацептивів протягом трьох циклів дозволило удвічі скоротити тривалість постменструальних виділень із 10 до 5 днів [13]. Схожі результати демонструють дослідження М. Tahara et al. [12]. Проте отримані результати є досить суперечливими, і окремі літературні публікації вказують на неоднозначність та низьку ефективність оральних контрацептивів у більшості пацієнок із «нішами», що свідчить про можливу участь інших патогенетичних механізмів у формуванні симптомокомплексу «оперованої матки» [14].

Ще одне дослідження Ying-Yi Chen et al. надало рекомендаційні положення щодо використання ВМС з левоноргестрелом. Застосування цих систем у пацієнок із дефектом рубця на матці дозволило суттєво скоротити міжменструальні та постменструальні кров'янисті виділення практично до аменореї [15]. Повідомлення щодо застосування антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів є поодинокими, що, імовірно, пов'язано з високою частотою побічних ефектів, зумовлених гіпоестрогенією, та обмеженими термінами застосування препарату [12].

Отже, висока частка оперативного розродження і відсутність тенденції до зниження частоти КР в Україні та світі створюють передумови для глибшої оцінки значущості дефекту рубця на матці після КР в інтергенетичний інтервал поза вагітністю. На сьогодні залишається багато нерозв'язаних питань щодо термінології, якості візуальної діагностики та чутливості інструментальних методів дослідження, визначення анатомічних розмірів «ніші», що чинять найбільший вплив, та їх порогових значень, прогностичних критеріїв ризику розриву матки, їх оцінки, тривалості спостереження та виявлення маркерів адекватного перебігу репаративного процесу, що створює складнощі у формуванні цільових груп і потребує оптимізації реабілітаційних процесів у віддаленому післяопераційному періоді. Усе зазначене вище обґрунтовує доцільність розширення проспективних

клінічних досліджень із залученням дедалі більшої кількості пацієнок, що, безсумнівно, визначить рівень доказовості наявних рекомендаційних настанов.

Мета дослідження: оцінка ефективності консервативних підходів у програмі корекції симптомів «оперованої матки» у жінок із рубцем після КР.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обстеження та оцінювання регресу симптоматики «синдрому оперованої матки» у двох групах пацієнок із діагностованою «нішою» післяопераційного рубця на матці, де основна група (ОГ) – 62 жінки – отримувала запропонований комплекс препаратів, а група порівняння (ГП) – 40 жінок – лише симптоматичну терапію (нестероїдні протизапальні препарати, фітопрепарати). Консервативна терапія гестагенами в ОГ полягала у застосуванні прогестинів (дидрогестерон у дозі 20 мг на добу) у безперервному режимі протягом 3 міс. (32 пацієнтки) або використанні ВМС із левоноргестрелом (30 пацієнок). Вибір методу був усвідомленим рішенням пацієнок після відповідного консультування, що забезпечувало прихильність до призначеного лікування та комплаєнтність. У цій вибірці гістероскопічна резекція зони «ніші» й лапароскопічна пластика не застосовувалися.

Пацієнтки обох груп звернулися з приводу симптомів «синдрому оперованої матки», при цьому сонографічно було підтверджено дефект післяопераційного рубця. Групи сформовані методом тематичної вибірки. Дослідження проведено на клінічній базі кафедри акушерства та гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету (ІФНМУ) за період 2022–2025 рр.

Діагностичний алгоритм включав оцінку скарг, даних інструментальних і візуальних методів дослідження, а також верифікацію морфоімунгістохімічних маркерів запальної відповіді. Сонографічний опис передбачав визначення таких параметрів, як ширина, висота, об'єм анехогенного трикутника, залишкова товщина міометрія та товщина прилеглого міометрія (відповідно до модифікованого протоколу Delphi) [16, 17]. Ультразвукові дослідження виконували на апаратах Voluson E8 BT15 (General Electric, США) з використанням мультисекторного трансвагінального та конвексного датчика 3,5 МГц.

Пряму візуалізацію ділянки післяопераційного рубця здійснювали шляхом діагностичної гістероскопії за допомогою офісного гістероскопа (Karl Storz GmbH, Німеччина) на 7–10-й день менструального циклу з одночасним забором біоптату ендометріальних зразків для імунгістохімічного дослідження, яке виконувалося в сертифікованій медичній лабораторії CSD (м. Київ) шляхом визначення експресії маркера плазматичних клітин – syndecan-1 (CD138⁺) в ендометріальних зразках, отриманих у всіх пацієнок під час пайпель-біопсії ендометрія (Prodimed, Франція).

Критерії включення в ОГ:

- репродуктивний вік;
- сонографічна візуалізація «ніші» як дефекту післяопераційного рубця після КР (мінімальна товщина залишкового міометрія < 3 мм);

- наявність клінічних симптомів «синдрому оперованої матки», які з'явилися не раніше ніж через 6 міс. після абдомінального розродження;
- добровільна інформована згода на участь у дослідженні та публікацію результатів.

Критерії виключення:

- вік старше 40 років;
- використання допоміжних репродуктивних технологій;
- гострі запальні захворювання органів малого таза;
- міома матки та гіперплазія ендометрія;
- онкологічні та тяжкі соматичні захворювання;
- відмова від участі в дослідженні.

Дослідження проведено з урахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біометричних досліджень та рекомендацій фармацевтичної системи якості щодо належної клінічної практики (1996 р.), відповідно до біометричних норм, із дотриманням принципів конфіденційності та етики (витяг із протоколу № 126/22 засідання Комісії з питань біоетики від 17.01.2022 р. ІФНМУ). Результати є фрагментом міжкафедральної науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології ім. І. Д. Ланового й кафедри акушерства та гінекології післядипломної освіти ІФНМУ «Розробка діагностичної тактики та патогенетичне обґрунтування ефективних методів збереження та відновлення репродуктивного потенціалу та покращення параметрів якості життя жінки при акушерській та гінекологічній патології» (№ державної реєстрації 0121U109269, терміни виконання 2021–2026 рр.).

Ефективність запропонованих гормональних опцій та реабілітаційних заходів оцінювали через 3 міс. і моніторували протягом року після завершення лікування за результатами характеристики менструального циклу, з урахуванням частоти рецидивів симптомів, інших параметрів репродуктивного здоров'я та задоволеності лікуванням. Об'єктивні ознаки ефективності запропонованих підходів оцінювали за результатами проведення повторного блоку інструментальних і візуальних методів дослідження в обох групах: через 3 міс. лікування проводили ультразвукове дослідження органів малого таза, діагностичну гістероскопію та імунгістохімічне дослідження біоптату ендометрія.

Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням програмного пакета STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., США). Порівняння між групами проводили за допомогою критерію Йетса (χ^2). Статистично значущими вважали результати при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Симптоматика «синдрому оперованої матки» наведена в таблиці. Ендометріоз діагностований у 22 зі 102 пацієнок (23,9%), діагноз ятрогенного ендометріозу істотно становив 13 (14,1%) випадків. Імунгістохімічно підтверджено маркери запального процесу низької градації – хронічного ендометриту – у 33 пацієнок (32,4%).

Використання запропонованих консервативних підходів найбільш суттєво вплинуло на такі параметри: ритм менструального циклу, нівелювання симптомів дис-

менореї та скорочення періоду пери- та постменструальних кров'янистих виділень, у разі введення ВМС – практично до аменореї у двох третинах спостережень (рис. 1).

За результатами цього етапу лікування слід відзначити, що менструальна функція відновилася практично в усіх пацієнток ОГ як щодо ритму менструального циклу, так і щодо таких його розладів, як дисменорея та пери- й постменструальні кров'янисті виділення. В 11 пацієнток (17,7%) зберігалися прояви порушення ритму менструального циклу, у 5 (8,1%) – хронічного тазового болю та у 8 (12,9%) – дисменореї.

Відповідно до результатів візуальних інструментальних методів дослідження (сонографія, діагностична гістероскопія та імуногістохімічне дослідження) в ОГ відмічено зниження відсотка верифікації ендометріїдних вогнищ у 2,4 раза (до 5 (8,1%) проти вихідних даних – 12 (19,4%)), а також зниження імуногісто-

**Частота скарг, що формують
«синдром оперованої матки», абс. ч. (%)**

Показники	ОГ (n = 62)	ГП (n = 40)
Перименструальні кров'янисті виділення	32 (51,6)	19 (47,5)
Міжменструальні кров'янисті виділення	13 (21,0)	9 (22,5)
Поліменорея	14 (22,6)	9 (22,5)
Дисменорея	19 (30,6)	13 (32,5)
Диспареунія	12 (19,4)	7 (17,5)
Хронічний тазовий біль	14 (22,6)	10 (25,0)
Урогенітальні порушення	12 (19,4)	7 (17,5)
Вторинне безпліддя	14 (22,6)	9 (22,5)
Невдалі спроби екстракорпорального запліднення	4 (6,5)	3 (7,5)

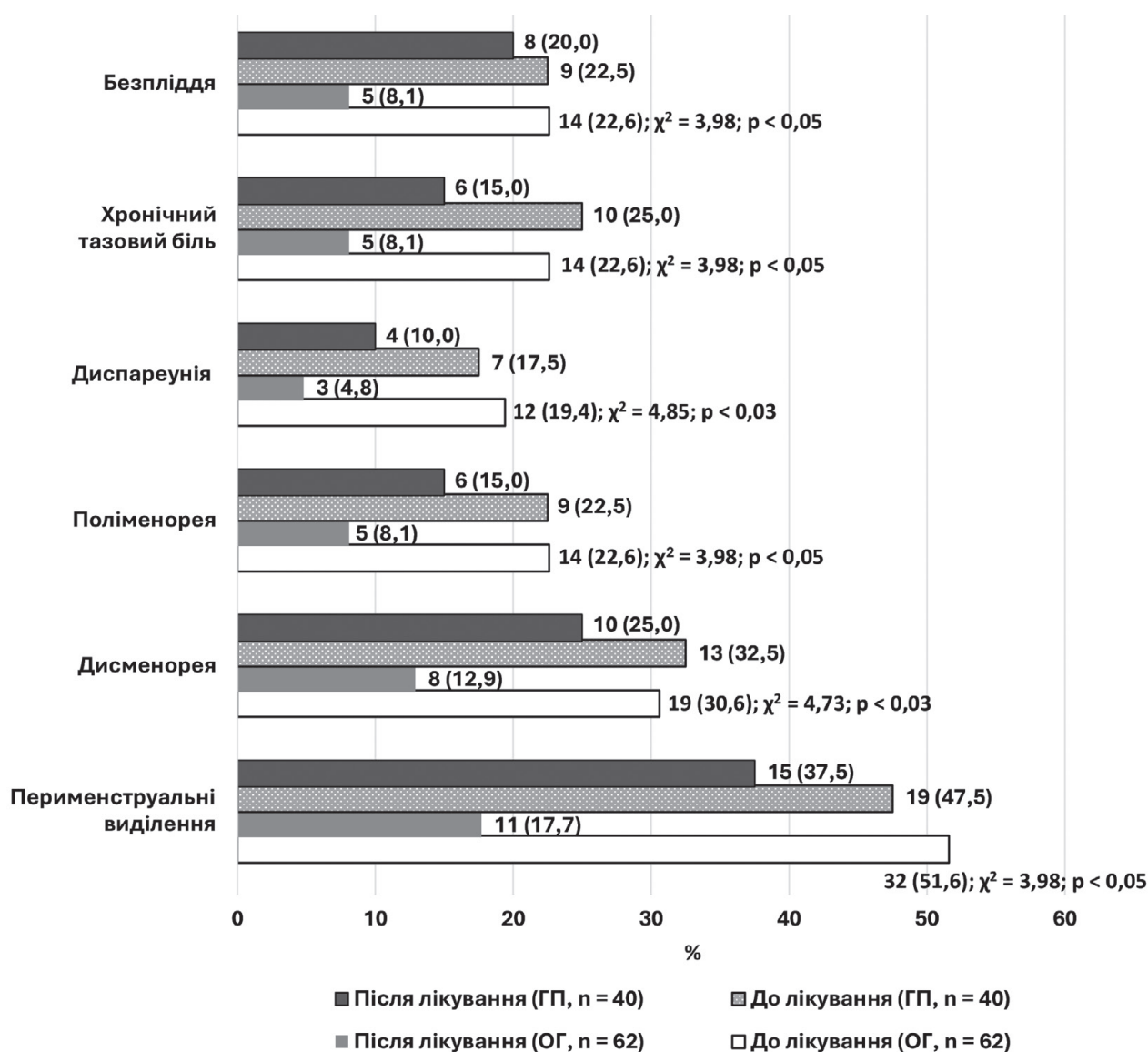


Рис. 1. Ефективність консервативних підходів щодо регресу симптоматики «синдрому оперованої матки» у досліджуваних групах, абс. ч. (%)

Примітка: $\chi^2; p < 0,05$ – статистична відмінність показників після лікування між ОГ та ГП.

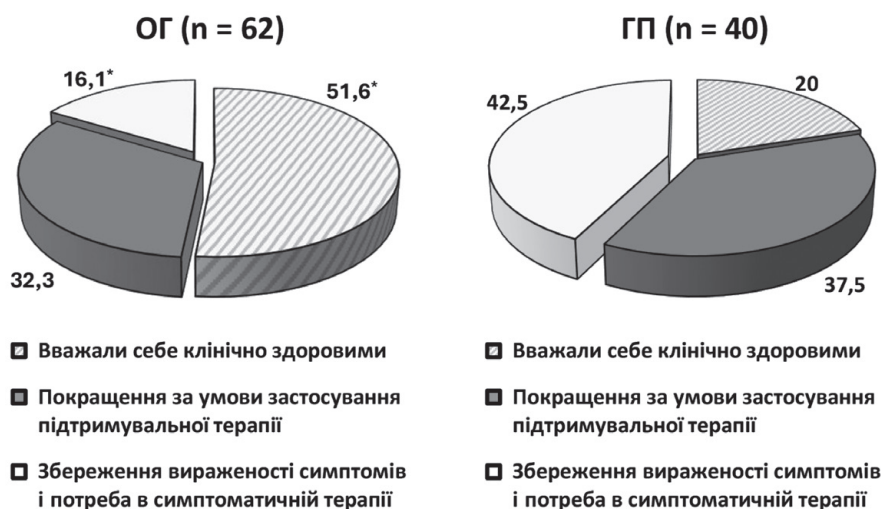


Рис. 2. Оцінка задоволеності терапією в досліджуваних групах (%)

Примітка: * – різниця достовірна відносно ГП, $p < 0,05$.

хімічно визначеного кластера CD138⁺ в 1,9 раза (до 9 (14,5%) проти вихідних даних 17 (27,4%)). Ендометріодні вогнища візуалізовано у 10 пацієнток (25,0%) ГП, а верифікацію кластера CD138⁺ підтверджено імуногістохімічно у 16 випадках (40,0%); при цьому у ГП не відмічено змін кількісних параметрів цих критеріальних показників.

Рівень комплаєнтності та задоволеності терапією демонструє той факт, що пацієнтки ОГ вважали себе здоровими у 2,6 раза частіше, а також відмічено зменшення частоти таких симптомів, як хронічного тазового болю (у 2,8 раза) та диспареунії (у 4,0 рази) порівняно з ГП, при цьому найбільш суттєво нівелювалися симптоми дисменореї й постменструальних кров'янистих виділень.

Як демонструють дані, наведені на рис. 2, після завершення періоду лікування та моніторингу в ОГ клінічно здоровими себе вважали 32 жінки (51,6%), «покращення за умови застосування підтримувальної терапії» відзначили 20 (32,3%) пацієнток, а «збереження симптомів і потребу в симптоматичній терапії» – 10 (16,1%) жінок. У ГП ці показники становили 8 (20,0%), 15 (37,5%) та 17 (42,5%) випадків відповідно, тобто клінічне видужання в ОГ відзначалося у 2,6 раза частіше.

Отже, висока частка КР та відсутність тенденції до зниження частоти оперативного розродження зумовлюють зростання зацікавленості та уваги до пацієнток із рубцем на матці після КР. Рішення про використання хірургічних і консервативних підходів часто є ситуативним і залежить від сукупності чинників: віку жінки, репродуктивних планів, акушерсько-гінекологічного анамнезу, особливостей попереднього оперативного втручання.

Як свідчать літературні джерела, більшість пацієнток у рутинній клінічній практиці повідомляють про безсимптомний перебіг істмоцеле, особливо при його незначних розмірах, що не потребує корекції. У разі виявлення значного дефекту рубця при безсимптомному перебігу у пацієнток, що планують вагітність,

багатьма авторами не рекомендується лікування хірургічними методами [8, 18, 19]. У випадку симптомного перебігу й зацікавленості пацієнтки в реалізації репродуктивних планів у найближчому майбутньому доцільним є розробка підходів до вибору методів корекції, де консервативна терапія та хірургічне відновлення нижнього сегмента матки й країв «ніші» у зоні рубця за допомогою гістерорезектоскопії стають визначальними в лікувальній тактиці. На сьогодні умовою для хірургічного втручання є товщина залишкового міометрія 2,5–3 мм. За наявності симптомів і зацікавленості жінки у наступній вагітності, при значному істмоцеле з товщиною залишкового міометрія $< 2,5$ мм (після двох КР) або $< 3,0$ мм (після одного або двох КР) за даними трансвагінальної сонографії, рекомендовано хірургічну корекцію рубця – лапароскопічну метропластику. Оскільки рекомендаційні підходи потребують перегляду, доцільним є розширення наукових поглядів щодо чинників ризику розвитку істмоцеле, систематизації показань до застосування ендоскопічних технік, а також можливості використання консервативної терапії.

Серед провідних чинників ризику розвитку істмоцеле найбільш значущими є паритет КР, особливості техніки гістерорафії, а також низка периопераційних та індивідуальних особливостей, наведених у роботах багатьох дослідників [20–22], де найцікавішими з патогенетичного погляду є аденоміоз і позаматковий ендометріоз [11, 20, 22]. Автори демонструють припинення АМК у значної частки жінок – 64,4% тих, кому проводили хірургічну корекцію істмоцеле, зокрема у пацієнток з ендометріозом; подібні результати отримано під час опрацювання й низки інших досліджень [11, 23–26].

Незаперечним є вплив оперативних втручань на матці на збільшення частки пацієнток з ендометріозом до 26,5% у цій когорті, відповідно до наукових даних [11, 27–29]. Особливої уваги заслуговують дослідження, що демонструють наявність аденоміозу в зоні істмоцеле після оперативних втручань на матці у 28% жінок щонайменше з одним КР [11, 27]. Так, O. Donnez et al. виявили ендометріоз рубця на матці у

21% випадків, S. Tanimura et al. – у 27%, M. Shapira et al. – у 12%, S. Fabres et al. – у 8% [8, 30–32].

Наразі існують поодинокі та суперечливі дослідження, які б могли надати доказові дані про те, що відновлення істмоцеле суттєво знижує ризик розвитку ускладнень неспроможного рубця під час наступної вагітності [28]. Зокрема, S. G. Vitale et al. рекомендують гістероскопічну резекцію в разі АМК у пацієнток без репродуктивних планів і при залишковій товщині міометрія щонайменше 2,5 мм. При критичних порогових значеннях залишкової товщини міометрія показана лапароскопічна метропластика як умова для майбутньої вагітності [28]. Окремі літературні повідомлення рекомендують лапароскопічну метропластику у пацієнток із вторинним безпліддям, навіть за відсутності типових симптомів ендометріозу [27, 28].

Нерідко у пацієнток з ознаками аденоміозу гістологічно підтверджується діагноз хронічного ендометриту, який розвивається як вторинний наслідок імунної відповіді на тривалу персистенцію ендометріодних гетеротопій у міометрії та патологічно зміненому ендометрії [33, 34]. Про взаємозв'язок хронічного ендометриту

та ендометріозу також свідчать результати дослідження 2020 року Nadine Freitag, Sarah J. Pour et al. [35]. Літературні джерела вказують, що пацієнтки з ендометріозом в 1,3 раза частіше мають супутній хронічний ендометрит порівняно з жінками без ендометріозу, а терапія доксицикліном може підвищити частоту настання вагітності [35].

ВИСНОВКИ

Як альтернативний консервативний підхід терапією першої лінії у пацієнток із симптомним істмоцеле за відсутності репродуктивних планів слід вважати застосування прогестинів у безперервному режимі, можливо в комбінації з гістероскопією та реабілітаційною програмою за персоніфікованими показаннями. Тривала безперервна терапія прогестинами, як і введення ВМС з левоноргестрелом, не лише зменшують вираженість таких симптомів «оперованої матки», як дисменорея та аномальні перименструальні кров'яністі виділення, але й пригнічують ріст ендометріодних вогнищ і зменшують прояви хронічного ендометриту, що, своєю чергою, покращує ефективність лікування та параметри якості життя пацієнток.

Відомості про авторів

Шутак Марія-Віолетта Іллівна – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (099) 677-24-15. E-mail: violetta.shutak@gmail.com
ORCID: 0009-0006-8719-2309
Макарчук Оксана Михайлівна – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (050) 521-01-92. E-mail: o_makarchuk@ukr.net
ORCID: 0000-0002-5423-4377

Information about the authors

Shutak Mariya-Violetta I. – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (099) 677-24-15. E-mail: violetta.shutak@gmail.com
ORCID: 0009-0006-8719-2309
Makarchuk Oksana M. – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (050) 521-01-92. E-mail: o_makarchuk@ukr.net
ORCID: 0000-0002-5423-4377

ПОСИЛАННЯ

- Golyanovskiy O, Klyuzko I, Gubar I, Skutnieva A, Fedorenko D. Isthmolese: modern aspects of diagnosis, therapy and prevention of complications (Literature review). Reprod Health Woman. 2024;(7):73-82. doi: 10.30841/2708-8731.7.2024.315441.
- Robson SJ, de Costa CM. Thirty years of the World Health Organization's target caesarean section rate: time to move on. Med J Aust. 2017;206(4):181-5. doi: 10.5694/mja16.00832.
- Setubal A, Alves J, Osório F, Guerra A, Fernandes R, Alborno J, et al. Treatment for uterine isthmocoele, a pouchlike defect at the site of a cesarean section scar. J Minim Invasive Gynecol. 2018;25(1):38-46. doi: 10.1016/j.jmig.2017.09.022.
- Debras E, Capmas P, Maudot C, Chavatte-Palmer P. Uterine wound healing after caesarean section: A systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2024;296:83-90. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.02.045.
- Nitahara K, Fujita Y, Magarifuchi N, Taniguchi S, Shimamoto T. Maternal characteristics and neonatal outcomes of emergency repeat caesarean deliveries due to early-term spontaneous labour onset. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2021;61(1):48-54. doi: 10.1111/ajo.13225.
- Kulshrestha V, Agarwal N, Kachhawa G. Post-caesarean Niche (Isthmolese) in Uterine Scar: An Update. J Obstet Gynaecol India. 2020;70(6):440-6. doi: 10.1007/s13224-020-01370-0.
- Shutak M-V, Makarchuk O, Perkhulyan O, Kyshakevych I. Risk factors for formation of uterine scar defect after caesarean section: parameters of reproductive health disorders. Reprod Health Woman. 2025;(4):52-9. doi: 10.30841/2708-8731.4.2025.335424.
- Donnez O, Donnez J, Orellana R, Dolmans MM. Gynecological and obstetrical outcomes after laparoscopic repair of a cesarean scar defect in a series of 38 women. Fertil Steril. 2017;107(1):289-96.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.033.
- Van der Voet LF, Vervoort AJ, Veersema S, BijdeVaate AJ, Brölmann HA, Huirne JA. Minimally invasive therapy for gynaecological symptoms related to a niche in the caesarean scar: A systematic review. BJOG. 2014;121(2):145-56. doi: 10.1111/1471-0528.12537.
- Gubbini G, Centini G, Nascetti D, Marra E, Moncini I, Bruni L, et al. Surgical hysteroscopic treatment of cesarean-induced isthmocoele in restoring fertility: Prospective study. J Minim Invasive Gynecol. 2011;18(2):234-7. doi: 10.1016/j.jmig.2010.10.011.
- Gulz M, Imboden S, Nirgianakis K, Siegenthaler F, Rau TT, Mueller MD. Endometriosis and Isthmolese: Common or Rare? J Clin Med. 2022;11(5):1158. doi: 10.3390/jcm11051158.
- Tahara M, Shimizu T, Shimoura H. Preliminary report of treatment with oral contraceptive pills for intermenstrual vaginal bleeding secondary to a cesarean section scar. Fertil Steril. 2006;86(2):477-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.01.020.
- Zhang X, Yang M, Wang Q, Chen J, Ding J, Hua K. Prospective evaluation of five methods used to treat cesarean scar defects. Int J Gynaecol Obstet. 2016;134(3):336-9. doi: 10.1016/j.ijgo.2016.04.011.
- Thurmond AS, Harvey WJ, Smith SA. Cesarean section scar as a cause of abnormal vaginal bleeding: diagnosis by sonohysterography. J Ultrasound Med. 1999;18(1):13-6. doi: 10.7863/jum.1999.18.1.13.
- Chen YY, Tsai CC, Lan KC, Ou YC. Preliminary report on the use of a levonorgestrel intrauterine system for the treatment of intermenstrual bleeding due to previous cesarean delivery scar defect. J Obstet Gynaecol Res. 2019;45(10):2015-20. doi: 10.1111/jog.14060.
- Meuleman SK, Muryi A, van den Bosch Th, Donnez O. Definition and criteria for diagnosing cesarean scar disorder. JAMA. 2023;6(3):e235321. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.5321.
- Ludwin A, Martins WP, Ludwin I. Evaluation of uterine niche by three-dimensional sonohysterography and volumetric quantification: Techniques and scoring classification system. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;53(1):139-43. doi: 10.1002/uog.19181.
- Demers S, Roberge S, Bujold E. Laparoscopic repair of post-caesarean uterine scar defect. J Minim Invasive

- Gynecol. 2013;20(4):537. doi: 10.1016/j.jmig.2013.04.010.
19. Grace L, Nezhat A. Should cesarean scar defect be treated laparoscopically? A Case report and review of the literature. J Minim Invasive Gynecol. 2016;23(5):843. doi: 10.1016/j.jmig.2016.01.030.
20. Pedachenko NY, Tukhtarian RA, Avetisyan IL, Shemelko TL. Chronic endometritis and endometriosis: is there an interrelationship? Health Soc. 2021;10(3):83-91. doi: 10.22141/2306-2436.10.3.2021.246349.
21. Sourial S, Tempest N, Hapangama DK. Theories on the pathogenesis of endometriosis. Int J Reprod Med. 2014;2014:179515. doi: 10.1155/2014/179515.
22. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, Ishida M, Takahashi A, Yamanaka A, et al. The association between endometriosis and chronic endometritis. PLoS One. 2014;9(2):e88354. doi: 10.1371/journal.pone.0088354.
23. Zhou X, Li H, Fu X. Identifying possible risk factors for cesarean scar pregnancy based on a retrospective study of 291 cases. J Obstet Gynaecol Res. 2020;46(2):272-8. doi: 10.1111/jog.14163.
24. Bij de Vaate AJ, van der Voet LF, Naji O, Witmer M, Veersema S, Brölmann HA, et al. Prevalence, potential risk factors for development and symptoms related to the presence of uterine niches following Cesarean section: Systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014;43:372-82. doi: 10.1002/uog.13199.
25. Raimondo G, Grifone G, Raimondo D, Seracchioli R, Scambia G, Masciullo V. Hysteroscopic treatment of symptomatic cesarean-induced isthmocele: A prospective study. J Minim Invasive Gynecol. 2015;22(2):297-301. doi: 10.1016/j.jmig.2014.09.011.
26. Park IY, Kim MR, Lee HN, Gen Y, Kim MJ. Risk factors for Korean women to develop an isthmocele after a cesarean section. BMC Pregnancy Childbirth. 2018;18(1):162. doi: 10.1186/s12884-018-1821-2.
27. Hladchuk IZ, Rozhkovska NM, Sytnikova VO, Syvyi SM, Hladchuk ZI. Istmocele: Is there a connection with endometriosis and adenomyosis? Odesa Med. 2023;183(2):74-8. doi: 10.32782/2226-2008-2023-2-13.
28. Vitale SG, Ludwin A, Vilos GA, Török P, Tesarik J, Vitagliano A, et al. From hysteroscopy to laparoendoscopic surgery: What is the best surgical approach for symptomatic isthmocele? A systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2020;301(1):33-52. doi: 10.1007/s00404-020-05438-0.
29. Shafir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;51:1-15. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001.
30. Tanimura S, Funamoto H, Hosono T, Shitano Y, Nakashima M, Ametani Y, et al. New diagnostic criteria and operative strategy for cesarean scar syndrome: Endoscopic repair for secondary infertility caused by cesarean scar defect. J Obstet Gynaecol Res. 2015;41(9):1363-9. doi: 10.1111/jog.12738.
31. Shapira M, Mashiach R, Meller N, Watad H, Baron A, Bouaziz J, et al. Clinical success rate of extensive hysteroscopic cesarean scar defect excision and correlation to histologic findings. J Minim Invasive Gynecol. 2020;27(1):129-34. doi: 10.1016/j.jmig.2019.03.001.
32. Fabres C, Arriagada P, Fernández C, Mackenna A, Zegers F, Fernández E. Surgical treatment and follow-up of women with intermenstrual bleeding due to cesarean section scar defect. J Minim Invasive Gynecol. 2005;12(1):25-8. doi: 10.1016/j.jmig.2004.12.023.
33. Maybin JA, Critchley HO, Jabour HN. Inflammatory pathways in endometrial disorders. Mol Cell Endocrinol. 2011;335(1):42-51. doi: 10.1016/j.mce.2010.08.006.
34. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis. Gynecol Obstet Invest. 2009;68(2):108-15. doi: 10.1159/000223819.
35. Freitag N, Pour SJ, Fehm TN, Toth B, Markert UR, Weber M, et al. Are uterine natural killer and plasma cells in infertility patients associated with endometriosis, repeated implantation failure, or recurrent pregnancy loss? Arch Gynecol Obstet. 2020;302(6):1487-94. doi: 10.1007/s00404-020-05679-z.

Стаття надійшла до редакції 06.10.2025. – Дата першого рішення 10.10.2025. – Стаття подана до друку 14.11.2025

Оцінювання ефективності фітотерапії в лікуванні папіломо-асоційованого ураження шийки матки у молодих жінок

В. О. Бенюк¹, В. М. Гончаренко², Т. В. Ковалюк¹, С. В. Бенюк¹, Н. Г. Корнієць³, Н. С. Назарова¹, В. Ф. Олешко¹

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

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

³ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне

Передракові захворювання шийки матки продовжують залишатись актуальною медико-соціальною проблемою сьогодення і займають одне з провідних місць у структурі гінекологічної захворюваності. Типовим представником передракових захворювань шийки матки є цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, яка тісно пов'язана з вірусом папіломи людини (ВПЛ). Особливої уваги потребують жінки віком до 25 років, які мають фактори ризику, що можуть стати перешкодою для самостійної елімінації вірусу, а також для зниження вірусного навантаження.

Мета дослідження: оцінити ефективність фітотерапії в комплексному лікуванні папіломо-асоційованого ураження шийки матки у жінок молодого віку.

Матеріали та методи. Обстежено 236 жінок віком 18–25 років. Усім жінкам проводили визначення піхвового біоценозу, а також co-testing (відповідно до отриманих результатів, у 9 (3,8%) жінок встановлено відсутність ВПЛ-носіїства, що стало підставою для виключення їх із дослідження). Залежно від результатів тесту жінок розподілено на групи I, II та III. До групи I увійшли 83 жінки з ВПЛ-носіїством і негативним результатом цитологічного висновку щодо внутрішньоепітеліальних уражень або злоякісності. До групи II – 77 жінок із ВПЛ-носіїством та цитологічним висновком наявності атипичних клітин плоского епітелію невизначеного значення. До групи III увійшли 67 пацієнток із ВПЛ-носіїством і цитологічним висновком наявності внутрішньоепітеліального ураження плоского епітелію низького ступеня. Надалі, залежно від отриманої терапії, жінок груп I, II та III додатково поділено на дві підгрупи. До підгруп IA, IIA та IIIA увійшли жінки, які отримували місцеву протизапальну терапію відповідно до виявленого збудника в комбінації з фітопрепаратом на основі олійного розчину екстракту суміші трав щучки дернистої, війника наземного та олійного екстракту коренів ехінацеї по 1 разу на добу у формі пероральних капсул упродовж 1 року. Жінкам підгруп IB, IIB та IIIB проводили винятково місцеву протизапальну терапію відповідно до виявленого збудника. Контроль результатів лікування здійснювали через 6 міс. шляхом повторного кількісного дослідження на ВПЛ та рідинної цитології. Контроль біоценозу піхви виконували через 4 міс. після початку лікування.

Результати. За результатами кількісного ВПЛ-тестування, у жінок групи I визначалося низьке вірусне навантаження – 67 (80,7%; $p < 0,05$), помірне – у 16 (19,3%) випадках, за відсутності випадків високого. У жінок груп II та III визначалося помірне у 50 (64,9%) і 48 (62,3%) випадках, $p > 0,05$. Кількість випадків високого вірусного навантаження виявилася недостовірно більшою серед жінок групи III – 22 (28,6%), у групі II – 13 жінок (16,9%), $p > 0,05$. Під час оцінювання піхвового біоценозу через 4 міс. у жінок підгрупи IIIA встановлено достовірні покращення результатів повторного бактеріологічного дослідження порівняно з жінками підгрупи IIIB та початковими результатами. Слід відзначити, що в підгрупі IIIA за результатами визначення *Enterococcus faecalis* – у 4 (12,1%) (підгрупа IIA – у 2 (5,6%)) та *Candida albicans* – у 6 (18,2%) (підгрупа IIA – у 4 (11,1%)) пацієнток відзначено недостовірно більшу кількість результатів, що містили діагностично значущі титри збудників.

Висновки. Включення фітопрепарату на основі олійного розчину екстракту суміші трав щучки дернистої, війника наземного та олійного екстракту коренів ехінацеї до комплексного лікування жінок молодого віку з папіломо-асоційованим ураженням шийки матки сприяє зменшенню вірусного навантаження, переходу до меншого вірусного навантаження, що відображається в достовірно кращих результатах цитологічного дослідження у жінок підгруп A. Одночасне призначення фітопрепарату з місцевою протизапальною терапією, спрямованою на корекцію піхвового біоценозу, є ефективним у контексті зменшення кількості умовно-патогенної мікрофлори в діагностично значущій концентрації.

Ключові слова: вірус папіломи людини, рідинна цитологія, co-testing, біоценоз піхви, фітопрепарат, лікування.

Evaluation of the phytotherapy effectiveness in the papilloma-associated cervical lesions treatment in young women

V. O. Beniuk, V. M. Goncharenko, T. V. Kovaliuk, S. V. Beniuk, N. G. Korniiets, N. S. Nazarova, V. F. Oleshko

Precancerous diseases of the cervix continue to remain an urgent medical and social problem of today and occupy one of the leading places in the structure of gynecological morbidity. A typical representative of precancerous diseases of the cervix is cervical intraepithelial neoplasia, which is closely associated with the human papillomavirus (HPV). Women under the age of 25 who have risk factors that may become an obstacle to self-elimination of the virus, as well as to reducing the viral load, deserve special attention.

The objective: to evaluate the effectiveness of phytotherapy in the complex treatment of papilloma-associated cervical lesions in young women.

Materials and methods. 236 women aged 18–25 years were examined. All women underwent vaginal biocenosis, as well as co-testing (according to the results obtained, 9 women (3.8%) were found to be HPV-negative, which served as the basis for their exclusion from the study), depending on the results of which, women were divided into groups I, II and III. Group I included 83 women with HPV and cytological result Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy. Group II included 77 women with HPV and cytological conclusion Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance. Group III included 67 with HPV and cytological conclusion Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion. Subsequently, depending on the therapy received, women in groups I, II and III were additionally divided into two subgroups. Subgroups IA, IIA and IIIA included women who received local anti-inflammatory therapy depending on the identified pathogen in combination with a phytotherapy based on an oil solution of a mixture of herbs of sodden pike, ground wormwood and oil extract of echinacea roots once a day in the form of oral capsules for 1 year. Women in subgroups IB, IIB and IIIB were offered only local anti-inflammatory therapy depending on the identified pathogen. Treatment results were monitored after 6 months by repeated quantitative HPV testing and liquid cytology. Vaginal biocenosis was monitored 4 months after the start of treatment.

Results. According to the results of quantitative HPV testing, women in group I had a low viral load – 67 (80.7%); $p < 0.05$, moderate load – 16 (19.3%) cases, and the absence of cases of high viral load. 50 (64.9%) and 48 (62.3%), $p > 0.05$, women in groups II and III had a moderate viral load. The number of cases of high viral load was found to be significantly higher among women in group III – 22 (28.6%), group II – 13 (16.9%), $p > 0.05$. When assessing the vaginal biocenosis after 4 months, women in subgroup IIIA had significant improvements in the results of repeated bacteriological examination compared to women in subgroup IIIB and the results of the initial examination. It should be noted that in subgroup IIIA, according to the results of the determination of *Enterococcus faecalis* – 4 (12.1%) (subgroup IIA – 2 (5.6%)) and *Candida albicans* – 6 (18.2%) (subgroup IIA – 4 (11.1%)) showed a non-significant higher number of results containing diagnostically significant titers of pathogens.

Conclusions. The inclusion of a phytotherapy based on an oil solution of a mixture of herbs of sodden pike, ground wormwood and oil extract of echinacea roots in the complex treatment of young women with papilloma-associated cervical lesions contributes to a decrease in viral load, the transition to a lower viral load which is reflected in significantly better results of cytological examination in women of subgroups A. The combined use of a phytotherapy with local anti-inflammatory therapy aimed at correcting the vaginal biocenosis is effective in the context of reducing the amount of opportunistic microflora in a diagnostically significant concentration.

Keywords: human papillomavirus, liquid cytology, co-testing, vaginal biocenosis, phytotherapy, treatment.

Передракові захворювання шийки матки продовжують залишатись актуальною медико-соціальною проблемою сьогодення і займають одне з провідних місць у структурі гінекологічної захворюваності. Частота їх поширення становить 15–20% серед жінок репродуктивного віку та 7–10% серед жінок у менопаузі [1, 2]. Тривала персистенція передракових захворювань шийки матки стає підґрунтям для розвитку онкологічних процесів, що сприяють зростанню показників захворюваності та смертності працездатних жінок репродуктивного віку в усьому світі [1–3].

Типовим представником передракових захворювань шийки матки є цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN), яка визначається як наявність змін епітелію шийки матки, що стосуються порушення стратифікації середнього і базального шарів, без змін у поверхневому шарі й стромі. Відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я, виділяють:

- легку CIN – незначні порушення диференціювання епітелію з помірною проліферацією клітин базального шару, що включає ураження з койлоцитарними змінами та базальною атипією та обмежується нижньою третьою товщини епітелію [4];
- помірну CIN – характеризується більш вираженими змінами, а також ураженням із базальною атипією, що охоплює нижню і середню третину товщини епітелію [4];
- тяжку CIN – передбачає наявність ураження з базальною атипією на всю товщину епітелію з морфологічно значними змінами клітин у вигляді порушень взаємовідношень клітинного розташування, гігантських гіперхромних ядер, появою патологічних мітозів [4].

На сьогодні достеменно відсутні відомості про кількість встановлених випадків CIN у світі, проте відомо, що інцидентність високостадійної CIN (CIN 2/3) становить 31–186 випадків на рік на 100 тис. жінок [5]. Поширеність CIN може різнитися залежно від країни, охоплення скринінгом, методики його проведення, а також від віку жінок. Так, у країнах Європи випадки помірної та тяжкої CIN встановлюються з частотою до 2,2% серед жінок, які проходять скринінги, з найбільшою поширеністю тяжкої CIN серед пацієнток до 40 років [6].

Варто зазначити, що в жінок віком до 25 років у більшості випадків під час скринінгу діагностують легку CIN, яка має переважно доброякісний перебіг, а також високу ймовірність спонтанної регресії [7]. За даними сучасних авторів, до 60,0% випадків легкої CIN регресують протягом 12–24 міс., решта – протягом 2–3 років. Тривала персистенція легкої CIN зустрічається у 10,0–20,0%, а вірогідність прогресії до помірної й тяжкої CIN у пацієнток цієї вікової групи є вкрай незначною і сягає менше ніж 5,0% [8–10].

На сьогодні не викликає сумніву проміжне місце CIN між нормальним епітелієм шийки матки та раком *in situ*, що передувє маніфестації інвазивного раку шийки матки [11].

За даними Національного інституту здоров'я США, одними з провідних факторів, що обумовлюють виникнення та прогресію CIN, є інфекційні й вірусні навантаження, які тісно пов'язані з вірусом папілом людини (ВПЛ), особливо з його високоонкогенними штамми. У репродуктивному віці ризик інфікування ВПЛ сягає 80,0%, і більше ніж половина жінок отримує первинне інфікування вже через 2–3 роки після початку статевого життя. Ступінь і швидкість патологічної трансформації клітин шийки матки залежить від чисельної

кількості факторів, провідними з яких є онкогенність генотипу ВПЛ, імунологічного статусу жінки та її генетичної схильності. Саме персистенція високоонкогенних штамів ВПЛ у 99,0% стає причиною розвитку раку шийки матки, найбільша частота виявлення якого відзначається в 45–49 років [12–15].

До основних факторів ризику розвитку CIN відносять: ранній сексуальний дебют; проміскупітет; наявність статевих партнерів високого ризику (кілька сексуальних партнерів; чоловіки із захворюваннями, що передаються статевим шляхом, та/або ВПЛ в анамнезі); імуносупресія; захворювання, що передаються статевим шляхом; наявність в анамнезі CIN, раку вульви, піхви. Ці фактори ризику належать до групи ВПЛ-асоційованих. До не пов'язаних із ВПЛ факторів ризику включено низький соціально-економічний статус, застосування комбінованих оральних контрацептивів, тютюнокуріння, спадковість, порушення менструального циклу [16–21].

Беззаперечним є вплив вагітності на перебіг ВПЛ-інфекції та стан ураженої вірусом шийки матки, оскільки вагітність супроводжується не тільки гормональною перебудовою, а й фізіологічною імуносупресією. Зниження імунної резистентності організму створює сприятливі умови для активації латентного ВПЛ та призводить до більш виражених клінічних проявів передракових станів шийки матки, у той час як фізіологічний набряк, гіперемія та гіперплазія залоз шийки матки значною мірою ускладнюють діагностику і можуть маскувати або імітувати інтраепітеліальні неоплазії [22, 23].

Попри наявність чисельних скринінгових програм, спрямованих на своєчасну діагностику й профілактику передракових захворювань шийки матки, у тому числі й спричинених ВПЛ, частота виявлення ВПЛ-асоційованих дисплазій не має тенденції до зниження. Такі обставини стають важливою медичною та соціальною проблемою в усіх економічно розвинених країнах і зумовлюють пошук нових та удосконалення існуючих підходів до діагностики й профілактики цих захворювань [24–27].

Мета дослідження: оцінити ефективність фітотерапії в комплексному лікуванні папіломо-асоційованого ураження шийки матки в жінок молодого віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 236 жінок віком 18–25 років, які звернулись у 2023–2025 рр. для проходження профілактичного огляду до жіночих консультацій Чернівців, Харкова, Житомира, Дніпра, Рівного, Полтави та Києва.

Критерії включення в дослідження: згода на участь у дослідженні, вік 18–25 років, наявність факторів ризику (сексуальний дебют до 18 років, два та більше статевих партнерів, запальні захворювання органів малого таза в анамнезі), відсутність репродуктивних планів, вагітностей в анамнезі, а також історії вакцинації проти ВПЛ.

Критерії виключення з дослідження: небажання брати участь у дослідженні, встановлення тяжкої CIN під час дослідження, наявність вагітностей в анамнезі.

Враховуючи наявність факторів ризику, відповідно до критеріїв включення, на першому етапі дослідження всім жінкам проводили визначення піхвового біоценозу шляхом мікроскопічного та бактеріологічного досліджень піхвових виділень, а також co-testing, який передбачав

проведення рідинної цитології з одночасною якісною детекцією ВПЛ 16 і 18 типів за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). У жінок із позитивним результатом якісної ПЛР-детекції ВПЛ додатково кількісно визначали вірусне навантаження методом ПЛР. Інтерпретацію результатів рідинної цитології здійснювали відповідно до класифікації Bethesda. Залежно від результатів co-testing і типу цитологічної відповіді, жінок розподілено на групи I, II та III. До групи I увійшли 83 жінки з ВПЛ-носіємством і негативним результатом цитологічного висновку щодо внутрішньоепітеліальних уражень або злоякісності (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy – NILM). До групи II – 77 жінок із ВПЛ-носіємством та цитологічним висновком наявності атипичних клітин плоского епітелію невизначеного значення (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance – ASC-US). До групи III – 67 жінок із ВПЛ-носіємством і цитологічним висновком наявності внутрішньоепітеліального ураження плоского епітелію низького ступеня (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion – LSIL).

Надалі, залежно від отриманої терапії, жінок груп I, II та III додатково поділено на дві підгрупи. До підгруп ІА (35 жінок), ІІА (36 жінок) та ІІІА (33 жінки) увійшли пацієнтки, які отримували місцеву протизапальну терапію відповідно до виявленого збудника в комбінації з препаратом, до складу якого входить олійний розчин екстракту суміші трав щучки дернистої та війника наземного – 350 мг та олійний екстракт коренів ехінацеї – 50 мг. Фітопрепарат призначали по 1 разу на добу у формі пероральних капсул упродовж 1 року.

Пацієнткам підгруп ІБ (48 жінок), ІІБ (41 жінка) та ІІІБ (34 жінки) пропонували винятково місцеву протизапальну терапію залежно від виявленого збудника.

Призначення місцевої протизапальної терапії обумовлювалося виявленням збудником. У разі встановлення бактеріального вагініту, вульвовагініту, спричиненого *Candida albicans*, *Candida non-albicans*, *Prevotella bivia*, а також бактеріального вагінозу, призначали піхвові супозиторії, до складу яких входили неоміцину сульфат 35 000 МЕ, поліміксину В сульфат 35 000 МЕ, ністатин 100 000 МЕ по 1 супозиторію на ніч протягом 12 діб. Пацієнткам із наявною кишковою (*Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* (*E. coli*)), стафілококовою (*Staphylococcus epidermidis*) та стрептококовою (*Streptococcus viridans*) мікрофлорою в піхвових виділеннях призначали піхвові супозиторії, до складу яких входять тернідазол 200 мг, неоміцину сульфат 100 мг (65 000 МЕ), ністатин 100 000 МЕ, преднізолону натрію метасульфобензоат 4,7 мг по 1 піхвовій таблетці на ніч протягом 10 днів.

Контроль результатів лікування виконували через 6 міс. шляхом повторного кількісного дослідження на ВПЛ та рідинної цитології. Контроль біоценозу піхви здійснювали шляхом повторного бактеріологічного дослідження через 4 міс. після початку лікування.

Дослідження не становило ризику для пацієнток і виконувалося відповідно до науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Обґрунтування ролі сучасних лікувально-діагностичних технологій у забезпеченні якості життя жінок репродуктивного та перименопаузального віку» (державний

реєстраційний номер 0124U001136). Усі жінки напередодні дослідження надали інформовану згоду. Статистичне оброблення результатів виконували з використанням критеріїв Фішера. Для порівняння середніх значень між більше ніж двома групами проводили дисперсійний аналіз (ANOVA). У випадках статистично значущих відмінностей застосовували post-hoc тест Тьюкі для множинних порівнянь. Обчислення отриманих результатів здійснювали за допомогою програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 13.0. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік жінок, залучених у дослідження, коливався від 18 до 25 років і становив у середньому $22,6 \pm 2,4$ року. Переважна більшість жінок – 189 (80,1%) – вважала себе соматично здоровими. Серед решти жінок із наявними соматичними захворюваннями в анамнезі у 47 випадках (19,9%; $p < 0,05$) визначалися захворювання травної (у 14 (29,8%)) та сечовидільної системи (у 26 (55,3%)), хвороби очей – у 7 випадках (14,9%).

Середній вік менархе становив $13,7 \pm 1,9$ року. Середній вік статевого дебюту – $15,1 \pm 1,2$ року. Переважна більшість обстежених розпочинали статеве життя у віці 16–18 років – 161 (68,2%; $p < 0,05$), у віці 14–16 років – 75 (31,8%). Достовірна більшість жінок мала двох статевих партнерів – 180 (76,3%; $p < 0,05$), трьох – 44 (18,5%), чотирьох – 12 (5,2%). Відповідно до критеріїв включення в дослідження, у всіх жінок в анамнезі відзначали наявність запальних захворювань органів малого таза, у тому числі й поєднаних (табл. 1).

Майже кожна п'ята обстежена мала в анамнезі оперативні втручання на придатках матки – 44 (18,6%), з приводу доброякісних новоутворень яєчників – 32 (72,7%; $p < 0,05$) та ендометріозу яєчників – 12 (27,3%).

Під час мікроскопічного дослідження піхвових виділень (табл. 2) встановлено, що підвищена кількість лейкоцитів у піхві визначалася у понад 2/3 обстежених жінок – у 156 (66,1%; $p < 0,05$), тоді як нормальний рівень лейкоцитів відзначено у 80 випадках (33,9%). У матеріалі з ділянки шийки матки підвищена кількість лейкоцитів виявлена майже в кожній пацієнтки – у 205 (86,9%; $p < 0,05$), нормальна кількість – у 31 випадку (13,1%). У зразках із сечівника підвищена кількість лейкоцитів відзначалася порівняно рідко – у 13 (5,5%) жінок, тоді як нормальні показники спостерігалися у 223 випадках (94,5%; $p < 0,05$).

У майже половини обстежених жінок відзначався виражений бактеріальний цитоліз – у 131 (55,5%) випадку, тоді як незначно виражений або відсутній цитоліз спостерігали у 105 (44,5%) жінок. Зміни клітин плоского епітелію, що не виключають вірусний вплив, виявлено у 152 (64,4%; $p < 0,05$) випадках, тоді як їх відсутність відзначено у 84 (35,6%) жінок. Елементи хронічного запалення у піхвових мазках виявлялися у 184 (77,9%; $p < 0,05$) випадках, тоді як їх не спостерігали у 52 (22,1%) жінок. У матеріалі з шийки матки елементи хронічного запалення виявляли майже у кожній обстежуваній – у 212 (89,8%; $p < 0,05$), тоді як їх відсутність зазначено лише у 24 (10,2%) випадках.

Таблиця 1

Структура запальних захворювань органів малого таза, абс. число (%)

Діагноз	Кількість випадків, n = 236
Гострий сальпінгоофорит	63 (26,7)
Гострий цервіцит	49 (20,7)
Вагініт	131 (55,5)
Бактеріальний вагіноз	156 (66,1)
Вульвіт	77 (32,6)
Абсцес бартолінової залози	16 (6,8)
Кіста бартолінової залози	9 (3,8)
Гострий уретрит	24 (10,2)

Таблиця 2

Результати мікроскопічного дослідження піхвових виділень, абс. число (%)

Показники	Кількість випадків, n = 236
Піхва	
Лейкоцити (понад 20 у полі зору)	156 (66,1)
Еритроцити	16 (6,7)
Клітини плоского епітелію	205 (86,7)
Бактеріальний цитоліз	131 (55,5)
Зміни епітелію, що не виключають вірусний вплив	152 (64,4)
Флора:	
палички	229 (97,0)
коки	110 (46,6)
диплококи	0 (0,0)
<i>Leptothrix vaginalis</i>	142 (60,2)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	0 (0,0)
«Ключові клітини»	133 (56,4)
Елементи грибів роду <i>Candida</i>	114 (48,3)
Елементи хронічного запалення	184 (77,9)
Шийка матки	
Лейкоцити (понад 40 у полі зору)	205 (86,9)
Еритроцити	18 (7,6)
Клітини залозистого епітелію	86 (36,4)
Слиз	72 (30,5)
Елементи хронічного запалення	212 (89,8)
Сечівник	
Лейкоцити (понад 5 у полі зору)	13 (5,5)
Еритроцити	4 (1,7)
Клітини циліндричного епітелію	0 (0,0)
Слиз	4 (1,7)

У більшості жінок встановлювався III ступінь чистоти піхвового мазка з наявністю умовно-патогенної мікрофлори. Зокрема, *Leptothrix vaginalis* виявляли у 142 (60,2%; $p < 0,05$) обстежених, тоді як у 94 (39,8%) випадках цей мікроорганізм відсутній. «Ключові клітини» визначалися у 133 (56,4%; $p < 0,05$) жінок, тоді як у 103 (43,6%) вони не виявлялися. Елементи грибів роду

Таблиця 3

Результати мікробіологічного дослідження піхвових виділень, абс. число (%)

Види мікроорганізмів	Кількість випадків, n = 236
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	103 (43,6)
<i>Streptococcus viridans</i>	42 (17,8)
<i>Enterococcus faecalis</i>	77 (32,6)
<i>E. coli</i>	56 (23,7)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	145 (61,4)
<i>Candida albicans</i>	133 (56,4)
<i>Prevotella bivia</i>	26 (11,0)
<i>Lactobacillus</i> spp.	63 (26,7)

Таблиця 4

Результати цитологічного висновку, абс. число (%)

Висновок	Кількість випадків, n = 227
NILM	83 (36,6)
ASC-US	77 (33,9)
LSIL	67 (29,5)

Примітки: NILM – Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy (негативний результат щодо внутрішньоепітеліальних уражень або злоякісності); ASC-US – Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (атипові клітини плоского епітелію невизначеного значення); LSIL – Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (внутрішньоепітеліальне ураження плоского епітелію низького ступеня).

Candida спостерігалися майже у половини обстежуваних – у 114 (48,3%) випадках, тоді як у 122 (51,7%) жінок вони не виявлені.

Під час мікробіологічного дослідження піхвових виділень (табл. 3) у всіх жінок визначалася наявність умовно-патогенної мікрофлори, кількість колонієутворювальних одиниць (КУО) якої перевищувала допустиму норму ($> 10^4$ КУО та $> 10^2$ КУО для *E. coli* та *Enterococcus faecalis*). Достатня концентрація *Lactobacillus* spp. визначалася у кожній четвертій обстежуваної – 63 випадки (26,7%).

Відповідно до отриманих результатів co-testing, у 9 (3,8%) жінок встановлено відсутність ВПЛ-носійства на тлі цитологічного висновку NILM, що стало підставою для виключення їх із дослідження (табл. 4). У решті жінок – 227 (96,2%) – встановлювали ВПЛ-носійство, що, згідно з дизайном дослідження, стало підставою для проведення кількісного ВПЛ-тестування.

Згідно з отриманими результатами кількісного ВПЛ-тестування (табл. 5), встановлено, що в достовірній більшості жінок групи I визначалося низьке вірусне навантаження – у 67 (80,7%; $p < 0,05$), помірне – у 16 випадках (19,3%), на тлі відсутності випадків високого. У достовірній більшості жінок груп II та III визначалося помірне вірусне навантаження – у 50 (64,9%) та 38 випадках (56,7%); $p > 0,05$. Кількість випадків високого вірусного навантаження виявилась недостовірно більшою серед жінок групи III – у 22 (32,8%) (група II – у 13 випадках (16,9%); $p > 0,05$).

Результати корекції біоценозу статевих шляхів оцінювали через 4 міс. від початку лікування (табл. 6) за допомогою повторного мікробіологічного дослідження. Відзначено достовірно кращі результати серед жінок підгруп А, яким до комплексу запропонованої місцевої протизапальної терапії, призначеної відповідно до типу виявленого збудника, додавали фітопрепарат на основі олійного розчину екстракту суміші трав щучки дернистої та війника наземного – 350 мг та олійного екстракту коренів ехінацеї – 50 мг.

Кількість випадків надмірної концентрації умовно-патогенних мікроорганізмів серед жінок підгрупи ІА становила: *Staphylococcus epidermidis* – 5 (14,3%; $p < 0,05$), у підгрупі ІБ – 14 (29,2%). Надмірний ріст *Streptococcus viridans* виявлено у 2 жінок (5,7%) підгрупи ІА та у 6 (12,5%) підгрупи ІБ. При цьому в обох підгрупах не спостерігалося зростання представників кишкової мікрофлори (*E. coli*), *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans* та *Prevotella bivia*. Слід відзначити, що достатня концентрація *Lactobacillus* spp. визначалася у більшості жінок підгрупи ІА – у 31 (88,6%) випадку, тоді як у підгрупі ІБ – у 37 (77,1%; $p > 0,05$).

Серед жінок підгрупи ІІА відзначено відсутність відмінностей порівняно з жінками підгрупи ІА. Проте встановлено поодинокі випадки виявлення *Enterococcus faecalis* – 2 (5,6%) (підгрупа ІІБ – 10 (24,4%), до лікування – 77 (32,6%), $p < 0,05$); *E. coli* – 2 (5,6%) (підгрупа ІІБ – 6 (14,6%), до лікування – 56 (23,7%), $p < 0,05$); *Gardnerella vaginalis* – 2 (5,6%) (підгрупа ІІБ – 11 (26,8%), до лікування – 145 (61,4%), $p < 0,05$); *Candida albicans* – 4 (11,1%) (підгрупа ІІБ – 12 (29,3%), до лікування – 133 (56,4%), $p < 0,05$), кількість яких була меншою порівняно з підгрупою ІІБ і з початковими результатами до лікування.

Оцінюючи результати жінок підгрупи ІІІА, встановлено достовірні покращення результатів повторного бактеріологічного дослідження порівняно з жінками підгрупи ІІБ і початковими результатами. У підгрупі ІІІА виявлено *Enterococcus faecalis* – 4 (12,1%) (підгрупа ІІА – 2 (5,6%)) та *Candida albicans* – 6 (18,2%) (підгрупа ІІА – 4 (11,1%)) і відзначено недостовірно більшу кількість випадків із діагностично значущими титрами збудників.

Таблиця 5

Результати кількісного ВПЛ-тестування, log 10 копій/клітин, абс. число (%)

Вірусне навантаження, log 10 копій/клітин	Група I, n = 83	Група II, n = 77	Група III, n = 67
< 3	67 (80,7)	14 (18,2)	7 (10,4)
3–5	16 (19,3)	50 (64,9)	38 (56,7)
> 5	0 (0,0)	13 (16,9)	22 (32,8)

Таблиця 6

Результати повторного мікробіологічного дослідження піхвових виділень, абс. число (%)

Види мікроорганізмів	До лікування, n = 236	Група I		Група II		Група III	
		Після лікування		Після лікування		Після лікування	
		Підгрупа IA, n = 35	Підгрупа IB, n = 48	Підгрупа IIA, n = 36	Підгрупа IIB, n = 41	Підгрупа IIIA, n = 33	Підгрупа IIIB, n = 34
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	103 (43,6)	5 (14,3)* ^Δ	14 (29,2) ^Δ	6 (16,7)* ^Δ	14 (34,1)	5 (15,2) ^{□Δ}	13 (38,2)
<i>Streptococcus viridans</i>	42 (17,8)	2 (5,7)	6 (12,5)	2 (5,6)	6 (14,6)	2 (6,1)	5 (14,7)
<i>Enterococcus faecalis</i>	77 (32,6)	0 (0,0)	6 (12,5) ^Δ	2 (5,6)* ^Δ	10 (24,4)	4 (12,1) ^{□Δ}	10 (29,4)
<i>E. coli</i>	56 (23,7)	0 (0,0)	4 (8,3) ^Δ	2 (5,6) ^Δ	6 (14,6)	3 (9,1) ^Δ	6 (17,6)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	145 (61,4)	0 (0,0)	9 (18,8) ^Δ	2 (5,6)* ^Δ	11 (26,8) ^Δ	3 (9,1) ^Δ	14 (41,2) ^Δ
<i>Candida albicans</i>	133 (56,4)	0 (0,0)	9 (18,8) ^Δ	4 (11,1)* ^Δ	12 (29,3) ^Δ	6 (18,2) ^Δ	12 (35,3) ^Δ
<i>Prevotella bivia</i>	26 (11,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,9)	2 (6,1)	3 (8,8)
<i>Lactobacillus</i> spp.	63 (26,7)	31 (88,6) ^Δ	37 (77,1) ^Δ	28 (77,8) ^Δ	26 (63,4) ^Δ	24 (72,7) ^Δ	21 (61,8) ^Δ

Примітки: * – достовірні відмінності між підгрупами IA і IB; * – достовірні відмінності між підгрупами IIA та IIB; □ – достовірні відмінності між підгрупами IIIA і IIIB; Δ – достовірні відмінності між підгрупами та до лікування.

Таблиця 7

Результати кількісного ВПЛ-тестування, log 10 копій/клітин, абс. число (%) та рідинної цитології, абс. число (%) у динаміці лікування

Показники	Група I			Група II			Група III		
	До лікування, n = 83	Після лікування		До лікування, n = 77	Після лікування		До лікування, n = 67	Після лікування	
		Підгрупа IA, n = 35	Підгрупа IB, n = 48		Підгрупа IIA, n = 36	Підгрупа IIB, n = 41		Підгрупа IIIA, n = 33	Підгрупа IIIB, n = 34
Результати кількісного ВПЛ-тестування, log 10 копій/клітин, абс. число (%)									
0	0 (0,0)	15 (42,6)*	6 (12,5)	0 (0,0)	8 (22,2)·	3 (7,3)	0 (0,0)	3 (9,1)	0 (0,0)
< 3	67 (80,7)	16 (35,7)*Δ	25 (50,1)Δ	14 (18,2)	12 (33,3)Δ	10 (24,4)	7 (10,4)	17 (51,5)□Δ	8 (23,5)Δ
3–5	16 (19,3)	4 (11,4)	14 (29,2)	50 (64,9)	14 (33,9)Δ	19 (46,3)Δ	38 (56,7)	11 (33,3)□Δ	19 (55,9)
> 5	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (6,3)	13 (16,9)	2 (5,6)·	9 (21,9)	22 (32,8)	2 (6,1)□Δ	7 (20,6)
Результати рідинної цитології, абс. число (%) у динаміці лікування									
NILM	83 (100,0)	35 (100,0)	43 (89,6)	0 (0,0)	32 (88,9)·	11 (26,8)	0 (0,0)	25 (75,8)□	6 (17,6)
ASC-US	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	77 (100,0)	4 (11,1)·Δ	24 (58,6)Δ	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (29,5)
LSIL	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (10,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (14,6)	67 (100,0)	8 (24,2)□Δ	18 (52,9)Δ

Примітки: * – достовірні відмінності між підгрупами IA і IB; * – достовірні відмінності між підгрупами IIA та IIB; □ – достовірні відмінності між підгрупами IIIA і IIIB; Δ – достовірні відмінності між підгрупами та до лікування; NILM – Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy (негативний результат щодо внутрішньоєпітеліальних уражень або злоякісності); ASC-US – Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (атипові клітини плоского епітелію невизначеного значення); LSIL – Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (внутрішньоєпітеліальне ураження плоского епітелію низького ступеня).

Відповідно до результатів повторного кількісного ВПЛ-тестування (табл. 7), проведеного через 6 міс. від початку лікування, серед жінок підгрупи IA встановлено зменшення кількості випадків помірного вірусного навантаження – 4 (11,4%) (підгрупа IB – 14 (29,2%), до лікування – 16 (19,3%)) на тлі відсутності випадків високого вірусного навантаження (підгрупа IB – 3 (6,3%)) та достовірно більшої кількості жінок із відсутністю вірусного навантаження – 15 (42,6%) (підгрупа IB – 6 (12,5%)).

Серед жінок підгрупи IIA зафіксовано достовірне зменшення випадків помірного вірусного навантаження – 14 (33,9%) порівняно з початковими результатами – 50 (64,9%), а також недостовірне зменшення порівняно з підгрупою IIB – 19 (46,3%). На цьому тлі

відзначено достовірне збільшення кількості випадків низького вірусного навантаження у підгрупі IIA – 12 (33,3%; $p < 0,05$) (до лікування – 50 (64,9%)) та недостовірне підвищення цього показника у підгрупі IIB – 10 (24,4%; $p > 0,05$) (до лікування – 50 (64,9%)). Крім того, у підгрупі IIA виявлено достовірно більшу частку жінок без вірусного навантаження – 8 (22,2%; $p < 0,05$) порівняно з підгрупою IIB – 3 (7,3%). На особливу увагу заслуговували жінки групи III із встановленим первинним цитологічним висновком LSIL. Серед жінок підгрупи IIIA, які впродовж 6 міс. отримували фітопрепарат на основі олійного розчину екстракту суміші трав щучки дернистої та війника наземного – 350 мг та олійного екстракту коренів ехінацеї – 50 мг, відзначено достовірне зменшення кількості ви-

падків високого – 2 (6,1%; $p < 0,05$) (підгрупа ПІБ – 7 (20,6%), до лікування – 22 (28,6%)) та помірного – 11 (33,3%; $p < 0,05$) (підгрупа ПІБ – 19 (55,9%), до лікування – 48 (62,3%)) вірусного навантаження на тлі достовірного збільшення кількості випадків низького – 17 (51,5%; $p < 0,05$) (підгрупа ПІБ – 8 (23,5%), до лікування – 7 (9,1%)) та окремих випадків відсутності вірусного навантаження.

Позитивний ефект від запропонованого фітопрепарату серед жінок підгрупи ІА підтверджувався відсутністю цитологічного переходу (NILM – 35 (100,0%), підгрупа ІБ – 43 (89,6%)). У підгрупах ІІА та ІІІА зафіксовано достовірно більшу кількість цитологічних результатів типу NILM при повторному визначенні та відсутність випадків патологічних змін (підгрупа ІІА – 0 (0,0%), підгрупа ІІБ – 6 (14,6%)), а також достовірно меншу кількість повторно підтверджених цитологічних результатів типу LSIL (підгрупа ІІІА – 8 (24,2%); $p < 0,05$, підгрупа ПІБ – 18 (52,9%)) (див. табл. 7).

Крім того, позитивний ефект від запропонованого фітопрепарату, до складу якого входять олійний розчин екстракту суміші трав щучки дернистої, війника наземного – 350 мг та олійний екстракт коренів ехінацеї – 50 мг у жінок підгруп А, на нашу думку, реалізовувався за рахунок вираженої протівірусної, імуномодулювальної, антиоксидантної, бактеріостатичної та протизапальної дії вдало поєднаних компонентів препарату. Щучка дерниста, що міститься в препараті, чинить виражену протівірусну дію завдяки комплексу флавоноїдів, що блокують розмноження вірусів, включно з ВПЛ, шляхом інгібування вірусних ферментів. Комплексна імуномодулювальна дія реалізується шляхом впливу усіх компонентів препарату, що посилюють активність клітин імунної системи, як-от макрофагів та лімфоцитів. Це сприяє зниженню інфікованих клітин, збільшенню кількості інтерферону, а також активації Т-клітин імунного комплексу, що пояснює зменшення вірусного навантаження та відсутність цитологічного переходу в жінок, які отримували фітопрепарат [28, 29].

Вираженість бактеріостатичної та протизапальної дії всіх компонентів препарату створює сприятливі умови для ефективнішої корекції піхвового біоценозу через зменшення росту умовно-патогенної та бактеріальної мікрофлори шляхом зниження продукції цитокінів і, як наслідок, зменшення запалення та набряку

тканини й стимуляції процесів регенерації епітелію піхви. Завдяки вираженому антиоксидантному ефекту ехінацеї пурпурової та щучки дернистої реалізується потужний захист клітин слизової оболонки, що пояснює кращі результати повторного бактеріологічного дослідження у жінок підгруп А [28, 29].

ВИСНОВКИ

Включення фітопрепарату, до складу якого входить олійний розчин екстракту суміші трав щучки дернистої та війника наземного (350 мг) і олійний екстракт коренів ехінацеї (50 мг), до комплексного лікування жінок молодого віку з папіломо-асоційованим ураженням шийки матки сприяє зниженню вірусного навантаження. Зокрема, у підгрупі ІА частка жінок із низьким вірусним навантаженням становила 16 (35,7%) (підгрупа ІБ – 25 (50,1%), до лікування – 67 (80,7%); $p < 0,05$), а відсутність вірусного навантаження відзначено у 15 (42,6%) (підгрупа ІБ – 6 (12,5%); $p < 0,05$). У підгрупі ІІА кількість випадків помірного вірусного навантаження зменшилася до 14 (33,9%) (підгрупа ІІБ – 19 (46,3%), до лікування – 50 (64,9%); $p < 0,05$), тоді як відсутність вірусного навантаження зафіксовано у 8 (22,2%) (підгрупа ІІБ – 3 (7,3%)). У підгрупі ІІІА рівень помірного вірусного навантаження становив 11 (33,3%) (підгрупа ПІБ – 19 (55,9%), до лікування – 48 (62,3%); $p < 0,05$), високого – 2 (6,1%) (підгрупа ПІБ – 7 (20,6%), до лікування – 22 (28,6%); $p < 0,05$). Крім того, спостерігався перехід до нижчих рівнів вірусного навантаження: у підгрупі ІІА низьке – 12 (33,3%) (до лікування – 14 (18,2%); $p < 0,05$), у підгрупі ІІІА – 17 (51,5%) (підгрупа ПІБ – 8 (23,5%), до лікування – 7 (9,1%); $p < 0,05$). Отримані дані відображають достовірно кращі результати цитологічного дослідження в жінок підгруп, які отримували фітопрепарат. Одночасне призначення фітопрепарату з місцевою протизапальною терапією, спрямованою на корекцію піхвового біоценозу, є ефективним для зменшення кількості умовно-патогенної мікрофлори в діагностично значущій концентрації.

Перспективи подальших досліджень. Це дослідження є завершеним.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Бенюк Василь Олексійович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0002-5984-3307

Гончаренко Вадим Миколайович – Центр жіночого здоров'я клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ
ORCID: 0000-0002-8317-3737

Ковалюк Тетяна Володимирівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0001-9339-881X

Бенюк Світлана Василівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0003-4273-3934

Корнієць Нелля Григорівна – ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне
ORCID: 0000-0002-2816-1995

Назарова Надія Сергіївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0009-0005-3420-2414

Олешко Віктор Федорович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (099) 043-16-50.
E-mail: docok@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2493-2892

Information about the authors

Beniuk Vasyl O. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Goncharenko Vadym M. – Women's Health Center of the Clinical Hospital "Feofaniya" of State Management of Affairs of Ukraine, Kyiv

ORCID: 0000-0002-8317-3737

Kovaliuk Tetiana V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0001-9339-881X

Beniuk Svitlana V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0003-4273-3934

Korniets Nellia G. – SE "Lugansk State Medical University", Rivne

ORCID: 0000-0002-2816-1995

Nazarova Nadiia S. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0009-0005-3420-2414

Oleshko Viktor F. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (099) 043-16-50. E-mail: docolv@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2493-2892

ПОСИЛАННЯ

1. Ting J, Rositch AF, Taylor SM, Rahangdale L, Soeters HM, Sun X, et al. Worldwide incidence of cervical lesions: a systematic review. *Epidemiol Infect.* 2015;143(2):225-41. doi: 10.1017/S0950268814001356.
2. Adcock R, Kang H, Castle PE, Kinney W, Emery RT, Wiggins C, et al. Population-based incidence of cervical intraepithelial neoplasia across 14 years of HPV vaccination. *JAMA Oncol.* 2024;10(9):1287-90. doi: 10.1001/jamaoncol.2024.2673.
3. World Health Organization. Cervical cancer [Internet]. Geneva: WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>.
4. World Health Organization; International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours: Female genital tumours [Internet]. In: WHO Classification of tumours editorial board, editors. 5th Edition. Geneva: WHO; IARC; 2020. Available from: <https://www.iarc.who.int/news-events/publication-of-the-who-classification-of-tumours-5th-edition-volume-4-female-genital-tumours/>.
5. Sabale U, Reuschenbach M, Takyar J, Dhawan A, Hall A, Vittal D, et al. Epidemiological, economic and humanistic burden of cervical intraepithelial neoplasia in Europe: A systematic literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2024;25:100360. doi: 10.1016/j.eurox.2024.100360.
6. Polman NJ, Ebisch RMF, Heide-DAM, Melchers WJG, Bekkers RLM, Molijn AC, et al. Performance of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples for the detection of cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse: a randomised, paired screen-positive, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):229-38. doi: 10.1016/S1473-2045(18)30763-0.
7. Bruno MT, Panella MM, Valenti G, Ruggeri Z, Sgalambro F, Reina S, et al. Cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN3) in Women younger than 30 years was significantly associated with HPV16/18 genotypes. *Cancers (Basel).* 2024;16(11):2043. doi: 10.3390/cancers16112043.
8. Loopik DL, Bekkers RLM, Massuger LFAG, Melchers WJG, Siebers AG, Bentley JR. Post-colposcopy management and progression predictors of biopsy-proven CIN1 in women under 25 years. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(3):292-9. doi: 10.1016/j.jogc.2018.06.021.
9. Loopik DL, Bentley HA, Eijgenraam MN, Int'Hout J, Bekkers RLM, Bentley JR. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia grades 1, 2, and 3: A systematic review and meta-analysis. *J Low Genit Tract Dis.* 2021;25(3):221-31. doi: 10.1097/LGT.0000000000000604.
10. Baasland I, Bjørge T, Engester B, Trøpé A, Opdahl S. Cervical intraepithelial neoplasia grade 1 and long-term risk of progression and treatment. *PLoS One.* 2025;20(4):e0320739. doi: 10.1371/journal.pone.0320739.
11. Chen R, Zhang R, Zhang M, Liu S, Xie M, Yang Z, et al. CIN grades possessing different HPV RNA location patterns and RNAscope is helpful tool for distinguishing squamous intraepithelial lesions in difficult cervical cases. *Diagn Pathol.* 2023;18(1):23. doi: 10.1186/s13000-023-01308-w.
12. De Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:2-13. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015.
13. Insinga RP, Perez G, Wheeler CM, Koutsky LA, Garland SM, Leodolter S, et al. Incident cervical HPV infections in young women: Transition probabilities for CIN and infection clearance. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(2):287-96. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0791.
14. Paz-Zulueta M, Álvarez-Paredes L, Rodríguez Díaz JC, Parás-Bravo P, Andradá Becerra ME, Rodríguez Ingelmo JM, et al. Prevalence of high-risk HPV genotypes, categorised by their quadrivalent and nine-valent HPV vaccination coverage, and the genotype association with high-grade lesions. *BMC Cancer.* 2018;18(1):112. doi: 10.1186/s12885-018-4033-2.
15. Wittenborn J, Kupec T, Iborra S, Najjari L, Kennes LN, Stickeler E. CIN2 + detection in high-risk HPV patients with no or minor cervical cytologic abnormalities: a clinical approach validated by machine learning. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;307(3):881-90. doi: 10.1007/s00404-023-06953-6.
16. Bowden SJ, Douglarakis T, Bouras E, Markozannes G, Athanasiou A, Grout-Smith H, et al. Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: an umbrella review and follow-up Mendelian randomisation studies. *BMC Med.* 2023;21(1):274. doi: 10.1186/s12916-023-02965-w.
17. Zhang R, Xu W, Yang S, Hu D, Bai L, Xiang R, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus infection, associated risk factors, and relationship with cervical precancerous lesions in perimenopausal and older women in an area with high cervical cancer incidence in China. *Cureus.* 2024;16(4):e58081. doi: 10.7759/cureus.58081.
18. Loopik DL, Int'Hout J, Melchers WJG, Massuger LFAG, Bekkers RLM, Siebers AG. Oral contraceptive and intrauterine device use and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade III or worse: A population-based study. *Eur J Cancer.* 2020;124:102-09. doi: 10.1016/j.ejca.2019.10.009.
19. Ferrera L, Rogua H, El Mansouri N, Kassidi F, Aksim M, El Farouqi A, et al. The association of Chlamydia trachomatis and human papillomavirus co-infection with abnormal cervical cytology among women in south of Morocco. *Microb Pathog.* 2023;175:105971. doi: 10.1016/j.micpath.2023.105971.
20. Trotter H, Mahmud S, Costa MC, Sobrinho JP, Duarte-Franco E, Rohan TE, et al. Human papillomavirus infections with multiple types and risk of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(7):1274-80. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0129.
21. Utami TW, Nuranna L, Purwoto G, Putra AD, Oktalia A, Sulastri N, et al. Exploring the correlation of early sexual debut on cervical HPV infection in LMICs: Insights through the lens of sustainable development goals. *International J Gynecol Cancer.* 2025;35(2):1101301.
22. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Elzioni R, Flowers CR, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(5):321-46. doi: 10.3322/caac.21628.
23. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):111-30. doi: 10.1097/AOG.0000000000001708.
24. Kann H, Hortlund M, Eklund C, Dillner J, Faust H. Human papillomavirus types in cervical dysplasia among young HPV-vaccinated women: Population-based nested case-control study. *Int J Cancer.* 2020;146(9):2539-46. doi: 10.1002/ijc.32848.
25. Falcão M, Castañón A, Nllela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: A register-based observational study. *Lancet.* 2021;398(10316):2084-92. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02178-4.
26. Viveros-Carreño D, Fernandes A, Pareja R. Updates on cervical cancer prevention. *Int J Gynecol Cancer.* 2023;33(3):394-402. doi: 10.1136/ijgc-2022-003703.
27. Wang L, Sun B, Xu J, Cao D, Chen Y, Xu Y, et al. Emerging trends and hotspots in cervical intraepithelial neoplasia research from 2013 to 2023: A bibliometric analysis. *Heliyon.* 2024;10(11):e32114. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e32114.
28. Chystyk T. An improved formula for etiopathogenetic support of women with urogenital viral diseases. *News Med Pharm.* 2023;782(1):4-5.
29. Beniuk V, Ginzburg V, Goncharenko V, Nykoniuk 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.

Стаття надійшла до редакції 25.09.2025. – Дата першого рішення 01.10.2025. – Стаття подана до друку 14.11.2025

Reproductive health issues: knowledge and attitudes among Saudi women over 40 years

M. H. Daghestani, M. A. Althaqafi

Department of Obstetrics and Gynecology, Medical School, Umm Al-Qura University, Makkah, Saudi Arabia

In Saudi Arabia, an open discussion about reproductive health is limited due to cultural and religious norms, affecting awareness and access to care. Existing researches mainly focus on adolescents, highlighting the need for further studies on older women.

The objective: to analyze the knowledge and attitude of Saudi women aged 40 years or above towards reproductive health.

Materials and methods. Survey-based, cross-sectional study conducted from May to June 2023. The total number of participants was 1,025 women. The Chi-square test (χ^2) assessed associations between sociodemographic variables (age, residence) and reproductive health behaviors.

Results. Most of the participants were within the age group of more than 50 years old ($n = 500$, 48.9%), residents of Makkah ($n = 410$, 40.0%), had a bachelor's degree or higher educational level ($n = 720$, 70.2%), and were married ($n = 870$, 85.0%). The results of reproductive health analysis showed that 16.8% of women had a family history of breast cancer, 65% of participants had mammography examination, and 16% – monthly doctor's examinations. 4.7% of woman had a family history of cervical cancer, and 22.4% of participants had a Papanicolaou (PAP) smear. Menopausal symptoms were reported by 43.5% of women, and 29.2% of persons did not have menstruations for over a year. No statistically significant association was found between place of residence and reproductive health-related behavior ($p > 0.05$). At the same time, a significant association was found between age and mammography screening in the last 5 years ($p = 0.000$), as well as between age and bone density scan ($p = 0.000$), while media awareness of mammography was observed in older women ($p = 0.035$).

Conclusions. The results of the study highlight the need to increase breast health awareness, mammography screening, regular cervical PAP smears, and family history to reduce cancer prevalence among women over 40 years of age. This will also help to understand the demand for targeted health initiatives and educate about routine screening. Further research is needed to consider socioeconomic status, cultural barriers, and healthcare access.

Keywords: reproductive health, cultural barriers, health literacy, menopause, breast cancer.

Питання репродуктивного здоров'я: обізнаність і ставлення жінок віком понад 40 років у Саудівській Аравії

M. H. Daghestani, M. A. Althaqafi

У Саудівській Аравії відкрите обговорення питань репродуктивного здоров'я обмежене через культурні й релігійні норми, що впливають на рівень обізнаності населення та доступ до медичної допомоги. Наявні дослідження переважно зосереджені на підлітках, що підкреслює необхідність подальших досліджень, орієнтованих на жінок старшого віку.

Мета дослідження: аналіз рівня обізнаності та ставлення жінок віком від 40 років у Саудівській Аравії до питань репродуктивного здоров'я.

Матеріали та методи. Проведено перехресне дослідження на основі опитування, що тривало з травня по червень 2023 року. Загальна кількість учасниць становила 1025 осіб. За допомогою тесту χ^2 оцінювалися зв'язки між соціально-демографічними змінними (вік, місце проживання) та поведінкою, пов'язаною з репродуктивним здоров'ям.

Результати. Більшість жінок були віком понад 50 років ($n = 500$, 48,9%), мешканками Мекки ($n = 410$, 40,0%), мали освіту і ступінь бакалавра або вище ($n = 720$, 70,2%) та перебували у шлюбі ($n = 870$, 85,0%). Результати аналізу репродуктивного здоров'я свідчать, що 16,8% учасниць дослідження мали в сімейному анамнезі випадки раку молочної залози, 65% жінок проходили мамографію, а 16% – щомісячні огляди. У 4,7% жінок зафіксовано сімейний анамнез раку шийки матки, а 22,4% пройшли обстеження шийки матки за Папаніколау (ПАП-тест) протягом останніх 5 років. Симптоми менопаузи відзначали 43,5% респонденток, а у 29,2% жінок менструації не спостерігалися понад рік. Не встановлено статистично значущого зв'язку між місцем проживання та поведінкою, пов'язаною з репродуктивним здоров'ям ($p > 0,05$). Водночас виявлено значущий зв'язок між віком й обстеженням за допомогою мамографії протягом останніх 5 років ($p = 0,000$), а також між віком і проходженням сканування щільності кісток ($p = 0,000$), тоді як обізнаність за допомогою засобів масової інформації щодо мамографії спостерігалася у жінок старшого віку ($p = 0,035$).

Висновки. Отримані дані підкреслюють необхідність підвищення рівня обізнаності щодо здоров'я молочних залоз, обстеження за допомогою мамографії, регулярних обстежень шийки матки методом Папаніколау, вивчення сімейного анамнезу з метою зниження рівня поширеності раку серед жінок віком понад 40 років. Це також допоможе зрозуміти попит на цільові ініціативи у сфері охорони здоров'я та поінформувати жінок про необхідність регулярних скринінгів. Подальші дослідження мають враховувати соціально-економічний статус, культурні бар'єри та доступ до медичних послуг.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, культурні бар'єри, медична грамотність, менопауза, рак молочної залози.

Reproductive health is an essential issue to overall well-being, including physical, mental, and social aspects connected with the reproductive system [1]. The importance of reproductive health was first formally highlighted by the World Health Organization (WHO) Special Program on Human Reproductive Research in 1988, with the program's objectives being finalized in 1994 [2]. According to the WHO, reproductive health refers to "a state of complete physical, mental, and social well-being in all matters relating to the reproductive system" [3]. Global health initiatives have traditionally emphasized reproductive health. However, there is an increasing awareness that non-communicable diseases, such as cardiovascular disease, cancer, and diabetes, are now the leading causes of death and disability among women [4, 5]. Reproductive health issues for women over 40 years are associated with an increased risk of disorders like osteoporosis [6], and cardiovascular diseases [7]. Additionally, we will discuss how healthcare prevention contributes to promoting long-term health.

The impact of aging on women's health is significant. Research has shown that osteoporosis in elderly women has a severe effect on health [8]. Menopause causes less production of estrogen, which increases the risk of osteoporosis in women as compared to men [8]. Women experience physiological and psycho-social changes that impact their reproductive health [9]. A review study highlights the presence of cardiovascular diseases in older women. Hormones, especially estrogen, play a crucial role in the normal functioning of several organs, including the brain, heart, and bones. During reproductive years, higher levels of estrogen help to protect cardiovascular health. However, as estrogen levels decline during the transition to menopause and in the postmenopausal phase, the risk of developing cardiovascular diseases increases [10, 11].

In today's world, women must be well-informed about their reproductive health [8]. Knowledge about menopause, bone health, and cardiovascular disorders is considered to be significant [12, 13]. In Pakistan, a survey-based study conducted at Isra University Hospital (2005–2006) with 863 women (42–80 years old) found that most of the participants had limited knowledge about menopause [14]. Specifically, while 78.79% of women were aware of it, only 15.87% of women knew symptoms of menopause and health implications [14]. A study suggests that female adolescents have poor knowledge related to osteoporosis risk factors, adopting a healthy lifestyle is crucial in preventing osteoporosis. This includes ensuring adequate calcium intake and engaging in regular weight-bearing exercise [15]. By implementing these practices, women can strengthen their bone mass and significantly reduce the risk of bone loss as they are going into the postmenopausal period. Another research study emphasizes that to lower cardiovascular risk among women, focused educational initiatives and better access to healthcare are required [13]. Furthermore, a systematic review emphasizes the significance of health literacy, its knowledge, and its impact on women's reproductive health [16].

Saudi Arabia is an Islamic country, and sociocultural norms limit women's access to reproductive health services and education [17, 18]. Several studies revealed that there is a lack of awareness among Saudi women related to sex education, menstruation, and sexually transmitted

diseases [19–21]. According to a systematic review, there are a lot of misconceptions and knowledge gaps regarding contraception in Saudi Arabia, which are often influenced by cultural and religious factors [22]. A qualitative study on Saudi women's sexual and reproductive health indicates that inadequate knowledge and negative attitudes significantly affect their physical and psychological well-being [1]. Moreover, these significant life stages require informed independent direction and a comprehensive understanding of accessible healthcare options.

The majority of researches on sexual and reproductive health focuses on the knowledge, perceptions, experiences, and barriers among adolescents or young girls in Saudi Arabia [1, 23]. However, there is also a lack of research on reproductive health risks and related issues. Further research is needed to address reproductive health concerns of women aged 40 or above.

The objective: to determine the knowledge and attitude of elderly women toward reproductive health.

This can offer valuable insights for healthcare providers, policymakers, and educators to enhance communication strategies and improve health outcomes for this demographic group.

MATERIALS AND METHODS

The present investigation employed an anonymous, self-rating, survey-based, cross-sectional study conducted from May to June 2023. Participants were selected using convenience sampling. The inclusion criteria consisted of all 1,025 female individuals of age (40–50 and more years) living in Saudi Arabia with complete survey responses. The exclusion criteria comprised, female individuals of age less than 40 years, and incomplete survey responses.

To examine the surveyed participants' knowledge of reproductive health risks, an electronic survey was formulated using Google Forms, which was then administered online and anonymously. The survey was developed on an existing validated instrument through a comprehensive literature review on the relevant reproductive topics to ensure the validity of the content [24, 25]. The survey was modified according to the Saudi cultural values while addressing the study aims. To reduce the risk of bias, the questions were placed in an organized manner. The survey was translated into Arabic and back-translated to English for verification. A pilot study was conducted using the Arabic version while introducing some changes to adapt to the Saudi context. However, no changes were made to the initial scales employed for scoring knowledge and attitudes.

Ethical approval of research was acquired from the Institutional review board of Umm Al-Qura University. Collectively, the survey covered two sections. The first section comprised the baseline social and demographic characteristics of the surveyed participants. The second section comprised knowledge of respondents about reproductive health risks using the answer "yes" or "no". The survey assessed responses related to breast cancer screenings, cervical screenings, menopausal symptoms, and other health conditions. The two sociodemographic variables of interest were age group (categorized as 40–45, 46–50, and more than 50 years) and residence (categorized as Makkah, Jeddah, Taif, and Qunfudah/Leith).

Chi-square tests (χ^2) of independence were used to assess the relationship between sociodemographic variables (age group and residence) and various reproductive health behaviors. The Chi-square statistics and p-values, were calculated using Python. A significance level of 0.05 was adopted for all tests.

RESULTS AND DISCUSSION

Overall, 1,025 participants were included in the current study. Table 1 summarizes the sociodemographic characteristics of the participants. Most participants were within the age group of more than 50 years old ($n = 500$, 48.9%), residents of Makkah ($n = 410$, 40.0%), educated with a bachelor's degree or higher ($n = 720$, 70.2%), and married ($n = 870$, 85.0%). Table 2 summarizes the respondents' knowledge about reproductive health risks and related healthcare services.

The Chi-square analysis showed that age group was not significantly related to important reproductive health practices such as breast self-examination, having cervical cancer

education, or passing a PAP smear (all p-values > 0.05) as indicated in Table 3. Likewise, as indicated in Table 4, no significant association was found between residence and reproductive health behaviors (such as performing monthly breast exams, receiving information about mammograms, and undergoing cervical screening) as p-values greater than 0.05. These results suggest that age and residence alone are not significantly correlated to reproductive health behaviors among Saudi women. This lack of association may be affected by sociocultural factors that impact reproductive health behaviors in Saudi Arabia. Despite age being a known factor in many populations for influencing health behaviors, the influence of sociocultural barriers, limited access to healthcare services, and gaps in education may overshadow this effect [17, 19, 20]. Studies have shown that Saudi women face significant challenges in accessing reproductive health services due to cultural and religious constraints, leading to a lack of awareness and engagement in preventive health measures, regardless of age [1, 22].

Table 1

Sociodemographic characteristics of the participants ($n = 1,025$)

Variable	Categories	Frequency	Percentage
Age groups (years)	40–45	333	32.4
	46–50	192	18.7
	> 50	500	48.9
Residence	Makkah	410	40.0
	Jeddah	325	31.7
	Taif	120	11.7
	Qunfudah/Leith	170	16.6
Educational level	Primary/Intermediate	69	6.8
	Secondary	236	23.0
	Bachelor's degree or higher level	720	70.2
Marital status	Single	29	2.7
	Married	870	85.0
	Divorced	59	5.8
	Widow	67	6.5

Table 2

Respondents' knowledge about reproductive health and related healthcare services ($n = 1,025$)

Reproductive health risk	Yes, n (%)	No, n (%)
Do you perform monthly breast exams?	164 (16.0)	861 (84.0)
Have you received any information regarding mammograms through social media or regular media?	616 (60.1)	409 (39.9)
Have you had a mammogram examination over the last 5 years?	666 (65.0)	359 (35.0)
Were you or any of your first-degree family members diagnosed with breast cancer?	172 (16.8)	853 (83.2)
Have you received any education regarding cervical screening for precancerous cells (PAP smear) through social; media or regular media?	354 (34.5)	671 (65.5)
Have you had a PAP smear examination over the last 5 years?	230 (22.4)	795 (77.6)
Have you or any first-degree family members been diagnosed with cervical cancer?	48 (4.7)	977 (95.3)
Have you or any first-degree family members been diagnosed with endometrial (the lining of the womb) cancer?	63 (6.1)	962 (93.9)
Have you stopped having menstrual periods for more than a year?	299 (29.2)	726 (70.8)
Do you suffer from menopausal symptoms of hot flush, irritability, mood swings, or loss of libido?	446 (43.5)	579 (56.5)
Have you had bone density scans to assess your bones?	236 (23.0)	789 (77.0)
Do you consider having urinary incontinence is a natural occurrence with aging and no need for treatment?	303 (29.5)	722 (70.5)
Have you sought medical consultation for urinary incontinence?	117 (11.4)	908 (88.6)
Do you suffer from high blood pressure or cardiac diseases?	260 (25.4)	765 (74.6)

Table 3

Association between health behavior and age group, abs. (%)

Health behavior		Age, years			p-value
		40–45 n = 333	46–50 n = 192	Above 50 n = 500	
Do you perform monthly breast self-exams?	No	285 (85.6)	154 (80.2)	405 (81.0)	0.1388
	Yes	48 (14.4)	38 (19.8)	95 (19.0)	
Have you received any education regarding mammograms through social media or regular media?	No	148 (44.4)	69 (35.9)	180 (36.0)	0.035
	Yes	185 (55.6)	123 (64.1)	320 (64.0)	
Have you had a mammogram examination over the last 5 years?	No	263 (79.0)	124 (64.6)	265 (53.0)	0.000
	Yes	70 (21.0)	68 (35.4)	235 (47.0)	
Were you or any of your first-degree family members diagnosed with breast cancer?	No	278 (83.5)	167 (87.0)	391 (78.2)	0.018
	Yes	55 (16.5)	25 (13.0)	109 (21.8)	
Have you received any education regarding cervical screening for precancerous cells (PAP smear) through social media or regular media?	No	220 (66.1)	117 (60.9)	316 (63.2)	0.480
	Yes	113 (33.9)	75 (39.1)	184 (36.8)	
Have you had a PAP smear examination over the last 5 years?	No	261 (78.4)	145 (75.5)	370 (74.0)	0.376
	Yes	72 (21.6)	47 (24.5)	130 (26.0)	
Have you or any first-degree family members been diagnosed with cervical cancer?	No	315 (94.6)	180 (93.7)	460 (92.0)	0.322
	Yes	18 (5.4)	12 (6.3)	40 (8.0)	
Have you or any first-degree family members been diagnosed with endometrial (the lining of the womb) cancer?	No	312 (93.7)	181 (94.3)	443 (88.6)	0.013
	Yes	21 (6.3)	11 (5.7)	57 (11.4)	
Have you stopped having a menstrual period for more than a year?	No	317 (95.2)	161 (83.8)	268 (53.6)	0.000
	Yes	16 (4.8)	31 (16.2)	232 (46.4)	
Do you suffer from menopausal symptoms of hot flush, irritability, mood swings, or loss of libido?	No	243 (73.0)	105 (54.7)	210 (42.0)	0.000
	Yes	90 (27.0)	87 (45.3)	290 (58.0)	
Have you had a bone density scan to assess your bones?	No	305 (91.6)	165 (85.9)	300 (60.0)	0.000
	Yes	28 (8.4)	27 (14.1)	200 (40.0)	
Do you consider having urinary incontinence is a natural occurrence with aging and no need for treatment?	No	261 (78.4)	142 (74.0)	285 (57.0)	0.000
	Yes	72 (21.6)	50 (26.0)	215 (43.0)	
Have you sought medical consultation for urinary incontinence?	No	295 (88.6)	165 (85.9)	405 (81.0)	0.012
	Yes	38 (11.4)	27 (14.1)	95 (19.0)	
Do you suffer from high blood pressure or other cardiac diseases?	No	283 (85.0)	152 (79.2)	308 (61.6)	0.000
	Yes	50 (15.0)	40 (20.8)	192 (38.4)	

Table 4

Association between health behavior and residence, abs. (%)

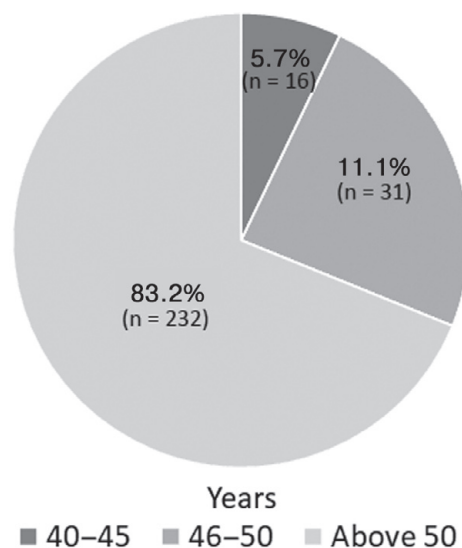
Health behavior		Residence				p-value
		Makkah n = 410	Jeddah n = 325	Taif n = 120	Qunfudah/Leith n = 170	
Do you perform monthly breast self-exams?	No	330 (80.5)	266 (81.8)	106 (88.3)	142 (83.5)	0.246
	Yes	80 (19.5)	59 (18.2)	14 (11.7)	28 (16.5)	
Have you received any education regarding mammograms through social media or regular media?	No	156 (38.1)	116 (35.7)	53 (44.2)	72 (42.4)	0.286
	Yes	254 (61.9)	209 (64.3)	67 (55.8)	98 (57.6)	
Have you had a mammogram examination over the last 5 years?	No	262 (63.9)	197 (60.6)	81 (67.5)	112 (65.8)	0.488
	Yes	148 (36.1)	128 (39.4)	39 (32.5)	58 (34.2)	
Were you or any of your first-degree family members diagnosed with breast cancer?	No	325 (79.3)	270 (83.1)	94 (78.3)	147 (86.5)	0.140
	Yes	85 (20.7)	55 (16.9)	26 (21.7)	23 (13.5)	
Have you received any education regarding cervical screening for precancerous cells (PAP smear) through social media or regular media?	No	267 (65.1)	195 (60.0)	80 (66.7)	111 (65.3)	0.403
	Yes	143 (34.9)	130 (40.0)	40 (33.3)	59 (34.7)	

Health behavior		Residence				p-value
		Makkah n = 410	Jeddah n = 325	Taif n = 120	Qunfudah/Leith n = 170	
Have you had a PAP smear examination over the last 5 years?	No	314 (76.6)	233 (71.7)	91 (75.8)	138 (81.2)	0.122
	Yes	96 (23.4)	92 (28.3)	29 (24.2)	32 (18.8)	
Have you or any first-degree family members been diagnosed with cervical cancer?	No	385 (93.9)	300 (92.3)	107 (89.2)	162 (95.3)	0.181
	Yes	25 (6.1)	25 (7.7)	13 (10.8)	8 (4.7)	
Have you or any first-degree family members been diagnosed with endometrial (the lining of the womb) cancer?	No	373 (91.0)	294 (90.5)	109 (90.8)	160 (94.1)	0.557
	Yes	37 (9.0)	31 (9.5)	11 (9.2)	10 (5.9)	
Have you stopped having a menstrual period for more than a year?	No	302 (73.7)	234 (72.0)	91 (75.8)	120 (70.6)	0.745
	Yes	108 (26.3)	91 (28.0)	29 (24.2)	50 (29.4)	
Do you suffer from menopausal symptoms of hot flush, irritability, mood swings, or loss of libido?	No	229 (55.8)	166 (51.1)	73 (60.8)	90 (52.9)	0.268
	Yes	181 (44.2)	159 (48.9)	47 (39.2)	80 (47.1)	
Have you had a bone density scan to assess your bones?	No	311 (75.8)	235 (72.3)	92 (76.7)	130 (76.5)	0.619
	Yes	99 (24.2)	90 (27.7)	28 (23.3)	40 (23.5)	
Do you consider having urinary incontinence is a natural occurrence with aging and no need for treatment?	No	265 (64.6)	233 (71.7)	80 (66.7)	109 (64.1)	0.178
	Yes	145 (35.4)	92 (28.3)	40 (33.3)	61 (35.9)	
Have you sought medical consultation for urinary incontinence?	No	355 (86.6)	266 (81.8)	99 (82.5)	145 (85.3)	0.317
	Yes	55 (13.4)	59 (18.2)	21 (17.5)	25 (14.7)	
Do you suffer from high blood pressure or other cardiac diseases?	No	292 (71.2)	232 (71.4)	89 (74.2)	131 (77.1)	0.479
	Yes	118 (28.8)	93 (28.6)	31 (25.8)	39 (22.9)	

However, a strong association ($p = 0.000$) was found between age and past five-year history of having a mammogram with increased participation being reported by older women (over 50 years of age). This result is consistent with global trends in which older age is associated with higher probabilities of screening. Similarly, a significant correlation between age and mammogram education through media ($p = 0.035$) was found in older age women. Overall, low engagement in reproductive health practices may be influenced more by geographic location and socio-cultural limitations than by age itself.

Moreover, the lack of significant findings across age groups may reflect a general gap in reproductive health knowledge and behaviors, where women of all ages experience similar barriers to access and education. These factors underline the need for a more comprehensive approach to reproductive health education and healthcare access in Saudi Arabia [26], where addressing cultural norms and providing tailored interventions could lead to more age-specific improvements in reproductive health behaviors.

The study found that among the 279 respondents who reported having stopped menstruation for more than a year, the majority (232 women, 83.2%) were aged over 50 at the time of menopause, followed by 31 women (11.1%) aged 46–50, and 16 women (5.7%) aged 40–45. These results suggest that the most common age range for menopause in this sample is above 50 years, as shown in the Figure. This demographic group is particularly important as it includes women undergoing transitions in their reproductive health, which may require awareness and interventions for conditions like osteoporosis and cardiovascular disease, which are more prevalent in this group. The Ministry of Health, Saudi Arabia, recognizes the growing



Distribution of menopause age

prevalence of chronic conditions in women over 40 [26], emphasizing the need for comprehensive healthcare strategies that address these age-related health challenges.

According to the American Cancer Society, women between the ages of 40 and 44 years should be given the option to start annual mammograms, while women aged 45 to 54 years should undergo yearly mammograms, and women 55 years and older may opt for every other year screening [27]. In our study, only 16.0% of participants reported performing monthly breast self-examinations. This low rate suggests the need for interventions aimed at increasing awareness and encouraging proactive health

practices in Saudi women. While the majority of women (60.10%) said that they had received education regarding mammograms, the examination rate (65.0%) reveals that knowledge doesn't necessarily convert into action. This aligns with previous studies conducted in Saudi Arabia, where barriers to regular breast cancer screening have also been identified. For example, a Madinah study revealed that despite awareness of breast cancer, many women struggle with self-examination due to limited access to resources, cultural barriers, and lack of awareness [28]. Similarly, research conducted in Jeddah highlighted that while there is some awareness of breast cancer, many Saudi women remain reluctant to perform regular breast self-examinations. The study identified significant barriers, including cultural taboos surrounding breast health discussions, lack of knowledge, and perceived stigma, all of which contribute to the low rates of screening practices [29]. This is consistent with a current study, where only a small percentage of women reported engaging in routine self-examinations [30].

This underscores the need for comprehensive educational initiatives and public health campaigns aimed at increasing awareness and encouraging regular screening among Saudi women. Moreover, several studies mention shyness as an obstacle to breast screening along with the costly test of mammography [28]. All of these studies emphasize the importance of overcoming the barriers through culturally sensitive health education programs, which could potentially improve adherence to breast cancer screening recommendations. Public health initiatives should focus not only on promoting the availability and importance of mammograms but also on addressing sociocultural barriers that may prevent women from seeking routine screenings [17].

In terms of cervical health, 34.5% of women reported receiving education about cervical screening (PAP smear), yet only 22.4% had undergone a PAP smear in the past five years. Despite awareness of cervical cancer screening, the gap between knowledge and actual participation highlights the importance of addressing barriers to screening and increasing access to preventive services [31]. According to a study in Saudi Arabia, only 44.6% of the women knew about the PAP smear screening tool for cervical cancers [32]. This urgently calls for health initiatives to focus on educating women about the importance of regular PAP smear testing and encourage timely participation to reduce the incidence of cervical cancer in Saudi Arabia.

Family history played a role in shaping awareness, with 16.8% of women reporting a first-degree relative diagnosed with breast cancer, while 4.7% of participants had a family history of cervical cancer. These figures suggest that genetic predispositions may influence the awareness of reproductive health risks, but many women remain unaware or inactive in taking preventive measures. For example, according to the National Cancer Institute, having a first-degree relative with breast cancer significantly raises a woman's risk of developing the disease [33]. Understanding family health history is critical for effective clinical navigation and ensuring the well-being of individuals at higher genetic risk.

As for menopause and bone health, 29.2% of women reported having stopped menstruating for more than a year, indicating a significant portion of the sample was

experiencing menopausal transitions. This finding is consistent with previous research that highlights the importance of understanding menopausal transitions, which are linked to increased risk of cardiovascular and musculoskeletal issues during this period of life. It suggests estrogen replacement therapy could potentially mitigate these risks, alleviate symptoms, and reduce long-term health impacts [10]. In addition, 43.5% of women reported suffering from menopausal symptoms such as hot flashes and mood swings, which are often associated with hormonal changes during this phase. Despite these symptoms, only 23.0% of participants had undergone bone density scans. These results are consistent with the National Osteoporosis Risk Assessment research, which discovered that 7.2% of postmenopausal women had osteoporosis and 39.6% had osteopenia [6]. Our findings also indicate that bone density has a significant role in predicting postmenopausal women's risk of fracture, highlighting a gap in preventive care and the need for better education and support around menopause and bone health.

Cardiovascular health also emerged as a pressing issue, with 25.4% of women reporting high blood pressure or heart disease. This statistic highlights the importance of addressing cardiovascular risks with reproductive health concerns for women over 40 years [13]. The overall results underscore the urgent need for targeted educational programs and public health interventions to bridge the significant gap in women's knowledge and utilization of healthcare services related to reproductive and overall health as they age.

Urinary health emerged as another area of concern, with nearly 29.5% of women perceiving urinary incontinence as a natural part of aging. However, only 11.4% sought medical consultation for the issue, suggesting significant underreporting and undertreatment of urinary incontinence among the participants. Previous studies have also demonstrated that urinary incontinence becomes more frequent in women after menopause with levels ranging from 13.6 to 84.4% thus impacting the women's quality of life [34]. This indicates the need for greater awareness and more open discussions regarding urinary health.

This study highlights the need for targeted educational campaigns and implementation of health policies to assess the needs of women, to increase awareness of breast health, mammograms, and cervical cancer screenings among Saudi women over age 40 years while addressing the cultural and access barriers. However, there are several limitations to consider. The sample was limited to specific regions, which may not represent the broader demographic diversity of Saudi women, and self-reported data could introduce bias. Furthermore, the study did not account for factors such as health literacy, social and economic status, and healthcare access, which may influence health behaviors. Given these limitations, it is recommended to implement culturally sensitive education campaigns, enhance access to screening services, and consider family history in routine health assessments. Mobile clinics and outreach programs could improve accessibility, especially in underserved areas. Additionally, further research should explore the role of cultural and social factors in healthcare access and the evolving reproductive health needs of women over 40 years in Saudi Arabia. Besides that, the

role of male partners and family support also needs to be evaluated in shaping the reproductive health decisions of women. Long-term studies with diverse samples and more comprehensive data would help better understand these issues and improve reproductive health outcomes.

CONCLUSIONS

This comprehensive study offers valuable insights regarding the knowledge of Saudi women about reproductive health issues including breast examination, mammograms, menopause symptoms, and PAP smears while showing an association between the sociodemographic factors of age and residence. However, the results displayed that as women get older, they are more prone to health issues and have reproductive literacy regarding certain topics. Perhaps a knowledge gap exists and the engagement in reproductive health behaviors is quite low. This emphasizes the need for targeted interventions and education on reproductive health. To lower the prevalence of cervical cancer in women over 40 years, routine PAP smear exams are also essential. The lack of a significant correlation between age and reproductive health behaviors may indicate that attitudes and knowledge do not change significantly

with age, but other factors like socioeconomic status, cultural barriers, and health access may be more important in determining women's reproductive health outcomes.

Encouraging open discussions on sexual health can notably improve reproductive health outcomes. This will pave the way for women to break the taboo, to be able to make informed decisions while being equipped with accurate knowledge regarding reproductive health. This can serve as a catalyst, particularly in the context of Saudi Arabia. Future research should explore these factors in more depth to understand the complex determinants of reproductive health issues among older women.

Funding. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgments. The authors are thankful to all the associated personnel who contributed to this study, namely students who participated in distributing the questionnaire: Abdulaziz S. Justaniah, Raghad Shosho and Omar Shaikhly.

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

Information about the authors

Mazin Hassan Daghestani – Department of Obstetrics and Gynecology, Medical School, Umm Al-Qura University, Makkah, Saudi Arabia; tel.: +966 504 515 123. E-mail: mhdaghestani@uqu.edu.sa

ORCID: 0009-0002-0211-934X

Mutaz Abed Althaqafi – Department of Obstetrics and Gynecology, Medical School, Umm Al-Qura University, Makkah, Saudi Arabia. E-mail: mrthaqafi@uqu.edu.sa

ORCID: 0009-0008-4634-2002

REFERENCES

1. Alomair N, Alageel S, Davies N, Bailey JV. Sexual and reproductive health knowledge, perceptions and experiences of women in Saudi Arabia: a qualitative study. *Ethn Health*. 2022;27(6):1310-28. doi: 10.1080/13557858.2021.1873251.
2. Glasier A, Gülmezoglu AM, Schmid GP, Moreno CG, Van Look PF. Sexual and reproductive health: a matter of life and death. *Lancet*. 2006;368(9547):1595-607. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69478-6.
3. World Health Organization. Reproductive health [Internet]. Geneva: WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/southeastasia/health-topics/reproductive-health>.
4. Carcel C, Haupt S, Arnott C, Yap ML, Henry A, Hirst JE, et al. A life-course approach to tackling noncommunicable diseases in women. *Nat Med*. 2024;30(1):51-60. doi: 10.1038/s41591-023-02738-1.
5. Okyere J, Ayebeng C, Dickson KS. Burden of non-communicable diseases among women of reproductive age in Kenya: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2024;14(7):e078666. doi: 10.1136/bmjopen-2023-078666.
6. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA*. 2001;286(22):2815-22. doi: 10.1001/jama.286.22.2815.
7. Kim C, Catov J, Schreiner PJ, Appiah D, Wellons MF, Siscovick D, et al. Women's reproductive milestones and cardiovascular disease risk: a review of reports and opportunities from the CARDIA study. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(5):e028132. doi: 10.1161/JAHA.122.028132.
8. Ariestanti Y, Widayati T, Agustin D, Nawang D, Sari DE, Herlina L. Understanding reproductive health in later life: Perspectives on aging, sexual health, and wellness for older adults. *Inter J Arts Soc Sci*. 2025;8(1):127-37.
9. Kuck MJ, Hogervorst E. Stress, depression, and anxiety: psychological complaints across menopausal stages. *Front Psychiatry*. 2024;15:1323743. doi: 10.3389/fpsy.2024.1323743.
10. Stevenson JC. A woman's journey through the reproductive, transitional and postmenopausal periods of life: impact on cardiovascular and musculo-skeletal risk and the role of estrogen replacement. *Maturitas*. 2011;70(2):197-205. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.05.017.
11. Hinchyska L, Lasitchuk O, Zhurakivsky V, Basyuga I, Kurtash N, Pakhareno 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.
12. Parker RM, Wolf MS, Kirsch I. Preparing for an epidemic of limited health literacy: weathering the perfect storm. *J Gen Intern Med*. 2008;23(8):1273-6. doi: 10.1007/s11606-008-0621-1.
13. Mosca L, Mochari H, Christian A, Berra K, Taubert K, Mills T, et al. National study of women's awareness, preventive action, and barriers to cardiovascular health. *Circulation*. 2006;113(4):525-34. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.588103.
14. Nusrat N, Nishat Z, Gulfareen H, Aftab M, Asia N. Knowledge, attitude and experience of menopause. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2008;20(1):56-9.
15. Martin JT, Coviak CP, Gendler P, Kim KK, Cooper K, Rodrigues-Fisher L. Female adolescents' knowledge of bone health promotion behaviors and osteoporosis risk factors. *Orthop Nurs*. 2004;23(4):235-44. doi: 10.1097/00006416-200407000-00008.
16. Kilfoyle KA, Vitko M, O'Connor R, Bailey SC. Health literacy and women's reproductive health: a systematic review. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016;25(12):1237-55. doi: 10.1089/jwh.2016.5810.
17. Alomair N, Alageel S, Davies N, Bailey JV. Factors influencing sexual and reproductive health of Muslim women: a systematic review. *Reprod Health*. 2020;17(1):33. doi: 10.1186/s12978-020-0888-1.
18. Alzahrani A. Women's sexual health in Saudi Arabia: A focused ethnographic study [dissertation]. South Yorkshire: University of Sheffield; 2010. 286 p.
19. Alqaiz AM, Almuneef MA, Minhas HR. Knowledge, attitudes, and resources of sex education among female adolescents in public and private schools in Central Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2012;33(9):1001-9.
20. AlNujaidi HY, AlSaif AK, Saleem AL-Ansary NF, Althumiri NA, BinDhim NF. The Knowledge and Determinants of Sexual Health and Sexual Transmitted Infections Among Women in Saudi Arabia: A Nationwide Survey. *Int J Womens Health*. 2023;15:1745-56. doi: 10.2147/IJWH.S434179.
21. El-Tholoth HS, Alqahtani FD, Aljabri AA, Alfaryan KH, Alharbi F, Alhawaimil AA, et al. Knowledge and attitude about sexually transmitted diseases among youth in Saudi Arabia. *Urol Ann*. 2018;10(2):198-202. doi: 10.4103/UA.UA.14.17.
22. Bamufleh RA, Al-Zahrani AE, You-suf SA. Systematic Review: Contraceptive Knowledge and Use in Saudi Arabia. *J Gynecol Obstet*. 2017;(5):69-77. doi: 10.11648/j.jgo.20170506.11.
23. Alomair N, Alageel S, Davies N, Bailey JV.

- Barriers to sexual and reproductive well-being among Saudi women: a qualitative study. *Sex Res Soc Policy*. 2022;19:860-9. doi: 10.1007/s13178-021-00616-4.
24. Alshammari SA, Alhaidar SA, Alotai-bi MA, Alanazi AA, Al Shammari WK, Alanazi AM, et al. Help-seeking Behavior among Adults in Riyadh, Saudi Arabia: A Cross-sectional Study. *Altern Integr Med*. 2016;5(1):1000212. doi: 10.4172/2327-5162.1000212.
25. World Health Organization. Asking young people about sexual and reproductive behaviours: Illustrative Core Instruments [Internet]. Geneva: WHO; 2014. 105 p. Available from: <https://www.who.int/news/item/08-05-2014-asking-young-people-about-sexual-and-reproductive-behaviours>.
26. Ministry of Health of the Kingdom of Saudi Arabia. Portal of the Government of Ministry of Health of the Kingdom of Saudi Arabia [Internet]. Available from: <https://www.moh.gov.sa/en/Pages/default.aspx>.
27. American Cancer Society. American Cancer Society Recommendations for the Early Detection of Breast Cancer [Internet]. ACS; 2023. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/american-cancer-society-recommendations-for-the-early-detection-of-breast-cancer.html>.
28. Al-Zalabani AH, Alharbi KD, Fallatah NI, Alqabshawi RI, Al-Zalabani AA, Alghamdi SM. Breast Cancer Knowledge and Screening Practice and Barriers Among Women in Madinah, Saudi Arabia. *J Cancer Educ*. 2018;33(1):201-07. doi: 10.1007/s13187-016-1057-7.
29. Radi SM. Breast Cancer awareness among Saudi females in Jeddah. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(7):4307-12. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.7.4307.
30. 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.
31. Dhaher EA. Knowledge, Attitudes and Practices of Women in the Southern Region of Saudi Arabia Regarding Cervical Cancer and the Pap Smear Test. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(4):1177-84. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.4.1177.
32. Zahid HM, Qarah AB, Alharbi AM, Alomar AE, Almubarak SA. Awareness and Practices Related to Cervical Cancer among Females in Saudi Arabia. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(3):1455. doi: 10.3390/ijerph19031455.
33. National Cancer Institute. Breast Cancer Prevention (PDQ®) – Health Professional Version [Internet]. National Cancer Institute; 2025. Available from: <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-prevention-pdq>.
34. Allafi AH, Al-Johani AS, Babukur RM, Fikri J, Alanazi RR, Ali SDMH, et al. The Link Between Menopause and Urinary Incontinence: A Systematic Review. *Cureus*. 2024;16(10):e71260. doi: 10.7759/cureus.71260.

Стаття надійшла до редакції 02.06.2025. – Дата першого рішення 05.06.2025. – Стаття подана до друку 18.07.2025

Стан репродуктивного здоров'я та особливості перебігу вагітності й пологів у жінок, які народжують уперше

А. В. Чернов

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

Мета дослідження: вивчення стану репродуктивного здоров'я та порівняльний аналіз особливостей перебігу вагітності, пологів і перинатальних наслідків у жінок різного репродуктивного віку, які народжують вперше.

Матеріали та методи. Проаналізовано стан репродуктивного здоров'я, перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду та стан новонароджених на основі 174 історій вагітності й пологів жінок, які народжували вперше. Учасниці дослідження були розподілені за віковими категоріями на 2 групи: I група – 85 вагітних віком 20–29 років; II група – 89 вагітних віком 30–40 років.

Результати. У 65,2% жінок, які народжували вперше після 30 років, вагітність протікала на тлі різних екстрагенітальних захворювань. Лише у 26,9% вагітних старше 30 років відмічено фізіологічний перебіг вагітності. Загроза переривання вагітності у цієї групи жінок спостерігається в 1,9 раза частіше, ніж у вагітних віком до 30 років. Пreeклампсія ускладнює перебіг вагітності у кожної п'ятої жінки (21,3%); частота кесаревого розтину достовірно перевищує (у 4,7 раза) таку у молодших жінок. У 10,2% дітей, народжених у жінок старше 30 років, діагностується затримка росту, 17,0% дітей мають асфіксію. Перебіг раннього неонатального періоду ускладнювався в 9,1% випадків постгіпоксичною енцефалопатією, у 5,7% – синдромом дихальних розладів, у 9,1% – гіпербілірубінемією, у 6,8% – геморагічним синдромом.

Висновки. Жінки віком 30 років і старше, які народжують вперше, мають обтяжений соматичний, репродуктивний та гінекологічний анамнез. Частота екстрагенітальної патології у них становила 65,2%, серед яких провідну позицію займала анемія (34,8% пацієнток). Вагітність у цієї когорти жінок ускладнюється достовірно вищою частотою загрози переривання, плацентарної недостатності, синдрому затримки росту плода та пreeклампсії. Частота абдомінального розродження у них у 4,7 раза перевищувала таку у жінок віком до 30 років.

Ключові слова: репродуктивний вік, вагітність, жінки, які народжують уперше, вік вагітної, перебіг вагітності, перебіг пологів, післяпологовий період, ускладнення вагітності та пологів, кесарів розтин, післяопераційний період.

Reproductive health status and characteristics of pregnancy and childbirth in women giving birth for the first time

A. V. Chernov

The objective: to study the state of reproductive health and conduct a comparative analysis of the characteristics of pregnancy, childbirth, and perinatal outcomes in women giving birth for the first time of different reproductive ages.

Materials and methods. The state of reproductive health, the course of pregnancy, childbirth, the postpartum period, and the condition of newborns were analyzed according to the materials of 174 pregnancy and childbirth histories of women giving birth for the first time. The participants were divided into 2 groups according to age: group I – 85 pregnant women aged 20–29 years, group II – 89 pregnant women aged 30–40 years.

Results. In 65.2% of women who give birth for the first time after 30 years and older, pregnancy occurs against the background of various extragenital diseases. Only in 26.9% of such women, there is a physiological pregnancy course. The threat of pregnancy interruption in them is observed 1.9 times more often than in primiparous women under 30 years of age. Preeclampsia complicates the course of pregnancy in every fifth woman (21.3%); the frequency of cesarean section is significantly more often (4.7 times) than in younger primiparous women. In 10.2% of children born to mothers after 30 years and older, fetal growth retardation syndrome was diagnosed, 17.0% of children were born with asphyxia. The course of the early neonatal period in them in 9.1% of cases was complicated by posthypoxic encephalopathy, in 5.7% – respiratory distress syndrome, 9.1% – hyperbilirubinemia, 6.8% – hemorrhagic syndrome.

Conclusions. Women aged 30 years and older, who give birth for the first time, have a burdened somatic, reproductive and gynecological history. The frequency of extragenital pathology in them is 65.2%, anemia takes the leading place (34.8% of patients). In these women the pregnancy is complicated by a significantly high threatened pregnancy interruption rate, placental insufficiency, fetal growth retardation syndrome and preeclampsia. The frequency of abdominal delivery in them is 4.7 times higher than that in primiparous patients younger than 30 years.

Keywords: reproductive age, pregnancy, women giving birth for the first time, age of the pregnant woman, pregnancy course, course of childbirth, postpartum period, complications of pregnancy and childbirth, cesarean section, postoperative period.

Існує думка, що ускладнення вагітності й пологів та несприятливі перинатальні наслідки у жінок пізнього репродуктивного віку зумовлені передусім супутньою екстрагенітальною патологією і пов'язаними з нею ускладненнями [1, 2]. Деякі автори підкреслюють, що негативний вплив віку на пологи та перинатальні наслідки починає проявлятися вже після 30 років, і значною мірою це зумовлено наявністю у пацієнток цього віку хронічних соматичних захворювань [3, 4].

За своєю значущістю серед екстрагенітальних захворювань у жінок після 30 років особливе місце посідає анемія. За даними різних авторів, під час вагітності вона виявляється у 49–60% жінок [5]. Анемія під час вагітності є важливим фактором ризику розвитку супутніх тяжких акушерських ускладнень. При тяжких формах анемії материнська смертність досягає 852 випадків на 100 000 живонароджених [6, 7]. Існують відомості про негативний вплив залізодефіцитної анемії на стан дітей при народженні [8]. Близько 13% цих дітей народжуються в асфіксії різного ступеня тяжкості, а у кожної п'ятої дитини відзначаються різні ускладнення неонатального періоду [9]. У 37,1% хворих з анемією та у 56,1% пацієнток при її поєднанні з пієлонефритом протягом вагітності розвиваються гемодинамічні порушення в системі мати – плацента – плід, а у 37,1% та 26,8% відповідно народжуються діти із затримкою росту плода (ЗРП) [10]. Про значну роль анемії як чинника підвищеного ризику розвитку ЗРП зазначають й інші автори [11].

Друге місце за частотою серед захворювань у вагітних посідає пієлонефрит, який трапляється у 6–12,2% жінок [12]. Під час вагітності виникають сприятливі умови для активації та загострення латентної інфекції в нирках, що спричиняє розвиток гестаційного пієлонефриту. У третини хворих хронічний пієлонефрит загострюється в гестаційному періоді, причому у деяких – неодноразово [13]. Відомо, що при пієлонефриті відзначається висока частота розвитку прееклампсії (44–80%), що є одним із найбільш серйозних ускладнень вагітності [14, 15]. Так само, як і при анемії, у хворих на пієлонефрит спостерігається висока частота мимовільного переривання вагітності – до 20%, а також передчасних пологів – до 30% [16].

Як при анемії, так і при пієлонефриті значно зростає ризик розвитку плацентарної недостатності, основними проявами якої є прееклампсія та ЗРП, а також народження дітей із низькою масою тіла. Вивчення фізичних показників у новонароджених, які народилися у матерів з анемією та пієлонефритом, свідчить про закономірний розвиток ЗРП [17].

Значну проблему під час вагітності становить хронічна артеріальна гіпертензія (ХАГ), яка нерідко ускладнюється розвитком прееклампсії, у тому числі екклампсії [18, 19]. Більше ніж у половини вагітних із ХАГ вже у терміні гестації 14–16 тиж. виявляються порушення матково-плацентарно-плодового кровообігу [20]. У вагітних із ХАГ більш ніж у 2 рази частіше народжуються діти із ЗРП [21]. Ще більш виражене збільшення частоти ЗРП відзначається у пацієнток із ХАГ віком понад 30 років [22]. Також доведено, що перинатальна смертність за наявності ЗРП у дітей, народжених жінками з

ХАГ, більш ніж у 2 рази перевищує показники соматично здорових жінок до 30 років [23, 24].

Одним із найбільш серйозних ускладнень вагітності (як для матері, так і для плода) і водночас найчастішою причиною розвитку плацентарної недостатності є прееклампсія [1, 23]. На сьогодні прееклампсія розглядається як різновид так званої хвороби адаптації, при цьому визначають 2 основні пускові механізми синдрому дезадаптації. Один із них зумовлений первинною дифузійно-перфузійною недостатністю матково-плацентарного кровообігу, інший – екстрагенітальною патологією, особливо порушенням кровообігу в нирках. Обидва варіанти в кінцевому підсумку призводять до розвитку синдрому поліорганної недостатності, але з різними клінічними перебігом та наслідками [3, 24]. Природно, що високий рівень екстрагенітальної патології у жінок пізнього репродуктивного віку не може не супроводжуватися високою частотою розвитку ускладнень вагітності, зокрема прееклампсії, причому деякими авторами саме вік вагітної розглядається як фактор підвищеного ризику розвитку цієї патології [1, 4, 25]. Водночас прееклампсія, як і раніше, продовжує займати одне з провідних місць у структурі причин материнської та перинатальної смертності [20, 25].

Отже, згідно з даними літератури, нині немає одностайності щодо питання, чи впливає вік жінки, яка народжує вперше, на перебіг вагітності та частоту розвитку акушерських і перинатальних ускладнень.

Мета дослідження: вивчення стану репродуктивного здоров'я та порівняльний аналіз особливостей перебігу вагітності, пологів і перинатальних наслідків у жінок різного репродуктивного віку, які народжують вперше.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення мети проведено проспективне дослідження за період 2022–2024 рр. на клінічній базі кафедри репродуктивної та перинатальної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (НУОЗУ), Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» та на базі КНП «Київський міський пологовий будинок № 3». На основі 174 історій вагітності й пологів жінок різних вікових груп, які народжували вперше, здійснено аналіз їхнього репродуктивного здоров'я, особливостей перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та стану новонароджених. Жінок розподілено за віком на 2 групи: I група – 85 вагітних віком 20–29 років; II група – 89 вагітних віком 30–40 років.

Математичні методи дослідження були застосовані згідно з рекомендаціями проф. О. П. Минцера [26]. Достовірність відмінностей пар середніх обчислювалася за допомогою критеріїв Стюдента та Фішера. Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 7.0 і Statistica 8.0. Статистично значущими вважалися відмінності при $p < 0,05$.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено локальним етичним комітетом НУОЗУ імені П. Л. Шупика.

На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з отриманими даними (табл. 1), 62 (72,9%) вагітні I групи були практично здоровими. Анамнестичні дані, а також результати клініко-лабораторного обстеження вагітних II групи показали, що лише 35 (39,2%) жінок були практично здоровими. У вагітних I групи із соматичних захворювань найчастіше виявлялася анемія – в 11 (12,9%) випадках, переважно легкого ступеня – у 8 (9,4%) випадках. Випадків анемії важкого ступеня у пацієнток I групи не виявлено. З однаковою частотою – по 4 (4,7%) випадки – у пацієнток цієї групи діагностували хронічний пієлонефрит і його поєднання з анемією. У 3 жінок із числа хворих на пієлонефрит у 1-й половині вагітності спостерігалось його загострення. Із соматичних захворювань у вагітних II групи найчастіше також виявлялася анемія – 31 (34,8%) випадок ($p < 0,05$), що було достовірно частіше й у 2,7 раза вище, ніж у I групі дослідження. Анемія була переважно легкого ступеня у 21 (23,6%) вагітної, однак нерідко у пацієнток цієї групи діагностувалася анемія середнього ступеня – у 7 (7,8%) випадках, а також важкого ступеня – у 3 (3,4%) випадках; при цьому у жінок старше 30 років (II група) анемія середнього ступеня тяжкості виявлялася частіше у 2,2 раза, ніж у молодшому віці (I група).

Серед загальної кількості жінок I групи у 69 (81,2%) поточна вагітність була першою. У вагітних II групи, старшого репродуктивного віку, у 61 (68,5%) випадку поточна вагітність була першою. У 16 (18,8%) жінок I групи в анамнезі було від 1 до 3 вагітностей, які були перервані штучним шляхом або перервалися мимовільно, та у 2 (2,6%) випадках попередня вагітність була ектопічною (табл. 2).

У 28 пацієнток (32,5%) II групи в анамнезі також були випадки мимовільного викидня та штучного переривання вагітності, а також вагітність, що не розвивалася. У 32 (35,9%) жінок II групи причиною пізнього настання поточної першої вагітності стало пізнє одруження, у 16 (17,9%) – первинне безпліддя, у 13 (14,6%) – застосування контрацептивних технологій у зв'язку з відсутністю бажання мати дітей у молодшому віці.

Таким чином, обтяжений репродуктивний анамнез мали 32,5% жінок старшого репродуктивного віку (II група) проти 18,8% випадків у жінок молодшого репродуктивного віку (I група), що було достовірно вище в 1,7 раза ($p < 0,05$).

Проведений аналіз гінекологічного анамнезу (табл. 3) в досліджуваних групах продемонстрував, що гінекологічна патологія достовірно частіше відзначалася у жінок II групи – обтяжений гінекологічний анамнез у 3 рази частіше мали жінки старшого репродуктивного віку ($p < 0,05$).

Аналіз перебігу поточної вагітності (табл. 4) продемонстрував, що майже у половини жінок I групи – 39 (45,9%) – вагітність протікала без будь-яких ускладнень. Менш ніж у третини жінок II групи – 24 (26,9%) – вагітність відбувалася без ускладнень. Найчастішим ускладненням у жінок під час вагітності було блюван-

Таблиця 1

Екстрагенітальна патологія в обстежених вагітних (абс. ч., %)

Екстрагенітальна патологія	I група (n = 85)	II група (n = 89)
Практично здорові	62 (72,9)	31 (34,8)
Анемія: легка	11 (12,9)	31 (34,8)*
середнього ступеня	8 (9,4)	21 (23,6)
тяжка	3 (3,5)	7 (7,8)
	–	3 (3,4)
Хронічний пієлонефрит	4 (4,7)	11 (12,4)*
Хвороби серця та судин	1 (1,2)	5 (5,6)*
Ендокринна патологія	4 (4,7)	7 (7,8)*
Хвороби шлунково-кишкового тракту	3 (3,5)	4 (4,5)
Усього жінок з екстрагенітальною патологією	23 (27,1)	58 (65,2)*

Примітка: * – достовірність відносно I групи при $p < 0,05$.

Таблиця 2

Репродуктивний анамнез у досліджуваних групах (абс. ч., %)

Дані анамнезу	I група (n = 85)	II група (n = 89)
Медичний аборт	9 (10,6)	16 (17,9)
Самовільний аборт	5 (5,8)	9 (10,1)
Вагітність, яка не розвивається	2 (2,4)	4 (4,5)
Загалом обтяжений акушерський анамнез	16 (18,8)	29 (32,5)*
Вагітність перша	69 (81,2)	61 (68,5)

Примітка: * – достовірність відносно I групи при $p < 0,05$.

Таблиця 3

Гінекологічна патологія у досліджуваних групах (абс. ч., %)

Гінекологічна патологія	I група (n = 85)	II група (n = 89)
Патологія шийки матки	7 (21,7)	14 (15,7)
Запальні захворювання органів малого таза	5 (15,3)	17 (19,1)
Пухлини яєчників	–	4 (4,5)
Лейоміома матки	1 (3,8)	7 (7,9)
Безпліддя в анамнезі	2 (2,6)	16 (18,0)
Гормональна дисфункція	6 (7,7)	8 (9,0)
Загалом	21 (24,7)	66 (74,2)*

Примітка: * – достовірність відносно I групи при $p < 0,05$.

ня в обох групах дослідження, яке відзначалося майже у кожній четвертій вагітній I групи, але частота його в II групі відзначалася частіше більш ніж в 1,3 раза. Лише у 4,7% випадків блювання у вагітних I групи було середнього ступеня тяжкості, що потребувало лікування в гінекологічному відділенні.

Частота гестаційної анемії була достовірно вищою в 1,8 раза у II групі ($p < 0,05$).

Таблиця 4

**Ускладнення вагітності
в досліджуваних групах (абс. ч., %)**

Ускладнення	I група (n = 85)	II група (n = 89)
Загроза переривання вагітності	8 (9,4)	16 (17,9)*
Блювання	20 (23,5)	28 (31,4)
Загроза передчасних пологів	3 (3,5)	12 (13,5)*
ПРЕЕКЛАМПСІЯ: помірна тяжка	5 (5,9) 4 (4,7) 1 (1,2)	19 (21,3)* 14 (15,7) 5 (5,6)*
Гестаційна анемія	12 (14,1)	23 (25,8)*
Гестаційний пієлонефрит	5 (5,9)	11 (12,4)
Гестаційний цукровий діабет	2 (2,4)	5 (5,6)
Плацентарна недостатність	6 (7,1)	21 (23,6)*
ЗРП	3 (3,5)	7 (7,9)*
Передчасний розрив плодових оболонок	5 (5,8)	13 (14,6)*

Примітки: * – достовірність відносно I групи при $p < 0,05$; ЗРП – затримка росту плода.

Таблиця 5

**Структура та частота ускладнень під час пологів
у досліджуваних групах (абс. ч., %)**

Ускладнення	I група (n = 85)	II група (n = 89)
Своєчасні пологи	81 (95,3)	78 (87,6)
Передчасні пологи	4 (4,7)	11 (12,4)*
Передчасний розрив плодових оболонок	5 (5,8)	13 (14,6)*
Аномалії пологової діяльності	3 (3,5)	9 (10,1)*
Дистрес плода	3 (3,5)	5 (5,6)*

Примітка: * – достовірність відносно I групи при $p < 0,05$.

Таблиця 6

**Методи розродження
в досліджуваних групах (абс. ч., %)**

Методи розродження	I група (n = 85)	II група (n = 89)
Пологи через природні пологові шляхи	80 (94,1)	64 (71,9)
КР: плановий ургентний	5 (5,9) 2 (40,0) 3 (60,0)	25 (28,1)* 7 (28,0) 18 (72,0)
Акушерські щипці та вакуум-екстракція плода	–	2 (2,2)

Примітки: * – достовірність відносно I групи при $p < 0,05$; КР – кесарів розтин.

У вагітних старшого репродуктивного віку перебіг вагітності достовірно частіше, ніж у I групі, ускладнювався загрозою переривання – в 1,9 раза ($p < 0,05$). Причому частота загрози переривання вагітності пропорційно зростала як у 1-й, так і у 2-й половині вагітності.

На особливу увагу заслуговує достовірне збільшення частоти розвитку прееклампсії у вагітних II групи, яка ускладнила перебіг вагітності фактично у кожній п'ятій жінки й становила 21,3% випадків ($p < 0,05$). Частота тяжкої прееклампсії достовірно перевищувала таку у пацієнок I групи в 4,6 раза (1,2% та 5,6% відповідно, $p < 0,05$). Плацентарна недостатність та ЗРП були достовірно частішими в учасниць II групи – у 3,3 та 2,3 раза відповідно (23,6% проти 7,1% та 7,9% проти 3,5% випадків у I групі, $p < 0,05$).

Аналіз перебігу пологів продемонстрував (табл. 5), що у 81 (95,3%) жінки I групи пологи відбулися своєчасно, народжені діти є доношеними, і лише у 4 пацієнок відбулися передчасні пологи. Слід зазначити, що у 3 жінок із передчасними пологами в анамнезі було звичне невиношування, а в 1 пацієнтки проведено дотривкове розродження у зв'язку з тяжкою прееклампсією. Найчастішим ускладненням пологів був передчасний розрив плодових оболонок; частота інших ускладнень була помітно меншою (аномалії родової діяльності та прогресуючий дистрес плода).

У переважній більшості пацієнок II групи дослідження – у 87,6% випадків – вагітність завершилася пологам у строк, діти народилися доношеними, а у 12,4% випадків – передчасними пологам в терміні вагітності 30–36 тиж., що було достовірно вище у 2,6 раза порівняно з I групою ($p < 0,05$).

В обох групах дослідження найчастішим ускладненням пологів був передчасний розрив плодових оболонок, але частота цього ускладнення достовірно перевищувала таку в I групі у 2,5 раза ($p < 0,05$). Нерідким ускладненням пологів у вагітних II групи були аномалії пологової діяльності, що траплялися достовірно частіше, ніж у I групі – у 2,9 раза ($p < 0,05$). Достовірно вищою у цих жінок була також частота прогресуючого дистресу плода – в 1,6 раза ($p < 0,05$).

Частота абдомінального розродження (табл. 6) у II групі в 4,8 раза достовірно перевищувала таку у I групі ($p < 0,05$). Саме прогресуючий дистрес плода на тлі слабкості пологової діяльності у вагітних I групи став показанням до ургентного кесаревого розтину (КР) у 3 жінок. Загалом за допомогою КР були розроджені 5 пацієнок I групи.

У переважній більшості випадків у II групі дослідження КР проводився екстрено у зв'язку з ускладненнями, що розвинулися під час пологів, або через пізню госпіталізацію, що виключало можливість підготовки до планового абдомінального розродження. Структура показань до КР (табл. 7) демонструє, що основними показаннями були: наявність екстрагенітальної патології, прееклампсії та дистресу плода – по 20,0% випадків; аномалії пологової діяльності – 24,0% випадків.

Аналізуючи перинатальні наслідки розродження (табл. 8) у досліджуваних групах, важливо зазначити, що у II групі народилося 88 живих дітей, із них у за-

довільному стані – 73,9% проти 94,1% у I групі. У стані асфіксії в II групі народилося у 2,9 раза більше дітей, ніж у I групі ($p < 0,05$).

В антенатальний період у II групі на 32 тиж. загинув 1 плід у вагітної старше 30 років. Причиною внутрішньоутробної загибелі стали тяжка рання плацентарна недостатність і прееклампсія.

Таблиця 7

Структура показань до КР
в досліджуваних групах (абс. ч., %)

Показання	I група (n = 5)	II група (n = 25)
Екстрагенітальна патологія	–	5 (20,0)
Преєклампсія	2 (40,0)	5 (20,0)
Тазове передлежання	–	1 (4,0)
Клінічно вузький таз	–	1 (4,0)
Аномалії пологової діяльності	3 (60,0)	6 (24,0)
Лейоміома матки	–	1 (4,0)
Центральне передлежання плаценти	–	1 (4,0)
Дистрес плода	3 (60,0)	5 (20,0)*

Примітка: * – достовірність відносно I групи при $p < 0,05$.

Таблиця 8

Перинатальні наслідки розродження
в досліджуваних групах (абс. ч., %)

Стан при народженні	I група (n = 85)	II група (n = 88)
Задовільний стан	80 (94,1)	65 (73,9)
Асфіксія:		
легка	5 (5,8)	15 (17,0)*
середня	2 (2,3)	8 (9,1)
тяжка	2 (2,3)	4 (4,5)
Недоношеність	1 (1,2)	3 (3,4)
ЗРП	4 (4,7)	11 (12,5)*
Внутрішньоутробне інфікування	4 (4,7)	9 (10,2)*
Постгіпоксична енцефалопатія	–	5 (5,7)
Синдром дихальних розладів	3 (3,8)	8 (9,1)*
Геморагічний синдром	1 (1,3)	5 (5,7)*
Гіпербілірубінемія	1 (1,3)	6 (6,8)
	5 (6,4)	8 (9,1)

Примітки: * – достовірність відносно I групи при $p < 0,05$; ЗРП – затримка росту плода.

центарна недостатність – у 3,3 раза; ЗРП – у 2,3 раза; преєклампсія – у 3,6 раза; частота абдомінального розродження – у 4,7 раза.

3. Перебіг пологів у цих пацієнток ускладнювався передчасним розривом плодових оболонок у 14,6% випадків, що у 2,5 раза частіше, ніж у I групі; аномаліями пологової діяльності – у 2,9 раза ($p < 0,05$).

4. Стан новонароджених і перебіг раннього неонатального періоду у жінок старше 30 років характеризувався наявністю у 17,0% дітей асфіксії, причому у 7,9% випадків стан за шкалою Апгар оцінювався менше ніж у 6 балів, що потребувало інтенсивного спостереження та терапії; у 10,2% дітей відмічалася ЗРП. Аналіз перебігу раннього неонатального періоду показав, що у 9,1% новонароджених відзначалися ураження ЦНС, у 5,7% – синдром дихальних розладів, у 9,1% – гіпербілірубінемія, у 6,8% – геморагічний синдром ($p < 0,05$).

Частота ЗРП плода у II групі у 2,1 раза перевищувала таку у жінок віком до 30 років ($p < 0,05$).

Аналіз перебігу раннього неонатального періоду в I групі показав, що у 78,8% новонароджених він відбувався без ускладнень, усі ці діти були прикладені до грудей у перші 30 хв і виписані зі стаціонару протягом перших 3 діб. У 21,2% народжених дітей у період адаптації відзначалися симптоми легкого ураження центральної нервової системи (ЦНС). Ці діти також були прикладені до грудей у перші 30 хв і виписані протягом перших 3 діб. У II групі частота ускладнень у ранній неонатальний період була достовірно вищою і становила: ураження ЦНС – 9,1%, синдром дихальних розладів – 5,7%, гіпербілірубінемія – 9,1%, геморагічний синдром – 6,8% випадків ($p < 0,05$).

Як свідчать результати проведеного аналізу, більш ніж у половині жінок пізнього репродуктивного віку (65,2%) вагітність протікала на тлі різних екстрагенітальних захворювань. При цьому структура і частота окремих екстрагенітальних захворювань практично не залежать від генеративного анамнезу. Ці дані підтверджуються багатьма науковцями та сучасними літературними джерелами [1–3, 23]. Більш ніж у 2/3 вагітних старшого репродуктивного віку вагітність протікала з різними ускладненнями, і лише у 26,9% відбувався її фізіологічний перебіг. Навпаки, серед жінок віком до 30 років, які народжували вперше, частка неускладнених вагітностей значно більша – 45,9% випадків. Це також підтверджують дані літератури [3, 4, 27].

Серед ускладнень вагітності особливої уваги заслуговують загроза переривання і преєклампсія. Загроза переривання вагітності у жінок старшого репродуктивного віку, які народжують вперше, спостерігається в 1,9 раза частіше, ніж у жінок віком до 30 років. Преєклампсія ускладнює перебіг вагітності у кожній п'ятій жінки (21,3%) пізнього репродуктивного віку.

Жінки, які народжують вперше у віці 30 років і старше, достовірно частіше (у 4,7 раза), ніж молодші вагітні, розроджуються абдомінальним шляхом. При цьому в переважній більшості випадків (72,0%) КР проводиться екстрено у зв'язку з ускладненнями, що розвинулися під час пологів, або через пізню госпіталізацію, що виключає можливість підготовки до планового розродження. На таку тенденцію вказує низка сучасних наукових публікацій [4, 21, 23].

Перинатальна смертність серед жінок віком 30 років і старше, які народжували вперше, становила 1 випадок в антенатальний період.

ВИСНОВКИ

1. Жінки репродуктивного віку 30 років і старше, які народжують вперше, є групою високого перинатального та акушерського ризику. Фактором ризику, що впливає на акушерські й перинатальні ускладнення, є наявність екстрагенітальної патології, що становила 65,2% випадків.

2. Для жінок старше 30 років характерна висока частота передчасних пологів, яка перевищувала таку у жінок віком до 30 років, які народжували вперше, у 2,6 раза; загроза переривання вагітності – в 1,9 раза; пла-

Відомості про автора

Чернов Артем Володимирович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ;
тел.: (044) 489-35-64. E-mail: artem1425@gmail.com
ORCID: 0009-0001-1289-318X

Information about the author

Chernov Artem V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. E-mail: artem1425@gmail.com
ORCID: 0009-0001-1289-318X

ПОСИЛАННЯ

- Attali E, Yogev Y. The impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021;70:2-9. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.06.006.
- Correa-de-Araujo R, Yoon SSS. Clinical outcomes in high-risk pregnancies due to advanced maternal age. *J Womens Health (Larchmt).* 2021;30(2):160-7. doi: 10.1089/jwh.2020.8860.
- Sparić R, Stojković M, Plešinac J, Pecorella G, Malvasi A, Tinelli A. Advanced maternal age (AMA) and pregnancy: a feasible but problematic event. *Arch Gynecol Obstet.* 2024;310(3):1365-76. doi: 10.1007/s00404-024-07678-w.
- Bouzaglou A, Aubenas I, Abbou H, Rouanet S, Carbonnel M, Pirtea P, et al. Pregnancy at 40 years old and above: obstetrical, fetal, and neonatal outcomes. Is age an independent risk factor for those complications? *Front Med (Lausanne).* 2020;7:208. doi: 10.3389/fmed.2020.00208.
- Patel P, Patel N, Hedges M, Benson A, Torner A, Lo J, et al. Hematologic complications of pregnancy. *Eur J Haematol.* 2025;114(4):596-614. doi: 10.1111/ejh.14372.
- Wang R, Xu S, Hao X, Jin X, Pan D, Xia H, et al. Anemia during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Front Glob Womens Health.* 2025;6:1502585. doi: 10.3389/fghw.2025.1502585.
- Anemia in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 233. *Obstet Gynecol.* 2021;138(2):55-64. doi: 10.1097/AOG.0000000000004477.
- Azzam A, Khaled H, Alrefaey AK, Basil A, Ibrahim S, Elsayed MS, et al. Anemia in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of prevalence, determinants, and health impacts in Egypt. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2025;25(1):29. doi: 10.1186/s12884-024-07111-9.
- Prefumo F, Fichera A, Fratelli N, Sartori E. Fetal anemia: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;58:2-14. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.01.001.
- Gunkaya O, Aydin S. Adverse perinatal outcomes at advanced pregnancy ages: A single center study. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2025;52(3):31319. doi: 10.31083/CEOG31319.
- Guarga MM, Álvarez MA, Luna AC, Abadia CN, Mateo AP, Ruiz-Martínez S. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A cohort study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021;60(1):119-24. doi: 10.1016/j.tjog.2020.11.018.
- Grette K, Cassity S, Holliday N, Rimawi BH. Acute pyelonephritis during pregnancy: a systematic review of the aetiology, timing, and reported adverse perinatal risks during pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(6):739-48. doi: 10.1080/01443615.2019.1647524.
- Gandhi C, Wen T, Liu LY, Booker WA, D'Alton ME, Friedman AM. Antenatal pyelonephritis hospitalisation trends, risk factors and associated adverse outcomes: A retrospective cohort study. *BJOG.* 2024;131(12):1640-49. doi: 10.1111/1471-0528.17875.
- Piccoli GB, Attini R, Torreggiani M, Chatrenet A, Manzione AM, Masturzo B, et al. Any reduction in maternal kidney mass makes a difference during pregnancy in gestational and fetal outcome. *Kidney Int.* 2024;105(4):865-76. doi: 10.1016/j.kint.2023.12.018.
- Barry R, Houlihan E, Knowles SJ, Eogan M, Drew RJ. Antenatal pyelonephritis: a three-year retrospective cohort study of two Irish maternity centres. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2023;42(7):827-33. doi: 10.1007/s10096-023-04609-6.
- De Souza HD, Diório GRM, Peres SV, Francisco RPV, Galletta MAK. Bacterial profile and prevalence of urinary tract infections in pregnant women in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):774. doi: 10.1186/s12884-023-06060-z.
- Gunderson EP, Greenberg M, Najem M, Sun B, Alexeeff SE, Alexander J, et al. Severe maternal morbidity associated with chronic hypertension, preeclampsia, and gestational hypertension. *JAMA Netw Open.* 2025;8(1):e2451406. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.51406.
- Amon E, Dickert E. Gestational hypertension and pre-eclampsia. In: *Clinical maternal-fetal medicine* [Internet]. 2nd Edition. CRC Press; 2012. 104 p. Available from: <https://doi.org/10.1201/9781003222590-6>.
- Charakida M, Wright A, Magee LA, Syngelaki A, von Dadelszen P, Akolekar R, et al. Pregnancy – an ideal period to identify women at risk for chronic hypertension. *Hypertension.* 2024;81(2):311-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21573.
- Stairs J, Nash CM, Rolnik DL. Adverse pregnancy outcomes and chronic hypertension in the era of prevention: A contemporary, retrospective cohort study using data from the national inpatient sample database. *Am J Perinatol.* 2025;42(6):788-95. doi: 10.1055/a-2419-9089.
- Overton E, Tobes D, Lee A. Preeclampsia diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2022;36(1):107-21. doi: 10.1016/j.bpa.2022.02.003.
- Sinkev RG, Blanchard CT, Sanusi A, Elkins C, Szychowski JM, Harper LM, et al. Physiologic blood pressure patterns in pregnancies with mild chronic hypertension. *Pregnancy Hypertens.* 2024;36:101118. doi: 10.1016/j.preghy.2024.101118.
- Källén K, Norman M, Elvander C, Bergh C, Sengpiel V, Hagberg H, et al. Maternal and perinatal outcomes after implementation of a more active management in late- and postterm pregnancies in Sweden: A population-based cohort study. *PLoS Med.* 2025;22(1):e1004504. doi: 10.1371/journal.pmed.1004504.
- Cohen Y, Gutvitz G, Avnon T, Sheiner E. Chronic hypertension in pregnancy and placenta-mediated complications regardless of preeclampsia. *J Clin Med.* 2024;13(4):1111. doi: 10.3390/jcm13041111.
- Wu P, Green M, Myers J. Hypertensive disorders of pregnancy. *BMJ.* 2023;381:e071653. doi: 10.1136/bmj-2022-071653.
- Mintser AP. Statistical research methods in clinical medicine. *Pract Med.* 2018;(3):41-5.
- Loukopoulos T, Zikopoulos A, Kolibianakis E, Vatopoulou A, Gkrozou F, Sotiriou S, et al. High-risk outcomes in in vitro fertilization pregnancies for women of a very advanced maternal age: Insights from a multi-hospital study in Greece. *J Clin Med.* 2025;14(4):1323. doi: 10.3390/jcm14041323.

Стаття надійшла до редакції 19.09.2025. – Дата першого рішення 25.09.2025. – Стаття подана до друку 31.10.2025

Клініко-мікробіологічна ефективність імуномодулювальної терапії при урогенітальних інфекціях у жінок

А. Д. Вітюк^{1, 2}, С. В. Нагірняк^{2, 3}, М. П. Дворник^{2, 3}

¹ПЗВО «Академія Добробут», м. Київ

²Приватна медична клініка «Добробут» м.Київ

³Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Урогенітальні інфекції залишаються однією з провідних причин порушення репродуктивного здоров'я жінок. Висока поширеність змішаних бактеріально-вірусних інфекцій та зростання резистентності до антибіотиків зумовлюють необхідність пошуку ад'ювантних терапевтичних підходів. Cridanimod (криданімод), індуктор ендogenous інтерферону (IFN), потенційно впливає на противірусну відповідь і локальний мукозальний імунітет.

Мета дослідження: оцінка клінічної, мікробіологічної та імунологічної ефективності додавання cridanimod до стандартної терапії урогенітальних інфекцій у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. У проспективне дослідження включено 120 жінок віком 20–42 роки. Сформовано такі групи: I група: IA підгрупа (n = 30) – пацієнтки з моноінфекціями (*Chlamydia trachomatis* або вірус простого герпесу (herpes simplex virus – HSV)), які отримували стандартну терапію у комбінації з cridanimod; IB підгрупа (n = 30) – пацієнтки з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями, які отримували стандартну терапію у комбінації з cridanimod; II група (n = 30) – пацієнтки з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями, які отримували лише стандартну етіотропну терапію без імуномодулювального супроводу; III група (n = 30) – контрольна група практично здорових жінок без інфекцій, що передаються статевим шляхом. Ефективність лікування оцінювали за динамікою клінічної симптоматики, частотою негативізації збудників за результатами полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР), змінами рівнів IFN- γ , інтерлейкіну-6 (IL-6) та секреторного імуноглобуліну А (sIgA) в сироватці крові й цервікальному слизу, а також за параметрами якості життя (інтегральний індекс S + QoL (Symptoms + Quality of Life Index)).

Результати. На 14-й день клінічне покращення відзначено у 76,7% хворих IA підгрупи та 80,0% – IB підгрупи, порівняно з 56,7% у II групі (p < 0,05). Частота ПЛР-негативізації становила: високоонкогенні штами вірусу папіломи людини – 90,0% жінок в IA підгрупі та 88,0% в IB підгрупі проти 42,0% у II групі; HSV-1/2 – 86,7% та 83,3% проти 63,3% відповідно. В IA та IB підгрупах рівень IFN- γ підвищився на 29,6–29,9%, рівень IL-6 знизився у 2,7–2,8 раза, рівень sIgA підвищився на 29,7–30,3%. Показник S + QoL зріс на 52,8–54,3% у підгрупах із cridanimod порівняно з 38,5% у групі стандартної терапії.

Висновки. Додаткове призначення cridanimod у комбінації зі стандартною етіотропною терапією забезпечило швидший регрес симптомів, вищу частоту елімінації збудників і покращення параметрів місцевого й системного імунітету. Отримані результати свідчать про доцільність проведення подальших багатоцентрових досліджень для уточнення ролі IFN-індукторів у лікуванні урогенітальних інфекцій.

Ключові слова: урогенітальні інфекції, імуномодулювальна терапія, *Chlamydia trachomatis*, вірус простого герпесу, вірус папіломи людини, полімеразна ланцюгова реакція, ПЛР-негативізація збудника, cridanimod, інтерферон гамма, інтерлейкін-6, секреторний імуноглобулін А, репродуктивне здоров'я.

Clinical and microbiological effectiveness of immunomodulatory therapy in women with urogenital infections

A. D. Vitiuk, S. V. Nagirniak, M. P. Dvornik

Urogenital infections remain one of the leading causes of impaired reproductive health in women. The high prevalence of mixed bacterial-viral infections and the growing antibiotic resistance highlight the need to explore adjuvant therapeutic approaches. Cridanimod, an inducer of endogenous interferon (IFN), potentially affects the antiviral response and local mucosal immunity. **The objective:** to evaluate the clinical, microbiological, and immunological effectiveness of adding cridanimod to the standard therapy of urogenital infections in women of reproductive age.

Materials and methods. A prospective study included 120 women aged 20–42 years. The following groups were formed: I group: IA subgroup (n = 30) – patients with monoinfections (*Chlamydia trachomatis* or herpes simplex virus (HSV)), who received standard therapy in combination with cridanimod; IB subgroup (n = 30) – patients with bacterial-viral mixed infections who received standard therapy in combination with cridanimod; II group (n = 30) – patients with bacterial-viral mixed infections who received only standard etiotropic therapy without immunomodulatory support; III group (n = 30) – a control group of practically healthy women without sexually transmitted infections. Treatment effectiveness was assessed by the dynamics of clinical symptoms, the frequency of negativity of pathogens according to the results of the polymerase chain reaction (PCR), changes in the levels of IFN- γ , interleukin-6 (IL-6) and secretory immunoglobulin A (sIgA) in serum and cervical mucus, as well as by quality of life parameters (integral index S + QoL (Symptoms + Quality of Life Index)).

Results. By day 14, clinical improvement was observed in 76.7% of patients in the IA subgroup and 80.0% – IB subgroup, compared with 56.7% in II group ($p < 0.05$). PCR-negativization rates were as follows: highly oncogenic strains of human papillomavirus – 90.0% of women in IA subgroup and 88.0% – in IB subgroup vs 42.0% in II group; HSV-1/2 – 86.7% and 83.3% vs 63.3%, respectively. In the IA and IB subgroups IFN- γ increased by 29.6–29.9%, IL-6 decreased 2.7–2.8-fold, and sIgA increased by 29.7–30.3%. The S + QoL index improved by 52.8–54.3% in the cridanimod subgroups, compared with 38.5% in the standard-therapy group.

Conclusions. The addition of cridanimod to standard etiological therapy resulted in faster symptom regression, higher pathogen elimination rates, and improved parameters of local and systemic immunity. These findings support the need for further multicenter studies to clarify the role of IFN-inducers in the management of urogenital infections.

Keywords: urogenital infections, immunomodulatory therapy, *Chlamydia trachomatis*, herpes simplex virus, human papillomavirus, polymerase chain reaction, pathogen PCR-negativization, cridanimod, interferon-gamma, interleukin-6, secretory immunoglobulin A, reproductive health.

Урогенітальні інфекції залишаються однією з провідних причин порушення репродуктивного здоров'я жінок та асоціюються з високою частотою хронічного тазового болю, трубно-перитонеального безпліддя й акушерських ускладнень. Глобальні епідеміологічні огляди відзначають зростання поширеності інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), серед яких найбільше клінічне значення мають *Chlamydia (C.) trachomatis*, *Mycoplasma (M.) genitalium*, вірус простого герпесу (herpes simplex virus – HSV) та вірус папіломи людини (human papillomavirus – HPV), а також інші бактеріальні ІПСШ, зокрема *Neisseria gonorrhoeae*, що асоціюються із запальними ускладненнями репродуктивної системи [1–4]. Персистенція цих патогенів є ключовим фактором ризику розвитку запальних ускладнень, дисплазій та зниження репродуктивного потенціалу [5–7].

Згідно з даними міжнародних досліджень, стійкість і тривалий перебіг урогенітальних інфекцій пов'язані з порушеннями мукозального імунітету, включно з дисбіозом вагінального мікробіому та дисфункцією епітеліального бар'єра [8–10]. Додатково відзначають зниження рівнів секреторного імуноглобуліну А (secretory immunoglobulin A – sIgA), активацію прозапальних цитокінів інтерлейкіну (IL)-6 та зниження Th1-опосередкованої інтерференової відповіді, що зумовлює персистенцію *C. trachomatis* та HPV [11, 12]. Особливо несприятливий перебіг спостерігається при бактеріально-вірусних мікст-інфекціях, в яких *C. trachomatis*, *Mycoplasma/Ureaplasma* spp., HSV та HPV взаємно підсилюють здатність до персистенції, збільшують вірусне навантаження й зумовлюють виникнення рецидивів [9, 10, 13].

Українські клінічні спостереження підтверджують ці тенденції: у жінок із мікст-інфекціями виявляють зниження активності мукозального імунітету, дисрегуляцію інтерференової відповіді, підвищення рівнів IL-6 та схильність до рецидивів навіть після курсу стандартної терапії [14–19]. Зокрема, недосконалість кліренсу HPV при поєднанні з бактеріальними інфекціями та особливості імунної взаємодії вірусу з епітелієм шийки матки підкреслені в сучасних публікаціях, включно з оновленим українським оглядом щодо профілактики й лікування HPV [20].

Важливим компонентом імунопатогенезу урогенітальних інфекцій є недостатня продукція інтерферону (IFN)- γ – ключового медіатора Th1-відповіді (T-helper type 1 response – імунна відповідь Т-хелперів 1-го типу), що відіграє провідну роль у кліренсі *C. trachomatis*, HSV та HPV [8, 21–24]. У зв'язку з цим зростає інте-

рес до IFN-індукторів, які здатні відновлювати порушену антивірусну відповідь слизових оболонок.

Cridanimod (криданімод), низькомолекулярний індуктор ендогенного IFN, характеризується здатністю активувати Th1-відповідь, зменшувати прозапальну активність та покращувати локальні захисні механізми на рівні слизової оболонки. Дані кількох українських клінічних робіт свідчать про його потенційну ефективність у лікуванні рецидивних урогенітальних інфекцій та HPV-асоційованих процесів [16–18].

Мета дослідження: оцінка клінічної, мікробіологічної й імунологічної ефективності cridanimod як ад'ювантного компонента в комплексному лікуванні урогенітальних інфекцій у жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано впродовж 2021–2025 років і мало проспективний клініко-мікробіологічний характер. Набір пацієнток, клінічне спостереження та лабораторні обстеження проводилися на базі п'яти медичних закладів України: Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Консультативно-діагностичний центр Дніпровського району м. Києва»; Медичного Центру (МЦ) «Добробут», м. Київ; МЦ «Uclinic» (Університетська клініка), м. Київ; КНП «Обласний клінічний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф Івано-Франківської обласної ради»; Головного військово-медичного клінічного центру (Центральний клінічний госпіталь) Державної прикордонної служби України.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації (2013) та погоджено Локальною комісією з етики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (протокол № 4 від 01.03.2021 р.). Усі учасники надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

У дослідження включено 120 жінок віком 20–42 років (середній вік – $31,2 \pm 5,4$ року), з яких 90 пацієнток мали лабораторно підтверджені урогенітальні інфекції (*C. trachomatis*, HPV (типів 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58), HSV-1/2, *M. genitalium*, *Ureaplasma* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Candida* spp., а також бактеріально-вірусні асоціації). Контрольну групу становили 30 практично здорових жінок без активних урогенітальних інфекцій на момент дослідження (негативний полімеразноланцюговий скринінг), але з можливими інфекціями ІПСШ в анамнезі.

Дослідження було сплановано як проспективне, нерандомізоване, відкрите клінічне. Розподіл пацієнток за

групами здійснювався послідовно відповідно до заздалегідь визначених критеріїв включення та характеру інфекції (моно- або мікст-інфекції). З огляду на дослідницький характер роботи, осліплення не проводилося.

Критерії включення в дослідження:

- клінічні прояви уrogenітальної інфекції (патологічні виділення, дизурія, диспареунія, контактні кров'янисті виділення);
- лабораторно підтверджена етіологія за результатами методів: полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), імуноферментного аналізу (ІФА) ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), світлової мікроскопії (light microscopy), бактеріального посіву (bacterial culture);
- вік 20–42 роки;
- відсутність системної антибактеріальної чи проти-вірусної терапії протягом 30 днів до включення;
- підписана інформована згода.

Критерії виключення:

- вагітність;
- імунодефіцитні стани;
- онкогінекологічні захворювання;
- декомпенсовані соматичні хвороби;
- відмова від участі або порушення протоколу.

У дослідженні використовувалася уніфікована структура груп:

- I група:
 - IA підгрупа – 30 пацієнток із моноінфекціями (*C. trachomatis*, HPV, HSV), які отримували стандартну терапію в комбінації з cridanimod;
 - IB підгрупа – 30 пацієнток із бактеріально-вірусними мікст-інфекціями, яким також призначали стандартну терапію в комбінації з cridanimod;
- II група – 30 пацієнток, що отримували лише стандартну етіотропну терапію без імуномодуляторного компонента;
- III група – контрольна група практично здорових жінок без активних уrogenітальних інфекцій, яка налічувала 30 пацієнток.

Оцінку клінічної симптоматики проводили за стандартизованою 4-бальною шкалою інтенсивності кожного з трьох провідних симптомів уrogenітальної інфекції: дизурія, диспареунія, патологічні виділення.

Кожен симптом оцінювався окремо за шкалою: 0 балів – відсутній, 1 бал – слабкий, 2 бали – помірний, 3 бали – виражений. Для подальшого аналізу застосовували інтегральний симптоматичний індекс, який розраховувався як середнє арифметичне значення балів трьох симптомів у конкретної пацієнтки. Такий підхід дозволяє отримати узагальнений клінічний показник, зручний для міжгрупового порівняння, і використовується в низці гінекологічних й уrogenітальних клінічних досліджень [8]. Таким чином, «зменшення симптомів на ≥ 1 бал» означає зниження інтегрального індексу щонайменше на 1 пункт, що відповідає клінічно значущому покращенню комплексного стану пацієнтки.

Для лабораторних досліджень використовували біоматеріал із нижнього відділу уrogenітального тракту: цервікальний епітелій, вагінальні зішкрібки, а також цервікальний і вагінальний секрет. Забір матеріалу

проводився за стандартною технікою, з дотриманням правил асептики.

Метод ПЛР у реальному часі (real-time) застосовувався для виявлення широкого спектра збудників: *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma* spp., високоонкогенних типів HPV (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58), HSV-1/2, *Gardnerella vaginalis*, *Candida* spp. Контроль елімінації збудника проводили шляхом повторного ПЛР-аналізу через 30 днів після завершення лікування. З метою оцінки віддаленої стійкості терапевтичного ефекту додатково виконували ПЛР-контроль через 6 міс., що дозволило визначити частоту рецидивів. Проміжні ПЛР-дослідження (на 14-й день та через 3 міс.), які попередньо планувалися протоколом, не проводилися. Для виявлення *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma* spp., високоонкогенних типів HPV (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58) та HSV-1/2 застосовували комерційні набори ПЛР у форматі real-time: HybriBio® HPV Genotyping Real-Time PCR Kit (HybriBio Ltd., Hong Kong, міжнародна сертифікація CFDA/CE) – для високоонкогенних типів HPV; GeneProof® Chlamydia trachomatis PCR Kit (GeneProof, Чехія, CE-IVD) – для *C. trachomatis*; GeneProof® Mycoplasma genitalium PCR Kit (GeneProof, Чехія, CE-IVD) – для *M. genitalium*; GeneProof® Ureaplasma parvum / U. urealyticum PCR Kit (GeneProof, Чехія, CE-IVD) – для *Ureaplasma* spp.; GeneProof® Herpes Simplex Virus (HSV-1/2) PCR Kit (GeneProof, Чехія, CE-IVD) – для HSV-1/2.

Усі дослідження виконували відповідно до інструкцій виробника з використанням внутрішніх контролів ампліфікації та негативних/позитивних контрольних зразків.

Ампліфікацію проводили на високоточних системах: Bio-Rad CFX96™ Real-Time PCR System (Bio-Rad Laboratories, США) та Rotor-Gene Q 5plex (QIAGEN GmbH, Німеччина). Ці системи забезпечують високу чутливість, відтворюваність і можливість кількісної оцінки навантаження дезоксирибонуклеїнової кислоти. Для оцінки імунологічної відповіді визначали рівні IFN- γ , IL-6 та sIgA. Дослідження проводили за допомогою наборів: IFN- γ ELISA Kit (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, США), IL-6 Human ELISA Kit (Elabscience, Китай), sIgA ELISA (DRG International, США). Оптичну щільність зчитували на мікропланшетних рідерах BioTek ELx800 (BioTek Instruments, США) або Stat Fax 2100 (Awareness Technology, США). Отримані значення інтерпретували згідно з інструкціями виробника та віковими нормативами. Тип середовища для імунологічних маркерів: рівні IFN- γ та IL-6 визначали у сироватці крові, додатково IL-6 – у цервікальному секреті. Рівень sIgA визначали у цервікальному та вагінальному секреті, що відповідає мукозальній природі цього імуноглобуліну.

Клінічна оцінка включала аналіз вираженості основних симптомів уrogenітальної інфекції – дизурії, диспареунії, патологічних виділень – з використанням стандартизованої шкали інтенсивності (0–3 бали). Гінекологічний огляд проводився з оцінкою стану слизової оболонки, кольпоскопічною характеристикою та визначенням pH вагінального середовища, що є інформативним маркером дисбіозу.

Якість життя оцінювали за інтегральним індексом S + QoL (Symptoms + Quality of Life Index), який дозволяє кількісно відобразити динаміку суб'єктивних та об'єктивних проявів захворювання у жінок із хронічним тазовим боєм і запальними захворюваннями органів малого таза [25, 26]. Інтегральна шкала 0–3 включала: 0 балів – немає симптомів, 1 бал – слабкі, 2 бали – помірні, 3 бали – виражені симптоми, що свідчить про інтенсивність болю, дизурії та патологічних виділень і застосовується в клінічній практиці для кількісної оцінки симптомів урогенітальних інфекцій. Використання інтегральних симптомно-орієнтованих шкал у дослідженнях урогенітальних інфекцій є методично обґрунтованим з огляду на високу поширеність ІПСШ, частоту хронічного перебігу, залучення різних патогенів (включно з HPV та *M. genitalium*) та необхідність комплексної оцінки клінічних і якісних результативних показників (outcome-параметрів) [18, 27, 28].

Оцінку клінічних симптомів здійснювали у двох часових точках: рання клінічна відповідь оцінювалася на 14-й день лікування, що відповідає рекомендованому інтервалу контролю динаміки симптомів при ІПСШ у сучасних клінічних настановах [29, 30]. Повторну оцінку проводили після завершення повного курсу терапії (28–30-й день) із метою визначення стабільності клінічного ефекту.

Рання оцінка на 14-й день була включена до протоколу через те, що саме в цей період відбувається найбільш інтенсивна динаміка зменшення вираженості запалення, що описано в клінічних дослідженнях IFN-індукторів та стандартної терапії ІПСШ [5, 12].

Поодинокі негативні симптоми в ІА та ІБ підгрупах спостерігалися вже на 14-й день, що дозволяло об'єктивно оцінити ранню динаміку. Також проведено повну оцінку після завершення лікування.

Нормалізацію вагінального мікробіоценозу оцінювали за лейкоцитарною реакцією, характером мікрофлори, pH та об'єктивним станом епітелію.

Результати лікування вважали ефективними за наявності таких показників: повний або частковий регрес клінічних симптомів; нормалізація pH і мікробіологічного профілю; зникнення патологічних виділень; ПЛР-негативізація збудника; позитивна динаміка IFN- γ , IL-6 та sIgA; відсутність рецидиву протягом 3 міс.; підвищення якості життя за S + QoL; настання вагітності у пацієнок, які планували її за допомогою методів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Оцінку імунологічних маркерів (IFN- γ , IL-6, sIgA), клінічної симптоматики та показників якості життя проводили у двох часових точках після початку лікування:

- на 14-й день терапії – з метою визначення ранньої динаміки клінічного покращення та первинної імунологічної відповіді (early response). У цей період оцінювали інтенсивність клінічних симптомів (0–3 бали), інтегральний індекс якості життя S + QoL, рівні IFN- γ , IL-6 та sIgA;
- на 28–30-й день (після завершення повного курсу лікування) – для визначення стійкості клінічного ефекту та стабілізації імунологічних змін

(primary clinical endpoint). У цей період повторно оцінювали клінічну симптоматику, показники S + QoL, концентрацію IFN- γ , IL-6 та sIgA у відповідних біологічних середовищах.

Таке двоетапне оцінювання дозволяє порівняти швидкість і повноту терапевтичної відповіді, що є критично важливим для дослідження ефективності імуномодулювальних підходів при урогенітальних інфекціях.

Усі пацієнтки отримували терапію відповідно до сучасних міжнародних рекомендацій щодо ведення урогенітальних інфекцій. Стандартна терапія призначалася згідно з протоколами Центрів контролю та профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) (2021) з урахуванням положень IUSTI (International Union against Sexually Transmitted Infections – Міжнародний союз боротьби з ІПСШ) (2018) як додаткового професійного орієнтира [2, 30]. Для лікування хламідійної інфекції застосовували doxycycline (доксидиклін) у дозі 100 мг двічі на добу протягом 10 днів або azithromycin (азитроміцин) у дозі 1 г одноразово. У разі наявності HSV-інфекції призначали valaciclovir (валацикловір) по 500 мг двічі на добу протягом 5–10 днів залежно від клінічної картини.

У ІА та ІБ підгрупах до стандартних схем лікування додавали cridanimod як імуномодулювальний компонент. Його вводили внутрішньом'язово в дозі 250 мг (2 мл) з інтервалом у 48 год, курсом 10 ін'єкцій. Така схема обґрунтована фармакодинамічними властивостями cridanimod, який посилює антивірусну та протизапальну активність через підсилення продукції IFN- γ і нормалізацію локальної мукозальної відповіді [16–18].

Для корекції локального дисбіозу всі пацієнтки отримували місцеву санацію піхви 0,05% розчином хлоргексидину, після чого проводили відновлення мікробіоценозу за допомогою вагінальних пробіотиків, що містять *Lactobacillus* spp. Такий підхід узгоджується із сучасними уявленнями про роль вагінального мікробіому й домінування *Lactobacillus* spp. у підтриманні мукозального імунного гомеостазу [8].

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення SPSS v.26 (Statistical Package for the Social Sciences). Для опису використовували середнє арифметичне (M) та стандартне відхилення (SD – standard deviation). Нормальність розподілу перевіряли за тестом Шапіро – Уїлка. Для порівняння частот використовували χ^2 -тест (Chi-square test – критерій χ^2). Для аналізу динаміки кількісних даних (до/після лікування) – парний t-тест Стьюдента. Міжгрупові порівняння здійснювали за допомогою методики дисперсійного аналізу ANOVA (Analysis of variance). Взаємозв'язки між клінічними та лабораторними маркерами оцінювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона. Для оцінки клінічної значущості терапевтичного ефекту розраховували абсолютне зниження ризику (Absolute Risk Reduction – ARR) за формулою: $ARR = Risk_{control} - Risk_{treatment}$, а також кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати для отримання 1 додаткового позитивного результату (Number Needed to Treat – NNT): $NNT = 1/ARR$. Довірчий інтервал 95%

наводили для ARR та NNT. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На початковому етапі дослідження проведено аналіз вихідних демографічних і клінічних характеристик пацієнток, що дозволило оцінити однорідність груп та виключити систематичні відмінності, які могли б вплинути на подальшу інтерпретацію терапевтичних результатів. Основні вихідні характеристики подані в табл. 1.

Між ІА, ІБ підгрупами та ІІ групою не виявлено значущих відмінностей у вираженості симптомів і тривалості інфекційного процесу ($p > 0,05$), що дозволяє обґрунтовано порівнювати ефективність різних терапевтичних підходів у динаміці.

Додавання cridanimod до стандартної терапії забезпечило достовірно кращу клінічну відповідь порівняно зі стандартною терапією без імуномодулювального супроводу. На 14-й день лікування зниження інтегрального індексу симптомів ≥ 1 бал відзначено у 23 із 30 пацієнток (76,7%) ІА підгрупи, у 24 із 30 пацієнток (80,0%) ІБ підгрупи, а також у 17 із 30 пацієнток (56,7%) ІІ групи ($p < 0,05$). Абсолютні показники підтверджують, що в групах, які отримували cridanimod, частка жінок із помітним клінічним покращенням була вищою щонайменше на 20,0%. На 28–30-й день лікування частка пацієнток із повною клінічною ремісією (індекс = 0 балів) становила: 26 із 30 (86,7%) у ІА підгрупі; 27 із 30 (90,0%) – у ІБ підгрупі; 20 із 30 (66,7%) у ІІ групі ($p < 0,05$). Ці дані демонструють різну швидкість досягнення клінічної ремісії між групами лікування.

Середній показник якості життя S + QoL підвищився: у І групі (ІА + ІБ) – з $35,4 \pm 6,8$ до $54,0 \pm 7,2$ бала (+ 52,8%), у ІІ групі – з $36,1 \pm 7,0$ до $49,9 \pm 6,5$ бала (+ 38,5%) ($p < 0,05$). Це свідчить не лише про статис-

тично значущу, але й клінічно відчутну різницю, що перевищує мінімально клінічно значущий поріг.

В ІА підгрупі (моноінфекції) клінічне покращення на 14-й день відзначено у 76,7% пацієнток. В ІБ підгрупі (мікст-інфекції) – у 80,0%, що узгоджується з більш вираженим вихідним цитокіновим дисбалансом, який частіше коригується при активації інтерферонового захисту (табл. 2). У цьому дослідженні «виразніший ефект» означає вищу частку пацієнток із клінічним покращенням ≥ 1 бал в ІБ підгрупі, що підтверджено статистично.

Ключовою перевагою комбінованої терапії є вища частота ПЛР-негативізації вірусних ко-збудників (HPV та HSV), які зазвичай зберігаються після суто антибактеріальної фази й підтримують хронічний запальний фон. Частота ПЛР-негативізації HPV високого ризику (high-risk) досягала 90,0% у ІА підгрупі та 88,0% у ІБ підгрупі, тоді як у групі стандартної терапії цей показник становив лише 42,0%. Абсолютна різниця (ARR) між групою комбінованої терапії та ІІ групою сягала 49,5%, що відповідає числу пацієнток, яких необхідно пролікувати (NNT) = 2,0 для досягнення додаткового випадку вірусного кліренсу.

Аналогічні тенденції відзначено для HSV-1/2: у ІБ підгрупі частота ПЛР-негативізації зросла з 36,0% (11 із 30 пацієнток) до 82,9% (25 із 30 пацієнток), що відповідає ARR = 46,9% та NNT = 2,1. Такі показники свідчать про високу клінічну ефективність додавання cridanimod у пацієнток із мікст-інфекціями.

Наведені дані в табл. 3 демонструють кількісно визначену імуномодулювальну відповідь у ІА та ІБ підгрупах. Підвищення рівня IFN- γ на 29,9% від вихідного у ІА підгрупі та 29,6% у ІБ підгрупі відображає активацію Th1 / NK-ланки протівірусного захисту (Th1/Th2/Th17 – типи Т-хелперної відповіді (1/2/17) / NK cells (Natural Killer cells – натуральні кілерні клітини), тоді як суттєве зниження IL-6 у сироватці та церві-

Таблиця 1

Базові характеристики пацієнток за групами

Показники	ІА (n = 30)	ІБ (n = 30)	ІІ (n = 30)	ІІІ (n = 30)	p*
Середній вік, років (M $\pm$ SD)	31,4 $\pm$ 5,1	31,7 $\pm$ 5,3	30,8 $\pm$ 5,6	30,5 $\pm$ 5,0	0,71
Середній бал клінічних проявів (0–3)	2,6 $\pm$ 0,5	2,7 $\pm$ 0,4	2,5 $\pm$ 0,5	–	< 0,001
Тривалість симптомів > 3 міс., n (%)	11 (36,7)	12 (40,0)	10 (33,3)	0 (0)	0,002
ІПСШ в анамнезі, n (%)	6 (20,0)	7 (23,3)	5 (16,7)	4 (13,3)	0,041
Планування вагітності / ДРТ, n (%)	13 (43,3)	15 (50,0)	12 (40,0)	11 (36,7)	0,66

Примітки: ІПСШ в анамнезі – перенесені інфекції, що передаються статевим шляхом, у минулому, без активної інфекції на момент включення до дослідження; ДРТ – допоміжні репродуктивні технології; * – ANOVA або χ^2 залежно від типу змінної.

Таблиця 2

Частота ПЛР-негативізації збудників ІПСШ через 1 міс. після лікування

Збудники	ІА (n = 30)	ІБ (n = 30)	ІІ (n = 30)	p*
<i>C. trachomatis</i> , n (%)	28 (93,3)	27 (90,0)	25 (83,3)	0,047
<i>Mycoplasma/Ureaplasma</i> spp., n (%)	30 (100,0)	29 (96,7)	26 (86,7)	0,039
HSV-1/2, n (%)	26 (86,7)	25 (83,3)	19 (63,3)	0,031
ВПЛ (HPV high-risk), n (%)	27 (90,0)	26 (88,0)	13 (42,0)	0,001

Примітки: ВПЛ – вірус папіломи людини; * – ANOVA / тест Крускала – Уолліса для порівняння між ІА, ІБ та ІІ групами; контрольна ІІІ група використовувалася як референтна, у розрахунок p не включалася. Відсутність інфекції у ІІІ групі підтверджена при вхідному ПЛР-скринінгу.

кальному секреті свідчить про зменшення системного й локального запалення. Підвищення sIgA на 30,0% у групах із cridanimod та на 29,7% у ІБ підгрупі свідчить про відновлення бар'єрної функції слизових оболонок уrogenітального тракту. У ІІ групі динаміка була менш вираженою, що узгоджується з нижчими показниками ПЛР-негативізації.

Через 6 міс. після завершення лікування в групах із додаванням cridanimod зберігалася стійка ПЛР-негативізація: НРV – у 91,5% (55 із 60 пацієток), HSV – у 82,9% (50 із 60 пацієток). У групі стандартної терапії рецидиви спостерігалися у 44,0% (13 із 30) для НРV та у 37,0% (11 із 30) для HSV ($p < 0,01$). Такий пролонгований ефект корелював зі стабільно підвищеним рівнем IFN- γ та зниженим IL-6, що відповідає описаному для IFN-індукторів феномену «тривалого імунного сліду».

Середній показник якості життя S + QoL підвищився у підгрупах комбінованої терапії: у І групі (ІА + ІБ) – з $35,4 \pm 6,8$ до $54,0 \pm 7,2$ бала (+ 52,8%), тоді як у ІІ групі – з $36,1 \pm 7,0$ до $49,9 \pm 6,5$ бала (+ 38,5%) ($p < 0,05$). Це свідчить не лише про статистично значущу, але й клінічно відчутну різницю, що перевищує мінімально клінічно значущий поріг. Деталізовані дані наведено в табл. 4.

В обох підгрупах із cridanimod (ІА та ІБ) частка пацієток із клінічним покращенням на 14-й день перевищувала 75,0%, що свідчить про швидкий клінічний відгук. Індекс якості життя S + QoL підвищився на 53,2% у ІА підгрупі, на 54,3% у ІБ підгрупі та на 38,6% у ІІ групі ($p < 0,05$). У ІІІ групі змін не відзначалося, що підтверджує стабільність фонових параметрів і відсутність впливу сторонніх факторів.

Відмінності між ІА та ІБ підгрупами не досягли статистичної значущості, що свідчить про порівняну ефективність терапії як у випадках моно-, так і мікст-інфекційного профілю. Це узгоджується з механізмами імунної відповіді на IFN-індуковану терапію та корелює з вищими показниками ПЛР-негативізації й позитивною імунологічною динамікою.

Отримані результати продемонстрували, що додавання cridanimod до стандартної етіотропної терапії ПСПШ у жінок репродуктивного віку супроводжується швидшим і більш вираженим клінічним ефектом порівняно з монотерапією, забезпечує вищу частоту мікробіологічної елімінації збудників, корекцію цитокінового дисбалансу й покращення якості життя. Скупність клінічних, мікробіологічних та імунологічних даних свідчить про перспективність використання імуномодулювальної терапії як ад'ювантного компонента комплексного ведення пацієток із бактеріально-вірусними уrogenітальними інфекціями.

Сучасні міжнародні й національні підходи до ведення ПСПШ зосереджуються переважно на етіотропній антибактеріальній та протівірусній терапії, корекції вагінального мікробіому й профілактиці рецидивів, але не передбачають рутинного застосування індукторів IFN [1, 2, 8, 18]. У настановах CDC (2021) IFN-індуктори не входять до стандартних схем лікування ПСПШ [2]. Наявні механістичні та клінічні дані щодо інтерференової відповіді при вірусних і бактеріальних уrogenітальних інфекціях, зокрема хламідійних та НРV-асоційованих, ґрунтуються переважно на експериментальних і спостережних дослідженнях, а не на масштабних рандомізованих випробуваннях [6, 9–11, 21, 24]. Це визначає потребу в

Таблиця 3

Динаміка імунологічних показників до та після лікування (M $\pm$ SD)

Показники	Етап оцінки	ІА (n = 30)	ІБ (n = 30)	ІІ (n = 30)	p*
IFN- γ , пг/мл	До лікування	18,4 $\pm$ 3,5	17,9 $\pm$ 3,2	18,1 $\pm$ 3,4	0,912
	Після лікування	23,9 $\pm$ 4,2	23,2 $\pm$ 4,0	19,1 $\pm$ 3,6	0,021
IL-6 (сироватка), пг/мл	До лікування	9,6 $\pm$ 2,8	9,9 $\pm$ 3,0	9,5 $\pm$ 2,9	0,774
	Після лікування	3,6 $\pm$ 1,2	3,8 $\pm$ 1,3	7,2 $\pm$ 2,5	0,033
IL-6 (цервікальний секрет), пг/мл	До лікування	8,7 $\pm$ 2,5	8,5 $\pm$ 2,4	8,9 $\pm$ 2,6	0,684
	Після лікування	2,7 $\pm$ 0,9	2,6 $\pm$ 0,8	6,9 $\pm$ 2,3	0,028
sIgA (секрет), г/л	До лікування	1,32 $\pm$ 0,25	1,28 $\pm$ 0,22	1,30 $\pm$ 0,24	0,701
	Після лікування	1,72 $\pm$ 0,30	1,66 $\pm$ 0,28	1,50 $\pm$ 0,25	0,039

Примітки: показники «після лікування» подані після завершення повного 20-денного курсу терапії, тобто на 28–30-й день від початку лікування. У цей період проводили повторне визначення рівнів IFN- γ , IL-6 у сироватці та цервікальному секреті, а також sIgA у цервікальному й вагінальному секреті. Для міжгрупових порівнянь використано ANOVA або тест Крускала – Уолліса залежно від розподілу даних.

Таблиця 4

Клінічна динаміка симптомів та показників якості життя

Показники	ІА (n = 30)	ІБ (n = 30)	ІІ (n = 30)	p*
Пацієтки зі зменшенням симптомів ≥ 1 бал, n (%)	23 (76,7)	24 (80,0)	17 (56,7)	0,041
S + QoL до лікування, балів	41,2 $\pm$ 6,8	40,7 $\pm$ 7,1	40,9 $\pm$ 6,5	0,932
S + QoL після лікування, балів	63,1 $\pm$ 8,4	62,8 $\pm$ 8,0	56,7 $\pm$ 7,9	0,018

Примітки: пацієтки зі зменшенням симптомів ≥ 1 бал – оцінка на 14-й день від початку лікування. Показники S + QoL до та після лікування подані відповідно до вихідного рівня та на 28–30-й день від початку терапії; * – ANOVA для порівняння між ІА, ІБ та ІІ групами.

обережній інтерпретації результатів та віднесенні їх до гіпотезогенерувальних.

У поточному проспективному дослідженні додавання cridanimod до стандартної етіотропної терапії асоціювалося з вираженою клінічною, мікробіологічною та імунологічною відповіддю у жінок з урогенітальними інфекціями. Найбільш значущими ефектами були: швидший регрес клінічних симптомів, вища частота ПЛР-негативізації вірусних ко-збудників (HPV, HSV) та нормалізація цитокінового профілю, що узгоджується із сучасними уявленнями про імунопатогенетичні механізми персистуючих ППСШ, описані в механістичних і клінічних дослідженнях [6, 8–13, 16, 17].

Вірусні ко-інфекції, насамперед HPV та HSV, відіграють ключову роль у підтриманні хронічного низькоінтенсивного запалення, порушенні мукозального імунітету й персистенції бактеріальних патогенів [3, 9, 11, 17, 20]. Для HPV продемонстровано взаємозв'язок між неуспішним кліренсом, особливостями вродженої та набутої імунної відповіді й ризиком неоплазії шийки матки [9–11]. HSV, своєю чергою, може зберігатися в сенсорних гангліях, формуючи тривалий латентний резервуар із періодичними реактиваціями на тлі імунного дисбалансу [3, 15]. Хламідійні та інші бактеріальні інфекції урогенітального тракту, особливо при рецидивному перебігу, асоціюються з трубно-перитонеальним безпліддям і негативними репродуктивними наслідками [6, 7, 13].

Дані сучасних імунологічних досліджень свідчать про те, що порушення інтерферонового захисту, дисбаланс IL-6/IL-10 та дефіцит ефективної мукозальної відповіді є ключовими механізмами персистенції цих інфекцій [6, 12, 21–24]. Інтерферонові шляхи відіграють центральну роль у контролі вірусної реплікації та активації клітин вродженого імунітету, зокрема NK-клітин і Th1-відповіді [21, 24]. sIgA та лактофлора є важливими компонентами мукозального бар'єру, що забезпечують локальний захист від патогенів і підтримують еубіоз [8, 22, 23]. Результати дослідження, які демонструють підвищення IFN- γ , зниження IL-6 та підвищення sIgA, узгоджуються з цими патофізіологічними моделями.

У проведеному дослідженні на 14-й день після розпочатого лікування частка пацієнток із клінічним покращенням (зменшенням вираженості основних симптомів щонайменше на 1 бал) у групах із cridanimod становила в середньому 78,3% (76,7–80,0%), тоді як у групі стандартної терапії – 56,7%. Вибір 14-го дня як точки оцінки ранньої динаміки симптомів зумовлений тим, що більшість клінічних проявів урогенітальних інфекцій регресують саме в перші 10–14 днів терапії [2, 5, 16]. Це дозволяє порівняти швидкість клінічної відповіді між схемами лікування. Однак, для уникнення потенційного зміщення результатів, наведено дані після завершення повного курсу лікування, що підтверджує стабільність терапевтичного ефекту. Паралельно спостерігалось підвищення рівня IFN- γ приблизно на 30,0% від вихідного, що свідчить про активацію Th1 / NK-відповіді, і зниження концентрації IL-6 у сироватці та цервікальному секреті більш ніж у 2,5 раза. Подібна динаміка корелює з концепцією переходу від

хронічного неконтрольованого запалення до більш збалансованого противірусного стану [12, 21–24].

Найбільш виражена міжгрупова різниця зафіксована щодо вірусних збудників. Частота ПЛР-негативізації HPV high-risk та HSV у групах комбінованої терапії досягала 90,0% та 86,7% відповідно, тоді як у групі стандартної терапії – 42,0% та 63,3%. Абсолютне зростання частоти кліренсу (ARR) для HPV становило 49,5%, для HSV – 46,9%, що відповідає числу пацієнток, яких необхідно пролікувати (NNT) = 2,0–2,1 для отримання 1 додаткового випадку вірусної елімінації. Ці дані особливо значущі з огляду на глобальну поширеність HPV та HSV [1, 3, 28], їхню здатність до персистенції та взаємодії з механізмами вродженого й адаптивного імунітету [9–11], а також внесок вірусних та бактеріальних ППСШ у розвиток неопластичних і репродуктивних ускладнень [13, 20].

Імунологічний супровід терапії продемонстрував тенденцію до відновлення мукозального захисту. Підвищення sIgA на 30,0% у групах із cridanimod узгоджується з концепцією посилення локальної імунної відповіді слизових оболонок [22, 23]. Підвищення IFN- γ та зниження IL-6, на тлі стабілізації клінічної картини, відповідають механізмам IFN-опосередкованої противірусної дії [12, 21, 24]. Аналіз сучасних досліджень свідчить про важливу роль цих шляхів у контролі хламідійної інфекції, вірусних ППСШ та дисбіозу піхви [6, 8, 12, 13, 22], і отримані результати поточного дослідження підтверджують цю патогенетичну модель у гінекологічному контексті.

Клінічний компонент є ключовим для практичної оцінки ефективності будь-яких додаткових терапевтичних заходів. У групах комбінованої терапії редукція симптомів і приріст інтегрального показника якості життя (S + QoL) були достовірно вищими порівняно з групою стандартної терапії, незалежно від того, йшлося про моно- чи мікст-інфекції. Це важливо як із погляду суб'єктивного благополуччя пацієнток, так і з позиції прихильності до лікування та зменшення потреби в повторних курсах терапії, що узгоджується з клінічними спостереженнями у жінок з урогенітальними інфекціями [19, 25].

Водночас слід чітко наголосити, що IFN-індуктори наразі не входять до міжнародних стандартів лікування ППСШ згідно з рекомендаціями CDC та інших провідних організацій [2], попри значний глобальний тягар цих інфекцій [1]. Доказова база щодо cridanimod обмежена, переважно містить механістичні дослідження, невеликі клінічні серії та одноцентрові спостереження. Отримані результати слід розглядати як гіпотезогенерувальні, які формують підґрунтя для подальших рандомізованих багатоцентрових досліджень, але не як підставу для рутинного включення IFN-індукторів у стандартизовані протоколи.

Перспективними напрямками досліджень є: підтвердження клінічної користі комбінованої терапії у підгрупах жінок із вірусно-асоційованими й мікст-інфекціями; вивчення довготривалої імунної пам'яті та впливу на частоту рецидивів; інтеграція клінічних, імунологічних, мікробіологічних і репродуктивних кінцевих точок [6, 12, 13, 20, 21, 27, 28]. Гармонізація майбутніх

протоколів із підходами CDC, IUSTI та європейських професійних товариств [2, 20], з урахуванням глобального тягаря HPV та інших ІПСШ [1, 28], дасть змогу в перспективі обґрунтовано переглянути позицію IFN-індукторів у клінічних рекомендаціях.

ВИСНОВКИ

Комбінована терапія (стандартна антибактеріальна/противірусна + cridaninod) забезпечила швидший клінічний відгук порівняно з монотерапією: покращення симптомів на 14-й день після розпочатого лікування спостерігалось у 76,7% пацієнток ІА підгрупи та 80,0% ІБ підгрупи проти 56,7% у ІІ групі ($p < 0,05$). Показник якості життя ($S + QoL$) підвищився на 52,8–54,3% у групах комбінованої терапії порівняно з 38,5% у групі стандартної терапії ($p < 0,05$), що перевищує клінічно значущий поріг. Частота ПЛР-негативізації основних збудників була достовірно вищою у ІА та ІБ підгрупах: *C. trachomatis*: 90,0–93,0% проти 83,0% у ІІ групі; HSV: 83,0–87,0% проти 63,0%; HPV high-risk: 88,0–90,0% проти 42,0% ($ARR = 49,5\%$, $NNT = 2,0$). Імунологічний профіль продемонстрував виражену активацію Th1 / NK-відповіді та зниження прозапальних маркерів: рівень IFN- γ підвищився на 29,9% у ІА підгрупі та на 29,6% у ІБ підгрупі, концентрація IL-6 у сироватці та цервікальному секреті знизилася у 2,7 та 2,8 раза, а рівень sIgA підвищився на 30,3% у ІА підгрупі та на 29,7% у ІБ підгрупі, що свідчить про відновлення ефективного мукозального імунного захисту. Через 6 міс. у групах комбінованої терапії зберігалася стійка вірусна

елімінація (HPV – 91,5%, HSV – 82,9%), тоді як у групі стандартної терапії відзначені рецидиви у 37,0–44,0% випадків. Ефективність cridaninod була порівнянною у випадках моно- і мікст-інфекцій, що підтверджує доцільність його застосування в обох категоріях.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані про клінічну та імунологічну ефективність cridaninod потребують підтвердження у багатоцентрових рандомізованих дослідженнях із чітко визначеними кінцевими точками – редукцією симптомів, елімінацією збудників і стійкістю клінічної ремісії.

Перспективними є дослідження ефективності комбінованої терапії у специфічних підгрупах: жінок із персистуючими або рецидивними вірусно-асоційованими ІПСШ, пацієнток із бактеріально-вірусними мікст-інфекціями та жінок із репродуктивними планами або залучених до програм ДРТ.

Подальші роботи мають включати моніторинг цитокінового профілю, маркерів мукозального імунітету й противірусної відповіді для уточнення механізмів пролонгованого ефекту cridaninod, а також аналіз впливу комбінованої терапії на фертильність і перебіг вагітності.

Узгодження майбутніх протоколів із міжнародними стандартами CDC, IUSTI та ESGE (European Society of Gynaecological Endoscopy – Європейське товариство гінекологічної ендоскопії) дозволить оцінити потенціал інтеграції IFN-індукторів у клінічні рекомендації та розробити персоналізовані алгоритми лікування на основі інфекційного й імунологічного профілю пацієнток.

Відомості про авторів

Вітюк Алла Дмитрівна – ПЗВО «Академія Добробут», м. Київ. E-mail: allaventura84@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0550-7196

Нагірняк Світлана Володимирівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. E-mail: svitlanagirmiak@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5552-2031

Дворник Марія Павлівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. E-mail: dvornik19881201@gmail.com

ORCID: 0009-0007-5976-1022

Information about the authors

Vitiuk Alla D. – PIHE “Dobrobut Academy”, Kyiv. E-mail: allaventura84@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0550-7196

Nagirniak Svitlana V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: svitlanagirmiak@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5552-2031

Dvornik Maria P. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: dvornik19881201@gmail.com

ORCID: 0009-0007-5976-1022

ПОСИЛАННЯ

1. Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, Wijesooriya NS, Unemo M, Low N, et al. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143304. doi: 10.1371/journal.pone.0143304.
2. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1-187. doi: 10.15585/mmwr.r7004a1.
3. Looker KJ, Magaret AS, May MT, Turner KM, Vickerman P, Gottlieb SL, et al. Global and regional estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 1 infections in 2012. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140765. doi: 10.1371/journal.pone.0140765.
4. Unemo M, Seifert HS, Hook EW 3rd, Hawkes S, Ndowa F, Dillon JR. Gonorrhoea. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):79. doi: 10.1038/s41572-019-0128-6.
5. Wiesenfeld HC, Manhart LE. Mycoplasma genitalium in Women: Current knowledge and research priorities for this recently emerged pathogen. *J Infect Dis*. 2017;216(2):389-95. doi: 10.1093/infdis/jix198.
6. Murray SM, McKay PF. Chlamydia trachomatis: Cell biology, immunology and vaccination. *Vaccine*. 2021;39(22):2965-75. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.03.043.
7. Davies B, Turner KME, Leung S, Yu BN, Frølund M, Benfield T, et al. Comparison of the population excess fraction of Chlamydia trachomatis infection on pelvic inflammatory disease at 12-months in the presence and absence of chlamydia testing and treatment: Systematic review and retrospective cohort analysis. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171551. doi: 10.1371/journal.pone.0171551.
8. De Seta F, Campisciano G, Zanotta N, Ricci G, Comar M. The vaginal community state types microbiome-immune network as key factor for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis. *Front Microbiol*. 2019;10:2451. doi: 10.3389/fmicb.2019.02451.
9. Nunes RAL, Morale MG, Silva GÁF, Villa LL, Termini L. Innate immunity and HPV: Friends or foes. *Clinics (Sao Pau-*

- lo). 2018;73(1):e549s. doi: 10.6061/clinics/2018/e549s.
10. Jensen JE, Becker GL, Jackson JB, Rysavy MB. Human Papillomavirus and Associated Cancers: A Review. *Viruses*. 2024;16(5):680. doi: 10.3390/v16050680.
11. Roy-Biswas S, Hibma M. The Epithelial Immune Response to Human Papillomavirus Infection. *Pathogens*. 2025;14(5):464. doi: 10.3390/pathogens14050464.
12. Xiang W, Yu N, Lei A, Li X, Tan S, Huang L, et al. Insights into host cell cytokines in Chlamydia infection. *Front Immunol*. 2021;12:639834. doi: 10.3389/fimmu.2021.639834.
13. Hoenderboom BM, van Ben-then BHB, van Bergen JEAM, Dukers-Muijers NHTM, Götz HM, Hoebe CJPA, et al. Relation between Chlamydia trachomatis infection and pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and tubal factor infertility in a Dutch cohort of women previously tested for chlamydia in a chlamydia screening trial. *Sex Transm Infect*. 2019;95(4):300-06. doi: 10.1136/sextrans-2018-053778.
14. Tatarchuk TF, Kvasha TI, Zakharenko NF, Kosei NV, Solskyi VS, Shmulian IV. Therapeutic options for endometrial hyperplasia management. Current recommendations and future directions. *Reprod Endocrinol*. 2021;60(4):74-83. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e8.
15. Maltsev DV. Intraganglionic and intraneuronal control systems over latent herpesviruses in sensory ganglia of the peripheral nervous system. *Ukr Neurol J*. 2019;(2):12-21. doi: 10.30978/UNJ2019-2-12.
16. Bobrytska W, Nazar OV, Bondarenko TN. Solving the problem of combining mixed infections with the Human Papilloma virus. *Health Woman*. 2018;127(1):96-101. doi: 10.15574/HW.2018.127.96.
17. Bobrytska W. Optimization of therapy for HPV-associated dysplastic processes. *Health Woman*. 2016;114(8):29-32. doi: 10.15574/HW.2016.114.29.
18. Tutchenko TM, Burka AM, Boyarchuk IF, Trampolska AV, Yavniuk W, Ostroukh LS. Epidemiological and clinical trends of sexually transmitted infections. *Reprod Endocrinol*. 2021;58(2):55-62. doi: 10.18370/2309-4117.2021.58.55-62.
19. Krotik O. Systemic and mucosal immunity in pregnant women with a history of urogenital infections. *Reprod Health Woman*. 2021;(4):70-5. doi: 10.30841/2708-8731.4.2021.238165.
20. Konkov D, Tykholaz O, Ledin D. Modern strategies for the prevention and treatment of human papillomavirus. *Reprod Health Woman*. 2025;(6):53-64. doi: 10.30841/2708-8731.6.2025.341005.
21. Cordeiro PAS, Assone T, Prates G, Tedeschi MRM, Fonseca LAM, Casseb J. The role of IFN- γ production during retroviral infections: An important cytokine involved in chronic inflammation and pathogenesis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2022;64:e64. doi: 10.1590/S1678-9946202264064.
22. Peters BA, Usyk M, Burk RD. The female microbiome in HIV prevention, pathogenesis, and treatment. *Curr Opin HIV AIDS*. 2025. doi: 10.1097/COH.0000000000000986.
23. Li Y, Jin L, Chen T. The effects of secretory IgA in the mucosal immune system. *Biomed Res Int*. 2020;2020:2032057. doi: 10.1155/2020/2032057.
24. Ivashkiv LB. IFN γ : signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(9):545-58. doi: 10.1038/s41577-018-0029-z.
25. Hasanin ME, Aly SM, Taha MM, Mahmoud LSE, Aldhahi MI. The effect of laser biostimulation at sensitized acupoints on chronic pelvic pain and quality of life in women with pelvic inflammatory disease: A randomized controlled trial. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(2):354. doi: 10.3390/medicina61020354.
26. Al-Abbadey M, Liossi C, Graham CA. The impact of female chronic pelvic pain questionnaire (IF-CPPQ): A validation study. *Clin J Pain*. 2019;35(7):602-10. doi: 10.1097/AJP.0000000000000703.
27. McCullough A, Palokas M. Prevalence and incidence of Mycoplasma genitalium infection: a systematic review protocol. *JBIM Evid Synth*. 2024;22(4):700-05. doi: 10.11124/JBIES-23-00181.
28. Bruni L, Albero G, Serrano B, Meana M, Collado JJ, Gómez D, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the world: summary report 2023 Mar 10. Barcelona: HPV Information Centre; 2023. Available from: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
29. World Health Organization. Overview of WHO recommendations on HIV and sexually transmitted infection testing, prevention, treatment, care and service delivery [Internet]. Geneva: WHO; 2025. 15 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/B09471>.
30. Sherrard J, Wilson J, Donders GG, Mendling W, Skov Jensen J. 2018 European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018;29(13):1258-72. doi: 10.1177/0956462418785451.

Стаття надійшла до редакції 09.10.2025. – Дата першого рішення 15.10.2025. – Стаття подана до друку 20.11.2025

Особливості клінічного перебігу больового синдрому при ендометріозі в умовах війни: досвід жінок – внутрішньо переміщених осіб та учасниць бойових дій

Н. В. Косей^{1, 2}, В. С. Сольський¹, Л. О. Борисова¹, Т. Е. Крисенко¹, Т. І. Кваша¹, Г. А. Токар³

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

²ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ

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

Мета дослідження: вивчення особливостей клінічного перебігу генітального ендометріозу та вираженості больового й психоемоційного компонентів у жінок, життя яких безпосередньо торкнулася війна (військовослужбовиць та внутрішньо переміщених осіб (ВПО)), порівняно з цивільними жінками без воєнного досвіду.

Матеріали та методи. До дослідження включено 269 жінок віком 18–55 років ($41,8 \pm 8,4$ року), в яких діагноз ендометріозу було встановлено на підставі оперативного втручання з візуалізацією та/або гістологічною верифікацією вогниць, за даними ультразвукового дослідження або магнітно-резонансної томографії. Сформовано 3 групи учасниць: I група – 55 жінок-військовослужбовиць; II група – 103 жінки-ВПО; контрольна група (КГ) – 111 цивільних жінок без воєнного досвіду. Вираженість болю та об'єктивних ознак ендометріозу оцінювали за шкалою Бібероглу – Бермана, рівень тривоги та депресії – за госпітальною шкалою тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS). Статистичну обробку даних здійснювали з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з пост-хок тестом Тьюкі та χ^2 -тесту Пірсона ($p < 0,05$).

Результати. Учасниці I і II груп мали вірогідно вищу інтенсивність тазового болю, дисменореї, диспареунії та вищі сумарні бали за шкалою Бібероглу – Бермана порівняно з КГ. У I групі відзначено найвищі показники тазової чутливості й фізикальних ознак (ущільнення, болісність при пальпації), тоді як у II – максимальні сумарні бали за шкалою симптомів та ознак. За даними HADS, частка жінок із клінічно значущою тривожністю та депресією була достовірно вищою у I та II групах, ніж у КГ; найвищі показники клінічної тривоги (39,8%) та депресії (33,9%) відзначено у II групі.

Висновки. Війна асоціюється з тяжчим перебігом ендометріозу у жінок, залучених до бойових дій або вимушеного переселення, що проявляється посиленням больового синдрому, інфільтративних форм ураження та високою поширеністю тривожних і депресивних розладів. Отримані дані підкреслюють необхідність мультидисциплінарного підходу до ведення таких пацієнток з обов'язковим включенням психоемоційного скринінгу та цільових програм медичної й психологічної підтримки.

Ключові слова: ендометріоз, тазовий біль, тривога, депресія, шкала HADS, шкала Бібероглу – Бермана, військовослужбовиці, внутрішньо переміщені особи, війна.

Clinical features of pain syndrome in endometriosis during wartime: experience of internally displaced women and female combatants

N. V. Kosei, V. S. Solskyi, L. O. Borysova, T. E. Krysenko, T. I. Kvasha, H. A. Tokar

The objective: to evaluate the clinical course of genital endometriosis and severity of pain and psycho-emotional symptoms in women whose lives have been directly affected by war (servicewomen and internally displaced persons (IDPs)) compared with civilian women without military experience.

Materials and methods. This study included 269 women aged 18–55 years (41.8 ± 8.4 years) with a confirmed diagnosis of endometriosis based on surgical visualization and/or histological verification of lesions, or typical findings on ultrasound or magnetic resonance imaging. 3 groups of participants were formed: I group – 55 servicewomen; II group – 103 women who are IDPs; control group (CG) – 111 civilian women without war-related exposure. Pain intensity and clinical signs of endometriosis were assessed using the Biberoglu and Behrman Scale, while anxiety and depression levels were evaluated with the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Statistical analysis was performed using one-way analysis of variance (ANOVA) with Tukey post-hoc test and Pearson's χ^2 test ($p < 0.05$).

Results. The participants in the I and II groups demonstrated significantly higher intensity of pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia and higher total scores on the Biberoglu and Behrman Scale compared with women in CG. I group had the highest scores for pelvic tenderness and objective physical signs (firmness and tenderness on palpation), whereas II group – the highest total scores for symptoms and signs. According to HADS, the proportion of women with clinically significant anxiety and depression was significantly higher in I and II groups than in CG; the highest rates of clinical anxiety (39.8%) and depression (33.9%) observed in the II group.

Conclusions. War is associated with a more severe course of endometriosis in women involved in military service or who are internally displaced, which is manifested by increased pain intensity, more pronounced infiltrative forms and a high prevalence of anxiety and depressive disorders. These findings highlight the need for a comprehensive multidisciplinary approach to the management of women with endometriosis in war settings, including routine psycho-emotional screening and targeted medical and psychological support programs.

Keywords: *endometriosis, pelvic pain, anxiety, depression, HADS, Biberoglu and Behrman Scale, servicewomen, internally displaced women, war.*

Збройна агресія російської федерації проти України, що почалася у 2014 р. та переросла у повномасштабну війну у 2022 р., стала однією з наймасштабніших гуманітарних катастроф ХХІ століття на європейському континенті. За даними Міністерства з питань реінтеграції тимчасово окупованих територій, станом на 2024 р. в Україні налічується понад 5 млн внутрішньо переміщених осіб (ВПО), серед яких переважають жінки [1].

Водночас тисячі українок проходять службу в Збройних силах України, виконуючи як бойові, так і тилові завдання [2, 3]. Окрім безпосередньо залучених до військових дій, до категорії жінок, дотичних до війни, належать також дружини, матері, доньки та сестри військовослужбовців. Попри відмінності у статусі, ці групи об'єднують спільні риси: постійний або хронічний стрес, травматичний досвід, адаптація до нових умов життя, втрати та невизначеність.

У зв'язку з цим дедалі більше науковців зосереджуються на вивченні медичних наслідків збройних конфліктів, зокрема впливу стресу на репродуктивне здоров'я жінок [4]. Хронічний стрес є одним із ключових чинників, що впливають на функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі, а отже, може призводити до гормональних порушень, розладів менструального циклу й загострення гінекологічних захворювань, серед яких особливе місце посідає ендометріоз [5, 6].

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, ендометріоз – це хронічне, часто болісне захворювання, яке уражує приблизно 10% жінок репродуктивного віку [7]. Атипове розташування тканин, подібних до ендометрію, спричиняє запальні реакції, що призводять до утворення спайок, кіст, інфільтратів і розвитку хронічного больового синдрому.

Біль при ендометріозі є не лише фізичним симптомом, а й вагомим фактором, що суттєво знижує якість життя жінки, впливаючи на її працездатність, соціальну активність і психоемоційний стан. Дисменорея, хронічний тазовий біль та диспареунія здатні ускладнювати міжособистісні стосунки, провокувати розвиток депресії, безсоння, втрату апетиту та інші негативні наслідки [8, 9]. Також важливо зазначити, що аномальні маткові кровотечі, які переважно супроводжують клінічний перебіг ендометріозу, можуть суттєво погіршувати якість життя жінок [10, 11].

Сучасні дослідження підтверджують, що больовий синдром при ендометріозі має мультифакторну природу: окрім органічних причин, значну роль відіграють механізми центральної сенситизації, за участю нервової системи [12, 13]. У цьому контексті емоційний стан, рівень психоемоційного навантаження, а також наявність тривожних чи депресивних розладів здатні посилювати суб'єктивне сприйняття болю [14, 15].

У цьому ж аспекті цікавими є результати метааналізу, проведеного J. Tesarz et al. у 2020 р. [16]. Дослідники проаналізували сприйняття експериментального болю у пацієнтів із посттравматичним стресовим розладом (ПТСР) порівняно з контрольною групою. Стратифікація залежно від типу травматичного досвіду продемонструвала значущі відмінності: ПТСР, асоційований із бойовими діями, був пов'язаний із підвищеним больовим порогом, тоді як при дорожньо-транспортних пригодах – навпаки, зі зниженим.

Слід зазначити, що, хоча багато військовослужбовиць успішно реалізують себе під час та після проходження служби, вони мають непропорційно вищий ризик розвитку психічних розладів, ніж цивільне жіноче населення. Дослідження, опубліковане у виданні “Psychiatric Clinics of North America”, підтверджує, що депресія, тривожні розлади, розлади харчової поведінки та спроби самогубства є більш поширеними серед військовослужбовиць [17].

Крім того, сам ендометріоз може бути незалежним чинником розвитку депресивних і тривожних розладів. Згідно з метааналізом 2022 р., симптоми депресії та тривожності значно частіше відмічаються у жінок з ендометріозом, причому їх вираженість тісно пов'язана з хронічним болем [18].

Постійні фізичні навантаження, що є невід'ємною частиною військової служби, створюють додаткові складнощі для жінок, які мають ендометріоз. Інтенсивні тренування та фізичні випробування можуть провокувати загострення симптомів, насамперед тазового болю. Водночас війна позбавляє можливості для повноцінного відпочинку: хронічна втома, порушення сну посилюють навантаження на організм і погіршують перебіг захворювання [19, 20].

До найбільш вразливих груп також належать жінки, які зазнали внутрішнього переселення. Їм доводиться швидко адаптуватися до нових соціально-побутових умов, часто з одночасним піклуванням про дітей. У таких умовах ендометріоз-асоційований біль значно ускладнює виконання щоденних завдань і обов'язків. За даними досліджень, хронічний тазовий біль суттєво впливає на стояння, ходьбу, сидіння, дефекацію, сон, фізичну активність, виконання домашніх справ, сексуальну й соціальну активність, професійну реалізацію та емоційний добробут. Зокрема, 33,7% жінок із хронічним болем повідомили про помірні, а 27,5% – про значні обмеження в повсякденному житті [21].

Останніми роками зростає інтерес до оксидативного стресу як одного з ключових механізмів патогенезу ендометріозу. З огляду на підвищений рівень психоемоційного напруження, обмежений доступ до збалансованого харчування та відпочинку, жінки-ВПО і військовослужбовиці належать до групи підвищеного ризику розвитку оксидативного стресу [22, 23].

У жінок, які перебувають під впливом воєнних чинників, якість харчування часто суттєво погіршується. Зокрема, військовослужбовиці в умовах бойових дій нерідко позбавлені можливості дотримуватися повноцінного раціону через обмежений доступ до свіжих продуктів, відсутність умов для приготування їжі та хронічний дефіцит часу. Жінки-ВПО можуть стикатися з епізодами продовольчої нестабільності, зумовленими порушенням соціального забезпечення й перебоями у постачанні базових продуктів. Такі фактори харчової недостатності здатні посилювати запальні процеси, змінювати гормональний баланс і, відповідно, погіршувати клінічний перебіг ендометріозу, підвищуючи інтенсивність больового синдрому та частоту рецидивів [24].

Таким чином, жінки, які проживають в умовах війни або безпосередньо залучені до неї, стикаються з унікальним, комплексним навантаженням – як фізичним, так і психоемоційним. Вони переживають втрату житла, зміни соціального статусу, ризики насильства та обмеження доступу до медичної допомоги [25]. Сукупно ці фактори створюють сприятливе середовище для маніфестації або загострення перебігу ендометріозу, зокрема його больового компонента.

Попри актуальність проблеми, в Україні наразі відсутні масштабні дослідження, присвячені особливостям перебігу ендометріозу у жінок, які зазнали воєнного досвіду. Наявні наукові публікації переважно фокусуються на загальних аспектах психічного здоров'я жінок-ВПО чи військовослужбовиць, або навпаки, на медикаментозній терапії, залишаючи поза увагою гінекологічні захворювання. Це обмежує можливості для цілісного підходу до медичної допомоги таким пацієнткам [26].

Дослідження спрямоване на аналіз впливу війни, зокрема через дію психоемоційного стресу, на вираженість больового синдрому, оцінку потреби в медичній, психологічній та соціальній підтримці, а також на привернення уваги медичної спільноти до цієї вкрай важливої, проте недостатньо дослідженої проблеми.

Мета дослідження: вивчення особливостей клінічного перебігу генітального ендометріозу у жінок, які зазнали воєнного досвіду, зокрема ВПО та жінок, залучених до бойових дій, з акцентом на взаємозв'язок між психоемоційним стресом і вираженістю больового синдрому. Дослідження спрямоване на визначення характеру впливу воєнних чинників на клінічну картину ендометріозу з метою підвищення ефективності діагностики, лікування та комплексної підтримки цієї вразливої категорії пацієнток.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Колективом лікарів-науковців ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» та ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України» наразі проводиться активна акушерсько-гінекологічна допомога жінкам-ВПО та жінкам, що залучені у війні (військовослужбовиці, дружини військовослужбовців, волонтерки, працівниці служб надзвичайних ситуацій, пожежниці, ветеранки та інші категорії).

Завдяки кропіткій праці колективу за часи повномасштабного вторгнення проконсульговано та надано

медичну допомогу більше ніж 1000 жінок. У цій статті наведені дані спостереження за жінками з діагнозом ендометріозу, яким проводили оцінювання ступеня вираженості больового синдрому та об'єктивних даних за допомогою суб'єктивної шкали Бібероглу – Бермана, а також оцінювали рівень стресу та тривоги за госпітальною шкалою тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS).

Слід зазначити, що серед учасниць дослідження поширеність ендометріозу становила 21%, що на 11% більше, ніж у загальній популяції.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджений локальним етичним комітетом для всіх учасниць.

До дослідження включено 269 жінок віком 18–55 років (середній вік – $41,8 \pm 8,4$ року), що мали скарги на біль під час менструації, диспареунію та будь-які больові циклічні прояви, а також в яких діагноз ендометріозу було встановлено на підставі оперативного втручання з візуалізацією або гістологічним підтвердженням цього стану, з ендометріюїдними утвореннями за даними ультразвукового дослідження (в I фазу менструального циклу) або магнітно-резонансної томографії.

Тривалість захворювання серед жінок, в яких діагноз був встановлений раніше, коливалася від 1 до 12 років і становила в середньому $4,8 \pm 2,6$ року. До моменту участі в дослідженні жодна з респонденток не отримувала етіопатогенетичного лікування (гормональна терапія, антиноцицептивні схеми), що дозволяло уникнути впливу терапевтичних факторів на інтенсивність больового синдрому. Однак у частини пацієнток застосовувалися симптоматичні підходи (нестероїдні протизапальні препарати, спазмолітики), які не мали тривалого характеру та не впливали на результати оцінювання.

Анамнез хірургічного лікування наявний у 98 (36,4%) жінок, переважно у формі лапароскопічних втручань із приводу ендометріюїдних кіст або інфільтративних форм ендометріозу. Репродуктивний анамнез учасниць характеризувався наявністю вагітностей у 172 (63,9%) жінок та пологів у 131 (48,7%) жінки. Порушення менструального циклу, включно з гіпер- і гіпоменструальним синдромом та аномальними матковими кровотечами, відзначалися у 118 (43,9%) учасниць.

Жінок було розподілено на 3 групи:

- I група – 55 жінок-військовослужбовиць, які безпосередньо брали участь у бойових діях, а також без бойового досвіду;
- II група – 103 жінки-ВПО, які постраждали внаслідок повномасштабного вторгнення та вимушені були змінити місце проживання;
- контрольна група (КГ) – 111 цивільних жінок, які не змінювали місце проживання та не пов'язані зі службою у Збройних силах України.

Для більш коректної інтерпретації результатів проаналізовано клініко-анамнестичні характеристики жінок, включених у дослідження. Середній вік у I групі становив $39,6 \pm 7,8$ року, у II групі – $43,1 \pm 8,6$ року, у КГ – $42,3 \pm 7,9$ року. У 154 (57,2%) жінок діагноз ендометріозу встановлений раніше, тоді як у 115 (42,8%) його вперше було підтверджено під час включення у дослідження.

Шкала Бібероглу – Бермана (Biberoglu and Behrman Scale) є інструментом, розробленим для оцінки симптомів ендометріозу, зокрема болю, що часто асоціюється з цим захворюванням. Вона була створена в 1980-х рр. і з того часу стала одним із найбільш використовуваних методів для кількісної оцінки симптомів у жінок з ендометріозом, особливо в контексті клінічних досліджень, спрямованих на оцінку ефективності лікування. Шкала складається з двох компонентів: 1-й – оцінюють пацієнтки, 2-й – оцінює лікар. Параметри 1-го компонента визначають основні симптоми ендометріозу, як-от дисменорея, диспареунія, тазовий біль поза періодом менструації, а також (у деяких випадках) головний біль і мігрень, порушення функції кишечника й сечового міхура. Пацієнтки оцінювали кожен симптом за шкалою від 0 до 3 балів, де 0 відповідає відсутності симптомів, а максимальне значення вказує на найбільшу інтенсивність болю чи дискомфорту. Це дозволило лікарям об'єктивно оцінити ступінь вираженості симптомів до і після лікування. Інша частина шкали, яку заповнює лікар після бімануального обстеження пацієнтки, включає оцінку чутливості при пальпації додатків матки й заднього склепіння, а також пальпаторного «ущільнення» в ділянці малого таза. Ступінь вираженості зазначених характеристик також оцінювався від 0 до 3 балів.

Завдяки таким інструментам, як шкала Бібероглу – Бермана, медичні фахівці можуть краще адаптувати плани лікування до індивідуальних потреб пацієнток, забезпечуючи максимально ефективний підхід до ведення цього складного захворювання [27].

Шкала HADS є важливим інструментом у медичній практиці, який допомагає виявляти й оцінювати рівень тривоги та депресії у пацієнтів із різними захворюваннями. Вона складається з 14 запитань, розділених на дві підшкали:

- 1-ша оцінює рівень тривоги (HADS-A): питання зосереджені на таких симптомах тривоги, як нервозність, напруженість, панічні атаки та інші ознаки неспокою;
- 2-га – рівень депресії (HADS-D): питання орієнтовані на визначення рівня депресії, включно з відчуттям печалі, безнадійності, зниженням інтересу до життя та активностей.

Кожна підшкала містить по 7 запитань, які пацієнт заповнює самостійно, відповідаючи на них на основі своїх відчуттів протягом останнього тижня. Отримавши числові значення, можна оцінити рівень вираженості психоемоційних розладів: 0–7 балів відповідають нормальному рівню, 8–10 – пограничному, а ≥ 11 – клінічно значущим проявам тривоги або депресії.

Шкала HADS є особливо корисною в сучасних умовах, оскільки дозволяє ідентифікувати категорію жінок із вираженими психоемоційними, тривожними та депресивними проявами, яким у першу чергу необхідна психологічна допомога, навіть якщо вони перебувають в умовах мобільного намету. Це важливо, оскільки такі психологічні стани можуть значно вплинути на бойову здатність і працездатність у цілому [28].

Отримані результати опрацьовували з використанням стандартних методів варіаційної статистики.

Первинну обробку та систематизацію даних здійснювали за допомогою програм Microsoft Excel 2019 та Microsoft Word 2019 (Microsoft Corporation, США). Для кількісних показників визначали середнє арифметичне значення (M) та стандартне відхилення (SD). Достовірність відмінностей між трьома групами оцінювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з подальшим пост-хок тестом Тьюкі. Для порівняння категоріальних показників застосовували χ^2 -тест Пірсона. Силу та напрям взаємозв'язку між окремими змінними визначали за допомогою кореляційного аналізу з розрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона (r). Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середні вікові характеристики та анамнестичні дані жінок трьох груп свідчать про порівнянність вибірок і коректність подальшої оцінки вираженості больового синдрому. Військовослужбовиці були дещо молодшими за учасниць інших груп, що узгоджується із середнім віком жінок, залучених до служби. У II групі та КГ вік жінок був вищим, що може частково впливати на показники тривалості перебігу ендометріозу, однак, відповідно до критеріїв включення у дослідження, жодна з жінок не отримувала гормонального лікування на момент опитування, що дало змогу оцінювати прояви болю без терапевтичних модифікаторів.

Слід зазначити, що 57,2% жінок мали встановлений діагноз до включення в дослідження, із середньою тривалістю захворювання близько 5 років, тоді як у 42,8% учасниць діагноз підтверджено вперше. Це дозволило порівнювати інтенсивність симптомів між жінками з різними історіями хвороби. Частка оперативних втручань у минулому (36,4%) відповідає світовим даним щодо частоти хірургічної корекції ендометріозу.

Оцінка больового профілю за шкалою Бібероглу – Бермана продемонструвала чіткі відмінності між трьома досліджуваними групами. За показником вираженості тазового болю встановлено, що як військовослужбовиці, так і жінки-ВПО характеризуються більш інтенсивним больовим синдромом порівняно з КГ. Це узгоджується з підвищеним рівнем хронічного стресу та вищою частотою тригерних факторів у цих категорій жінок. Пост-хок аналіз показав, що саме ці дві групи вірогідно відрізняються від КГ ($p < 0,05$) (табл. 1).

У структурі менструального болю (дисменореї) також виявлено достовірні міжгрупові відмінності. Показники в I та II групах були достовірно вищими за КГ, що свідчить як про виражену інтенсивність болю, так і його вплив на працездатність. Хоча різниця між двома досліджуваними групами була мінімальною, у них обох відзначається статистично значуще перевищення показника порівняно з КГ (ANOVA з пост-хок тестом Тьюкі, $p < 0,05$). Це свідчить про те, що як фізичні, так і психоемоційні навантаження можуть посилювати симптоматику ендометріозу незалежно від специфічних умов перебування.

Диспареунія виявилася менш вираженою, проте залишалася більш відчутною у жінок-ВПО порівняно

з КГ, що також підтверджено статистично ($p < 0,05$). Військовослужбовиці демонстрували тенденцію до посилення цього симптому, але різниця порівняно з цивільними жінками була менш вираженою (табл. 1). Це може бути пов'язано з особливостями фізичної активності, рівнем стресу та доступом до лікування.

Аналіз сумарного показника больових симптомів показав найбільш суттєві відмінності між групами. У досліджуваних групах він був значно вищим, ніж у КГ, що відображає не лише інтенсивність окремих проявів, а й загальний вплив ендометріозу на якість життя. Середньогрупові значення у I та II групах суттєво перевищували відповідний показник у КГ, зокрема у II групі відзначено найвищий сумарний бал ($p < 0,05$). Саме цей інтегральний показник демонструє найбільш виражене посилення симптоматики в умовах війни.

У частині фізикального обстеження також встановлено чіткі відмінності: показники тазової чутливості й наявності ущільнень були достовірно вищі у I та II групах порівняно з КГ. Це свідчить про активніший перебіг ендометріозу та підвищену реактивність тканин. Сумарний бал фізикальних симптомів був статистично вищим у I групі, що підтверджує більшу поширеність або вираженість інфільтративних форм ендометріозу у цієї когорти.

Загальний інтегральний показник, який об'єднує клінічні симптоми та дані об'єктивного огляду, також демонструє найбільш несприятливу картину у двох досліджуваних групах. Найвищий сумарний бал зафіксовано у II групі, що свідчить про поєднання виражених суб'єктивних симптомів та об'єктивних ознак захворювання. Учасниці I групи мали подібну, але дещо меншу інтенсивність симптомів, проте відміннос-

ті порівняно з КГ залишалися статистично значущими ($p < 0,05$) (табл. 1).

Оцінювання рівня тривожності за шкалою HADS показало суттєві відмінності між трьома групами. Учасниці I і II груп демонстрували значно вищу частку як субклінічної, так і особливо клінічно значущої тривожності порівняно з КГ. Зокрема, кількість жінок із клінічно вираженою тривогою була статистично вищою в обох досліджуваних групах ($p < 0,05$). КГ натомість характеризувалася найбільшою часткою жінок із нормальними показниками тривожності, що свідчить про менший рівень емоційного навантаження в умовах, не пов'язаних із військовою службою чи вимушеним переміщенням (табл. 2).

Порівняння результатів I та II груп виявило подібну тенденцію: у жінок обох груп переважали підвищені показники тривожності, проте саме у жінок ВПО рівень клінічної тривожності був найвищим серед усіх груп, що може відображати тривалу дію дистресу, невизначеність життєвих умов і перебування у стані хронічної соціально-психологічної напруги. Хоча ці дві групи не завжди статистично відрізнялися між собою, обидві мали значущо гірший психоемоційний стан порівняно з КГ.

Аналіз структури депресивних симптомів також продемонстрував вірогідні міжгрупові відмінності. У I та II групах кількість учасниць із нормальним рівнем депресії була значно меншою, ніж у КГ ($p < 0,05$). Водночас частка жінок із клінічно значущою депресією в досліджуваних групах була майже вдвічі більшою, що підтверджує суттєвий вплив військового досвіду, психологічного тиску та вимушених змін середовища на психоемоційний стан пацієнток з ендометріозом.

Таблиця 1

Результати оцінювання симптомів у досліджуваних жінок за шкалою Бібероглу – Бермана, бали

Показники	I група (n = 55)	II група (n = 103)	КГ (n = 111)
Тазовий біль	2,3 ± 1,0*	2,7 ± 0,9*	1,6 ± 0,8
Дисменорея	2,5 ± 1,0*	2,6 ± 0,9*	2,0 ± 0,8
Диспареунія	1,3 ± 1,0	1,6 ± 0,9*	1,2 ± 0,8
Загалом (за шкалою тазового болю)	6,10 ± 1,73*	6,90 ± 1,56*	4,8 ± 1,4
Тазова чутливість	2,9 ± 0,9*	2,6 ± 0,8*	1,9 ± 0,7
Ущільнення	2,3 ± 0,9*	2,2 ± 0,8*	1,8 ± 0,7
Загалом за шкалою фізикального обстеження	4,7 ± 1,3*	4,3 ± 1,2*	3,7 ± 0,9
Загалом за шкалою симптомів та ознак	10,8 ± 2,2*	11,2 ± 1,9*	8,5 ± 1,7

Примітка: * – статистично значущі відмінності порівняно з КГ за результатами однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з пост-хок тестом Тьюкі ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Результати опитування досліджуваних жінок за шкалою HADS

Показники	Рівень	I група (n = 55)	II група (n = 103)	КГ (n = 111)
Тривога	Норма (0–7 балів)	16 (29,0%)*	26 (25,2%)*	53 (47,7%)
	Субклінічна (8–10 балів)	24 (43,6%)	36 (34,9%)	36 (32,4%)
	Клінічна (11+ балів)	15 (27,2%)*	41 (39,8%)*	22 (19,8%)
Депресія	Норма (0–7 балів)	20 (36,3%)*	21 (20,3%)*	56 (50,4%)
	Субклінічна (8–10 балів)	23 (41,8%)	47 (45,6%)	37 (33,3%)
	Клінічна (11+ балів)	12 (21,8%)*	35 (33,9%)*	19 (17,1%)

Примітка: * – статистично значуща відмінність порівняно з КГ ($p < 0,05$), визначено за допомогою χ^2 -тесту Пірсона.

Субклінічна депресія була поширеною в усіх групах, проте саме в II групі цей показник був найвищим, що свідчить про стійке емоційне виснаження та ризик переходу до клінічної форми за відсутності підтримки й лікування. КГ мала найнижчі показники клінічної депресії, підтверджуючи роль зовнішніх стресових чинників у формуванні психоемоційного дисбалансу.

Узагальнюючи, дані HADS демонструють, що як у військовослужбовиць, так і у жінок-ВПО спостерігається значно більша поширеність тривожних та депресивних симптомів порівняно з цивільними жінками. Найбільш значущі відмінності стосуються клінічних рівнів тривоги та депресії, що підтверджує їхній виражений психоемоційний дистрес і потребу в комплексній медико-психологічній підтримці (табл. 2).

Кореляційний аналіз проводився для загальної вибірки жінок з ендометріозом ($n = 269$), без розподілу на групи, з метою оцінки загальних тенденцій взаємозв'язку між больовим синдромом і психоемоційними показниками. Встановлено помірний прямий кореляційний зв'язок між сумарним балом за шкалою Бібероглу – Бермана та рівнем тривоги за HADS-A ($r = 0,44$; $p < 0,001$). Крім того, виявлено достовірний зв'язок між інтенсивністю хронічного тазового болю та рівнем депресії за HADS-D ($r = 0,32$; $p = 0,003$). Аналіз окремих груп не здійснювався, оскільки метою кореляційного аналізу було визначення загальної закономірності у популяції жінок з ендометріозом.

Отримані результати підтвердили, що у жінок з ендометріозом, життя яких безпосередньо торкнулася війна, перебіг захворювання є суттєво тяжчим порівняно з цивільними пацієнтками без воєнного досвіду. Військовослужбовиці та жінки-ВПО мають більш інтенсивний тазовий біль і дисменорею, диспареунію та вищі сумарні бали за шкалою Бібероглу – Бермана, що свідчить про значний вплив хронічного стресу, фізичних навантажень і соціально-психологічних чинників на клінічну картину ендометріозу. Ці дані узгоджуються з результатами попередніх досліджень, де підкреслюється роль стресу та порушення регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі у загостренні гінекологічної патології, зокрема ендометріозу [4–6].

Отримані результати корелюють з науковими роботами, в яких показано, що ендометріоз-асоційований біль має мультифакторну природу й може посилюватися під впливом механізмів центральної сенситизації, нейрозапалення та зміни больового порогу внаслідок стресу [11–14]. На тлі тривалого психоемоційного напруження, характерного для жінок, залучених до воєнних подій, більш виражений больовий синдром може відображати не лише локальні морфологічні зміни, а й зміну чутливості нервової системи. Це також підтверджується результатами метааналізів, в яких продемонстровано тісний взаємозв'язок хронічного болю з тривожними та депресивними розладами [17].

Цікаво, що профілі симптомів у двох вразливих групах відрізнялися. У I групі виявлено найвищі показники тазової чутливості та структурних змін за даними фізичного обстеження, що може бути пов'язано з трива-

лим фізичним навантаженням, недостатнім доступом до лікування й пізніми зверненнями по медичну допомогу. У II групі, навпаки, максимальними були сумарні бали суб'єктивних симптомів, що відображає поєднання соматичного болю з високим рівнем психоемоційного стресу, спричиненого втратою житла, зміною соціального статусу та невизначеністю майбутнього [20, 24].

Отримані результати щодо тривоги й депресії повністю узгоджуються з даними міжнародних досліджень, які підтверджують високу поширеність психічних розладів серед військовослужбовиць і ветеранок [16], а також серед жінок, які пережили досвід війни та вимушеного переселення [24]. Результати дослідження також підтверджують висновки метааналізів, які демонструють підвищений ризик тривоги та депресії у жінок з ендометріозом порівняно з загальною популяцією [17]. Комбінація воєнного стресу та хронічного болю створює подвійне навантаження, яке закономірно призводить до більшої частки клінічно значущих психоемоційних розладів у військових і ВПО.

Додатковим обґрунтуванням тяжкого перебігу ендометріозу у досліджуваних групах може бути підвищений рівень оксидативного стресу, про важливу роль якого в патогенезі ендометріозу повідомляють у численних наукових роботах [21, 22]. З огляду на умови війни, такі чинники, як порушення харчування, дефіцит відпочинку та хронічне перевантаження, можуть лише посилювати ці механізми, що, своєю чергою, впливає на вираженість больового синдрому й частоту загострень [23].

Отже, ендометріоз у жінок, які проживають в умовах війни або безпосередньо залучені до неї, слід розглядати як захворювання, перебіг якого суттєво модифікується психоемоційними й соціальними чинниками. Відповідно до результатів дослідження та світових даних, ведення таких пацієнток потребує мультидисциплінарного підходу з обов'язковим психоемоційним скринінгом, включенням психологічної підтримки та врахуванням впливу стресу на больовий синдром. Це цілком узгоджується з сучасними рекомендаціями щодо інтеграції психічного здоров'я в соматичну медицину [16–18].

ВИСНОВКИ

Проведене дослідження продемонструвало, що у жінок, життя яких безпосередньо торкнулася війна (військовослужбовиць, волонтерок, працівниць служб безпеки та ВПО), спостерігається погіршення клінічного перебігу ендометріозу. У досліджуваних групах відзначалося значне посилення інтенсивності больового синдрому, диспареунії та дисменореї, що підтверджувалося також об'єктивними клінічними даними: більш вираженим ущільненням та болісністю при пальпації матки, придатків і заднього склепіння.

Особливо високі середні показники за шкалою тазової чутливості виявлено у військовослужбовиць, в яких симптоми перевищували аналогічні у цивільних пацієнток, не залучених до воєнних дій. Такий результат може відображати глибші локальні ураження органів малого таза, що, ймовірно, пов'язано з фізичним перевантаженням, хронізацією процесу та пізнім зверненням по медичну допомогу в умовах служби.

У жінок-ВПО найвищою виявилася сумарна оцінка за шкалою симптомів і ознак, що свідчить про поєднання виражених соматичних проявів зі значним психоемоційним напруженням. Для військовослужбовиць більш вираженими були об'єктивні клінічні ознаки, тоді як у КГ всі показники залишалися найнижчими, відображаючи відносно стабільний перебіг захворювання без впливу зовнішніх стресових чинників.

Результати психоемоційного тестування за шкалою HADS підтвердили високий рівень тривожності та депресії серед усіх жінок з ендометріозом. Найбільш вразливою виявилася група жінок-ВПО: клінічна тривога виявлена у 39,8% респонденток, а клінічна депресія – у 33,9%. Серед військовослужбовиць ці показники були нижчими, але все ще перевищували рівень КГ. Статистично значущі відмінності підтверджують тісний взаємозв'язок між соціальним контекстом, пе-

режитим стресом і психоемоційним станом пацієнток з ендометріозом.

Отримані результати підтверджують необхідність комплексного мультидисциплінарного підходу до ведення жінок з ендометріозом в умовах війни. Такий підхід має включати не лише клінічну діагностику та лікування, а й регулярну психоемоційну оцінку, скринінг тривожних і депресивних розладів, врахування соціального контексту та забезпечення рівного доступу до спеціалізованої гінекологічної допомоги.

Подальші клінічні стратегії мають передбачати створення алгоритмів психологічної підтримки та тривалої етіопатогенетичної корекції, з метою уповільнення прогресування ендометріозу, зниження ризику ускладнень і збереження репродуктивного здоров'я жінок, які перебувають у ситуації хронічного стресу, пов'язаного з війною.

Відомості про авторів

Косей Наталія Василівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-3085-3285

Сольський Віталій Сергійович – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ;
тел.: (044) 483-93-31. *E-mail: vitaliy_solskyi@hotmail.com*
ORCID: 0000-0002-6083-976X

Борисова Лідія Олегівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ;
тел.: (098) 083-84-34. *E-mail: lidijaborysova@gmail.com*
ORCID: 0009-0004-5873-1372

Крисенко Таїсія Едуардівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ;
тел.: (066) 766-01-25. *E-mail: taisiia.gynecologist@gmail.com*
ORCID: 0009-0003-1934-3687

Кваша Тамара Ігорівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ;
тел.: (044) 483-93-31. *E-mail: tamarakvasha@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-7936-2538

Токар Ганна Андріївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 554-10-63.
E-mail: annatokar01234567890@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9430-7588

Information about the authors

Kosei Nataliia V. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv
ORCID: 0000-0003-3085-3285

Solskyi Vitalii S. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 483-93-31.
E-mail: vitaliy_solskyi@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-6083-976X

Borysova Lidiia O. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (098) 083-84-34.
E-mail: lidijaborysova@gmail.com
ORCID: 0009-0004-5873-1372

Krysenko Taisiia E. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (066) 766-01-25.
E-mail: taisiia.gynecologist@gmail.com
ORCID: 0009-0003-1934-3687

Kvasha Tamara I. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 483-93-31.
E-mail: tamarakvasha@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7936-2538

Tokar Hanna A. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 554-10-63. *E-mail: annatokar01234567890@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-9430-7588

ПОСИЛАННЯ

1. Vernadsky National Library of Ukraine. Forced migrants: Status, problems, prospects. Information and analytical publication [Internet]. Kyiv: NBU; 2025. Available from: <https://nbuviap.gov.ua/proekty/informatsiino-analitychni-vydannia/vymusheni-pereselentsi-stan-problemy-perspektyvy-proekty>.
2. Ministry of Defense of Ukraine. Number of women in the army [Internet]. 2024. Available from: <https://mod.gov.ua/news/kilkist-zhinok-v-armii>.
3. Ministry of Defense of Ukraine. Over 5,500 women are currently serving on the front lines – Serhiy Melnyk [Internet]. Kyiv: Ministry of Defense of Ukraine; 2025. Available from: <https://mod.gov.ua/news/ponad-5-500-zhinok-sogodni-sluzhat-na-peredovij-sergij-melnik>.
4. Tatarchuk T, Yefimenko O, Myronenko O, Mnevets R. Consequences of wartime stress on women's reproductive health. *Reprod Endocrinol*. 2024;(72):28-34. doi: 10.18370/2309-4117.2024.72.28-34.
5. Nakamura K, Sheps S, Arck PC. Stress and reproductive failure: past notions, present insights and future directions. *J Assist Reprod Genet*. 2008;25(2-3):47-62. doi: 10.1007/s10815-008-9206-5.
6. Hu Y, Wang W, Ma W, Wang W, Ren W, Wang S, et al. Impact of psychological stress on ovarian function: Insights, mechanisms and intervention strategies (Review). *Int J Mol Med*. 2025;55(2):34. doi: 10.3892/ijmm.2024.5475.
7. World Health Organization. Endometriosis [Internet]. Geneva: WHO; 2025. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>.

8. Speer LM, Mushkbar S, Erbele T. Chronic pelvic pain in women. *Am Fam Physician*. 2016;93(5):380-7.
9. Vadivelu N, Kai AM, Kodumudi G, Babayan K, Fontes M, Burg MM. Pain and psychology-a reciprocal relationship. *Ochsner J*. 2017;17(2):173-80.
10. Pedachenko NY, Tutchenko TM, Tukhtaryan RA. Chronic abnormal uterine bleeding and quality of life in women. *Reprod Endocrinol*. 2020;(51):14-22. doi: 10.18370/2309-4117.2020.51.14-22.
11. Antypkin YG, Vdovychenko YP, Graziottin A, Kaminsky W, Tatarчук TF, Bulavchenko OV, et al. Uterine bleedings and quality of woman's life. *Reprod Endocrinol*. 2019;47:8-12. doi: 10.18370/2309-4117.2019.47.8-12.
12. Chhikara A, Jain M, Vats S, Kashoo FZ, Chahal A, Guliya S, et al. Role of yoga in minimizing stress and anxiety in women experiencing dysmenorrhea. *J Lifestyle Med*. 2023;13(2):90-6. doi: 10.15280/jlm.2023.13.2.90.
13. Reid-McCann R, Poli-Neto OB, Stein K, Dixon S, Cox E, Coxon L, et al. Longitudinal association between dysmenorrhoea in adolescence and chronic pain in adulthood. *Lancet Child Adolesc Health*. 2025;9(11):766-75. doi: 10.1016/S2352-4642(25)00213-5.
14. Rahmioglu N, Mortlock S, Ghiasi M, Møller PL, Stefansson L, Galarneau G, et al. The genetic basis of endometriosis and comorbidity with other pain and inflammatory conditions. *Nat Genet*. 2023;55(3):423-36. doi: 10.1038/s41588-023-01323-z.
15. De Ridder D, Adhia D, Van-neste S. The anatomy of pain and suffering in the brain and its clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;130:125-46. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.08.013.
16. Tesarz J, Baumeister D, Andersen TE, Vaegter HB. Pain perception and processing in PTSD: systematic review and meta-analysis. *Pain Rep*. 2020;5(5):e849. doi: 10.1097/PR9.0000000000000849.
17. Alpert E, Baier AL, Galovski TE. Psychiatric issues in women veterans. *Psychiatr Clin North Am*. 2023;46(3):621-33. doi: 10.1016/j.psc.2023.04.015.
18. Van Barneveld E, Manders J, van Osch FHM, van Poll M, Visser L, van Haeften N, et al. Depression, anxiety, and correlating factors in endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2022;31(2):219-30. doi: 10.1089/jwh.2021.0021.
19. Sumbodo CD, Tyson K, Mooney S, Lamont J, McMahon M, Holdsworth-Carson SJ. The relationship between sleep disturbances and endometriosis: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024;293:1-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.12.010.
20. Goksu M, Kadirogullari P, Seckin KD. Evaluation of depression and sleep disorders in the preoperative and postoperative period in stage 4 endometriosis patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;264:254-258. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.07.037.
21. Leuenberger J, Kohl Schwartz AS, Geraedts K, Haeblerlin F, Eberhard M, von Orellie S, et al. Living with endometriosis: Comorbid pain disorders, characteristics of pain and relevance for daily life. *Eur J Pain*. 2022;26(5):1021-38. doi: 10.1002/ejp.1926.
22. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, et al. Oxidative stress and endometriosis: A systematic review of the literature. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:7265238. doi: 10.1155/2017/7265238.
23. Clower L, Fleshman T, Geldenhuys WJ, Santanam N. Targeting oxidative stress involved in endometriosis and its pain. *Biomolecules*. 2022;12(8):1055. doi: 10.3390/biom12081055.
24. Barnard ND, Holtz DN, Schmidt N, Kolipaka S, Hata E, Sutton M, et al. Nutrition in the prevention and treatment of endometriosis: A review. *Front Nutr*. 2023;10:1089891. doi: 10.3389/fnut.2023.1089891.
25. Sangalang CC, Vang C, Kim BJ, Harachi TW. Effects of trauma and post-migration stress on refugee women's health. *Soc Work*. 2022;swac026. doi: 10.1093/sw/swac026.
26. Podzolkova N, Tatarчук T, Doshchanova A, Eshimbetova G, Pexman-Fieth C. Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization: multicenter observational study. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(3):246-9. doi: 10.3109/09513590.2015.1115832.
27. Bourdel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M. Systematic review of endometriosis pain assessment: How to choose a scale? *Hum Reprod Update*. 2015;21(1):136-52. doi: 10.1093/humupd/dmu046.
28. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25(4):277-83. doi: 10.1016/s0163-8343(03)00043-4.

Стаття надійшла до редакції 08.10.2025. – Дата першого рішення 14.10.2025. – Стаття подана до друку 21.11.2025

Оцінка функціональної морфології міометрія у жінок репродуктивного віку з проліферативними захворюваннями матки

О. А. Диндар, І. М. Липко, В. О. Бенюк, І. А. Усевич, Т. Р. Никонюк, Л. Д. Ластовецька, А. С. Чеботарьова

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

Множинність доброякісних пухлин і синхронність їх виникнення розцінюється як прогностично несприятливий чинник, що свідчить про активність проліферації та, з урахуванням онкологічної настороженості, визначає активну хірургічну тактику. Висока частота поєднання лейоміоми з іншими проліферативними процесами матки свідчить про її можливу роль маркера порушень регуляції проліферації та апоптозу в репродуктивній системі жінки.

Мета дослідження: визначення функціональної морфології міометрія у жінок репродуктивного віку з гіперпластичними процесами матки.

Матеріали та методи. Проведено оцінку морфофункціональних особливостей інтактного міометрія у 60 жінок репродуктивного віку (32–45 років), з яких у 30 відзначалися поєднані гіперпластичні процеси матки (основна група) та ще у 30 – солітарна міома матки (група порівняння). У дослідженні використані гістологічний та імуногістохімічний методи. Як первинні антитіла застосовували антитіла до Ki-67, p53, рецепторів естрогену (ER) та прогестерону (PR), CD31, васкулярний ендотеліальний фактор росту (vascular endothelial growth factor – VEGF) і антитіла до десміну.

Результати. На активацію ангиогенезу в разі поєднаних гіперпластичних процесів матки, порівняно із солітарними лейоміомами, вказують підвищення експресії CD31 в 1,3 раза, зменшення його оптичної щільності, збільшення на 57,0% відносної площі експресії VEGF, збільшення на 56,0% оптичної щільності експресії VEGF, а гормональна чутливість міометрія характеризується вищою у 1,5 раза експресією рецепторів ER та зниженням експресії рецепторів PR у 2,3 раза.

Висновки. Морфофункціональні особливості інтактного міометрія характеризувалися високим рівнем експресії рецепторів ER ($p < 0,01$), зниженим рівнем експресії рецепторів PR ($p < 0,05$) та вищою експресією факторів росту ендотелію судин VEGF ($p < 0,05$).

Ключові слова: імуногістохімічне дослідження, репродуктивний вік, лейоміома матки, аденоміоз, проста гіперплазія ендометрія, антитіла до Ki-67, p53, CD31, VEGF.

Evaluation of the functional morphology of the myometrium in women of reproductive age with proliferative uterine disorders

О. А. Dyndar, I. M. Lypko, V. O. Beniuk, I. A. Usevych, T. R. Nykoniuk, L. D. Lastovetska, A. S. Chebotarova

The multiplicity of benign tumors and the synchrony of their occurrence are regarded as unfavorable prognostic factors indicating proliferative activity and, given the oncological alertness, determine the need for active surgical management. The high incidence of leiomyoma combined with other proliferative uterine disorders suggests it may serve as a marker of dysregulated proliferation and apoptosis in the female reproductive system.

The objective: to determine the functional morphology of the myometrium in women of reproductive age with hyperplastic uterine processes.

Materials and methods. The morphofunctional characteristics of intact myometrium were assessed in 60 women of reproductive age, including 30 patients with combined hyperplastic uterine processes (main group) and 30 patients with solitary uterine leiomyoma (comparison group). The study employed histological and immunohistochemical methods. The primary antibodies used were against Ki-67, p53, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), CD31, vascular endothelial growth factor (VEGF), and desmin.

Results. Activation of angiogenesis in cases of combined hyperplastic uterine processes, compared with solitary leiomyomas, was indicated by a 1.3-fold increase in CD31 expression, a decrease in its optical density, a 57.0% increase in the relative expression area of VEGF, and a 56.0% increase in the optical density of VEGF expression. Hormonal sensitivity of the myometrium was characterized by a 1.5-fold higher expression of ER and a 2.3-fold reduction in PR expression.

Conclusions. The morphofunctional features of the intact myometrium were characterized by a high level of ER expression ($p < 0.01$), a decreased level of PR expression ($p < 0.05$), and increased expression of VEGF ($p < 0.05$).

Keywords: immunohistochemical study, reproductive age, uterine leiomyoma, adenomyosis, simple endometrial hyperplasia, antibodies to Ki-67, p53, CD31, VEGF.

У зв'язку зі змінами демографічної ситуації в Україні, що зумовлені подіями після 2020 р., охорона здоров'я жінок репродуктивного віку є не лише пріоритетним медичним, а й соціальним завданням [1–3]. Протягом останнього десятиліття в усьому світі відмічається зростання частоти проліферативних захворювань матки. Дослідження структури доброякісних гіперпластичних процесів ендометрія у хворих репродуктивного віку показало превалювання лейоміоми матки, частота якої при ізольованому та поєднаному розвитку становить 57,5% [4, 5]. Висока частота лейоміоми в поєднанні з іншими проліферативними процесами матки дозволяє вважати її маркером порушень регуляції процесів проліферації та апоптозу в органах репродуктивної системи. Згідно з даними патологоанатомічних досліджень, поширеність лейоміоми досягає 85,0% [6–8]. Пацієнтки з проліферативними захворюваннями матки становлять близько 40,0% контингенту гінекологічних стаціонарів; основними причинами для звернення по гінекологічну допомогу є пов'язані з цими захворюваннями маткові кровотечі, тазовий біль, безпліддя та невиношування вагітності [9–11].

Реалізація стимулювальних і гальмівних ефектів статевих стероїдів здійснюється шляхом їх взаємодії зі специфічними рецепторами. Зміна кількості рецепторів може бути причиною неадекватної гормональної регуляції навіть при фізіологічних рівнях гормонів, створюючи один із важливих патогенетичних чинників проліферації [12–15]. Найбільше прогностичне значення має рівень специфічних рецепторів в інтактних тканинах, оскільки він визначає можливість появи нових зон проліферації та імовірність виникнення рецидивів. За даними дослідників, відповідним об'єктом для вивчення є інтактний міометрій [16–19]. Однак у проведених раніше дослідженнях оцінювали рецептори при ізольованій міомі матки або ізольованому аденоміозі [20–22].

Таким чином, вивчення морфофункціональних особливостей інтактного міометрія у жінок репродуктивного віку дозволить розширити діагностичні та лікувальні можливості у разі наявності гіперпластичних процесів матки й визначити напрями профілактики онкологічної захворюваності.

Мета дослідження: визначення функціональної морфології міометрія у жінок репродуктивного віку з гіперпластичними процесами матки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстеження та оперативне лікування пацієнток проведено на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (НМУ) – відділення гінекології та ендоскопічної хірургії Центру материнства і дитинства КНП «Київська міська клінічна лікарня № 5» та Центрі жіночого здоров'я клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (ДУС). Дослідження є складовою науково-дослідної роботи «Обґрунтування ролі сучасних лікувально-діагностичних технологій в забезпеченні якості життя жінок репродуктивного та перименопаузального віку» (№ державної реєстрації 0124U001136) (2024–2026 рр.), виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації і погоджено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при НМУ імені О. О. Богомольця (протокол № 191 від 27.01.2025 р.). На проведення досліджень, діагностичних і лікувальних заходів отримано інформовану згоду жінок.

Морфологічне дослідження операційного матеріалу проведено в Центрі патологічної анатомії та цитоморфології клінічної лікарні «Феофанія» ДУС. Здійснено дослідження інтактної тканини міометрія, отриманої під час хірургічного лікування з приводу проліферативних захворювань матки у 60 жінок репродуктивного віку, з яких 30 пацієнток сформували основну групу (ОГ) та 30 – групу порівняння (ГП).

Критерії включення до ОГ: наявність лейоміоми матки в поєднанні з аденоміозом та доброякісними гіперпластичними процесами ендометрія у жінок віком 32–45 років. Критерії включення до ГП: наявність солітарної лейоміоми матки у жінок віком 32–45 років.

Критерії виключення з обох груп: онкологічні захворювання на момент дослідження або в анамнезі; гострі запальні захворювання; тяжка соматична патологія; гормонально-активні пухлини яєчників; вагітність.

Пацієнтки обох обстежених груп були репрезентативними за віком, соціальним статусом та наявністю екстрагенітальної патології. Усіх пацієнток прооперовано лапаротомічним методом у проліферативну фазу менструального циклу. Забір інтактної тканини міометрія проводили під час консервативної міомектомії. Лапаротомічну міомектомію виконували при діаметрі поодиноких вузлів 7–10 см або множинних вузлах 4–6 типів за класифікацією FIGO (2018 р.).

Перед проведенням морфологічного дослідження фрагмент міометрія об'ємом 1–2 см³ фіксували в 10,0% нейтральному забуференому формаліні (рН 7,2), зневоднювали за допомогою автоматичної станції Leica TP1020 і заливали в парафін згідно зі стандартною гістологічною схемою. Для оглядового забарвлення використовували гематоксилін та еозин.

Імуногістохімічне дослідження проводили на парафінових зрізах товщиною 5 мкм, які розміщували на предметних скельцях, покритих полі-L-лізином (Sigma, США). Як первинні антитіла використовували антитіла до Ki-67 (1:50), p53 (1:50), рецепторів естрогену (ER) (1:30) та прогестерону (PR) (1:50), CD31 (1:100), васкулярний ендотеліальний фактор росту (vascular endothelial growth factor – VEGF) (Dako, Данія) і антитіла до десміну (1:100) (Abcam, Велика Британія). Ki-67 обрано як показник проліферативної активності клітин; p53 – як чинник, що відображає стан апоптотичних процесів у тканині (проапоптотичний маркер); рецептори ER і PR вивчалися для оцінки гормональної чутливості тканин; CD31 – як маркер ендотеліальних клітин (за його експресією можна опосередковано оцінювати васкуляризацію тканин); десмін – як маркер клітин м'язової тканини. VEGF – це білок, який індукуює ангиогенез, сприяючи утворенню нових кровоносних судин, а також відіграє ключову роль у рості пухлин за рахунок стимуляції судинної мережі й регуляції кисневого обміну в клітинах [23, 24].

Для проведення імуногістохімічної реакції використовували стандартний одноетапний протокол із демаскуванням антигену (високотемпературною обробкою тканини) у 0,01 М цитратному буфері з рН 7,6 [25].

Як систему візуалізації використовували EnVision/HRP (Dako, Данія), що містить полімер, кон'югований із пероксидазою хрому і 3,3'-діамінобензидином. Негативний контроль виконано із застосуванням блокуючої сироватки (набір DAKO LSAB 2). Для кількісної оцінки результатів дослідження мікропрепарати вивчали під мікроскопом із налаштуванням освітлення за Келлером при збільшенні $\times 20$ і $\times 100$ з метою отримання загально-го уявлення щодо результатів імуногістохімічної реакції.

Статистичну обробку даних здійснювали із застосуванням комп'ютерної програми Statistica 13.3.721. Достовірність відмінностей параметричних даних оцінювали за t-критерієм Стюдента. Результати дослідження подані як середні $\pm$ стандартна похибка / стандартне відхилення ($M \pm SE / SD$). Різницю між групами вважали достовірною при $p < 0,05$. Для виявлення відмінностей між групами застосовували непараметричний критерій Манна – Уїтні (U). Кореляційний аналіз проводили з обчисленням коефіцієнта рангової кореляції (r) Пірсона.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними гістологічного дослідження в усіх пацієнток у біоптатах міометрія визначався збережений м'язовий і стромальний компонент. Гістологічно всі лейоміоми матки були простої форми й представлені м'язовою і сполучною тканиною (з превалюванням останньої). Вторинні зміни у вигляді набряку, некробіозу і некрозу, відкладання солей кальцію в пухлинах не визначалися. М'язові структури були представлені гладенькими міоцитами, що мали поперечну і поздовжню орієнтацію. М'язові волокна характеризувалися добре вираженою еозинофільною цитоплазмою, наявністю витягнутих ядер із чіткими контурами, відсутністю фігур мітозів. Ознак атрофії та гіпертрофії міоцитів у досліджуваному матеріалі не виявлено (рис. 1).

Сполучнотканинний компонент був представлений прошарками багатой еластичними волокнами сполучної тканини. В ОГ спостерігалось збільшення в 1,6 раза

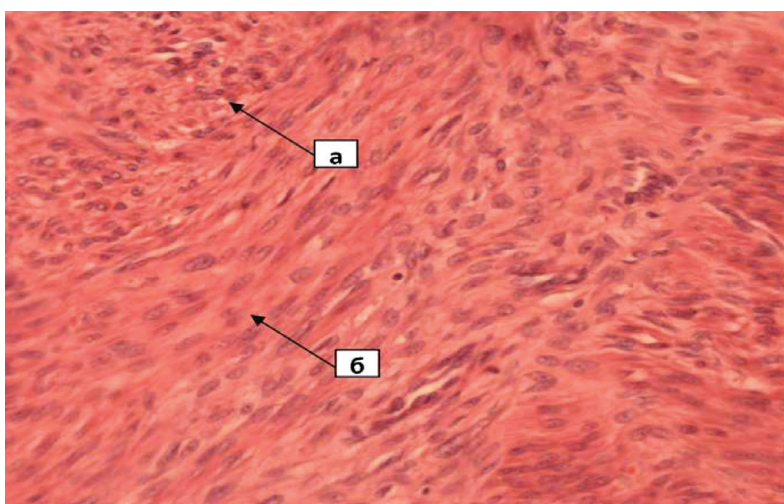


Рис. 1. Лейоміома матки. Поперечне (а) і поздовжнє (б) розташування м'язових волокон у міометрії. Гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 100$

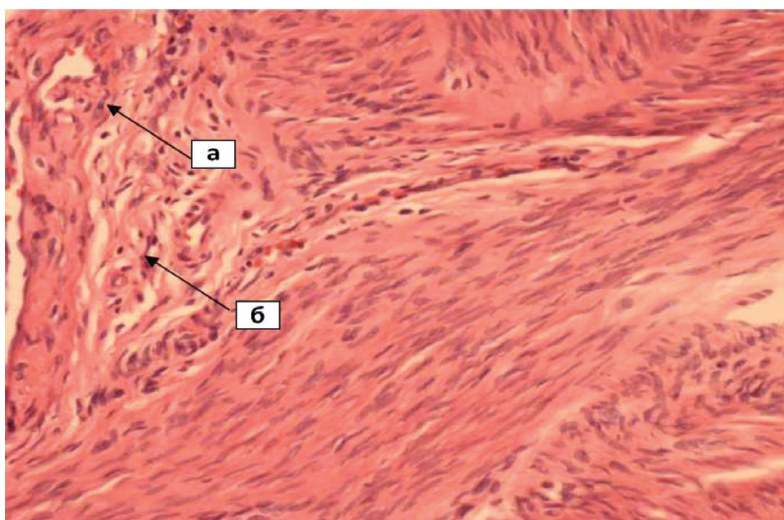


Рис. 2. Лейоміома матки. Стромальний компонент міометрія: сполучнотканинні волокна (а), судини (б). Гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 100$

відстані між міоцитами ($2,29 \pm 0,44$ мкм) відносно ГП ($1,47 \pm 0,43$ мкм), $p = 0,05$, $U = 42$ (рис. 2).

Співвідношення м'язового і стромального компонентів в ОГ та ГП було однаковим, в обох групах перевагував м'язовий компонент. Ці дані підтверджуються при імуногістохімічному виявленні десміну, відносна площа ($92,19 \pm 2,15\%$ і $93,68 \pm 2,34\%$, $p > 0,05$, $U = 72$) та оптична щільність експресії ($2,08 \pm 0,04$ у. о. і $2,03 \pm 0,03$ у. о., $p > 0,05$, $U = 60,5$) якого достовірно не відрізнялися між групами дослідження (рис. 3).

Отже, архітектоніка тканин і визначені морфометричні показники в інтактних зонах міометрія в обох досліджуваних групах були ідентичними. Відомо, що десмін починає поступово експресуватися в м'язових клітинах на ранніх етапах ембріогенезу. Збільшення його кількості відбувається відповідно до того, як клітина наближається до завершення свого диференціювання [26, 27]. Практично однакові показники експресії десміну в обох групах свідчать про відсутність відхилень у рівні диференціювання м'язових клітин у досліджуваних зразках тканин.

Під час дослідження біопатів інтактного міометрія судинний компонент був представлений переважно венулами й артеріолами. Для оцінки ступеня розви-

неності мікроциркуляторного русла в тканині міометрія проведено імуногістохімічне дослідження з антитілами до глікопротеїну CD31 із молекулярною масою 130 kDa, який експресується в ендотелії судин (рис. 4).

Встановлено, що в ОГ відносна площа експресії CD31 була в 1,3 раза більшою, ніж у ГП, і становила $28,31 \pm 6,67\%$ і $21,55 \pm 6,41\%$, відповідно ($p > 0,05$, $U = 50$). Оптична щільність CD31 в ОГ, навпаки, була меншою, ніж у ГП, та становила $1,95 \pm 0,16$ у. о. і $2,08 \pm 0,03$ у. о., відповідно ($p > 0,05$, $U = 58,5$, $t = 1,1$).

Під час дослідження операційного матеріалу встановлено, що в міометрії, який прилягає до міоматозних вузлів, визначався підвищений вміст судин дрібного калібру; у ділянках, що межують з аденоміозом, часто виявлялася лімфоїдна інфільтрація. Збільшення кількості капілярів у міометрії пацієнток із поєднаними гіперпластичними процесами матки й підвищення оптичної щільності експресії маркера ендотеліальних клітин CD31 може вказувати на посилення ангиогенезу при цій патології.

Отримані дані слугували підґрунтям для вивчення експресії основного маркера судинного росту ендотелію судин – VEGF. Встановлено, що в ОГ експресія VEGF була виражена сильніше, ніж у ГП (рис. 5). Відносна

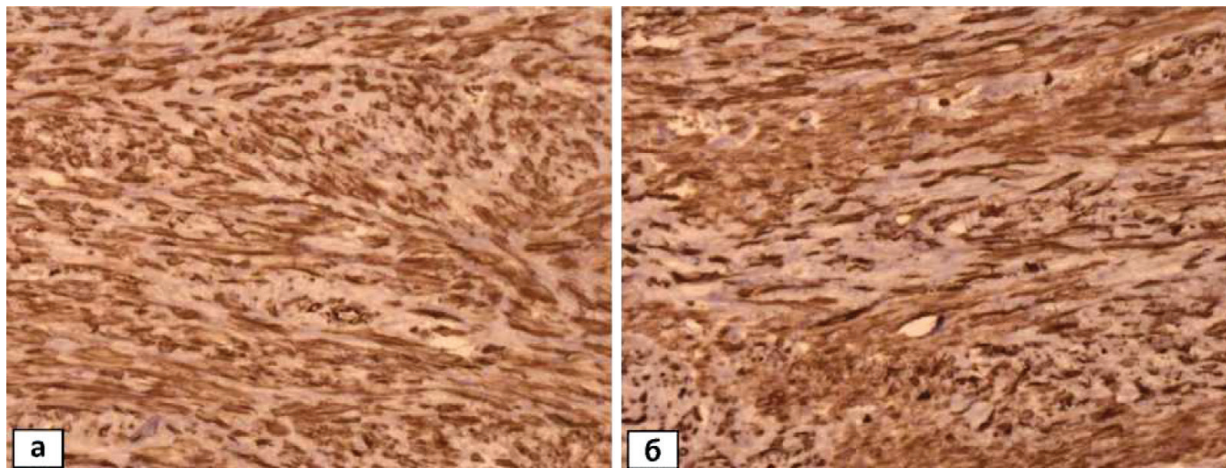


Рис. 3. Експресія десміну в ОГ (а) і ГП (б). Збільшення $\times 20$

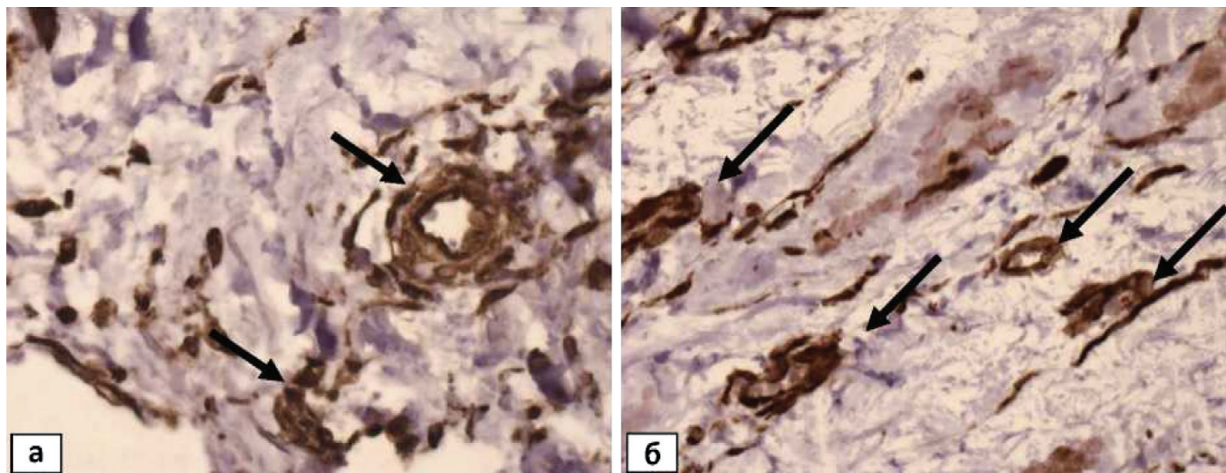


Рис. 4. Експресія CD31 в ОГ (а) і ГП (б). Збільшення $\times 20$

площа експресії VEGF в ОГ становила $11,62 \pm 1,35\%$, що на 57,0% більше, ніж у ГП – $7,43 \pm 1,04\%$ ($p < 0,05$).

Оптична щільність експресії VEGF в ОГ становила $1,35 \pm 0,13$ у. о., що на 56,0% більше, ніж у ГП – $0,86 \pm 0,12$ у. о. ($p < 0,05$).

Отже, отримані дані свідчать про те, що експресія VEGF у міометрії при поєднаних гіперпластичних процесах матки є достовірно вищою порівняно з ізольованою лейоміомою матки.

Гормональна чутливість тканини міометрія в ОГ та ГП відрізнялася тим, що експресія рецепторів ER була вищою у 1,5 разів в ОГ порівняно з ГП ($131,96 \pm 22,31$ у. о. і $86,12 \pm 11,46$ у. о., відповідно; $p < 0,01$, $U = 30,5$), тоді як експресія рецепторів PR була, навпаки, у 2,3 рази більш вираженою в ГП, ніж в ОГ ($121,16 \pm 18,15$ у. о. і $52,68 \pm 18,12$ у. о., відповідно, $p < 0,05$, $U = 41,0$). При цьому позитивна кореляція між експресією рецепторів ER і PR спостерігалася лише в ГП ($r_s = 0,603$, $p < 0,05$), в ОГ її не було ($r_s = 0,48$, $p > 0,05$).

Вищі показники експресії рецепторів ER і зниження експресії рецепторів PR у міометрії пацієнток із поєднаними гіперпластичними процесами матки порівняно з жінками з ізольованою лейоміомою матки й

відсутність змін кількості одного виду рецепторів при зміні іншого у жінок цієї групи можуть свідчити про дисрегуляцію гормональних взаємодій при поєднаних патологічних процесах у репродуктивній системі. Окрім того, превалювання рецепторів ER в ОГ може бути опосередкованою ознакою вищого проліферативного потенціалу тканини порівняно з ГП.

Як маркер проліферативної активності клітин використовували білок Ki-67, а як маркер процесів апоптозу в тканині міометрія – протеїн p53 [28]. За результатами експресії Ki-67 і p53 в міометрії, в обох групах спостереження проліферативна та апоптотична активність клітин у тканинах була вкрай низькою і досягала лише 1,0%. В ОГ експресія Ki-67 і p53 була виявлена у 25,0% випадків; у ГП: Ki-67 – у 16,9%, p53 – у 41,8% (рис. 6). Про завершеність процесів диференціювання вивчених зразків тканин міометрія свідчить їх низька проліферативна активність, що доведено результатами експресії Ki-67. В обох групах Ki-67-позитивні клітини становили не більше 1,0% від усіх м'язових клітин. Низька апоптотична активність міометрія свідчить про стабільність клітинної популяції, що є характерним для високоспеціалізованих тканин і відсутності ушкоджувальних факторів.

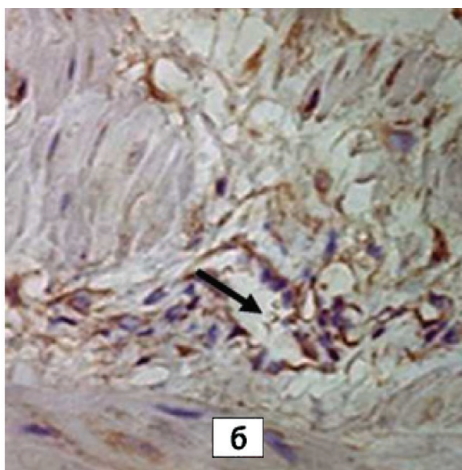
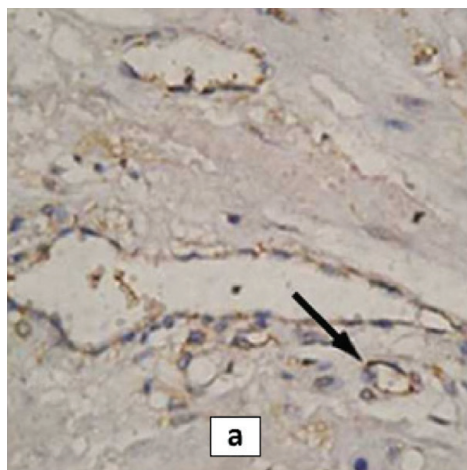


Рис. 5. Експресія VEGF в ОГ (а) і ГП (б). Збільшення $\times 200$

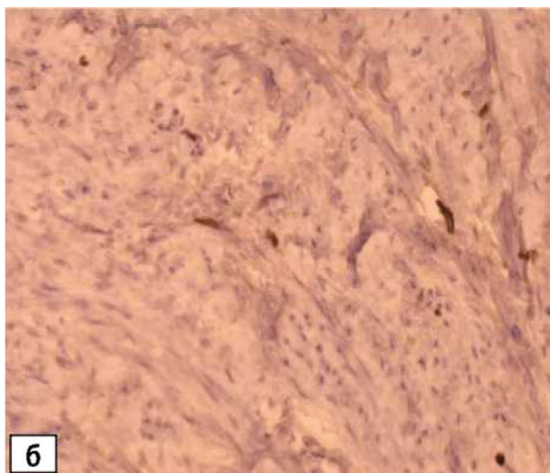
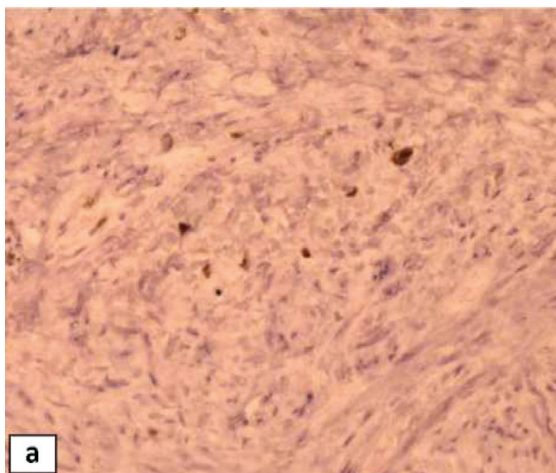


Рис. 6. Експресія Ki-67 в ОГ (а) і ГП (б). Збільшення $\times 20$

Отже, проблема діагностики й лікування доброякісних проліферативних захворювань ендометрія у жінок репродуктивного віку, особливо у разі їх поєднаного розвитку, досі не має остаточного розв'язання. Актуальність її вирішення зумовлена значною частотою цієї патології і її впливом на репродуктивну функцію та якість життя жінок репродуктивного віку [29, 30].

Результати проведеного дослідження виявили низку морфофункціональних особливостей інтактного міометрія при розвитку поєднаних гіперпластичних процесів матки порівняно із солітарною міомою матки. Тканина міометрія у пацієнок із поєднаними гіперпластичними процесами матки характеризувалася достовірно вищим рівнем експресії рецепторів ER, ніж у групі хворих із солітарною міомою матки й зниженим рівнем експресії рецепторів PR. У міометрії жінок із поєднаними гіперпластичними процесами ендометрія констатовано відсутність залежності змін кількості одного виду рецепторів від змін іншого, виявленого при ізольованих процесах. Перераховані особливості характеризують більш виражений ступінь порушень чутливості міометрія при поєднаних патологічних процесах у репродуктивній системі, що може пояснювати відсутність ефекту від гормонального лікування у цих пацієнок. Окрім того, більша кількість рецепторів ER у міометрії пацієнок ОГ може бути опосередкованою ознакою вищого проліферативного потенціалу тканини, ніж у ГП.

Також виявлено, що в ОГ відносна площа експресії CD31 була дещо більшою, ніж у ГП. Оптична щільність CD31 в ОГ, навпаки, виявилася меншою, ніж у ГП. Збільшення числа капілярів у міометрії пацієнок із поєднаними гіперпластичними процесами матки й підвищення у них оптичної щільності експресії маркера ендотеліальних клітин CD31 вказує на більшу активацію ангиогенезу при поєднаних гіперпластичних процесах матки, ніж при солітарній лейоміомі. У зв'язку з цим було проведено вивчення експресії основного маркера судинного росту – VEGF, що виявляє свої ефекти через рецептори ендотеліальних клітин, як-от VEGFR-1, VEGFR-2 (VEGF receptor-1 та -2 відповідно), нейрофілін-1 і нейрофілін-2. Експресія VEGF регулюється гіпоксією та індукуює плейотропні реакції,

що дозволяють ендотеліальним клітинам проліферувати, мігрувати й формувати судинну сітку [31]. За результатами дослідження підтверджено, що експресія VEGF та оптична щільність експресії VEGF у міометрії пацієнок із поєднаними гіперпластичними процесами також є вищими, ніж у ГП ($p < 0,05$). Подібні дані щодо ізольованих проліферативних процесів міометрія також наводять інші автори [28, 31].

Отримані результати експресії Ki-67 і p53 у міометрії вказують на низьку проліферативну й апоптотичну активність клітин у тканинах інтактного міометрія пацієнок обох груп, що є зіставним із даними інших дослідників [23].

Отже, за даними гістологічного дослідження встановлено, що архітектоніка тканин і визначені морфометричні показники в інтактних зонах міометрія у жінок із поєднаними проліферативними захворюваннями матки та солітарною лейоміомою є ідентичними ($p > 0,05$).

ВИСНОВКИ

Про активацію ангиогенезу в разі поєднаних гіперпластичних процесів матки, порівняно із солітарними лейоміомами, свідчить підвищення експресії CD31 в 1,3 раза ($p > 0,05$, $U = 50$), зменшення його оптичної щільності ($p > 0,05$, $U = 58,5$), збільшення на 57,0% відносно площі експресії VEGF ($p < 0,05$) та збільшення на 56,0% оптичної щільності експресії VEGF ($p < 0,05$).

Гормональна чутливість інтактного міометрія у жінок із поєднаними проліферативними захворюваннями матки характеризувалася підвищенням у 1,5 раза експресії рецепторів ER ($p < 0,01$, $U = 30,5$), зниженням експресії рецепторів PR у 2,3 раза ($p < 0,05$, $U = 41,0$) порівняно з пацієнтками із солітарною лейоміомою матки.

Про завершеність процесів диференціювання проаналізованих зразків тканин міометрія свідчить їх низька проліферативна й апоптотична активність, що доведено при вивченні експресії Ki-67 і p53 у жінок репродуктивного віку із солітарною лейоміомою та проліферативними захворюваннями матки.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

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

Усевич Ігор Анатолійович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0001-5200-8184

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

Ластовецька Лілія Дмитрівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0002-1085-6457

Чеботарьова Антоніна Сергіївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ;
тел.: (093) 833-09-55. *E-mail: doctortonya@ukr.net*
ORCID: 0000-0003-4365-2685

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

Usevych Ihor A. – Bogomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0000-0001-5200-8184

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

Lastovetska Lilia D. – Bogomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0000-0002-1085-6457

Chebotarova Antonina S. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (093) 833-09-55. E-mail: doctortonya@ukr.net
ORCID: 0000-0003-4365-2685

ПОСИЛАННЯ

- Martins DC, Silva GMD, Pesce GB, Fernandes CAM. Assessment of the attributes of Primary Health Care with women of reproductive age. *Rev Bras Enferm.* 2022;75(3):e20210015. doi: 10.1590/0034-7167-2021-0015.
- Fuentes L, Douglas-Hall A, Geddes CE, Kavanaugh ML. Primary and reproductive healthcare access and use among reproductive aged women and female family planning patients in 3 states. *PLoS One.* 2023;18(5):e0285825. doi: 10.1371/journal.pone.0285825.
- Li B, Wang F, Chen L, Tong H. Global epidemiological characteristics of uterine fibroids. *Arch Med Sci.* 2023;19(6):1802. doi: 10.5114/aoms/171786.
- Marsh EE, Wegienka G, Williams DR. Uterine Fibroids. *JAMA.* 2024;331(17):1492-93. doi: 10.1001/jama.2024.0447.
- Lou Z, Huang Y, Li S, Luo Z, Li C, Chu K, et al. Global, regional, and national time trends in incidence, prevalence, years lived with disability for uterine fibroids, 1990–2019: an age-period-cohort analysis for the global burden of disease 2019 study. *BMC Public Health.* 2023;23(1):916. doi: 10.1186/s12889-023-15765-x.
- Görgülü FF, Okçu NT. Which imaging method is better for the differentiation of adenomyosis and uterine fibroids? *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(5):102002. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.102002.
- Fartushok TV, Smilianov V, Semenyina H, Fartushok N. Uterine Leiomyoma in women of reproductive age: A systematic review. *Wiad Lek.* 2025;78(2):415-24. doi: 10.36740/WLek/195321.
- Milewska G, Ponikwicka-Tyszk D, Bernaczyk P, Lupu O, Szamatowicz M, Sztachelska M, et al. Functional evidence for two distinct mechanisms of action of progesterone and selective progesterone receptor modulator on uterine leiomyomas. *Fertil Steril.* 2024;122(2):341-51. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.02.046.
- Holdsworth-Carson SJ, Menkhurst E, Maybin JA, King A, Gilling JE. Cyclic processes in the uterine tubes, endometrium, myometrium, and cervix: pathways and perturbations. *Mol Hum Reprod.* 2023;29(5):gaad012. doi: 10.1093/molehr/gaad012.
- Pan J, Zhang J. Research Progress of PCNA in Reproductive System Diseases. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;2021:2391917. doi: 10.1155/2021/2391917.
- An Z, Zheng C, Tao Y, Chen R, Shi H, Chen T, et al. Stabilizing triplet excited states for ultralong organic phosphorescence. *Nat Mater.* 2015;14(7):685-90. doi: 10.1038/nmat4259.
- Kuan KKW, Saunders PTK. Female reproductive systems: hormone dependence and receptor expression. *Adv Exp Med Biol.* 2022;1390:21-39. doi: 10.1007/978-3-031-11836-4_2.
- Lee SA, Baik S, Chung SH. Functional roles of female sex hormones and their nuclear receptors in cervical cancer. *Essays Biochem.* 2021;65(6):941-50. doi: 10.1042/EBC20200175.
- Szydłowska I, Marciniak A, Nawrocka-Rutkowska J, Rył A, Starczewski A. Predictive factors of response to selective progesterone receptor modulator (Ulipristal Acetate) in the pharmacological treatment of uterine fibroids. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(3):798. doi: 10.3390/ijerph17030798.
- Maclean A, Tipple L, Newton E, Hapangama DK. Hormone receptor profile of ectopic and eutopic endometrium in adenomyosis: A systematic review. *Hum Reprod Open.* 2025;2025(1):hoaf002. doi: 10.1093/hropen/hoaf002.
- Prendergast C, Wray S, Dungate D, Martin C, Vaida A, Brook E, et al. Investigating the role of CFTR in human and mouse myometrium. *Current research in physiology.* 2024;(7):100122. doi: 10.1016/j.crphys.2024.100122.
- Banerjee S, Xu W, Chowdhury I, Driss A, Ali M, Yang Q, et al. Human myometrial and uterine fibroid stem cell-derived organoids for intervening the pathophysiology of uterine fibroid. *Reprod Sci.* 2022;29(9):2607-19. doi: 10.1007/s43032-022-00960-9.
- Onishi K, Zhang J, Blanck JF, Singh B. A systematic review of matrix metalloproteinases as potential biomarkers for uterine fibroids. *F & S Rev.* 2022;3(4):227-41. doi: 10.1016/j.xfmr.2022.07.003.
- D'Otreppe J, Patino-García D, Piekos P, de Coudt M, Manavella DD, Courtoy GE, et al. Exploring the endocrine mechanisms in adenomyosis: from pathogenesis to therapies. *Endocrines.* 2024;5(1):46-71. doi: 10.3390/endocrines5010004.
- Bourdon M, Oliveira J, Marcellin L, Santulli P, Bordonne C, Maitrot ML, et al. Adenomyosis of the inner and outer myometrium are associated with different clinical profiles. *Hum Reprod.* 2021;36(2):349-57. doi: 10.1093/humrep/deaa307.
- Wang R, Xu S, Cui Q, Chen X, Wang X, Liu J, et al. Single-cell RNA sequencing identifies the prolactin receptor as a therapeutic target in adenomyosis. *Signal Transd Targeted Ther.* 2025;10(1):258. doi: 10.1038/s41392-025-02339-z.
- Ali M, Ciebiera M, Vafaei S, Alkhrafi S, Chen HY, Chiang YF, et al. Progesterone signaling and uterine fibroid pathogenesis; molecular mechanisms and potential therapeutics. *Cells.* 2023;12(8):1117. doi: 10.3390/cells12081117.
- Nishikawa S, Hayashi T, Amano Y, Yaegashi N, Abiko K, Konishi I. Characteristic of concurrent uterine lipoleiomyoma and hemangioma by algorithm of candidate biomarkers for uterine mesenchymal tumor. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(10):2468. doi: 10.3390/diagnostics12102468.
- Gupta S, Ahuja S, Kalwaniya DS. The evolving landscape of immunohistochemistry in cervical and uterine carcinoma in gynecologic oncology: Current status and future directions. *Obstet Gynecol Sci.* 2024;67(5):449-66. doi: 10.5468/ogs.24120.
- Kearns N, Norville K, Frelinger JG. Instant Pot for antigen retrieval: a simple, safe and economical method for use in immunohistochemistry. *Biotechniques.* 2023;74(5):237-41. doi: 10.2144/btn-2022-0043.
- Moneo-Corcuera D, Viedma-Poyatos Á, Stamatakis K, Pérez-Sala D. Desmin reorganization by stimuli inducing oxidative stress and electrophiles: Role of its single cysteine residue. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(9):1703. doi: 10.3390/antiox12091703.
- Hakibilen C, Delort F, Daher MT, Joanne P, Cabet E, Cardoso O, et al. Desmin modulates muscle cell adhesion and migration. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:783724. doi: 10.3389/fcell.2022.783724.
- Guo J, Zheng J, Tong J. Potential markers to differentiate uterine leiomyosarcomas from leiomyomas. *Int J Med Sci.* 2024;21(7):1227-40. doi: 10.7150/ijms.93464.
- Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, Ali M, Elkafas H, Boyer TG, et al. Comprehensive review of uterine fibroids: developmental origin, pathogenesis, and treatment. *Endocr Rev.* 2022;43(4):678-719. doi: 10.1210/edrv/bnab039.
- Centini G, Cannoni A, Ginetti A, Colombi I, Giorgi M, Schettini G, et al. Tailoring the diagnostic pathway for medical and surgical treatment of uterine fibroids: A narrative review. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(18):2046. doi: 10.3390/diagnostics14182046.
- Stratopoulou CA, Camboni A, Donnez J, Dolmans MM. Identifying common pathogenic features in deep endometriotic nodules and uterine adenomyosis. *J Clin Med.* 2021;10(19):4585. doi: 10.3390/jcm10194585.

Стаття надійшла до редакції 08.10.2025. – Дата першого рішення 13.10.2025. – Стаття подана до друку 19.11.2025

Допплерометрія середньої мозкової артерії як ключовий компонент сучасного моніторингу вагітних із резус-алоїмунізацією

С. І. Жук, Ю. М. Мельник, М. М. Криворук, Є. В. Ігнатенко

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

Резус-алоїмунізація є однією з найсерйозніших форм імунного конфлікту між матір'ю та плодом, що виникає внаслідок сенсibilізації організму вагітної до еритроцитарних антигенів системи резус-фактора (Rh). У результаті утворення антитіл формується імунний гемоліз еритроцитів плода, який зумовлює розвиток анемії, гіпоксії, водянки та гемолітичної хвороби плода. Попри профілактичне застосування антирезус-імуноглобуліну, випадки алоїмунізації залишаються актуальними та потребують високоточного пренатального моніторингу. Ключовим напрямом сучасної тактики є неінвазивна оцінка тяжкості фетальної анемії, що дозволяє своєчасно визначити показання до інвазивного втручання. Одним із найінформативніших методів є доплерометрія середньої мозкової артерії (middle cerebral artery – MCA), яка відображає гемодинамічні зміни при зниженні рівня гемоглобіну плода.

Мета дослідження: оцінка клінічної ефективності показника пікової систолічної швидкості кровотоку (peak systolic velocity – PSV) в MCA (MCA-PSV) як ультразвукового маркера анемії при вагітностях, ускладнених резус-алоїмунізацією. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз 46 випадків резус-алоїмунізованих вагітностей, що спостерігалися в Медичному центрі «Гравімед» (клінічній базі кафедри акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика) та у відділенні патології вагітності Київського пологового будинку № 2. Значення MCA-PSV понад 1,5 множення медіани (MoM) розглядали як діагностичний критерій анемії середнього або тяжкого ступеня.

Результати. Серед 46 спостережень резус-алоїмунізованих вагітностей фетальна анемія середнього та тяжкого ступеня була діагностована у 37 (80,4%) випадках, з яких у 34 (73,9%) вагітних було проведено інвазивні втручання – кордоцентез із подальшою внутрішньоутробною гемотрансфузією. Підвищення швидкості кровотоку в MCA передувало появі ультразвукових ознак гідропсу на 10–14 днів та достовірно корелувало з рівнем анемії ($r = 0,79$; $p < 0,001$). Після проведення внутрішньоутробної гемотрансфузії відзначалася нормалізація MCA-PSV до 1,1–1,3 MoM протягом 48–72 год.

Висновки. Допплерометрія MCA є високочутливим і прогностично значущим методом неінвазивної діагностики фетальної анемії при резус-алоїмунізації. Її рутинне застосування у складі алгоритму спостереження дозволяє своєчасно виявляти гемодинамічні порушення, оптимізувати показання до кордоцентезу та гемотрансфузії, знижуючи ризики розвитку тяжких перинатальних ускладнень.

Ключові слова: резус-алоїмунізація, фетальна анемія, середня мозкова артерія, доплерометрія, кордоцентез, внутрішньоутробна гемотрансфузія, вагітність із патологічним перебігом, медицина плода, перинатальні ускладнення, гемолітична хвороба плода, неінвазивний моніторинг, інвазивні втручання.

Doppler assessment in the middle cerebral artery as a key component of modern monitoring in rhesus-alloimmunized pregnancies

S. I. Zhuk, Yu. M. Melnyk, M. M. Kryvoruk, I. V. Ignatenko

Rhesus alloimmunization is one of the most severe forms of maternal–fetal immune conflict, resulting from maternal sensitization to Rhesus (Rh) erythrocyte antigens. The formation of anti-Rh antibodies leads to immune-mediated hemolysis of fetal red blood cells, causing progressive anemia, hypoxia, hydrops fetalis, and hemolytic disease of the fetus. Despite the use of anti-Rh immunoglobulin prophylaxis, Rh alloimmunization remain relevant and require high-precision prenatal monitoring. The basic of modern management is non-invasive assessment of fetal anemia severity to determine the optimal timing of invasive procedures. Among the available diagnostic tools, Doppler evaluation in the middle cerebral artery (MCA) is the most sensitive method, which reflects hemodynamic changes with a decrease in fetal hemoglobin level.

The objective: to evaluate the clinical effectiveness of peak systolic velocity (PSV) in the MCA (MCA-PSV) as a marker of fetal anemia in Rh-alloimmunized pregnancies.

Materials and methods. A retrospective analysis of 46 cases of Rh-alloimmunized pregnancies which were observed at the Gravimed Medical Center (clinical base of the Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine) and the Department of Pregnancy Pathology of Kyiv Maternity Hospital No. 2 was conducted. An MCA-PSV value above 1.5 multiples of the median (MoM) was considered diagnostic for moderate or severe anemia.

Results. Among 46 cases with of Rh-alloimmunized pregnancies, moderate and severe fetal anemia was diagnosed in 37 (80.4%) cases, of which 34 (73.9%) pregnant women underwent invasive interventions – cordocentesis with subsequent intrauterine hemotransfusion. An increased blood flow velocity in the MCA preceded the appearance of ultrasound signs of hydrops by 10–14 days and was significantly correlated with the level of anemia ($r = 0,79$; $p < 0,001$). After intrauterine hemotransfusion, normalization of MCA-PSV to 1.1–1.3 MoM was found within 48–72 hours.

Conclusions. MCA Doppler is a highly sensitive and prognostically significant method for noninvasive diagnosis of fetal anemia in Rh alloimmunization. Its routine use as part of the monitoring algorithm allows for timely detection of hemodynamic abnormalities, optimization of indications for cordocentesis and blood transfusion, and reduction of the risk of severe perinatal complications.

Keywords: Rh-alloimmunization, fetal anemia, middle cerebral artery, Doppler, cordocentesis, intrauterine transfusion, pathology of pregnancy, fetal medicine, perinatal complications, hemolytic disease of the fetus, non-invasive monitoring, invasive procedures.

Резус-алоімунізація залишається однією з найактуальніших проблем сучасної перинатології, попри понад півстолітній досвід профілактики із застосуванням антирезус-імуноглобуліну [1–4, 20]. Імунна несумісність матері та плода за еритроцитарними антигенами системи резус-фактора (Rh) призводить до внутрішньоутробного гемолізу, прогресуючої анемії та розвитку водянки плода – стану, що асоціюється з високим ризиком антенатальної загибелі та тяжкої неонатальної патології [17, 24, 25]. Незважаючи на успіхи у профілактиці, поодинокі, але клінічно значущі випадки сенсibiлізації продовжують траплятися, що зумовлює потребу у вдосконаленні методів неінвазивного моніторингу стану плода та своєчасного визначення ступеня анемії [10, 14, 15, 20, 24]. Резус-алоімунізація належить до тяжких форм патології вагітності, що супроводжується високим ризиком перинатальних ускладнень [9, 11, 26]. Вагітність із патологічним перебігом, спричинена імунним конфліктом, потребує спостереження в умовах спеціалізованих центрів медицини плода, де реалізуються стратегії неінвазивного моніторингу та своєчасного виконання інвазивних втручань при розвитку гемолітичної хвороби плода [14, 15, 19, 21, 23, 25].

Важливим етапом розвитку фетальної медицини стало впровадження доплерометричного дослідження середньої мозкової артерії (middle cerebral artery – MCA) як чутливого маркера фетальної анемії [3, 9, 13, 18]. Уперше цей метод було запропоновано G. Mari et al. [12], які довели, що підвищення пікової систолічної швидкості кровотоку (peak systolic velocity – PSV) в MCA (MCA-PSV) достовірно корелює з рівнем гемоглобіну плода, визначеним при кордоцентезі. Надалі результати численних мультицентрових досліджень підтвердили високу діагностичну точність показника MCA-PSV, і з початку 2000-х років цей метод офіційно визнано золотим стандартом [9, 10, 13, 26].

Підвищення швидкості кровотоку в MCA відображає ступінь гемодилуції – зниження в'язкості крові внаслідок руйнування еритроцитів та зменшення концентрації гемоглобіну [17, 18, 22]. Таким чином, серійне визначення MCA-PSV є ключовим компонентом сучасного алгоритму ведення вагітних із резус-алоімунізацією, що дозволяє своєчасно діагностувати анемію, визначати її ступінь і проводити внутрішньоутробну гемотрансфузію, запобігаючи розвитку тяжких перинатальних ускладнень [5, 14, 15, 19, 21, 23, 26].

Мета дослідження: оцінка клінічної ефективності показника MCA-PSV як ультразвукового (УЗ) маркера анемії при вагітностях, ускладнених резус-алоімунізацією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз 46 вагітностей із підтвердженою резус-алоімунізацією у жінок, які перебували під спостереженням у Медичному центрі

«Гравімед» (клінічній базі кафедри акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика) та у відділенні патології вагітності та медицини плода Київського пологового будинку № 2 протягом 2020–2024 рр.

Критерії включення в дослідження:

- одноплідна вагітність із підтвердженою резус-алоімунізацією, встановленою за результатами непрямой проби Кумбса при титрі антитіл $\geq 1:32$, що перевищує критичний рівень ризику розвитку фетальної анемії;
- гестаційний вік у межах 18–34 тиж., коли методика оцінки MCA-PSV має максимальну діагностичну цінність для визначення ступеня анемії плода;
- встановлення терміну вагітності, підтверджене за краніо-куприковою довжиною у I триместрі.

УЗ-дослідження (УЗД) виконували на апараті Voluson E10 (серія BT20), виробництва GE Healthcare Austria GmbH & Co OG (Австрія), конвексним датчиком частотою 2–9 МГц. Усім пацієнткам проводили УЗД з доплерометричною оцінкою MCA-PSV відповідно до практичних настанов Міжнародного товариства ультразвуку в акушерстві та гінекології (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology – ISUOG) [9, 13, 15].

Вимірювання здійснювали у трансталамічній площині голови плода – аксіальному зрізі, який проходить через таламуси, серп мозку та крила клиноподібної кістки. У цій площині чітко візуалізується внутрішня сонна артерія та її гілка – MCA, що прямує латерально від Вілізіївського кола до периферії. На кольоровому або енергетичному доплері ідентифікували проксимальний сегмент MCA, відразу після її відходження від внутрішньої сонної артерії, оскільки саме в цій ділянці спостерігається найвища та найстабільніша PSV. Дослідження проводили під час стану спокою плода, за відсутності активних рухів, дихальних рухів або ковтання. Положення голови повинно бути нейтральним, без надмірного згинання чи розгинання, щоб уникнути хибного підвищення MCA-PSV. У випадках значних рухів голови дослідження повторювали після стабілізації стану.

Технічні параметри налаштування включали режим кольорового та імпульсно-хвильового доплера, контрольний об'єм – 1–2 мм, розташований у центрі просвіту судини. Місце вимірювання відповідало проксимальній третині MCA, кут інсонування наближений до 0°, допускається не більше 15°, у такому випадку кутову корекцію не застосовували. Фільтр стінки (wall filter) мінімальний – 50–60 Гц. Швидкість розгортки висока – 2–3 см/с – для чіткої ідентифікації вершини пікової хвилі. Підсилення (gain) мінімальне, щоб уникнути шуму без втрати контурів хвилі. Дотримувалися принципу “As Low As Reasonably Achievable”

(ALARA) – настільки низького рівня впливу, наскільки це є розумно досяжним ($TI \leq 1$ (thermal index – термічний індекс), $MI \leq 1$ (mechanical index – механічний індекс), тривалість експозиції не перевищує 60 с).

Після налаштування параметрів отримували щонайменше 3–5 послідовних циклів із чітко визначеною вершиною систолічного піка. Для подальшого аналізу обирали найвище відтворюване значення PSV, зафіксоване без артефактів і з правильною формою хвилі.

Отримане значення виражали в см/с і перераховували у множники медіани (MoM) для відповідного гестаційного терміну. У практиці використовували розрахунок показника MCA-PSV відповідно до алгоритмів Fetal Medicine Barcelona (FMS) [7, 8, 16] із застосуванням онлайн-калькуляторів FMS [6].

Значення 1,29–1,49 MoM вважали прикордонними, що потребували повторного контролю через 48–72 год. Зниження показника після проведення внутрішньо-утробної гемотрансфузії до 1,1–1,3 MoM розцінювали як позитивну гемодинамічну відповідь. Діагностичним критерієм фетальної анемії вважали MCA-PSV $> 1,5$ MoM [12, 16], що свідчить про високу ймовірність анемії середнього або тяжкого ступеня.

Відповідно до класифікації FMS [8]:

- анемію середнього ступеня визначали при MCA-PSV 1,50–1,59 MoM;
- анемію тяжкого ступеня – при MCA-PSV $\geq 1,60$ MoM, що корелює зі зниженням рівня гемоглобіну до 80–99 г/л та < 80 г/л відповідно, підтвердженим за результатами кордоцентезу [12, 16, 26].

Ця класифікація узгоджується з критеріями, запропонованими G. Mari et al. [12], та підтвердженими дослідженнями D. Oepkes et al. [16], які продемонстрували високу діагностичну точність методу MCA-PSV ($> 1,5$ MoM) у виявленні фетальної анемії середнього й тяжкого ступеня при резус-алоїмунізації.

Критерії виключення з дослідження:

- багатоплідна вагітність, включно з монохоріальною, із судинними анастомозами, що впливають на мозкову гемодинаміку незалежно від резус-алоїмунізації;
- випадки з доведеними неімунними причинами фетальної анемії або водянки, зокрема внутрішньо-утробні інфекції (парвовірус В19, цитомегаловірус, токсоплазмоз), гемоглобінопатії або значні структурні та хромосомні вади розвитку;
- затримка росту плода внаслідок плацентарної дисфункції з критичними порушеннями кровоплину в пуповинній артерії, що унеможливає достовірну оцінку MCA-PSV щодо анемії плода;
- неможливість отримати коректні показники MCA-PSV.

Визначення показань до кордоцентезу ґрунтувалося на комплексній оцінці:

- підвищення MCA-PSV понад 1,5 MoM, підтверджене при повторному вимірюванні через 48–72 год, що дозволяє виключити вплив транзиторних коливань або артефактів і розцінюється як ознака фетальної анемії середнього чи тяжкого ступеня [8, 9, 12, 13, 16];

- клінічних даних перебігу сенсibilізації, зокрема наявності високого титру антирезусних антитіл ($\geq 1:32$), стрімкого наростання титру антитіл у динаміці, що свідчить про активний імунний процес і підвищений ризик розвитку фетальної анемії [2, 4, 14, 20, 24];

- даних анамнезу (попередні вагітності, ускладнені гемолітичною хворобою плода або новонародженого; антенатальна або неонатальна загибель на тлі резус-алоїмунізації; наявність у попередніх вагітностях водянки плода імунного походження; оперативні втручання в анамнезі, зокрема кесарів розтин (КР), ускладнення вагітності та пологів, що могли супроводжуватися мікротрансфузією крові між матір'ю та плодом; багатократні вагітності та пологи, що підвищують ризик імунізації, відсутність або неповноцінне проведення анти-Д профілактики після пологів, викидня чи інвазивних процедур тощо) [14, 19, 21, 23, 26].

Особливу увагу приділяли поєднанню підвищеної MCA-PSV із появою перших УЗ-структурних ознак фетальної анемії, що свідчило про початок гемодинамічної декомпенсації та суттєво прискорювало ухвалення рішення щодо проведення кордоцентезу та внутрішньо-утробної гемотрансфузії [5, 14, 16, 19, 21, 23, 26]. За допомогою кольорової та спектральної доплерометрії проводили оцінку кровоплину у венозній протоці, аналізували наявність тристулкової регургітації як додаткової ознаки серцевого перевантаження [17, 22]. Візуалізація УЗ-структурних маркерів анемії плода у 2D-режимі включала кардіомегалію (кардіоторакальний індекс $> 0,5$), гідроперикард, гепатомегалію, підвищену ехогенність кишечника, набряк підшкірної клітковини, асцит і початкові прояви водянки плода [17, 19, 26].

Оптимальними критеріями для проведення кордоцентезу вважали:

- стійке підвищення MCA-PSV понад 1,5 MoM, підтверджене при повторному вимірюванні через 48–72 год;
- підвищення MCA-PSV понад 1,5 MoM у поєднанні з вищезгаданими УЗ, клінічними та анамnestичними ознаками ризику розвитку фетальної анемії.

Для мінімізації похибок усі вимірювання проводили одним спеціалістом на одній УЗ-системі з однаковими доплерівськими параметрами.

Отримані результати опрацьовували за допомогою методів описової та порівняльної статистики, прийнятих у медико-біологічних дослідженнях. Для аналізу використовували програму IBM SPSS Statistics 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, США). Перевірку нормальності розподілу кількісних показників здійснювали за критерієм Шапіро – Уїлка. При нормальному розподілі середні значення порівнювали за допомогою t-критерію Стьюдента, при відхиленні від нормальності – із застосуванням непараметричного критерію Манна – Уїтні. Кореляційний аналіз виконували із застосуванням коефіцієнта Пірсона (r) для визначення взаємозв'язку між показниками MCA-PSV та рівнем гемоглобіну плода, підтвердженим під час кордоцентезу. Статистично значущими вважали

значення при $p < 0,05$, що відповідає загальноприйнятому рівню достовірності результатів у клінічних дослідженнях.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед 46 жінок, включених у дослідження, переважали пацієнтки з повторними вагітностями. Розподіл за порядковим номером вагітності був таким: у 8 (17,4%) жінок – 3-тя вагітність; у 9 (19,6%) – 4-та; у 6 (13,0%) – 5-та; у 5 (10,8%) – 6-та; у 9 (19,6%) – 7-ма; у 9 (19,6%) – 8-ма або 9-та вагітність.

Більшість (39; 84,8%) пацієнток мала в анамнезі епізоди резус-ізоїмуїзації під час попередніх вагітностей або після пологів. В 11 (23,9%) випадках зафіксовано антенатальну загибель плода внаслідок тяжкої гемолітичної хвороби, у 7 (15,2%) – ранню неонатальну смерть, зумовлену тяжкою анемією та генералізованим гідропсом. У решти 28 (60,9%) жінок попередні вагітності завершилися народженням живої дитини, однак у більшості новонароджених спостерігалися прояви гемолітичної хвороби новонародженого.

Середній інтервал між попередніми вагітностями становив $2,8 \pm 0,9$ року. У 32 (69,6%) жінок анти-Д профілактика після попередніх пологів, викиднів або інвазивних втручань не проводилася, що могло зумовити формування стійкого імунологічного конфлікту.

Серед 46 спостережень резус-алоїмуїзованих вагітностей фетальна анемія середнього та тяжкого ступеня була діагностована у 37 (80,4%) випадках. У решти 9 (19,6%) вагітних із підтвердженою резус-алоїмуїзацією, в яких за весь період спостереження не було діагностовано фетальної анемії, проводився активний

доплерометричний моніторинг показника MCA-PSV. Дослідження виконували щотижня до 34 тиж. вагітності. Усі отримані значення MCA-PSV перебували в межах фізіологічної гестаційної норми 0,95–1,20 МоМ, без тенденції до зростання. Попри поступове підвищення титру антирезусних антитіл у сироватці крові (у середньому вдвічі кожні 2 тиж.), УЗ-ознак фетальної анемії не спостерігалось.

Серед 37 жінок із фетальною анемією середнього та тяжкого ступеня у більшості (27; 73,0%) відзначалося підвищення MCA-PSV понад 1,5 МоМ, що передувало появі структурних ознак гідропсу плода через 10–14 днів. У 10 (27,0%) випадках MCA-PSV становила 1,3–1,5 МоМ і потребувала повторного контролю через 48–72 год. Після повторного обстеження у 7 (18,9%) випадках зафіксовано подальше підвищення MCA-PSV понад 1,5 МоМ та поява УЗ-маркерів фетальної анемії, а у 3 (8,1%) випадках показник стабілізувався в межах 1,25–1,40 МоМ без подальшого зростання. У цих випадках не виявлено УЗ-ознак анемії, а після пологів встановлено, що новонароджені мали резус-негативний тип крові, що пояснює відсутність клінічних проявів гемолітичного процесу. Отримані результати підкреслюють важливість серійного доплерометричного спостереження при прикордонних значеннях MCA-PSV для своєчасного визначення моменту інвазивного втручання. Дані дослідження узагальнено наведені на рис. 1, 2, які ілюструють динаміку зміни показників MCA-PSV у різних клінічних сценаріях, кореляцію між рівнем PSV та ступенем фетальної анемії, а також візуальні приклади нормальної гемодинаміки та тяжких проявів фетальної анемії при резус-алоїмуїзації (рис. 1, 2).

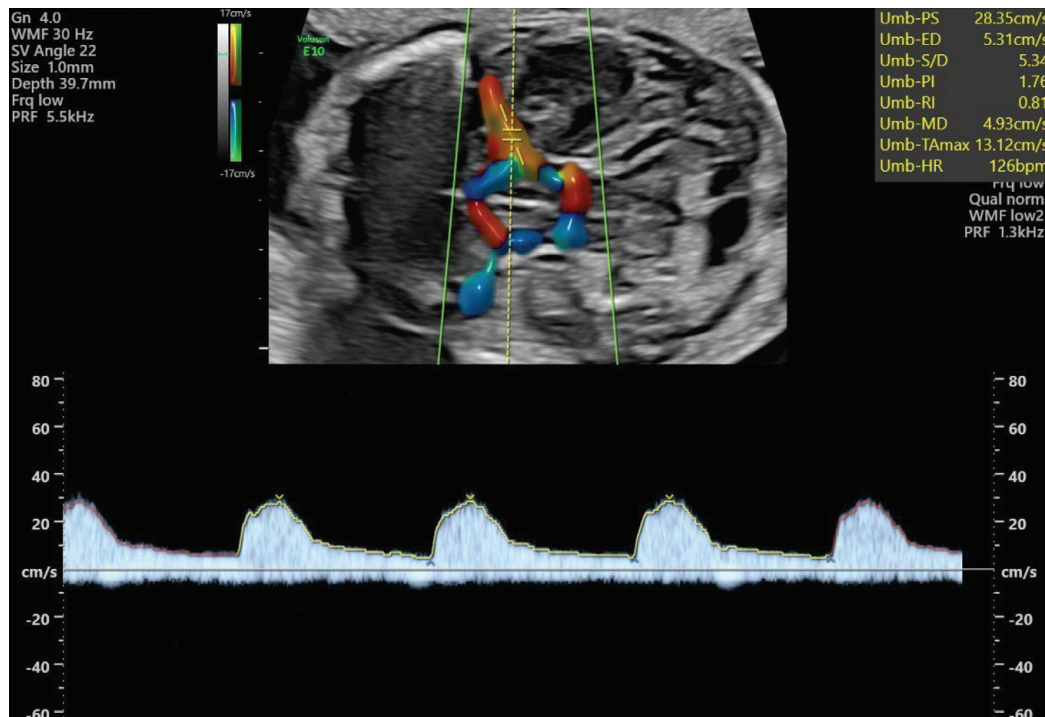


Рис. 1. Доплерометрія МСА в межах гестаційної норми

Примітки: вагітна А., 30 років. Вагітність III, термін 18 тиж. ОЗБ.0 – Догляд за матір'ю при резус-імуїзації. Оперована матка (після КР у 2022 р.).

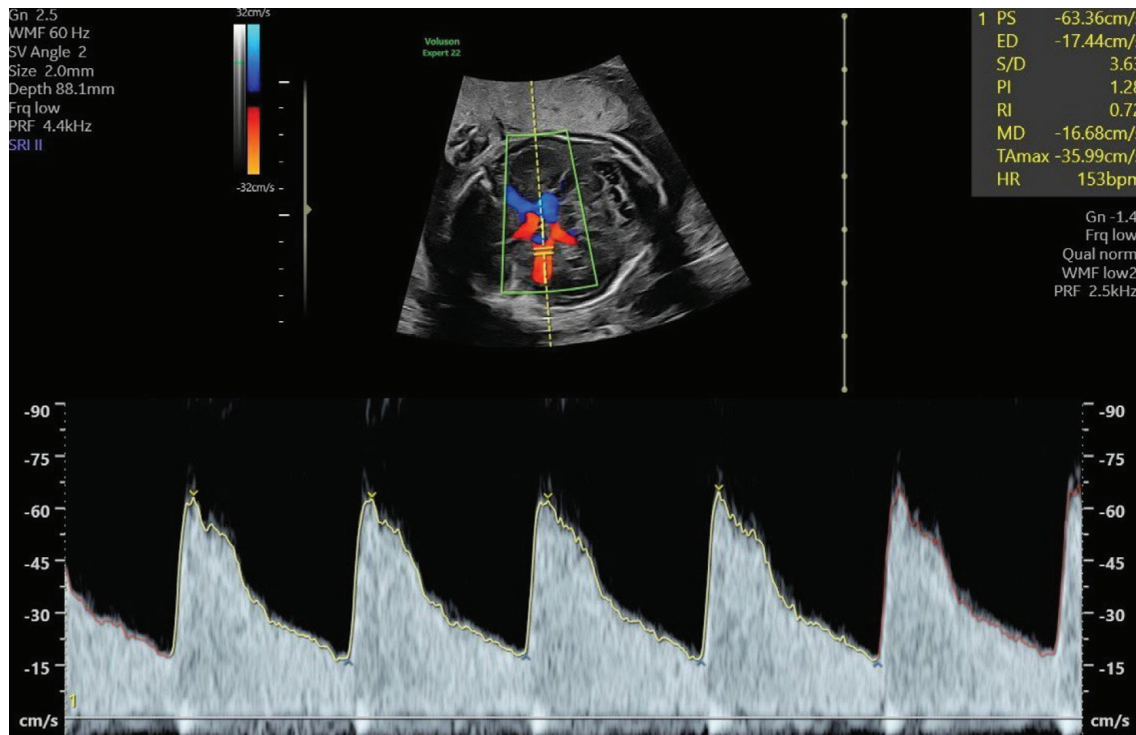


Рис. 2. Допплерометричні ознаки анемії тяжкого ступеня. Високі показники PSV

Примітки: вагітна А., 30 років. Вагітність III, термін 25–26 тиж. 036.0 – Догляд за матір'ю при резус-імунізації. Фетальна анемія тяжкого ступеня. Оперована матка (після КР у 2022 р.).

З 37 випадків фетальної анемії у 34 (73,9%) вагітних проведено інвазивні втручання – кордоцентез із наступною внутрішньоутробною гемотрансфузією, тоді як у 3 (6,5%) жінок через стабілізацію показників та відсутність УЗ-маркерів анемії інвазивні втручання не проводили.

Результати гематологічного аналізу підтвердили наявність анемії середнього ступеня у 10 (21,7%) та тяжкого ступеня у 24 (52,2%) плодів. Після гемотрансфузії зниження MCA-PSV відзначалося вже в перші години, що пояснюється підвищенням гематокриту, збільшенням в'язкості крові та відновленням авторегуляції мозкового кровотоку. Протягом наступних 48–72 год показник стабілізувався на рівні 1,1–1,3 МоМ, що відповідало покращенню гемодинамічних параметрів плода.

Перший кордоцентез із наступною гемотрансфузією проводили в середньому у $24,8 \pm 2,1$ тиж. гестації. У 6 (13,0%) плодів після першої трансфузії настанала антенатальна загибель, зумовлена тяжкою формою гемолітичної хвороби, генералізованим гідропсом і серцевою декомпенсацією. Іншим 28 (60,9%) плодам виконано повторні трансфузії – у середньому 3–4 процедури на 1 пацієнта з інтервалом 2–3 тиж. Після завершення лікування у більшості випадків вагітність вдалося пролонгувати на 2–4 тиж. Пологи відбулися в таких термінах: у 3 (6,5%) пацієнток – у 30–31 тиж.; у 5 (10,9%) – у 32–33 тиж.; у 8 (17,4%) – у 34–35 тиж.; у 12 (26,1%) – у 35–36 тиж., у 18 (39,1%) – у 37–38 тиж.

У групі вагітних, в яких під час спостереження не було виявлено доплерометричних ознак фетальної анемії (9; 19,6%), пологи відбулися в терміні 37–

38 тиж. У ранній неонатальний період у 4 (8,7%) новонароджених було діагновено гемолітичну хворобу середнього або тяжкого ступеня, що потребувала проведення замінного переливання крові.

У 5 (10,9%) дітей спостерігали легку форму гемолітичної хвороби новонародженого, і лікування обмежувалося проведенням фототерапії. Таким чином, навіть за відсутності УЗ-ознак фетальної анемії у цих плодів під час вагітності, стійке підвищення титру антирезусних антитіл у матері може бути предиктором розвитку гемолітичної хвороби новонародженого різного ступеня тяжкості.

Першочерговою УЗ-ознакою розвитку фетальної анемії є підвищення MCA-PSV, яке передуює появі структурних змін і відображає ранні компенсаторні реакції плода [3]. Така закономірність відповідає послідовності патогенетичних ланок розвитку хронічної анемії при резус-алоімунізації: спочатку формуються функціональні гемодинамічні зміни, а вже надалі – морфологічні прояви порушень кровообігу: розвиваються кардіомегалія та гідроперикард, тристулкова регургітація, що відображають підвищене навантаження на серце плода; гепатоспленомегалія внаслідок посиленого екстрамедулярного еритропоезу; потовщення плаценти як прояв плацентарного набряку [1, 9, 19]. У міру поглиблення гіпоксії частіше візуалізуються асцит і набряк підшкірної клітковини та формуються УЗ-ознаки гідропсу плода [8, 9, 19]. Така послідовність УЗ-змін є типовою для тяжкої фетальної анемії й відображає еволюцію гемодинамічних порушень, описану в наукових роботах G. Mari et al. [12] та D. Oepkes et al. [16]. У всіх випадках структурні зміни поєднувалися зі значним

підвищенням MCA-PSV ($> 1,7$ МоМ). Значення MCA-PSV достовірно корелювало з тяжкістю анемії, підтвердженою під час кордоцентезу ($r = 0,79$; $p < 0,001$). При тяжкому ступені анемії (гемоглобін < 80 г/л) середній MCA-PSV становив $1,82 \pm 0,12$ МоМ, при анемії середнього ступеня – $1,57 \pm 0,09$ МоМ, тоді як у неуразжених плодів – $1,20 \pm 0,07$ МоМ.

Отримані результати підтверджують високу діагностичну цінність показника MCA-PSV у прогнозуванні ступеня фетальної анемії. Відповідно до сучасних настанов ISUOG 2021 р. [9, 20], перевищення MCA-PSV понад $1,5$ МоМ є надійним критерієм анемії середнього або тяжкого ступеня і показанням до проведення кордоцентезу. Це узгоджується з результатами дослідження E. Gratacys et al. [8, 19], які підтвердили, що застосування MCA-PSV у протоколі спостереження дозволяє суттєво оптимізувати кількість інвазивних процедур без підвищення ризику антенатальної загибелі плода.

ВИСНОВКИ

Допплерометрія MCA є високочутливим неінвазивним методом діагностики фетальної анемії при резус-алоїмунізації, який дозволяє своєчасно виявити гемодинамічні порушення у плода до появи структурних ознак гідроцефу. Значення MCA-PSV $> 1,5$ МоМ достовірно корелює з анемією середнього і тяжкого ступеня та може бути використане як критерій для визначення показань до кордоцентезу або внутрішньоутробного переливання крові. Включення послідовної доплерометрії MCA до алгоритму ведення резус-алоїмунізованих вагітностей є ключовим елементом сучасного моніторингу, що дозволяє мінімізувати ризик перинатальних втрат та інвазивних ускладнень. Своєчасне поєднання неінвазивних (MCA-PSV) та інвазивних методів (кордоцентез, внутрішньоутробна гемотрансфузія) сприяє оптимізації тактики ведення, підвищенню виживаності й покращенню неонатальних результатів.

Відомості про авторів

Жук Світлана Іванівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: zhuksvitlana@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-1565-8166

Мельник Юрій Миколайович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: yrmelnik@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2525-1781

Криворук Марія Миколаївна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: marmarikam@gmail.com*

ORCID: 0009-0003-7104-0819

Ігнатенко Євген Валерійович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: eugene.ignatenko@gmail.com*

ORCID: 0009-0001-1063-1506

Information about the authors

Zhuk Svitlana I. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: zhuksvitlana@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-1565-8166

Melnik Yuri M. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: yrmelnik@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2525-1781

Kryvoruk Mariia M. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: marmarikam@gmail.com*

ORCID: 0009-0003-7104-0819

Ignatenko Ievgen V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: eugene.ignatenko@gmail.com*

ORCID: 0009-0001-1063-1506

ПОСИЛАННЯ

1. Abuhamad A, Chaoui R, editors. A practical guide to fetal echocardiography: Normal and abnormal hearts. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015. 608 p.
2. ACOG Practice Bulletin No. 192: Management of alloimmunization during pregnancy. Obstet Gynecol. 2018;131(3):e82-90. doi: 10.1097/AOG.0000000000002528.
3. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002;18(6):571-7. doi: 10.1046/j.0960-7692.2001.00591.x.
4. Regan F, Veale K, Robinson F, Brennan J, Massey E, Qureshi H, et al. Guideline for the investigation and management of red cell antibodies in pregnancy: A British Society for Haematology guideline. Transfus Med. 2025;35(1):3-23. doi: 10.1111/tme.13098.
5. Dias Z, Elayedatt RA, Karthik A, Krishnan V. Intrauterine Transfusion for Fetal Anemia: An 8-Year Experience from a Tertiary Care Center. J Obstet Gynaecol India. 2025;75(1):327-32. doi: 10.1007/s13224-024-01985-7.
6. Fetal Medicine Barcelona. Online calculators [Internet]. 2021. Available from: <https://fetalmedicinebarcelona.org/calcul/index.html>.
7. Prefumo F, Fichera A, Fratelli N, Sartori E. Fetal anemia: Diagnosis and management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2019;58:2-14. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.01.001.
8. Kilby MD, Johnson A. Fetal therapy scientific basis and critical appraisal of clinical benefits. Cambridge: Cambridge University Press; 2020. 601 p.
9. Bhida A, Acharya G, Baschat A, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): Use of Doppler velocimetry in obstetrics. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021;58(2):331-9. doi: 10.1002/uog.23698.
10. Krispin E, Javinani A, Odibo A, Carreras E, Emery SP, Sepulveda GG, et al. Consensus protocol for management of early and late twin-twin transfusion syndrome: Delphi study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2024;63(3):371-7. doi: 10.1002/uog.27446.
11. Lindenburt IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, Verduin E, van Kamp IL, Walther FJ, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. Am J Obstet Gynecol. 2012;206(2):141.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.09.024.
12. Hubinont C. Is fetomaternal haemorrhage still a major obstetric complication despite new technologies management? BJOG. 2016;123(12):1907. doi: 10.1111/1471-0528.14303.
13. Stampalija T, Lees C, Ghi T, Cornette J, Gyselaers W, Ferrazzi E, et al. ISUOG Consensus Statement on maternal hemodynamic assessment in hypertensive disorders of pregnancy and fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2025;66(5):681-96. doi: 10.1002/uog.70040.
14. Savoia HF, Parakh A, Kane SC. How I manage pregnant patients who are alloimmunized to RBC antigens. Blood. 2025;145(20):2275-82. doi: 10.1182/blood.2023022894.
15. Lee King PA, Henderson ZT, Borders AEB. Advances in maternal fetal medicine: Perinatal quality collaboratives working together to improve maternal outcomes. Clin Perinatol. 2020;47(4):779-97. doi: 10.1016/j.clp.2020.08.009.

16. Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, Windrim R, Kingdom J, Beyene J, et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med*. 2006;355(2):156-64. doi: 10.1056/NEJMoa052855.
17. Bahtiyar MO, Baschat A, Deprest J, Emery S, Goodnight WH, Johnson A, et al. Fetal interventions in the setting of the coronavirus disease 2019 pandemic: Statement from the North American Fetal Therapy Network. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):281-4. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.025.
18. Piura E, Engel O, Doctory N, Arbib N, Biron-Shental T, Kovo M, et al. Velocity time integral: A novel method for assessing fetal anemia. *Children (Basel)*. 2023;10(7):1090. doi: 10.3390/children10071090.
19. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med*. 2000;342(1):9-14. doi: 10.1056/NEJM20001063420102.
20. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of women with red cell antibodies during pregnancy [Internet]. Green-top Guideline No. 65. 2nd ed. RCOG; 2023. Available from: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/the-management-of-women-with-red-cell-antibodies-during-pregnancy-green-top-guideline-no-65/>.
21. Crowe EP, Hasan R, Saifee NH, Bakhtary S, Miller JL, Gonzalez-Velez JM, et al. How do we perform intrauterine transfusions? *Transfusion*. 2023;63(12):2214-24. doi: 10.1111/trf.17570.
22. Martinez-Portilla RJ, Lopez-Felix J, Hawkins-Villareal A, Villafan-Bernal JR, Paz Y Miño F, Figueras F, et al. Performance of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity for prediction of anemia in untransfused and transfused fetuses: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(6):722-31. doi: 10.1002/uog.20273.
23. Mesarić VA, Bridl I, Hrastar E, Kornhauser CL, Lozar KJ, Rus M, et al. Fetal treatment and long-term neonatal outcomes in severe maternal red cell alloimmunization – a single-centre experience. *Case Rep Perinat Med*. 2025;14(1):20240040. doi: 10.1515/crpm-2024-0040.
24. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Mari G, Norton ME, Stone J, Berghella V, Sciscione AC, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: the fetus at risk for anemia – diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(6):697-710. doi: 10.1016/j.ajog.2015.01.059.
25. Resnik R, Lockwood CJ, Moore TR, Greene MF, Copel JA, Silver RM, editors. *Creasy and resnik's maternal-fetal medicine: Principles and practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. 1388 p.
26. Pasman SA, Claes L, Lewi L, Van Schoubroeck D, Debeer A, Emonds M, et al. Intrauterine transfusion for fetal anemia due to red blood cell alloimmunization: 14 years experience in Leuven. *Facts Views Vis Obgyn*. 2015;7(2):129-36.

Стаття надійшла до редакції 03.10.2025. – Дата першого рішення 07.10.2025. – Стаття подана до друку 12.11.2025

Роль дисбіотичних процесів мікробіоти піхви в розвитку спонтанних передчасних пологів

О. В. Лаба

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Однією з актуальних проблем сучасної гінекології та акушерства є передчасні пологи (ПП), з огляду на їхній вплив на рівень неонатальної смертності плода й подальший стан репродуктивного здоров'я жінки. Попри значну кількість досліджень і публікацій, чіткого визначення основних тригерів та причин виникнення ПП наразі немає.

Мета дослідження: оцінка стану мікробіоти піхви у жінок із ризиком виникнення ПП.

Матеріали та методи. У проспективне дослідження включено 180 вагітних, розподілених на групи: контрольна група (КГ) – 30 умовно здорових вагітних; основна група (ОГ) – 73 вагітні із загрозою ПП (ЗПП) та 77 вагітних із наявністю факторів ризику ПП (РПП). Клінічні групи були однорідними за анамнестичними й клінічними даними, що дозволяє проводити подальші дослідження та отримувати об'єктивні достовірні результати. Стан мікробіоти піхви жінок оцінювали шляхом визначення рН вагінального вмісту, а також бактеріоскопічним і молекулярно-біологічним методами. **Результати.** У пацієнток із ЗПП достовірно частіше, ніж у вагітних КГ, виявлявся бактеріальний вагіноз (БВ) (31,5% проти 10,0% відповідно), а також частіше, ніж у вагітних із факторами РПП, реєструвався змішаний вагініт (19,2% проти 11,7% відповідно; $p < 0,05$). Частка вагітних із I ступенем чистоти піхви в ОГ була достовірно меншою порівняно з КГ (26,0% проти 70,0%, $p < 0,0001$) і з підгрупою РПП (36,3%). Однак і в групі вагітних із факторами РПП частота виявлення БВ (32,5%) значно перевищувала таку у вагітних КГ.

Висновки. Для вагітних із ЗПП (19,2%) та вагітних із факторами РПП (27,3%) характерна низька частота нормоценозу піхви. У жінок із факторами РПП виявляються такі порушення стану мікробіоти піхви: БВ (32,5%), аеробний вагініт (6,5%), неспецифічний бактеріально-кандидозний вагініт (6,5%) та інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом (10,4%).

Ключові слова: передчасні пологи, вагінальна мікробіота, бактеріальний вагіноз, бактеріально-кандидозний вагініт.

The role of dysbiotic processes of the vaginal microbiota in the development of spontaneous premature birth

O. V. Laba

One of the current problems of modern gynecology and obstetrics is the issue of premature birth (PB), given its impact on the level of neonatal fetal death and on the state of a woman's subsequent reproductive health. Despite a significant number of studies and publications, there is no clear identification of the main triggers and causes of PB.

The objective: to assess the state of the vaginal microbiota in women at risk of PB.

Materials and methods. 180 pregnant women were involved in the prospective study, they were divided into the following groups: control group (CG) – 30 relatively healthy pregnant women; main group (MG) – 73 pregnant women with the threat of PB (TPB); risk group – 77 pregnant women with risk factors (RF) for PB. Clinical groups were homogeneous in anamnestic and clinical data, which allowed for further research and obtaining objective reliable results. The vaginal microbiota of women was assessed by determining the pH, as well as by bacterioscopic and molecular biological methods.

Results. Patients with a TPB had bacterial vaginosis (BV) significantly more often than pregnant women in the CG (31.5% vs 10.0%, respectively) and mixed vaginitis was more often diagnosed than in pregnant women with RF for PB (19.2% vs 11.7%, respectively; $p < 0.05$). The rate of pregnant women with the I degree of vaginal cleanliness in the MG was significantly lower compared to the CG (26.0% vs 70.0%, $p < 0.0001$) and the group RF of PB (36.3%). However, even in the group of pregnant women with RF for PB, the frequency of BV (32.5%) significantly exceeded that in pregnant women in the CG.

Conclusions. Pregnant women with a TPB (19.2%) and pregnant women with RF (27.3%) are characterized by a low frequency of vaginal normocenosis. Pregnant women with clinically confirmed threat of PB have disturbances in the state of the vaginal microbiota: BV (32.5%), aerobic vaginitis (6.5%), nonspecific bacterial-candidiasis vaginitis (6.5%), sexually transmitted diseases (10.4%).

Keywords: premature birth, vaginal microbiota, bacterial vaginosis, bacterial-candidiasis vaginitis.

Передчасні пологи (ПП) залишаються однією з найактуальніших проблем сучасного акушерства, ускладнюючи 5–18% вагітностей у світі, та є провідною причиною материнської та перинатальної захворюваності й смертності [1]. Надто раннє народження може призводити до неонатальної смерті, а також до високого ризику розвитку інфекцій у ранньому віці, кардіометаболічних і запальних розладів, уражень нервової системи у подальшому житті дітей, які вижили [2, 3].

Більшість ПП мають спонтанний та ідіопатичний характер, причини яких значною мірою залишаються не встановленими. Для виокремлення основних тригерів ПП, щодо участі яких у патогенезі ПП не сформовано однозначної думки, важливо узагальнити основні етапи вагітності, зокрема стан мікробіоти піхви вагітних і ключові особливості імунної толерантності матері й плода, порушення якої пов'язане з низкою ускладнень вагітності [4–7].

Вплив мікробіому на моделювання ризику ПП проаналізовано в дослідженнях E. Bayar et al. [8, 9]. Під час дослідження когорти жінок африканського походження (на ранніх термінах вагітності), в яких спостерігалися різкі зміни в різноманітності мікробіоти з підвищеною поширеністю множинних ваготипів і дисбактеріозу [9], встановлено, що певні дисбіотичні ваготипи асоціюються з формуванням ризику ПП, імовірно, внаслідок підвищення концентрації прозапальних цитокінів у вагінальній рідині на ранніх термінах вагітності, зокрема хемоатрактанту CXCL10 (C-X-C Motif Chemokine Ligand 10) [10]. Цікаво, що застосування антибіотиків до зачаття у жінок із ПП в анамнезі не зменшувало частоти ПП і може бути пов'язане з більш ранніми пологами та зменшенням маси тіла при народженні [11], що свідчить про те, що складна динаміка мікробіому піхви із самого початку вагітності є важливою для оптимального успіху вагітності [12, 13].

Дослідження мікробіоти ендометріальної рідини у жінок із безпліддям, які проходили екстракорпоральне запліднення, за даними I. Moreno et al., продемонструвало зв'язок між ендометріальною мікробіотою, де не домінують *Lactobacillus*, та зниженням частоти імплантації, вагітності та живонародження [14]. Запропоновано низку механізмів, що обмежують бактеріальну інвазію в матку з нижніх відділів статевих шляхів (які можуть впливати на перебіг вагітності), з метою забезпечення підтримки толерогенного середовища, необхідного для успішного перебігу вагітності. Бактеріальна інвазія матки та амніотичної порожнини, виявлена у підгрупі вагітних, теоретично може спричинити запалення та порушення імунної адаптації до вагітності, спричиняючи розвиток ПП [11], а мікроорганізми, подібні до мікробіоти піхви, також можна виділити з плаценти [15, 16].

З огляду на суперечливість поглядів щодо ролі мікробіального фактора в патогенезі спонтанних ПП, постає **мета дослідження:** оцінка стану мікробіоти піхви у жінок із ризиком виникнення ПП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводилося впродовж 2020–2022 рр. на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) імені Данила Галицького відповідно до принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, відповідних законів України, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнтів, вимог щодо інформованої згоди та конфіденційності персональних і медичних даних (висновок Комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького, протокол № 5 від 23.05.2022 р.).

У проспективне дослідження (відповідно до поставленої мети) залучено 180 вагітних, розподілених на дві групи: контрольна група (КГ) – 30 умовно здорових вагітних; основна група – 150 вагітних, з яких: 73 – з клінічно верифікованою загрозою ПП (ЗПП) та 77 – з факторами ризику ПП (РПП).

Критерії включення в ОГ:

- для вагітних із ЗПП: вік 19–48 років; верифікована загроза спонтанних ПП; інформована згода на включення в дослідження;
- для вагітних із РПП: вік 19–48 років; наявність факторів РПП без ЗПП на момент включення в дослідження; інформована згода на включення в дослідження.

Основними факторами ризику надранніх і ранніх ПП, які значною мірою зумовлюють перинатальну смертність і захворюваність недоношених новонароджених, є: молодий вік (до 24 років), запальні захворювання репродуктивних органів в анамнезі, дисгормональна патологія репродуктивних органів, плацентарна недостатність.

Критерії виключення з дослідження:

- вік вагітної < 19 та > 48 років;
- багатоплідна вагітність;
- вагітність внаслідок допоміжних репродуктивних технологій;
- антенатальна загибель плода;
- ПП за медичними показаннями;
- вроджені вади розвитку плода;
- тяжка екстрагенітальна патологія, зокрема цукровий діабет, гіпертиреоз;
- злоякісні новоутворення будь-якої локалізації;
- залежність від алкоголю та/або психоактивних речовин;
- психічні захворювання або недієздатність;
- вірус імунodefіциту людини (ВІЛ-інфекція), позитивна реакція Вассермана (RW+), туберкульоз;
- непереносимість лікарських засобів, що застосовуються в дослідженні.

Методи дослідження пацієнток включали:

- клініко-лабораторне обстеження та вивчення анамнезу життя (здійснювалися рутинними методами, аналізувався соматичний та репродуктивний анамнез, спадковий анамнез (ПП у матері), менструальна, статеві і репродуктивна функції, перенесені гінекологічні захворювання й оперативні втручання, перебіг, ускладнення та наслідки попередніх вагітностей);
- клінічне обстеження (загальний огляд, оцінка стану серцево-судинної, дихальної, травної, сечовидільної систем; антропометричне дослідження з визначенням індексу маси тіла, пальпація молочних залоз і щитоподібної залози, гінекологічне та зовнішнє акушерське обстеження з оглядом шийки матки в дзеркалах);
- дослідження стану мікробіоти піхви (визначення рН вагінального вмісту за допомогою бактеріоскопічного та молекулярно-біологічного методів). рН-метрію вагінального середовища проводили з використанням індикаторних тест-смужок CITOLAB-pH. Використовували метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу (детектуючий ампліфікатор Rotor-Gene (Corbett Research Ltd., Австралія) з використанням реагентів Seegene (Південна Корея). Дослідження передбачало виявлення ДНК *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* (*M. genitalium*), *Trichomonas*

vaginalis (якісно), *Candida* spp. та кількісне визначення титрів *Lactobacillus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. Нормобіocenоз піхви трактували відповідно до інструкцій фірми виробника: загальна бактеріальна маса – 10^6 – 10^8 ; *Lactobacillus* – 10^6 – 10^8 КУО/мл (колонієутворювальних одиниць в 1 мл); аеробні й анаеробні умовно-патогенні мікроорганізми в абсолютній кількості ($0,1\%$ – 1%) $< 10^4$ ГЕ/мл (генних еквівалентів на мл); *M. genitalium*, *Ureaplasma parvum*, гриби *Candida* spp. відсутні або $< 10^4$ ГЕ/мл. При перевищенні вказаних показників стан мікробіоти піхви розцінювали як аеробний, анаеробний або змішаний дисбіоз (у поєднанні з дріжджовими грибами *Candida* spp.) залежно від переважаючих мікроорганізмів.

Для бактеріоскопічного дослідження матеріал із піхви отримували із заднього та бокового склепіння, мазки фарбували за Грамом. Під час мікроскопічного дослідження мазка визначали кількість лейкоцитів, епітеліальних клітин, характер мікрофлори (лактобактерії, паличкові та кокові форми бактерій, «ключові клітини», *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida* spp.) у полі зору. Оцінка стану мікробіоти піхви проводилася двічі: при включенні в дослідження та через 14 днів після завершення лікування (за показаннями) дисбіотичних процесів піхви.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою стандартних програм Microsoft Excel 5.0 та Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Під час аналізу варіаційних рядів перевіряли нормальність розподілу. Параметричні методи застосовували для кількісних ознак із нормальним розподілом. Для оцінки достовірності різниці отриманих результатів між групами використовували непарний t-критерій (для двох груп із нормальним розподілом); U-критерій Манна – Уїтні (для двох груп із ненормальним розподілом); χ^2 -критерій – для порівняння часток. Отримані результати наведені у вигляді середніх величин, стандартних відхилень ($M \pm \sigma$) та медіани (Me). Відмінності середніх величин вважали статистично значущими при $p < 0,05$ (рівень достовірності не менше ніж 95%).

Формування ОГ та КГ відповідно до чітко визначених критеріїв включення/виключення забезпечило їх однорідність за анамнестичними й клінічними даними, що дозволяє проводити подальші дослідження та отримувати об'єктивні достовірні результати.

Ведення вагітних здійснювалося відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 29.05.2018 р. № 1024 «Про внесення зміни до додатка 10 до Методичних рекомендацій щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги, затверджених наказом МОЗ України від 15 липня 2011 р. № 417».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Бактерії відіграють вирішальну роль у формуванні вагінального середовища з погляду біохімічних і запальних властивостей. Дисбактеріоз, а особливо бактеріальний ва-

гіноз (БВ), асоціюється з низкою ускладнень вагітності, включно з передчасним розривом плодових оболонок, ПП, спонтанними ПП, що свідчить про можливу роль вагінального мікробіому в підтриманні нормального перебігу вагітності та позитивних репродуктивних результатів [17]. Зрозуміло, що мікробіом жіночих репродуктивних шляхів впливає як на безпліддя, так і на перебіг вагітності. Вважається, що цей вплив обумовлений різними механізмами, пов'язаними з мікроорганізмами [18]. До них належать: розвиток запальних захворювань органів малого таза за наявності специфічних бактерій у матці, непрохідність маткових труб, кореляція між певними бактеріями [19] та ендометріозом, а також особливості мікробіому ендометрія та цервікально-вагінального каналу при потрапленні бактерій у верхні статеві шляхи зі спермою під час запліднення. Однак на сьогодні кількість доступних даних обмежена через труднощі отримання біологічного матеріалу з репродуктивної системи здорових жінок.

Бактеріоскопічне дослідження мазків із піхви та діагностика БВ за критеріями Amsel (наявність однорідних виділень із неприємним запахом, підвищений рН вагінального секрету ($> 4,5$), позитивний аміний тест і мікроскопія вагінального мазка) у жінок продемонструвало, що у вагітних КГ переважали І (21; 70,0%) та ІІ (5; 15,0%) ступені чистоти піхви. У 3 (10,0%) вагітних КГ діагностовано БВ та в 1 (3,3%) – вульвовагінальний кандидоз за відсутності будь-яких скарг (табл. 1).

У пацієток із ЗПП достовірно частіше, ніж у здорових вагітних, відзначався БВ (23; 31,5%) ($p_{\text{ЗПП-К}} = 0,0059$). У жінок із РПП виявлявся змішаний вагініт (9; 11,7%). Відповідно у ЗПП частка вагітних із І ступенем чистоти піхви (19; 26,0%) була меншою порівняно з вагітними підгрупи РПП (28; 36,3%). У вагітних із факторами РПП частота виявлення БВ (21; 27,3%) достовірно перевищувала таку у вагітних КГ (3; 10%) ($p_{\text{РПП-К}} = 0,0221$).

У вагінальних мазках, за якими було верифіковано змішаний неспецифічний вагініт, відзначали ознаки запального процесу – понад 50 лейкоцитів у полі зору, велика кількість епітеліальних клітин, численні грампозитивні та грамнегативні коки та палички на тлі поодиноких лактобактерій. У 23 (15,6%) пацієток із ЗПП та РПП виявлено змішаний (бактеріально-кандидозний) вагініт, вульвовагінальний кандидоз зафіксовано лише в 1 (3,3%) вагітної КГ.

Отримані результати досліджень стану дисбіотичних процесів мікробіоти піхви та виокремлення їх ролі у розвитку спонтанних ПП значною мірою узгоджуються з даними інших авторів.

За результатами наукових досліджень I. Solt, встановлено зв'язок між станом мікробіому жіночих репродуктивних шляхів з етіологією станів матері та плода, включно із затримкою росту плода, пізніми абортми та мертвонародженням [20]. J. Odendaal et al. та A. C. Freitas et al. відзначають, що ПП є основною причиною неонатальної захворюваності та смертності [21, 22]. За даними M. A. Elovitz et al., щороку у світі народжується близько 15 млн недоношених дітей, з яких майже 1 млн помирає від ускладнень [23].

Когортні дослідження R. G. Brown et al. та S. S. Witkin et al. продемонстрували, що у здорових жінок із нормальним перебігом вагітності переважає

Таблиця 1

Результати бактеріоскопічного дослідження вагінальних виділень у жінок досліджуваної когорти (абс. ч., %)

Результати бактеріоскопії мазків із піхви	Групи вагітних		
	ОГ		КГ (n = 30)
	ЗПП (n = 73)	РПП (n = 77)	
I ступінь чистоти	19 (26,0) $p_{\text{ЗПП-К}} < 0,0001$	28 (36,3) $p_{\text{РПП-К}} = 0,0009$	21 (70,0)
II ступінь чистоти	17 (23,3)	19 (24,7)	5 (16,7)
БВ	23 (31,5) $p_{\text{ЗПП-К}} = 0,0059$	21 (27,3) $p_{\text{РПП-К}} = 0,0221$	3 (10,0)
Змішаний (бактеріально-кандидозний) вагініт	14 (19,2)	9 (11,7)	–
ВВК	–	–	1 (3,3)

Примітки: р – достовірність відмінностей між ОГ та КГ; БВ – бактеріальний вагіноз; ВВК – вульвовагінальний кандидоз.

Таблиця 2

Стан мікробіоти піхви у вагітних досліджуваної когорти (за даними ПЛР) при включенні у дослідження (абс. ч., %)

Стан мікробіоти піхви	Групи вагітних		
	ОГ		КГ (n = 30)
	ЗПП (n = 73)	РПП (n = 77)	
Нормоценоз	14 (19,2) $p_{\text{ЗПП-К}} < 0,0001$	21 (27,3) $p_{\text{РПП-К}} < 0,0001$	24 (80,0)
Проміжний стан	18 (24,7) $p_{\text{ЗПП-К}} = 0,0256$	21 (27,3) $p_{\text{РПП-К}} = 0,0221$	3 (10,0)
БВ	26 (35,6) $p_{\text{ЗПП-К}} < 0,0001$	25 (32,5) $p_{\text{РПП-К}} < 0,0001$	1 (3,3)
АВ	10 (13,7)	5 (6,5)	–
БКВ	5 (7,8)	5 (6,5)	–
ВВК	–	–	2 (6,7)
ІПСШ	11 (15,1)	8 (10,4)	–

Примітки: р – достовірність відмінностей між ОГ та КГ; БВ – бактеріальний вагіноз; АВ – аеробний вагініт; БКВ – бактеріально-кандидозний вагініт; ВВК – вульвовагінальний кандидоз; ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом.

домінування *Lactobacillus* spp. у мікробіомі протягом усього періоду вагітності [24, 25].

Попри наявність численних досліджень, донині не сформовано єдиних стандартів у веденні вагітних із РПП [26–28]. Існують відмінності в критеріях та методах дослідження, виокремленні показань до медичних втручань, які пропонуються в клініках із веденням ПП, а також у термінах і частоті оглядів.

Проведене порівняльне рандомізоване дослідження оцінки стану мікробіоти піхви жінок із використанням результатів бактеріоскопічного дослідження матеріалу з піхви з фарбуванням за Грамом (порівняно з використанням методу ПЛР в режимі реального часу) вказало на незначну статистичну похибку в результатах [29, 30]. Однак слід також зазначити, що методика ПЛР виявилася більш клінічно орієнтованою та інформативною. Це підтверджено нашими подальшими дослідженнями: молекулярно-біологічні методи, зокрема ПЛР з детекцією результатів у режимі реального часу, дозволяють ефективно оцінити стан мікробіоти піхви та обґрунтувати лікувально-профілактичні заходи.

У вагітних із ЗПП (14; 19,2%; $p < 0,0001$) та РПП (21; 27,3%; $p < 0,0001$), порівняно з КГ, спостерігалася низька частота нормоценозу піхви (табл. 2).

Водночас проміжний стан мікробіоти піхви зафіксовано майже у третини пацієнток проспективної ко-

горти: 18 (24,7%) – у підгрупі ЗПП та 21 (27,3%) – у підгрупі РПП. Такий стан характеризується зниженням кількості захисних лактобактерій за незначного збільшення кількості умовно-патогенної флори. Ці пацієнтки потребують особливої уваги та своєчасних профілактичних заходів із метою запобігання розвитку подальших порушень мікробіоти й прогресуванню змін до дисбіозу піхви. Достовірної різниці між показниками стану мікробіоти піхви вагітних ОГ не виявлено.

Частота виявлення анаеробного дисбіозу була порівнюваною у вагітних із ЗПП (26; 35,6%) та вагітних із факторами РПП (25; 32,5%) і достовірно вищою ($p < 0,0001$), ніж у жінок КГ (1; 3,3%).

Виявлено інфікування збудниками, які передаються статевим шляхом, що не було діагностовано за результатами бактеріоскопічного дослідження. Так, у 4 (5,5%) вагітних із ЗПП та у 3 (3,9%) вагітних із факторами РПП виявлено ДНК *Chlamydia trachomatis*, в 1 (1,4%) випадку в групі із ЗПП – ДНК *M. genitalium*. Крім того, в 11 (7,3%) пацієнток ОГ діагностовано трихомоніаз: 6 (8,2%) – у підгрупі ЗПП та 5 (6,5%) – у підгрупі РПП.

Отримані результати підкреслюють важливість тестування пацієнток груп ризику на інфекції, що передаються статевим шляхом, ще до настання вагітності для проведення відповідного лікування, спрямованого на попередження ПП. Отримання позитивних практичних

результатів можливе лише за умови впровадження консенсусних рекомендацій і національних програм запобігання ПП [31, 32].

ВИСНОВКИ

1. Для вагітних із ЗПП (19,2%) та вагітних із факторами РПП (27,3%) характерна низька частота нормоценозу піхви.

2. Проміжний стан мікробіоти піхви, який характеризується зниженням кількості захисних лактобак-

терій на тлі незначного збільшення кількості умовно-патогенної флори, виявляється у майже третини пацієнток основної когорти (вагітні із ЗПП – 24,7%, вагітні з факторами РПП – 27,3%).

3. У вагітних із факторами РПП (у терміні 22–32 тиж. гестації) відзначаються такі порушення стану мікробіоти піхви: БВ (32,5%), аеробний вагініт (6,5%), неспецифічний бактеріально-кандидозний вагініт (6,5%) та інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом (10,4%).

Відомості про автора

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

ORCID: 0000-0002-1237-796X

Information about the author

Laba Oksana V. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University. *E-mail:* laboaksanav@ukr.net

ORCID: 0000-0002-1237-796X

ПОСИЛАННЯ

- Markopoulou P, Papanikolaou E, Analytis A, Zoumakis E, Siahianidou T. Preterm Birth as a Risk Factor for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2019;210:69-80. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.02.041.
- Goedicke-Fritz S, Härtel C, Krasteva-Christ G, Kopp MV, Meyer S, Zemmin M. Preterm Birth Affects the Risk of Developing Immune-Mediated Diseases. *Front Immunol.* 2017;8:1266. doi: 10.3389/fimmu.2017.01266.
- Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol.* 2017;41(7):387-91. doi: 10.1053/j.semper.2017.07.009.
- Robertson SA, Moldenhauer LM. Immunological determinants of implantation success. *Int J Dev Biol.* 2014;58(2-4):205-17. doi: 10.1387/jidb.140096sr.
- Arck PC, Hecher K. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. *Nat Med.* 2013;19(5):548-56. doi: 10.1038/nm.3160.
- Deshmukh H, Way SS. Immunological Basis for Recurrent Fetal Loss and Pregnancy Complications. *Annu Rev Pathol.* 2019;14:185-210. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012743.
- Robertson SA, Care AS, Moldenhauer LM. Regulatory T cells in embryo implantation and the immune response to pregnancy. *J Clin Invest.* 2018;128(10):4224-35. doi: 10.1172/JCI122182.
- Bayar E, Bennett PR, Chan D, Sykes L, MacIntyre DA. The pregnancy microbiome and preterm birth. *Semin Immunopathol.* 2020;42(4):487-99. doi: 10.1007/s00281-020-00817-w.
- Serrano MG, Parikh HI, Brooks JP, Edwards DJ, Arodz TJ, Edupuganti L, et al. Racioethnic diversity in the dynamics of the vaginal microbiome during pregnancy. *Nat Med.* 2019;25(6):1001-11. doi: 10.1038/s41591-019-0465-8.
- Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, Edwards DJ, Girerd PH, Parikh HI, et al. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nat Med.* 2019;25(6):1012-21. doi: 10.1038/s41591-019-0450-2.
- Andrews WW, Goldenberg RL, Hauth JC, Cliver SP, Copper R, Conner M. Interconceptional antibiotics to prevent spontaneous preterm birth: A randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):617-23. doi: 10.1016/j.ajog.2005.11.049.
- Espinoza J, Erez O, Romero R. Preconceptional antibiotic treatment to prevent preterm birth in women with a previous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):630-7. doi: 10.1016/j.ajog.2005.11.050.
- Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun.* 2017;8(1):875. doi: 10.1038/s41467-017-00901-0.
- Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martínez-Blanch JF, Jiménez-Almazán J, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(6):684-703. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.075.
- Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6(237):237ra65. doi: 10.1126/scitranslmed.3008599.
- De Goffau MC, Lager S, Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Peacock SJ, et al. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. *Nature.* 2019;572(7769):329-34. doi: 10.1038/s41586-019-1451-5.
- Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG.* 2011;118(5):533-49. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x.
- Tomaiuolo R, Veneruso I, Cariati F, D'Argenio V. Microbiota and Human Reproduction: The Case of Female Infertility. *High Throughput.* 2020;9(2):12. doi: 10.3390/ht9020012.
- Leonardi M, Hicks C, El-Asaad F, El-Omar E, Condous G. Endometriosis and the microbiome: a systematic review. *BJOG.* 2020;127(2):239-49. doi: 10.1111/1471-0528.15916.
- Solt I. The human microbiome and the great obstetrical syndromes: a new frontier in maternal-fetal medicine. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(2):165-75. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.04.024.
- Odendaal J, Black N, Bennett PR, Brosens J, Quenby S, MacIntyre DA. The endometrial microbiota and early pregnancy loss. *Hum Reprod.* 2024;39(4):638-46. doi: 10.1093/humrep/dead274.
- Freitas AC, Bocking A, Hill JE, Mooney DM, VOGUE Research Group. Increased richness and diversity of the vaginal microbiota and spontaneous preterm birth. *Microbiome.* 2018;6(1):117. doi: 10.1186/s40168-018-0502-8.
- Elovitz MA, Gajer P, Riis V, Brown AG, Humphrys MS, Holm JB, et al. Cervicovaginal microbiota and local immune response modulate the risk of spontaneous preterm delivery. *Nat Commun.* 2019;10(1):1305. doi: 10.1038/s41467-019-09285-9.
- Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Lehne B, Kindinger LM, et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Med.* 2018;16(1):9. doi: 10.1186/s12916-017-0999-x.
- Witkin SS, Moron AF, Ridenhour BJ, Minis E, Hatanaka A, Sarmiento SGP, et al. Vaginal Biomarkers That Predict Cervical Length and Dominant Bacteria in the Vaginal Microbiomes of Pregnant Women. *mBio.* 2019;10(5):e02242-19. doi: 10.1128/mBio.02242-19.
- Dawes L, Groom K, Jordan V, Waugh J. The use of specialised preterm birth clinics for women at high risk of spontaneous preterm birth: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):58. doi: 10.1186/s12884-020-2731-7.
- Petrenko Y, Strubchevka K. Preterm labor: issues of prognosis, prevention and management (Literature review). *Reprod Health Woman.* 2021;(3):57-64. doi: 10.30841/2708-8731.3.2021.234245.
- Mosendz O. Causes and clinical picture of very early preterm birth. *Reprod Health Woman.* 2021;(6):44-9. doi: 10.30841/2708-8731.6.2021.244377.
- Laba O, Pyrohova V. Study of the state of the vaginal microbiota in women with risk and threat of preterm birth. *Reprod Health Woman.* 2022;(5):39-44. doi: 10.30841/2708-8731.5.2022.265477.
- Pyrohova V, Laba O. Evaluation of the effectiveness of correction of vagina dysbiosis with the use of vaginal probiotic complex in women with risk factors of spontaneous premature birth. *Reprod Health Woman.* 2022;(6):44-9. doi: 10.30841/2708-8731.6.2022.267684.
- Artyomenko V, Mnikh L, Domakova N. Woman's microbiome and obstetrical and perinatal risks: What do they have in common? *Reprod Health Woman.* 2023;(6):37-45. doi: 10.30841/2708-8731.6.2023.289995.
- Beniuk V, Hychka N, Kovalyuk T, Beniuk S, Oleshko V, Komar V, et al. Modern trends in the treatment of bacterial vaginosis in primigravida in the first half of gestation. *Reprod Health Woman.* 2024;(3):88-94. doi: 10.30841/2708-8731.3.2024.306430.

Стаття надійшла до редакції 18.06.2025. – Дата першого рішення 23.06.2025. – Стаття подана до друку 30.07.2025

Динаміка рівнів гормонів та плацентарних білків протягом вагітності у жінок із гіперандрогенією в анамнезі

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

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

Мета дослідження: аналіз динаміки рівнів гормонів та плацентарних білків протягом вагітності на тлі гіперандрогенії (ГА) в анамнезі як маркера ранньої діагностики плацентарної недостатності (ПН).

Матеріали та методи. Проведено оцінку рівнів гормонів і плацентарних білків у 48 вагітних із ГА в анамнезі, які становили основну групу (ОГ), й 45 здорових вагітних без андрогенії та обтяженого акушерського й соматичного анамнезу, які увійшли до контрольної групи (КГ). Під час динамічного спостереження за вагітністю в периферичній крові визначали концентрацію:

- гормонів: естріолу (ЕЗ), плацентарного лактогену (ПЛ), кортизолу (Кр), дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕА-С), тестостерону (Т), 17-гідроксипрогестерону (17-ОП);
- плацентарних білків: плацентарного α 1-мікроглобуліну (ПАМГ), α 2-мікроглобуліну фертильності (АМГФ); трофобластичного β -глікопротеїду (ТБГ) та тестостерон-естрадіол-зв'язувального глобуліну.

Результати. Найбільш виражені відмінності між групами щодо рівня ПЛ спостерігалися на 16–20 тиж.: $409,3 \pm 31,4$ нмоль/л в ОГ проти $1288,7 \pm 112,7$ нмоль/л у КГ ($p < 0,01$). Достовірне зниження вмісту ЕЗ в ОГ порівняно з КГ відзначалося протягом усієї вагітності ($p < 0,05$). Концентрація ТБГ в ОГ та КГ до 36 тиж. в 3–4 рази перевищувала вміст цього гормону, характерний для 20 тиж. вагітності. Рівень ПАМГ в ОГ становив 32,0–50,0 нг/мл у терміні 20–40 тиж. вагітності та достовірно перевищував відповідний показник у КГ у 2–3 рази ($p < 0,05$). Рівень Кр протягом усього періоду гестації був достовірно нижчим в ОГ ($p < 0,01$). Рівень 17-ОП у КГ підвищувався із $5,2 \pm 0,9$ нмоль/л на 20 тиж. вагітності до $20,1 \pm 1,8$ нмоль/л на 36–40 тиж., тоді як в ОГ – з $6,8 \pm 0,8$ нмоль/л до $13,2 \pm 1,2$ нмоль/л відповідно.

Висновки. ПН у вагітних із ГА в анамнезі розвивається з 16 тиж. вагітності на тлі виражених дисгормональних і дисметаболических порушень. У терміні вагітності 16–20 тиж. характерне зниження вмісту ПЛ, ЕЗ і Кр на тлі одночасного підвищення концентрації плацентарних білків – ПАМГ, АМГФ і ТБГ. Додатково, з 24 тиж. вагітності достовірно знижується рівень Т, а після 32 тиж. – 17-ОП і ДГЕА-С.

Ключові слова: гіперандрогенія, вагітність, плацентарна недостатність, гормональний баланс, плацентарні білки, плацентарні гормони, ускладнення вагітності, фетоплацентарний комплекс, перинатальні наслідки.

Dynamics of hormone and placental proteins levels during pregnancy in women with the history of hyperandrogenism

L. Yu. Staselovych, T. G. Romanenko, H. M. Zhaloba

The objective: to analyze the dynamics of hormone and placental proteins levels during pregnancy in women with a history of hyperandrogenism (HA) as a marker for early diagnosis of placental insufficiency (PI).

Materials and methods. The level of hormones and placental proteins was assessed in 48 pregnant women with a history of HA who formed the study group (SG), and in 45 healthy pregnant women, without a complicated obstetric and somatic history, who formed the control group (CG). During dynamic pregnancy monitoring, the following concentrations were determined in peripheral blood:

- hormones: estriol (E3), placental lactogen (PL), cortisol (Cr), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), testosterone (T), 17-hydroxyprogesterone (17-OHP);
- placental proteins: placental α 1-microglobulin (PAMG); α 2-fertility microglobulin (AFMG), trophoblastic β -glycoprotein (TBG) and testosterone-estradiol-binding globulin (TEBG).

Results. The most pronounced differences between the groups in PL level were found at 16–20 weeks – 409.3 ± 31.4 nmol/L in the SG versus 1288.7 ± 112.7 nmol/L in the CG ($p < 0.01$). A significant decrease in the E3 concentration in SG compared to the CG was determined throughout pregnancy ($p < 0.05$). The concentration of TBG in the SG and CG up to 36 weeks of pregnancy was 3–4 times higher than the level of this hormone, typical for 20 weeks. The level of PAMG in SG was 32.0–50.0 ng/mL in the period from 20 to 40 weeks of pregnancy and was 2–3 times higher than its level in the CG ($p < 0.05$). Cr concentration was significantly lower ($p < 0.01$) throughout the gestation period in pregnant women in the SG. The 17-OHP level increased in the CG from 5.2 ± 0.9 nmol/L at 20 weeks of pregnancy to 20.1 ± 1.8 nmol/L at 36–40 weeks, and the SG – from 6.8 ± 0.8 nmol/L to 13.2 ± 1.2 nmol/L, respectively.

Conclusions. Placental insufficiency in pregnant women with a history of hyperandrogenism develops from 16 weeks of pregnancy against the background of pronounced dysgормонаl and dysmetabolic disorders. At 16–20 weeks a typical decrease in

PL, E3 and Cr levels against the background of a simultaneous increase in the concentrations of placental proteins PAMG, AFMG and TBG were found. In addition, from 24 weeks of pregnancy the level of T significantly decreases, and after 32 weeks of pregnancy – 17-OHP and DHEA-S concentrations.

Keywords: hyperandrogenism, pregnancy, placental insufficiency, hormonal balance, placental proteins, placental hormones, pregnancy complications, fetoplacental complex, perinatal outcomes.

За останні десятиліття значно розширилися можливості лікування ендокринної неплідності, що призвело до підвищення частоти досягнення вагітності в популяції. Настання вагітності у жінок після корекції гормонального балансу ліквідує попередню неплідність, однак нормалізація гормонального балансу під час вагітності та пологів не відбувається [1–3].

Для розуміння процесів, що відбуваються в організмі пацієнток із гіперандрогенією (ГА) під час вагітності, слід оцінити функцію кори надниркових залоз. Визначення рівня дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕА-С) розглядається клініцистами як абсолютно необхідне дослідження при оцінці ступеня корекції ГА у пацієнток із гірсутизмом, адже цей гормон є критерієм продукції андрогенів наднирниками, оскільки він не утворюється в яєчниках ані в нормі, ані при патології [4, 5]. За сучасними уявленнями, ДГЕА-С секретується як плодом, так і організмом матері під час вагітності. Утворюючись у пучковій і сітчастій зонах кори надниркових залоз, стероїди гідроксильються та сульфатуються у надниркових залозах і печінці плода, після чого переносяться до плаценти, де відбувається ароматизація – перетворення нейтральних стероїдних гормонів (ДГЕА-С) у фенольні естрогени [4, 6].

17-гідроксипрогестерон (17-ОП) є найбільш специфічним маркером наднирникової ГА при недостатності 21-гідроксилази [6–8].

Поряд з андрогенним ефектом тестостерон (Т) здатний чинити потужний анаболічний вплив на різні органи й тканини (м'язи, нирки, печінку), тобто підвищувати в них синтез білка, стимулювати ріст і розмноження клітин [9]. В організмі основна кількість Т знаходиться у зв'язаному стані з тестостерон-естрадіол-зв'язувальним глобуліном (ТЕЗГ). Саме співвідношення Т і ТЕЗГ чітко відображає стан органів, що секретують андрогени, та є найчутливішим тестом секреції андрогенів, а також надійним маркером ефективності лікувальних заходів при ГА як поза вагітністю, так і під час неї [8, 10].

Порушення функціональних зв'язків у системі мати – плацента – плід спричиняє патологічний перебіг вагітності, призводячи навіть до її переривання. Рівень секреції плацентарних гормонів відображає динаміку розвитку плаценти й плода протягом вагітності. У зв'язку з цим визначення гормональних показників на будь-якому етапі вагітності може слугувати тестом для оцінки функції плаценти та стану плода.

Для досягнення народження здорових дітей у жінок із ГА необхідне проведення підготовчої терапії глюкокортикоїдами [11]. Її застосування дозволило знизити частоту вторинної неплідності у 2,6 раза та зберегти вагітність із народженням життєздатної дитини у 77,4% пацієнток із цією патологією [12].

Дотепер немає єдиної думки щодо допустимості й тривалості лікування глюкокортикоїдами під час вагітності. Більшість авторів вказують на необхідність продовження застосування глюкокортикоїдів під час

вагітності, оскільки їх скасування може спричинити переривання вагітності та виявляти ефект вірилізації при ГА матері на плід жіночої статі [10, 12].

У дослідженнях показано, що на зниження екскреції андрогенів і підвищення рівня глюкокортикоїдів у жінок із ГА при загрозі передчасного переривання вагітності ефективно впливає преднізолон у дозі 2,5–5 мг перорально 1 раз на добу впродовж 6–12 днів. Це сприяє пролонгації вагітності, усуває клінічні симптоми загрози передчасного переривання вагітності та не спричиняє побічних ефектів [13–15].

Глюкокортикоїдна терапія в I і II триместрах вагітності може бути поступово скасована з урахуванням вмісту 17-кетостероїдів у добовій сечі. До цього часу повністю формується ендокринна система плода і плаценти, а також завершується процес формування регуляторних взаємозв'язків у цій системі. Слід зазначити, що дексаметазон, хоч і є слабким, проте імуносупресором, а його тривале застосування може збільшувати частоту інфекційних ускладнень у післяпологовий період. До того ж при тривалій терапії дексаметазоном під час вагітності у 10% випадків розвивається плацентарна недостатність (ПН) [14].

Застосування метформіну під час вагітності знижує рівень Т, надлишкову масу тіла та значно зменшує кількість ускладнень під час вагітності та у післяпологовий період у жінок із ГА на тлі синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) [16, 17].

Отже, з'ясування характеру ендокринних змін у фетоплацентарній системі (ФПС) вагітних із ГА в анамнезі дозволить сформувати повніше уявлення про механізми її впливу на перебіг вагітності, пологів і перинатальні наслідки, а також оцінити діагностичну й прогностичну значущість визначення низки гормональних та білкових показників для ранньої діагностики ПН, що, своєю чергою, сприятиме проведенню патогенетично обгрунтованої терапії у цього контингенту жінок. Розробка раціональних принципів ведення вагітних цієї групи сприятиме не лише доношуванню вагітності до терміну пологів, але й забезпечить народження здорових дітей.

Мета дослідження: аналіз динаміки рівнів гормонів і плацентарних білків протягом вагітності на тлі ГА в анамнезі як маркера прогнозування та ранньої діагностики розвитку ПН.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети, на базі Київського обласного перинатального центру за період 2022–2024 рр. (клінічна база кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика) вивчено динаміку рівнів гормонів та плацентарних білків протягом вагітності у 93 жінок. До основної групи (ОГ) увійшли 48 жінок із ГА в анамнезі, до контрольної групи (КГ) – 45 соматично здорових вагітних без акушерських ускладнень

та ГА в анамнезі. У всіх пацієнток ОГ діагноз ГА яєчникового генезу (СПКЯ) був встановлений до настання поточної вагітності. Діагностику СПКЯ здійснювали відповідно до критеріїв Роттердамського консенсусу (ESHRE / ASRM, 2003). Аналіз клінічної характеристики продемонстрував, що основними скаргами жінок із ГА в анамнезі були порушення менструального циклу, неповноцінна репродуктивна функція та гіперандрогенні дермопатії. Вагітність у жінок обох досліджуваних груп настала природним шляхом.

У всіх вагітних досліджували вміст у сироватці крові:

- гормонів: естріолу (ЕЗ), плацентарного лактогену (ПЛ), кортизолу (Кр), ДГЕА-С, Т, 17-ОП;
- плацентарних білків: плацентарного $\alpha 1$ -мікроглобуліну (ПАМГ), $\alpha 2$ -мікроглобуліну фертильності (АМГФ), трофобластичного β -глікопротеїду (ТБГ) та ТЕЗГ.

Визначення рівнів гормонів і плацентарних білків здійснювали імунорадіометричним методом на автоматичному гамма-лічильнику "CEA-IRE SORY" (Франція) з використанням наборів моноклональних антитіл, мічених ^{125}I (IMMUNOTECH, Чехія).

Забір крові з кубітальної вени пацієнток здійснювали натщесерце, у проміжку з 10:00 до 12:00. Отриману після центрифугування сироватку запаювали в ампули та зберігали при температурі -20°C до моменту використання. Визначення стероїдних і білкових субстанцій проводили в динаміці гестаційного процесу, починаючи з 16-го і до 40-го тиж. вагітності.

Усі гормональні дослідження виконувалися в приватних клінічних лабораторіях «Сінево» та «Діла».

Достовірність різниці парних середніх обчислювали за допомогою критеріїв Стюдента та Фішера. Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 7.0 та Statistica 6.0 [18].

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено локальним етичним комітетом зазначеної установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду всіх учасниць.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вагітність у всіх досліджуваних жінок настала природним шляхом. Кількість жінок, які завагітніли вперше, становила 28 (58,3%) в ОГ та 18 (40,0%) у КГ. Завагітніли повторно 20 (41,7%) представниць ОГ та 27 (60,0%) учасниць КГ. Вагітні, що народжували вперше, становили 33 (68,7%) випадки в ОГ та 24 (53,3%) у КГ. Повторні пологи у жінок із ГА відбулися у 15 (31,3%) випадках, без ГА – у 21 (46,7%).

Протягом гестаційного періоду у пацієнток ОГ відзначали такі ускладнення: загроза переривання вагітності – 18 випадків (37,5%), істміко-цервікальна недостатність – 8 (16,7%), гестаційні анемії – 17 (35,4%), плацентарна дисфункція – 13 (27,1%), загроза передчасних пологів – 12 (25,0%), преєклампсія – 9 (18,7%), синдром затримки росту плода – 7 (14,6%), передчасні пологи – 9 (18,7%), оперативне розродження – 17 (35,4%). Усі ці показники були достовірно вищими порівняно з КГ ($p < 0,05$).

Наявність високої частоти акушерських ускладнень у жінок із ГА в анамнезі потребує вивчення у них гормональної функції системи мати – плацента – плід.

У літературі наявні численні повідомлення про доцільність визначення ПЛ як інформативного показника стану плода і плаценти, оскільки його синтез забезпечується лише повноцінним у функціональному відношенні синтицієм.

Аналізуючи динаміку продукції ПЛ (рис. 1) у досліджуваних вагітних обох груп, спостерігалось лінійне підвищення рівня цього гормону в міру прогресування

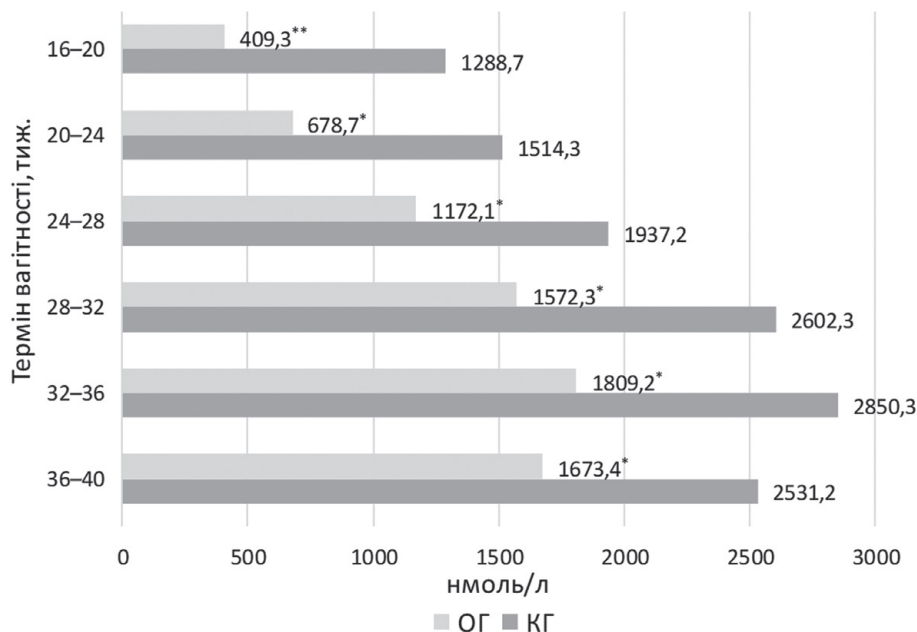


Рис. 1. Динаміка рівня ПЛ протягом вагітності в обстежених групах

Примітки: * – достовірність різниці показника відносно КГ, $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

гестаційного процесу з вищим значенням на 36-му тиж. та подальшим зниженням до 40-го тиж. вагітності.

Однак середні значення цього гормону в ОГ протягом усього періоду спостереження були достовірно нижчими порівняно з показниками КГ. Так, найбільш виражені відмінності між групами спостерігалися на 16–20 тиж.: $409,3 \pm 31,4$ нмоль/л в ОГ проти $1288,7 \pm 112,7$ нмоль/л у КГ ($p < 0,01$). Надалі на інших термінах вагітності різниця зберігалася достовірною, але менш вираженою ($p < 0,05$). За весь період спостереження, з розвитком вагітності в ОГ відзначалося підвищення концентрації ПЛ, однак його рівень жодного разу не досягав значень, характерних для відповідного терміну вагітності в КГ. Отже, достовірно низький рівень ПЛ у жінок ОГ, починаючи з 16 тиж. та впродовж усієї вагітності, свідчить про функціональну неповноцінність плаценти, що може вказувати на внутрішньоутробне страждання плода у вагітних із ГА в анамнезі.

Паралелізм, що існує між тяжкістю фетального дистресу та рівнем естрогенів, дає підстави вважати, що кількісне визначення вмісту естрогенів у крові матері під час вагітності є інформативним показником стану плода й дозволяє визначити страждання, що починається, або виражене страждання.

Отримані результати (рис. 2) свідчать про достовірне зниження рівня ЕЗ в ОГ порівняно з КГ протягом усієї вагітності, причому однаковою мірою ($p < 0,05$).

Така динаміка зміни концентрації гормону ЕЗ свідчить про явне зниження функціональних резервів системи мати – плацента – плід у вагітних із ГА в анамнезі протягом усієї вагітності порівняно з КГ.

У механізмах імунологічної резистентності організму матері до алогенного плода важливу роль відіграють синтезовані плацентою білки. Володіючи потужною імуносупресивною активністю, ці білки беруть

участь у пригніченні трансплацентарної реакції матері, забезпечуючи розвиток імунологічної толерантності вагітної до генетично чужорідного плода. Наразі виокремлено і зареєстровано близько 40 з'єднань білкової структури, синтез яких пов'язаний із вагітністю або здійснюється переважно під час вагітності. Найбільше діагностичне значення мають ТБГ, ПАМГ та АМГФ. Як маркери материнської (ПАМГ і АМГФ) і плодової (ТБГ) частин плаценти, вони дозволяють оцінювати механізми взаємодії у ФПС, проводити ранню діагностику гестаційних ускладнень і виявляти ранні ознаки внутрішньоутробного страждання плода.

Аналіз динаміки ТБГ (рис. 3) протягом усього періоду спостереження показав, що його рівень підвищується з терміном прогресування вагітності в обох групах дослідження. Так, концентрація ТБГ в ОГ та КГ до 36 тиж. вагітності в 3–4 рази перевищувала вміст цього гормону, характерний для 20 тиж. вагітності. У КГ спостерігається плавне зростання концентрації ТБГ до 36 тиж. вагітності, тоді як в ОГ динаміка ТБГ характеризується кривою, де збільшення його концентрації чергується з «плато», хоча й зберігається загальна тенденція збільшення вмісту ТБГ з прогресуванням терміну гестації.

Отже, аналіз рівня ТБГ, що є маркером плодової частини плаценти, продемонстрував, що в ОГ відзначалося достовірне зниження його рівня порівняно з КГ протягом усієї вагітності. Загальна тенденція підвищення рівня ТБГ протягом прогресування вагітності зберігалася, однак цифрові значення цього показника не досягали рівнів, характерних для КГ ($p < 0,05$).

ПАМГ є маркером материнської частини плаценти, і основна секреція його відбувається в амніотичну рідину, тоді як сироватка крові характеризується монотонно низькими його значеннями протягом усього періоду гестації.

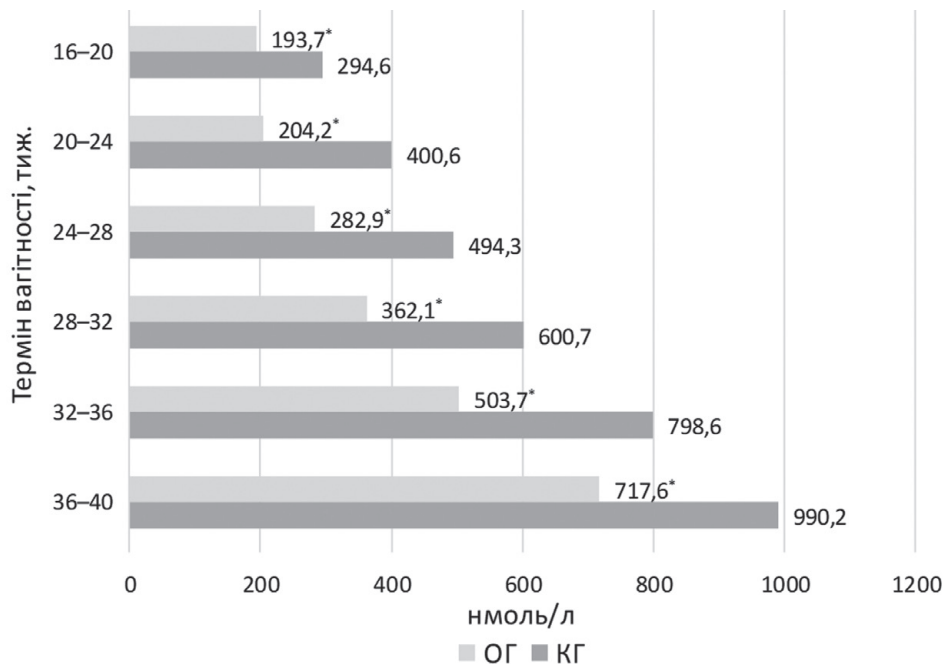


Рис. 2. Динаміка рівня ЕЗ протягом вагітності в обстежених групах

Примітка: * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$).

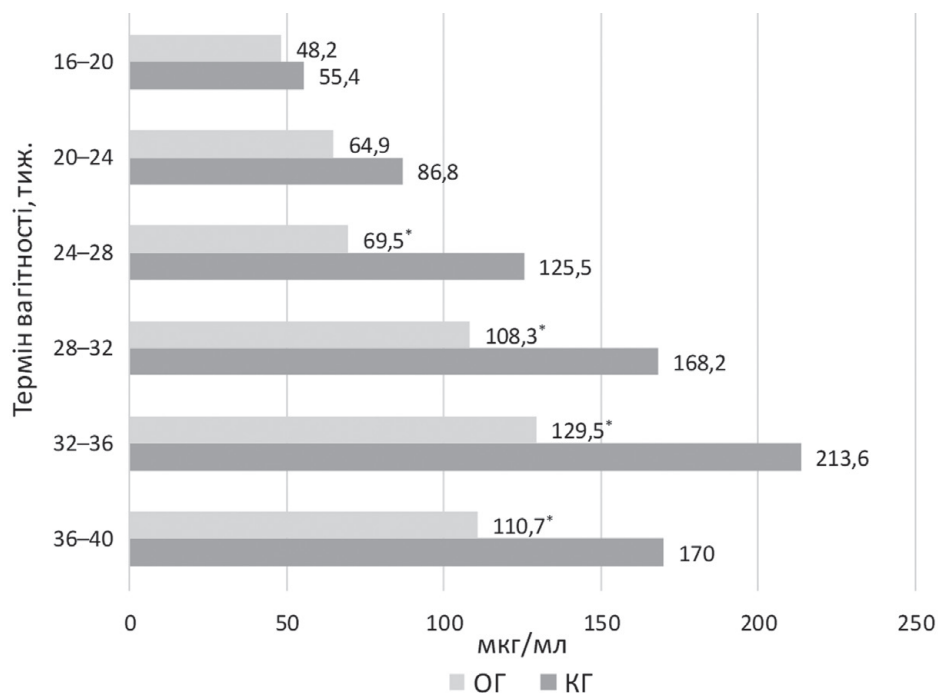


Рис. 3. Динаміка рівня ТБГ протягом вагітності в обстежених групах

Примітка: * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$).

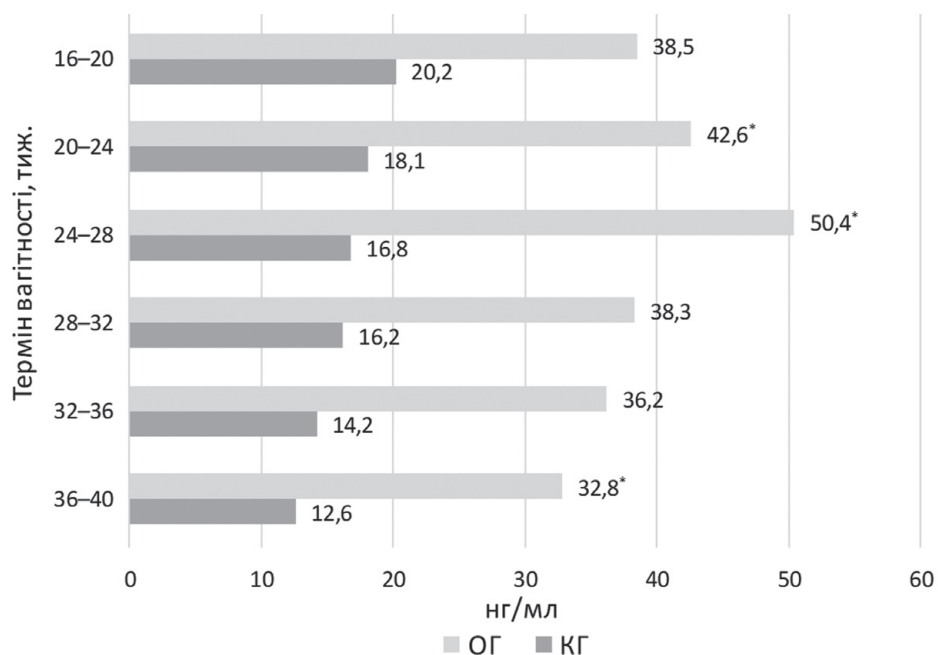


Рис. 4. Динаміка рівня ПАМГ протягом вагітності в обстежених групах

Примітка: * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$).

Як показали результати, наведені на рис. 4, рівень ПАМГ у КГ протягом усього періоду спостереження був монотонно низьким і коливався від 12 до 20 нг/мл, дещо знижуючись із прогресуванням вагітності. Концентрація ПАМГ в ОГ була в межах 32,0–50,0 нг/мл у терміни від 20 до 40 тиж. вагітності. Отже, рівень ПАМГ в ОГ у 2–3 рази достовірно перевищував показник, характерний для КГ ($p < 0,05$). Крива динамі-

ки ПАМГ в ОГ мала «зубчастий» вигляд, при якому підйоми рівня білка (28–32 тиж.) змінювалися подальшим спадом (36–40 тиж.).

АМГФ, як і ПАМГ, є маркером материнської частини плаценти. Динаміка АМГФ протягом усього періоду спостереження в обох групах дослідження має тенденцію до зниження в міру збільшення терміну вагітності (рис. 5). Лише на 20–24 тиж. ($203,6 \pm 16,2$ нг/мл

в ОГ проти $155,1 \pm 12,2$ нг/мл у КГ; $p < 0,05$) і 24–28 тиж. вагітності ($146,2 \pm 7,3$ нг/мл в ОГ проти $122,0 \pm 8,3$ нг/мл у КГ, $p < 0,05$) рівень цього показника був достовірно вищим в ОГ.

Предметом дослідження були жінки, в яких вагітність настала на тлі ГА в анамнезі, що зумовлена ферментативним дефектом, який порушує процес стероїдогенезу в корі надниркових залоз та/або яєчниках, призводячи до надмірного синтезу андрогенів. Відповідно до дослідження, ГА слід розглядати як прояв порушення функціонування всієї гіпоталамо-гіпофі-

зарно-наднирково-яєчникової системи. Залежно від тривалості захворювання та ступеня ушкодження може спостерігатися перевага яєчникових та/або надниркових андрогенів. Основою патогенетичного лікування ГА є глюкокортикоїдна терапія (дексаметазон і його аналоги), необхідність якої наразі є доведеною. Водночас стан гіпофізарно-надниркової системи визначає рівень захисно-приспосувальних реакцій організму в умовах стресу, якими є вагітність і пологи. Тому було проведено дослідження рівня Кр – гормону стресу – протягом вагітності.

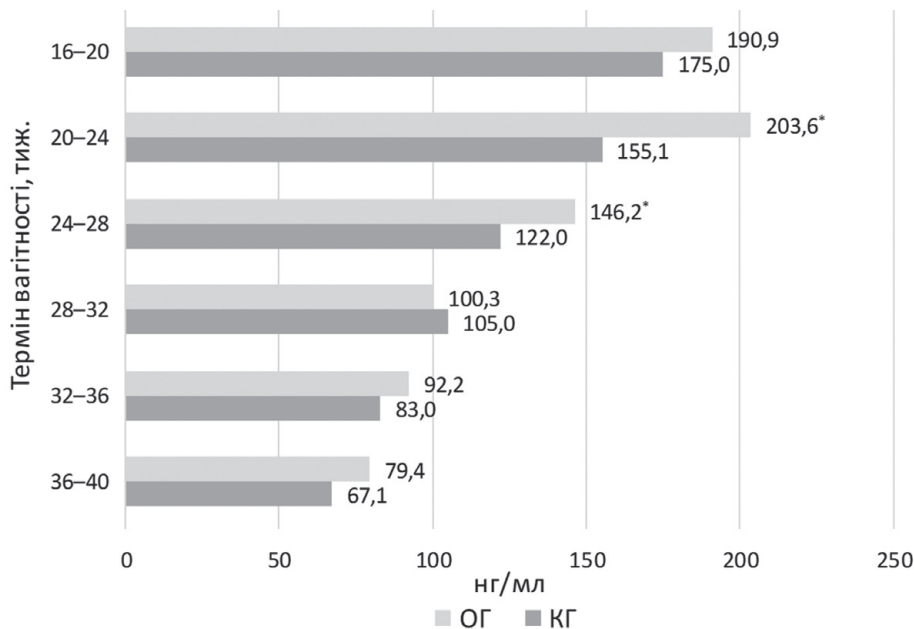


Рис. 5. Динаміка рівня АМГФ протягом вагітності в обстежених групах

Примітка: * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$).

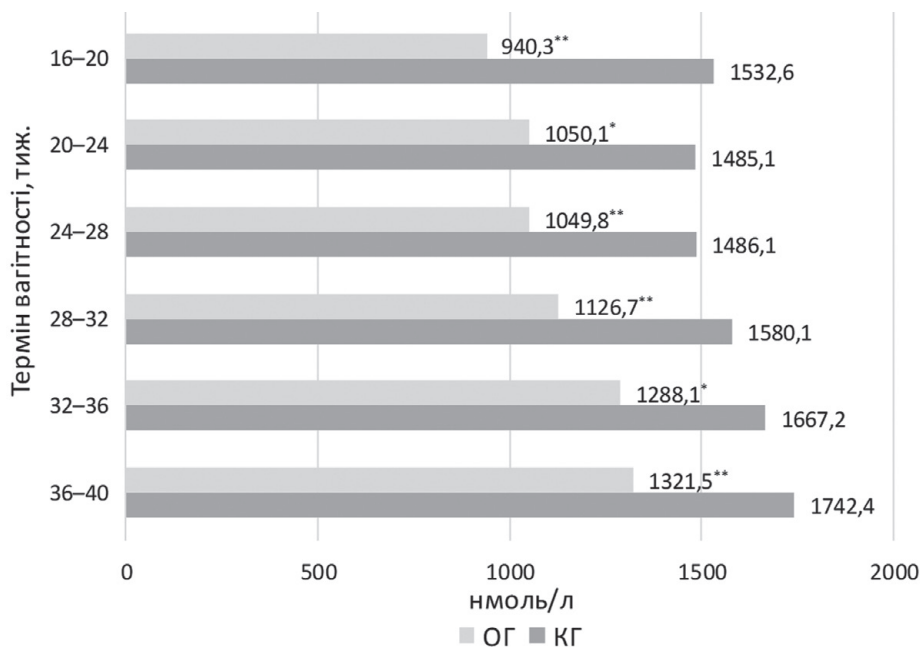


Рис. 6. Динаміка рівня Кр протягом вагітності в обстежених групах

Примітки: * – достовірність різниці показника відносно КГ $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Аналізуючи динаміку секреції Кр, відзначено поступове прогресивне підвищення його рівня зі збільшенням терміну гестації в обох групах дослідження (рис. 6). Водночас динаміка секреції Кр в ОГ достовірно відрізняється від такої у КГ. Аналіз змін рівня Кр в ОГ показав його варіабельність, однак протягом усього періоду спостереження в жодній пацієнтки рівень Кр не досягав значень, характерних для КГ.

Отже, рівень Кр характеризується достовірним зниженням ($p < 0,01$) протягом усього періоду гестації у вагітних із ГА в анамнезі порівняно з даними КГ.

Близько 70% ДГЕА-С утворюється в надниркових залозах і лише 10–25% – в яєчниках, причому ДГЕА-С синтезується тільки наднирковими залозами [4]. Тому визначення динаміки ДГЕА-С у сироватці крові дозволяє оцінити функціональну активність кори надниркових залоз матері та плода. Результати дослідження продемонстрували, що динаміка ДГЕА-С в обох групах дослідження характеризувалася монотонністю протягом усього періоду спостереження (рис. 7).

Водночас аналіз зміни рівня ДГЕА-С свідчить про те, що показники цього гормону в ОГ відрізняються

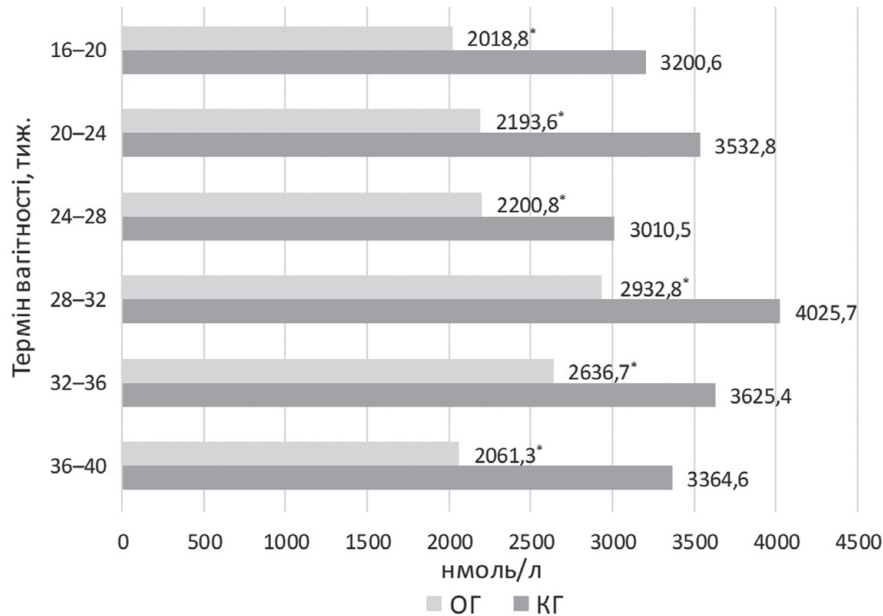


Рис. 7. Динаміка рівня ДГЕА-С протягом вагітності в обстежених групах

Примітка: * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$).

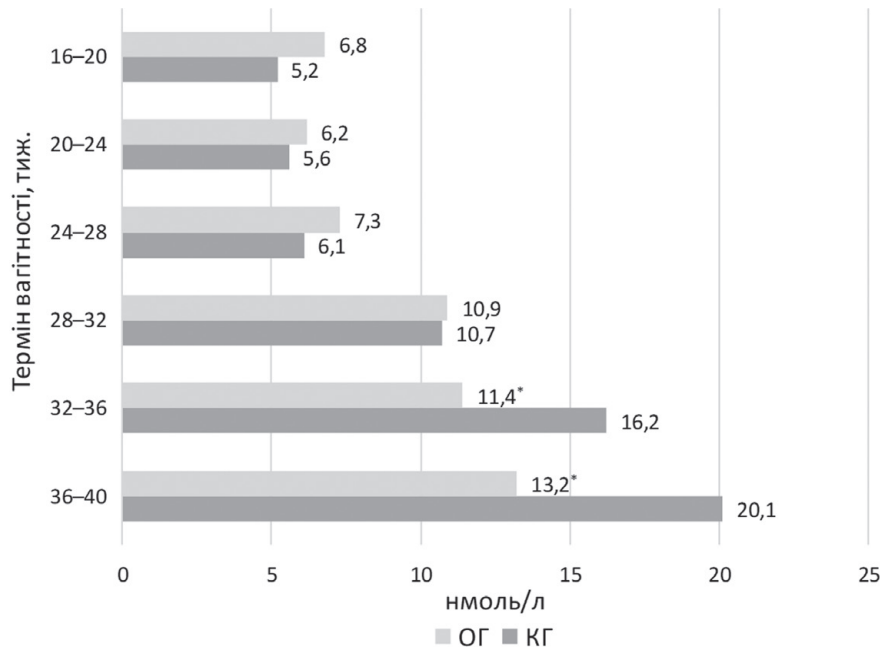


Рис. 8. Динаміка рівня 17-ОП протягом вагітності в обстежених групах

Примітка: * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$).

достовірно нижчими значеннями, порівняно з КГ, причому з однаковою тенденцією ($p < 0,05$).

Отже, синтез ДГЕА-С під час вагітності має монотонний характер із незначним зниженням його рівня до кінця гестаційного періоду в обох обстежених групах. У вагітних ОГ відзначалися нижчі значення ДГЕА-С протягом усього періоду спостереження.

Результати проведених досліджень показали, що в міру прогресування вагітності рівень 17-ОП підвищувався в обох групах: у КГ – з $5,2 \pm 0,9$ нмоль/л на 20 тиж. вагітності до $20,1 \pm 1,8$ нмоль/л у 36–40 тиж.; в ОГ – з $6,8 \pm 0,8$ нмоль/л до $13,2 \pm 1,2$ нмоль/л відповідно (рис. 8).

Аналіз динаміки рівня 17-ОП в обох групах дослідження продемонстрував, що він достовірно не відрізнявся між групами з 16-го до 32-го тиж. вагітності, проте надалі відзначено нижчі його значення в ОГ. Достовірно нижчим цей показник був в ОГ на 32–36 тиж. вагітності – $11,4 \pm 1,0$ нмоль/л проти $16,2 \pm 0,7$ нмоль/л у КГ ($p < 0,05$); та у 36–40 тиж. – $13,2 \pm 1,2$ нмоль/л в ОГ проти $20,1 \pm 1,8$ нмоль/л у КГ ($p < 0,05$).

Рівень Т в сироватці крові є одним із показників функціонування органів, які синтезують андрогени, у вагітних. Як свідчать дані, зображені на рис. 9, в обох групах дослідження відзначалася тенденція до поступового підвищення рівня Т в динаміці гестаційного процесу.

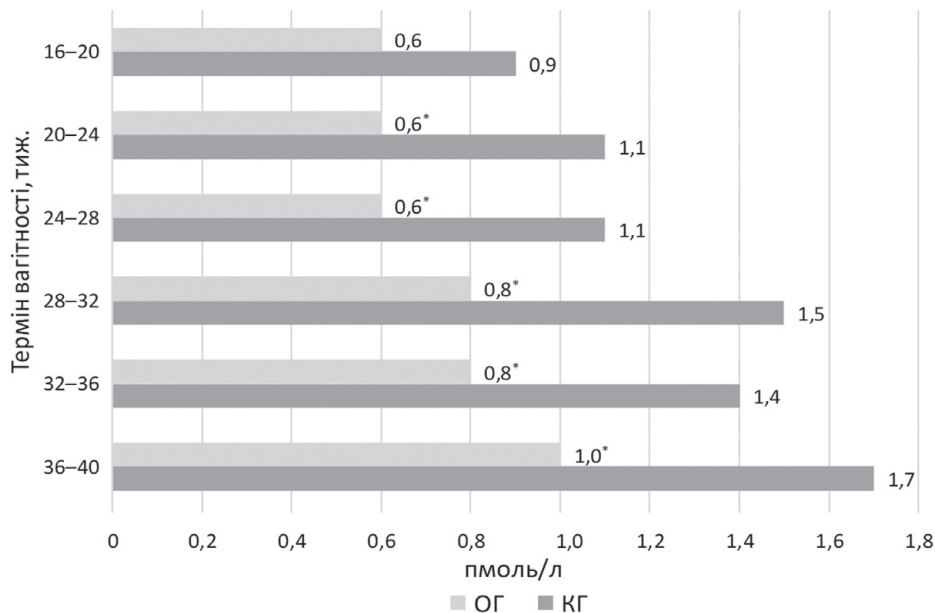


Рис. 9. Динаміка рівня загального Т протягом вагітності в обстежених групах

Примітка: * – достовірність різниці показника відносно КГ ($p < 0,05$).

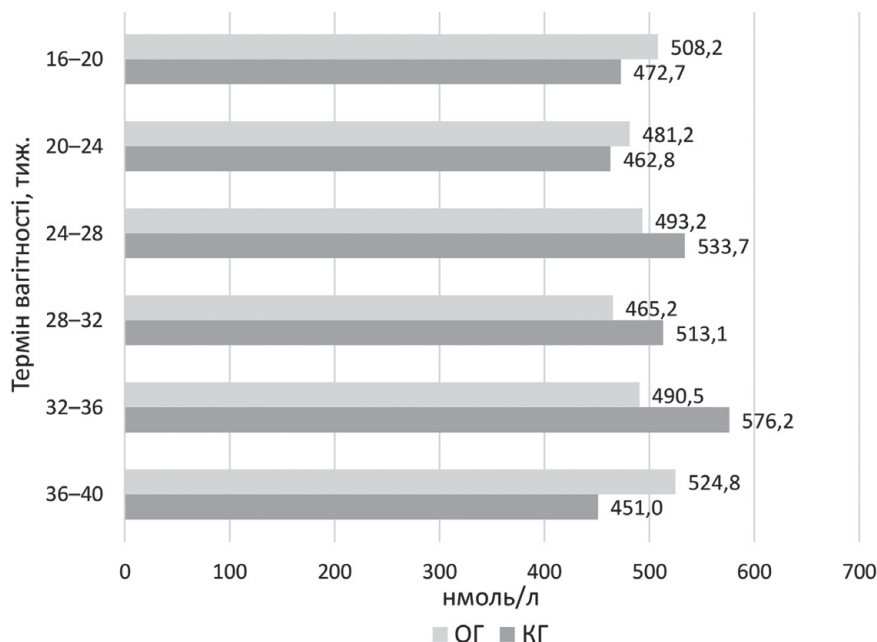


Рис. 10. Динаміка рівня ТЕЗГ протягом вагітності в обстежених групах

Порівняльний аналіз рівня Т продемонстрував достовірні відмінності між групами протягом майже всього гестаційного періоду ($p < 0,05$), крім 16–20 тиж. вагітності ($p > 0,05$). Рівень цього гормону був достовірно нижчим в ОГ, причому з однаковою закономірністю.

Аналіз динаміки рівня ТЕЗГ протягом усього періоду спостереження (рис. 10) не виявив достовірних відмінностей між групами дослідження.

Ендокринні зміни, що розвиваються в організмі вагітної, формують основу гомеостазу та забезпечують мобілізацію численних пристосувальних реакцій, необхідних для фізіологічного перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду, а також для нормального антенатального розвитку плода й постнатальної адаптації новонародженого [1, 17, 19, 20].

Знання особливостей гормональних змін при нормальному та ускладненому перебігу вагітності дозволяє не лише запобігати можливим ускладненням гестаційного періоду, діагностувати внутрішньоутробний стан плода, але й прогнозувати стан новонародженого. Наразі ГА розглядається як потенційний чинник порушення механізмів взаємодії у ФПС і розвитку перинатальних ускладнень [2, 17, 19].

Водночас аналіз літератури свідчить, що характер ендокринних змін у жінок із ГА в анамнезі під час вагітності вивчено недостатньо, а наявні одиничні публікації часто мають суперечливий характер [21–23]. Це зумовлено тим, що автори застосовували різні методику й біологічні рідини, а концентрації гормонів виражали в різних одиницях (за біологічною активністю або в одиницях маси), що ускладнює порівняння результатів [24, 25].

Доцільним було з'ясувати характер гормональних змін у динаміці гестаційного періоду у вагітних із ГА в анамнезі. При цьому, у системі мати – плацента – плід вивчалися ті показники, які, за даними літератури, є найважливішими критеріями її функціонування [14, 26].

Основну увагу приділено динаміці ПЛ, з огляду на його переважно плацентарний генез, а також рівню ЕЗ, що є продуктом єдиної ФПС і однаковим чином характеризує як функцію плаценти, так і внутрішньоутробний стан плода. Розкриття закономірностей зміни гормонів у пацієток із ГА дозволяє глибше зрозуміти роль цих показників у діагностиці формування ПН і своєчасно коригувати наявні порушення.

Отже, комплексне визначення рівнів гормонів і плацентарних білків, що характеризують, з одного боку, стан ФПС, а з іншого – функціонування кори надниркових залоз, дало змогу сформувати цілісне уявлення про особливості ендокринної взаємодії в динаміці вагітності жінок із ГА в анамнезі, визначити найточніші критерії оцінки внутрішньоутробного стану плода й прогнозувати акушерські та перинатальні ускладнення у цієї групи пацієток.

ВИСНОВКИ

ПН у вагітних із ГА в анамнезі розвивається з 16 тиж. вагітності на тлі виражених дисгормональних і дисметаболических порушень. У терміні вагітності 16–20 тиж. характерне зниження рівнів ПЛ, ЕЗ і Кр на тлі одночасного підвищення концентрації плацентарних білків – ПАМГ, АМГФ і ТБГ. Додатково, з 24 тиж. вагітності достовірно знижується рівень Т, а після 32 тиж. – 17-ОП і ДГЕА-С.

Відомості про авторів

Стаселович Лариса Юріївна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. E-mail: ls3837207@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4975-3356

Романенко Тамара Григорівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. E-mail: romanenko.tmr@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0157-6223

Жалоба Галина Миколаївна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. E-mail: h.zhaloba@ukr.net

ORCID: 0009-0004-0257-6289

Information about the authors

Staselovych Larysa Yu. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. E-mail: ls3837207@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4975-3356

Romanenko Tamara G. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. E-mail: romanenko.tmr@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0157-6223

Zhaloba Halina M. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. E-mail: h.zhaloba@ukr.net

ORCID: 0009-0004-0257-6289

ПОСИЛАННЯ

- Khnil M, Khnil Doswald A, Halnykina S, Khnil S. Hormonal profile in women with infertility against the background of polycystic ovary syndrome depending on the type of pre-pregnancy pre-treatment. *Pol Merkuri Lekarski*. 2022;50(300):333-6.
- Singh R, Kaur S, Yadav S, Bhatia S. Gonadotropins as pharmacological agents in assisted reproductive technology and polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2023;34(4):194-215. doi: 10.1016/j.tem.2023.02.002.
- Lei R, Chen S, Li W. Advances in the study of the correlation between insulin resistance and infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1288326. doi: 10.3389/fendo.2024.1288326.
- Carmina E, Longo RA. Increased prevalence of elevated DHEAS in PCOS women with non-classic (B or C) phenotypes: A retrospective analysis in patients aged 20 to 29 years. *Cells*. 2022;11(20):3255. doi: 10.3390/cells11203255.
- Marichereida V, Nadvorna O, Rozhkovska N. Biomarkers of placental dysfunction. Clinical experience. *Reprod Health Woman*. 2024;(5):84-9. doi: 10.30841/2708-8731.5.2024.310398.
- Unfer V, Lepore E, Forte G, Hernandez MI, Wdowiak A, Pkhaladze L. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome and adrenal hyperplasia: Finding differences to make a specific diagnosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2025;311(1):25-32. doi: 10.1007/s00404-024-07897-1.
- Woźniak B, Leszczyńska D, Szatko A, Nowak K, Samsel R, Siejka A, et al. Adrenal adenoma secreting 17-hydroxyprogesterone mimicking non-classical 21-hydroxylase deficiency. *Front Endo-*

- crinol (Lausanne). 2024;15:1499836. doi: 10.3389/fendo.2024.1499836.
8. Miller WL. Congenital adrenal hyperplasia: Time to replace 17OHP with 21-Deoxycortisol. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(6):416-20. doi: 10.1159/000501396.
9. Ahsan U, Samia Naz, Arshad F, Perwaiz S, Raisa M, Shahzad khan RO. Levels of 17-Hydroxyprogesterone, renin, testosterone, and electrolytes in congenital adrenal hyperplasia patients [Internet]. *Proceedings S.Z.M.C.* 2024;38(3):179-84. Available from: <https://proceedings-szmc.org.pk/index.php/szmc/article/view/516>.
10. Cera G, Locantore P, Novizio R, Maggio E, Ramunno V, Corsello A, et al. Pregnancy and prenatal management of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Med*. 2022;11(20):6156. doi: 10.3390/jcm11206156.
11. Aref Y, Fat SC, Ray E. Recent insights into the role of hormones during development and their functional regulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1340432. doi: 10.3389/fendo.2024.1340432.
12. Chang YT, Chen MJ, Lin WS, Lin CH, Chang JC. Adverse pregnancy outcomes in patients with polycystic ovary syndrome with pre-conceptional hyperandrogenism: A multi-institutional registry-based retrospective cohort study. *J Clin Med*. 2024;14(1):123. doi: 10.3390/jcm14010123.
13. Guo X, Yao Y, Wang T, Wu J, Jiang R. The impact of hyperandrogenemia on pregnancy complications and outcomes in patients with PCOS: A systematic review and meta-analysis. *Hypertens Pregnancy*. 2024;43(1):2379389. doi: 10.1080/10641955.2024.2379389.
14. Semenik LM, Likhachov VK, Yuzvenko TY, Dobrovolska LM, Makarov OG. Risk markers of reproductive loss in women with hyperandrogenism. *Wiad Lek*. 2018;71(8):1550-53.
15. Feig DS, Donovan LE, Zinman B, Sanchez JJ, Asztalos E, Ryan EA, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): A multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):834-44. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30310-7.
16. Tarry-Adkins JL, Ozanne SE, Aiken CE. Impact of metformin treatment during pregnancy on maternal outcomes: A systematic review/meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):9240. doi: 10.1038/s41598-021-88650-5.
17. Yland JJ, Huybrechts KF, Wesselink AK, Straub L, Chiu YH, Seely EW, et al. Perinatal outcomes associated with metformin use during pregnancy in women with pregestational type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2024;47(9):1688-95. doi: 10.2337/dc23-2056.
18. Mintser OP. Statistical methods of research in the performance of scientific works. *Pract Med*. 2018;(8):112-8.
19. Alenezi SA, Khan R, Amer S. The impact of high BMI on pregnancy outcomes and complications in women with PCOS undergoing IVF – A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2024;13(6):1578. doi: 10.3390/jcm13061578.
20. Perkhulyn OM, Pakharensko LV, Sukhin VS, Saltovskiy OV, Kovalchuk VM, Hranovska HI, et al. Evaluation of hormonal function in women with cervical insufficiency and infertility in the history. *Wiad Lek*. 2021;74(10):2412-16.
21. Abruzzese GA, Silva AF, Velazquez ME, Ferrer MJ, Motta AB. Hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome: Effects in pregnancy and offspring development. *WIREs Mech Dis*. 2022;14(5):e1558. doi: 10.1002/wsbm.1558.
22. Neven ACH, Mousa A, Boyle JA, Teede HJ. Endocrine and metabolic interactions in healthy pregnancies and hyperinsulinemic pregnancies affected by polycystic ovary syndrome, diabetes and obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:993619. doi: 10.3389/fendo.2022.993619.
23. Hakim C, Padmanabhan V, Vyas AK. Gestational hyperandrogenism in developmental programming. *Endocrinology*. 2017;158(2):199-212. doi: 10.1210/en.2016-1801.
24. Dong L, Wenxi C, Qian Z. Multisystem health consequences of prenatal hyperandrogenism in offspring. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2024;51(10):223. doi: 10.31083/j.ceog5110223.
25. Kolokythas A, Badeghiess A, Baghlaf H, Dahan M. A comparison of obstetrical and neonatal outcomes in patients with the hyperandrogenic states, polycystic ovarian syndrome (PCOS) and congenital adrenal hyperplasia (CAH): A retrospective population-database study. *Hum Reprod*. 2023;38(1):dead093.919. doi: 10.1093/humrep/dead093.919.
26. Deinichenko O, Krut' Y, Siusiuka V, Kyryliuk O, Boguslavskaya N, Shevchenko A. Peculiarities of blood flow in the uterine arteries, factors of angiogenesis, hormonal profile and their relationships in pregnant women with hypertension. *Reprod Health Woman*. 2021;(9-10):33-8. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252586.

Стаття надійшла до редакції 11.07.2025. – Дата першого рішення 16.07.2025. – Стаття подана до друку 29.08.2025

Гормонально-судинна інтеграція як основа ранніх порушень плацентації у жінок із високим ризиком розвитку прееклампсії

В. О. Бенюк, В. М. Комар, Л. М. Вигівська, Л. В. Манжула, Т. В. Ільницька, О. В. Шаповалюк, Т. В. Ковалюк

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

Прееклампсія залишається однією з найскладніших проблем сучасної акушерської практики, поєднуючи гіпертензію матері з порушенням матково-плацентарного кровотоку та підвищеним ризиком ускладнень для плода. Особливу увагу привертає роль статевих стероїдних гормонів – естрогену, прогестерону (P_4) й тестостерону (Т) – у формуванні ранніх порушень плацентації. Оцінювання інтегративних співвідношень цих гормонів разом із доплерометричними показниками дає змогу ідентифікувати патогенетичні ланцюги, що передують клінічним проявам прееклампсії.

Мета дослідження: оцінити взаємозв'язок гормонального гомеостазу та параметрів матково-плацентарного кровотоку в терміні 11–13 тиж. вагітності у першовагітних із високим ризиком розвитку прееклампсії для виявлення маркерів ранніх порушень плацентації.

Матеріали та методи. Проспективно обстежено 98 першовагітних жінок (група 1 – високий ризик, $n = 68$; група 2 – низький ризик, $n = 30$). Відбір проводили рандомізовано. Рівні β -хоріонічного гонадотропіну, асоційованого з вагітністю протеїну плазми А (Pregnancy-Associated Plasma Protein A – PAPP-A), естрадіолу (E_2), P_4 та Т визначали у сироватці крові в І триместрі (11–13 тиж.). Обчислювали співвідношення E_2/T , P_4/T та E_2/P_4 . Матково-плацентарний кровоток оцінювали за допомогою доплерометрії маткових артерій (індекс резистентності (ІР), пульсаційний індекс (ПІ), форма хвилі).

Результати. У групі 1 відзначено зниження PAPP-A (2,89 МО/л проти 5,48 МО/л; $p < 0,001$), підвищення Т (6,79 нмоль/мл проти 3,98 нмоль/мл; $p < 0,001$) та зниження E_2 (2223,1 пг/мл проти 2684,7 пг/мл; $p = 0,002$). Співвідношення E_2/T і P_4/T було достовірно нижчим, а E_2/P_4 – вищим порівняно з групою з низьким ризиком прееклампсії. Співвідношення E_2/T та P_4/T корелювали з рівнем PAPP-A ($r = 0,47$ та $r = 0,42$; $p < 0,05$). Доплерометрія маткових артерій показала підвищення ІР (0,78 проти 0,65; $p < 0,01$), ПІ (1,72 проти 1,42; $p < 0,01$) та частоти виявлення двобічної діастолічної виїмки (32,4% проти 10,0%).

Висновки. У жінок із високим ризиком прееклампсії спостерігається поєднання зниження PAPP-A, дисбалансу статевих стероїдів та високорезистентного кровотоку в маткових артеріях. Співвідношення E_2/T є чутливим раннім біомаркером ризику. Інтеграція гормональних і доплерометричних показників дозволяє простежити послідовний патогенетичний ланцюг: зниження E_2/T асоціюється з підвищенням ІР у маткових артеріях та появою двобічної діастолічної виїмки, демонструючи функціональну єдність ендокринних і гемодинамічних механізмів ранніх порушень плацентації.

Ключові слова: прееклампсія, першовагітні, гормональний гомеостаз, матково-плацентарний кровоток, діагностика, вагітність, порушення плацентації, біомаркери ризику.

Hormonal-vascular integration as the basis of early placental dysfunction in women at high risk of preeclampsia development

V. O. Beniuk, V. M. Komar, L. M. Vygivska, L. V. Manzhula, T. V. Ilynska, O. V. Shapovalyuk, T. V. Kovalyuk

Preeclampsia remains one of the most challenging problems in modern obstetric practice, combining maternal hypertension with uterine placental blood flow disorders and an increased risk of fetal complications. The role of sex steroid hormones – estrogen, progesterone (P_4), and testosterone (T) – in the development of early placentation disorders has attracted particular attention. Evaluation of integrative ratios of these hormones together with Doppler parameters allows to identify the pathogenetic pathways which are preceding the clinical manifestations of preeclampsia.

The objective: to assess the relationship between hormonal homeostasis and uterine placental blood flow parameters at 11–13 weeks of gestation in *primigravida* women at high risk of preeclampsia development, in order to identify markers of early placentation disorders.

Materials and methods. A prospective study included 98 *primigravida* women (group 1 – high risk of preeclampsia, $n = 68$; group 2 – low risk of preeclampsia, $n = 30$). The participants were randomly selected. Serum levels of β -human chorionic gonadotropin, Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A), estradiol (E_2), P_4 , and T were measured in the first trimester (11–13 weeks). Hormonal ratios E_2/T , P_4/T , and E_2/P_4 were calculated. Uteroplacental blood flow was assessed using Doppler ultrasonography of the uterine arteries (resistance index (RI), pulsatility index (PI), and waveform morphology).

Results. In group 1, PAPP-A was reduced (2.89 IU/L vs 5.48 IU/L; $p < 0.001$), testosterone increased (6.79 nmol/mL vs 3.98 nmol/mL; $p < 0.001$), and E_2 decreased (2223.1 pg/mL vs 2684.7 pg/mL; $p = 0.002$). Ratios E_2/T and P_4/T were significantly lower, while E_2/P_4 was higher compared to group with low preeclampsia risk. E_2/T and P_4/T ratios correlated with PAPP-A levels ($r = 0.47$

and $r = 0.42$; $p < 0.05$). Uterine artery Doppler assessment showed increased RI (0.78 vs 0.65; $p < 0.01$), PI (1.72 vs 1.42; $p < 0.01$), and prevalence of bilateral diastolic notching (32.4% vs 10.0%).

Conclusions. Women at high risk of preeclampsia has a combination of reduced PAPP-A, sex steroid imbalance, and high-resistance uterine placental blood flow. The E_2/T ratio serves as a sensitive early biomarker of risk. Integration of hormonal and Doppler parameters allows tracing a sequential pathogenetic chain: E_2/T reduction is associated with increased IR in uterine arteries and the appearance of bilateral diastolic notching, which demonstrates the functional interplay of endocrine and hemodynamic mechanisms of early placental disorders.

Keywords: preeclampsia, primigravida women, hormonal homeostasis, uteroplacental blood flow, diagnostic, pregnancy, placental disorders, risk biomarkers.

ПРЕЕКЛАМПСІЯ – це полісистемний синдром, що виникає винятково під час вагітності та є однією з провідних причин материнської, фетальної та неонатальної захворюваності й смертності [4, 5, 23]. Основним клінічним проявом пreeкламписії є гіпертензивний синдром, який розвивається *de novo* після 20-го тижня гестації і супроводжується протеїнурією, дисфункцією утероплацентарного комплексу та ураженням органів матері [2, 4].

У зв'язку з тим що єдиним ефективним методом лікування пreeкламписії досі залишається розродження, значну увагу приділяють дослідженню біохімічних і біофізичних маркерів, пов'язаних із підвищенням ризиком розвитку цього ускладнення на ранніх термінах – у I та II триместрах вагітності [2, 10, 14, 16].

Етіопатогенез пreeкламписії тісно пов'язаний із порушеннями плацентарної функції, зокрема з недостатньою інвазією спіральних артерій трофобластом, що призводить до ішемії плаценти [20]. У нормальних умовах контрольована інвазія трофобластів сприяє ремоделюванню стінок судин, забезпечуючи належне кровопостачання плода. У випадках, що ускладнюються пreeкламписією, поверхнева інвазія трофобластів не забезпечує повноцінного розширення артерій, що підвищує опір матково-плацентарного кровотоку [3, 6, 20].

Ультразвукові маркери, зокрема пульсаційний індекс (PI) та індекс резистентності (IR) маткових артерій, є загальноприйнятими інструментами оцінювання стану матково-плацентарного кровотоку на 11–13 тиж. гестації [11, 24]. Проте прогностична цінність цих параметрів у разі ізолюваного використання є обмеженою: доплерометрія маткових артерій самостійно дозволяє передбачити ранню пreeкламписію лише у 48% випадків та ще менше – пізню [24].

Біохімічні маркери плацентарної функції, як-от фактор росту плаценти (PIGF) та розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1, використовуються здебільшого для «відкидання» діагнозу пreeкламписії, тобто для визначення групи з низьким ризиком розвитку захворювання [16, 17, 29, 30, 34]. Однак ці маркери не відображають стан преморбідного тла, тобто гормональних і метаболічних порушень, які передують розвитку плацентарних аномалій.

Водночас накопичуються дані про важливу роль гормональних порушень у патогенезі пreeкламписії. Порушення балансу статевих стероїдів – естрадіолу (estradiol – E_2), прогестерону (progesterone – P_4) і тестостерону (testosterone – T) – створюють преморбідне тло, на якому формуються порушення плацентації та ангіогенного балансу [15]. Зокрема, підвищений рівень T асоціюється зі збільшенням артеріального тиску, підвищенням судинного опору й зменшенням кровотоку в маткових артеріях, тоді як недостатній рівень E_2 й

дисбаланс P_4 можуть негативно впливати на нормальну плацентацію та ангіогенез [8, 9].

Таким чином, сучасні дані вказують на необхідність комплексного підходу до раннього прогнозування ризику пreeкламписії, що включає одночасне оцінювання гормонального профілю матері та маркерів плацентарної дисфункції, а також ультразвукових параметрів матково-плацентарного кровотоку. Такий інтегративний підхід дає змогу виявити як зміни лабораторних показників, так і порушення доплерометрії на ранніх термінах гестації, що створює можливість своєчасної стратифікації ризику і запровадження профілактичних заходів.

Мета дослідження: оцінити взаємозв'язок гормонального гомеостазу та параметрів матково-плацентарного кровотоку в терміні 11–13 тиж. вагітності у першовагітних із високим ризиком розвитку пreeкламписії для виявлення маркерів ранніх порушень плацентації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця – Центру материнства і дитинства Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 5» у період 2022–2025 рр. У проспективне дослідження включено 98 першовагітних жінок у терміні 11–13 тиж. вагітності, стратифікованих за ризиком розвитку пreeкламписії: до групи 1 ($n = 68$) увійшли учасниці з високим ризиком розвитку пreeкламписії, а до групи 2 ($n = 30$) – пацієнтки з низьким ризиком, які слугували контрольною вибіркою. Критерії високого та низького ризику пreeкламписії визначалися повноцінною математичною моделлю персоналізованої стратифікації ризику, розробленою нами в попередньому дослідженні [4]. Відбір учасниць проводили рандомізовано.

У сироватці крові в I триместрі (11–13 тиж.) визначали рівні бета-субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ), асоційованого з вагітністю протеїну плазми А (Pregnancy-Associated Plasma Protein A – PAPP-A), E_2 , P_4 та T, обчислювали інтегративні співвідношення E_2/T , P_4/T , E_2/P_4 . Пренатальний скринінг I триместру (β -ХГЛ, PAPP-A) проводили в сертифікованій лабораторії NeoLab (Україна). Дослідження гормонального гомеостазу (E_2 , P_4 , T) здійснювали в лабораторії Центру материнства і дитинства з дотриманням міжнародних стандартів ISO 15189:2022 на автоматичному аналізаторі на Maglumi X3 (Snibe, Китай).

Ультразвукове дослідження виконували на апараті Esaote MyLab X8 (Esaote, Італія) з конвексним датчиком C1-8 (2–4 МГц). Усім пацієнткам проводили трансабдомінальну доплерометрію лівої та правої маткових

Таблиця 1

Рівні RAPP-A і β -ХГЛ в обстежених першовагітних

Показники	Група 1, n = 68 Me (Q1; Q3)	Група 2, n = 30 Me (Q1; Q3)	p
β -ХГЛ, МО/л	37,26 (20,72; 35,22)	42,09 (26,53; 40,70)	0,338
RAPP-A, МО/л	2,89 (2,02; 3,63)	5,48 (4,24; 6,78)	< 0,001

Примітки: β -ХГЛ – бета-субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини; RAPP-A – асоційований із вагітністю протеїн плазми А.

артерій, визначали ПІ, ІР та оцінювали форму доплерометричної хвилі. Техніка обстеження відповідає рекомендаціям Міжнародного товариства ультразвуку в акушерстві та гінекології (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology): середньосагітальний зріз матки, ідентифікація первікального каналу, латеральне зміщення датчика до парацервікальних судинних сплетень, візуалізація маткової артерії підйому до тіла матки до розгалуження на дугоподібні артерії; процедуру повторювали на протилежному боці [36].

Критерії включення в дослідження: перша вагітність, вік учасниці від 18 до 40 років, одноплідна вагітність, добровільна письмова згода пацієнтки на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: повторна або багатоплідна вагітність; вагітність, що настала внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій; важка соматична патологія у вагітної; відмова пацієнтки від участі у дослідженні.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програмних пакетів EZR v.1.54 (R statistical software v. 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Відень, Австрія) та MedStat v.5.2 (Ю. Є. Лях, В. Г. Гур'янов). Для описової статистики використовували медіану (Me) з міжквартильним розмахом (25-й та 75-й перцентилі – Q1 та Q3) або середнє арифметичне (M) зі стандартним відхиленням (SD) залежно від відповідності розподілу даних нормальному закону.

Перевірку статистичних гіпотез проводили з використанням таких критеріїв:

- для порівняння двох незалежних груп: t-критерій Стьюдента (при нормальному розподілі та гомогенності дисперсій) або t-критерій Велча (при нормальному розподілі та гетерогенності дисперсій); U-критерій Манна – Уїтні (при ненормальному розподілі);
- для порівняння двох залежних (парних) груп: t-критерій Стьюдента для залежних вибірок (при нормальному розподілі різниць) або W-критерій Вілкоксона для залежних вибірок (при ненормальному розподілі);
- для аналізу таблиць спряженості: точний критерій Фішера або критерій χ^2 Пірсона.

Кореляційний аналіз здійснювали з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона (r) для даних із нормальним розподілом або Спірмена (ρ) для даних із ненормальним розподілом. Статистичну значущість вважали достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У рамках пренатального скринінгу I триместру в усіх обстежених першовагітних були визначені показники β -ХГЛ та RAPP-A з метою оцінювання плацентарної функції (табл. 1).

За результатами аналізу рівні β -ХГЛ у групах 1 та 2 статистично достовірно не відрізнялися (Me 37,26 МО/л проти 42,09 МО/л; $p = 0,338$). Це свідчить про те, що β -ХГЛ у цьому гестаційному періоді не є чутливим маркером для раннього виявлення підвищеного ризику пре-

еклампсії. Наші результати узгоджуються з даними дослідження К. R. Goetzing et al., які вказують на низьку прогностичну цінність β -ХГЛ як окремого маркера для скринінгу преєклампсії [14]. Аналогічні висновки подають J. Lai et al., які не виявили значущих відмінностей у рівнях β -ХГЛ між групами [21].

Однак, як зазначено в низці досліджень, включення β -ХГЛ до комбінованих біомаркерних панелей (разом із RAPP-A, PIGF, альфа-фетопротейном тощо) суттєво підвищує прогностичну точність моделей оцінювання ризику преєклампсії. Наприклад, J. L. Cohen et al. повідомили про досягнення прогностичної здатності до 91% при використанні комбінації кількох маркерів [10].

На відміну від β -ХГЛ, показники RAPP-A у I триместрі продемонстрували суттєву різницю між групами. У жінок із групи 1 концентрація RAPP-A була майже удвічі нижчою (Me 2,89 МО/л проти 5,48 МО/л у групі 2; $p < 0,001$). Виявлені відмінності підтверджують патогенетичне значення зниженого рівня RAPP-A як одного з ранніх маркерів порушеної плацентації.

Отримані нами дані узгоджуються з результатами численних міжнародних досліджень. Зокрема, у дослідженні S. Luewan et al. жінки з рівнем RAPP-A < 10-го перцентилля мали істотно підвищений ризик розвитку як загальної, так і ранньої преєклампсії (відносний ризик – 3,27 та 9,26 відповідно) [26]. Подібні результати отримані й у масштабному проспективному дослідженні FASTER, де низький рівень RAPP-A асоціювався з вищою частотою не лише преєклампсії, а й передчасних пологів, затримки внутрішньоутробного розвитку та неонатальної смертності [12].

Отже, зниження рівня RAPP-A у I триместрі можна розглядати як індикатор дефектної трофобластичної інвазії та плацентації, що спричиняє формування умов для виникнення преєклампсії. Це узгоджується з патофізіологічною концепцією формування преєклампсії як синдрому плацентарної недостатності з імунологічними порушеннями взаємодії між материнським організмом і трофобластом.

Для розширеного оцінювання гормонального профілю та з'ясування можливих механізмів формування преєклампсії було також проаналізовано рівні основних стероїдних гормонів (E_2 , T та P_4).

У табл. 2 наведено порівняльні характеристики їх концентрацій в обстежених жінок.

Встановлено, що в групі 1 концентрація E_2 була статистично значуще нижчою порівняно з контролем: ME становила 2223,1 пг/мл (1768,6; 2622,7) проти 2684,7 пг/мл (2311,7; 3061,9) у групі 2 ($p = 0,002$). Зни-

Таблиця 2

Рівні стероїдних гормонів в обстежених першовагітних

Показники	Група 1, n = 68 Me (Q1; Q3)	Група 2, n = 30 Me (Q1; Q3)	p
E ₂ , пг/мл	2223,1 (1768,6; 2622,7)	2684,7 (2311,7; 3061,9)	0,002
T, нмоль/мл	6,79 (5,96; 7,76)	3,98 (3,48; 4,36)	< 0,001
P ₄ , нмоль/л	45,13 (37,12; 50,38)	60,98 (53,23; 65,90)	

ження рівня E₂ може свідчити про недостатню плацентарну васкуляризацію та порушення адаптаційних механізмів у ранні терміни вагітності. Наші результати узгоджуються з даними S. O. Jobe et al., M. Mandala та F. Parisi et al., які також продемонстрували зниження рівнів основних естрогенів у жінок із прееклампсією [18, 27, 31]. Порушення синтезу естрогенів, зокрема внаслідок зниженої експресії плацентарної ароматази, може призводити до накопичення C19 стероїдів, як-от T, що зумовлює розвиток гіперандрогенії та ендотеліальної дисфункції [19, 32, 39].

Ці патофізіологічні взаємозв'язки частково пояснюють спостережену нами динаміку рівнів T: у жінок групи 1 його концентрація була достовірно вищою – 6,79 нмоль/мл (5,96; 7,76) проти 3,98 нмоль/мл (3,48; 4,36) у групі 2 (p < 0,001). Підвищений рівень андрогенів розглядається як маркер гормонального дисбалансу, що може сприяти розвитку ендотеліальної дисфункції та гіпертензивних ускладнень.

Отримані нами дані повністю співвідносяться з результатами систематичного аналізу S. Kumar et al., де було встановлено, що у 12 з 14 проаналізованих досліджень спостерігалось значне підвищення рівня андрогенів у жінок із прееклампсією, зокрема загального та вільного T [19]. Крім того, H. Laivuori et al. вказують на довготривале збереження підвищених рівнів T у жінок із перенесеною прееклампсією навіть через 17 років після вагітності [22].

Щодо P₄, який є ключовим гормоном підтримки ранньої гестації, у групі 1 його МЕ становила 45,13 нмоль/л (37,12; 50,38), тоді як у групі 2 – 60,98 нмоль/л (53,23; 65,90) (p < 0,001). Зниження рівня P₄ в групі 1 може свідчити про неповноцінну гормональну підтримку гестаційного процесу та потенційно асоціюватися з підвищеним ризиком ускладнень вагітності.

При цьому слід зауважити, що дані щодо змін рівня P₄ при прееклампсії є суперечливими. Різні автори вказують як на його нормальні [15, 33], так і на знижені [1, 37] або навіть підвищені [28, 35] рівні у жінок із прееклампсією. Ці розбіжності можуть бути зумовлені відмінностями у гестаційних термінах, методах визначення або фенотипах прееклампсії.

З метою більш поглибленого аналізу було розраховано співвідношення між основними стероїдними гормонами на рівні медіанних значень (табл. 3).

Аналіз показників гормонів у групах 1 та 2 показав, що співвідношення E₂/P₄ було значно вищим у

групі 1 (51,71 ± 18,38) порівняно з контрольною групою (45,12 ± 12,88; t-критерій Велча, t = 2,03, df = 77,49, p = 0,045). Співвідношення E₂/T та P₄/T, які мали ненормальний розподіл, були нижчими в групі 1: E₂/T – 339,24 (236,19; 446,84) проти 669,17 (532,05; 858,23) у групі 2 (критерій Вілкоксона, W = 186, p < 0,001), P₄/T – 6,65 (5,75; 7,92) проти 15,25 (13,15; 18,50) (критерій Вілкоксона, W = 37, p < 0,001).

Таким чином, найінформативнішим виявився показник E₂/T, зниження якого може розглядатися як потенційний прогностичний маркер прееклампсії. Водночас відмінності у співвідношенні P₄/T також заслуговують на увагу, оскільки вони вказують на дисбаланс у взаємодії P₄ та андрогенів у жінок групи ризику.

У рамках проведеного дослідження було здійснено кореляційний аналіз (рангова кореляція Спірмена ρ) для оцінювання взаємозв'язків між основними статевими гормонами (E₂, P₄, T), їх співвідношеннями (E₂/P₄, E₂/T, P₄/T) та лабораторними показниками рутинного скринінгу I триместру (β-ХГЛ, РАРР-А) в обстежених жінок із метою виявлення потенційних закономірностей між гормональними рівнями та показниками плацентарної функції.

Результати аналізу кореляційних зв'язків між статевими стероїдними гормонами та показниками I триместрового скринінгу продемонстрували, що абсолютні рівні E₂ та співвідношення E₂/P₄ не мали статистично значущих зв'язків із плацентарними маркерами: кореляція E₂ з β-ХГЛ (ρ = 0,019; p = 0,853) та з РАРР-А (ρ = 0,151; p = 0,137) була слабкою та незначущою; аналогічно, співвідношення E₂/P₄ не корелювало з β-ХГЛ (ρ = -0,051; p = 0,620) і РАРР-А (ρ = -0,161; p = 0,112). Це свідчить про обмежену прогностичну цінність цих показників для оцінювання плацентарної функції в ранні терміни вагітності.

Таблиця 3

Співвідношення стероїдних гормонів в обстежених першовагітних

Співвідношення	Група	M ± SD / Me (Q1; Q3)	Тест	p
E ₂ /P ₄	1 (n = 68)	51,71 ± 18,38	t-критерій Велча	0,045
	2 (n = 30)	45,12 ± 12,88		
E ₂ /T	1 (n = 68)	339,24 (236,19; 446,84)	Критерій Вілкоксона	< 0,001
	2 (n = 30)	669,17 (532,05; 858,23)		
P ₄ /T	1 (n = 68)	6,65 (5,75; 7,92)	Критерій Вілкоксона	
	2 (n = 30)	15,25 (13,15; 18,50)		

Примітки: для нормально розподіленого показника E₂/P₄ використано t-критерій Велча; для показників із ненормальним розподілом (E₂/T, P₄/T) застосовано критерій Вілкоксона.

Водночас для P_4 й Т було виявлено помірні за силою зв'язки з RAPP-A: P_4 демонстрував помірну позитивну кореляцію з RAPP-A ($\rho = 0,406$; $p < 0,001$). Це, ймовірно, відображає залежність його рівня від активності плаценти, тоді як Т мав помірну негативну кореляцію з RAPP-A ($\rho = -0,378$; $p < 0,001$), що може свідчити про його зворотний вплив на плацентарну функцію.

Більш інформативними виявились інтегративні показники – співвідношення гормонів: E_2/T демонструвало помірну позитивну кореляцію з RAPP-A ($\rho = 0,329$; $p = 0,001$), P_4/T – помірну позитивну кореляцію з RAPP-A ($\rho = 0,465$; $p < 0,001$), а також слабку позитивну кореляцію з β -ХГЛ ($\rho = 0,212$; $p = 0,036$); співвідношення E_2/P_4 також було помірно позитивно пов'язане з RAPP-A ($\rho = 0,387$; $p < 0,001$). Це свідчить, що саме співвідношення гормонів, а не їх абсолютні концентрації, краще відображають особливості гормонального гомеостазу та його взаємозв'язок із плацентарною функцією на ранніх етапах гестації.

Додатково було встановлено сильну позитивну кореляцію між співвідношеннями E_2/T та P_4/T ($\rho = 0,746$; $p < 0,001$), що свідчить про тісну координацію цих регуляторних параметрів, тоді як між E_2/P_4 та P_4/T спостерігалася слабка негативна кореляція ($\rho = -0,271$; $p = 0,007$), яка може відображати складну взаємодію між процесами синтезу та метаболізму гормонів. Крім того, зафіксовано помірну негативну кореляцію між E_2 і Т ($\rho = -0,444$; $p < 0,001$), а також між P_4 і Т ($\rho = -0,431$; $p < 0,001$), що може свідчити про анта-

гоністичний вплив андрогенів на синтез естрогенів та прогестинів. Для візуалізації отриманих зв'язків була побудована матриця кореляцій (рис. 1).

Кожен квадрат відображає силу і напрям взаємозв'язку між двома показниками: синій колір позначає позитивну кореляцію, червоний – негативну. Інтенсивність кольору відповідає величині коефіцієнта кореляції (ρ), додатково вказано числове значення ρ .

Проведений аналіз дозволяє стверджувати, що для оцінювання гормонального балансу на ранніх термінах вагітності доцільно враховувати не лише абсолютні рівні гормонів, а і їх співвідношення, особливо у контексті прогнозування плацентарної функції та ризику розвитку ускладнень.

Водночас окремі результати заслуговують на детальніший розгляд. Виявлено помірну позитивну кореляцію між співвідношенням E_2/T та рівнем плацентарного маркера RAPP-A. Це свідчить про інтегративну взаємодію гормональної регуляції та плацентарної функції на ранніх термінах вагітності й наголошує на прогностичній цінності відносних показників гормонального профілю.

Підвищення показника E_2/T асоціюється з пропорційним зростанням P_4/T , що вказує на позитивну взаємну регуляцію цих гормональних параметрів у ранні терміни вагітності. Цей результат вказує на те, що баланс між E_2 та P_4 через співвідношення до Т є важливим показником гормональної регуляції у першовагітних жінок на ранніх термінах і може бути пов'язаний із ризиком розвитку прееклампсії.

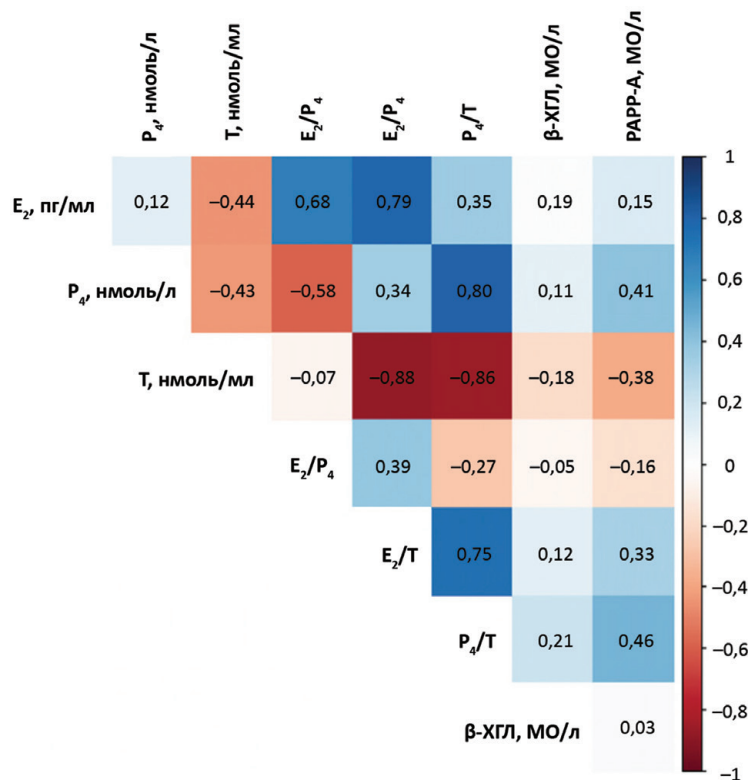


Рис. 1. Кореляційні взаємозв'язки між гормональними показниками та лабораторними маркерами I скринінгу в обстежених першовагітних

Примітки: E_2 – естрадіол; P_4 – прогестерон; Т – тестостерон; β -ХГЛ – бета-субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини; RAPP-A – асоційований із вагітністю протеїн плазми А.

Таблиця 4

Показники гемодинаміки в басейні маткових артерій

Показники	Група 1, n = 68 Me (Q1; Q3)	Група 2, n = 30 Me (Q1; Q3)	p
ІРп	0,84 (0,79; 0,87)	0,76 (0,71; 0,78)	< 0,001
ІРл	0,83 (0,79; 0,86)	0,76 (0,72; 0,80)	
ІРср	0,83 (0,81; 0,86)	0,76 (0,73; 0,78)	
ПІп	2,46 (2,09; 2,87)	2,00 (1,76; 2,19)	
ПІл	2,53 (2,14; 2,96)	1,95 (1,73; 2,18)	
ПІср	2,53 (2,24; 2,75)	1,99 (1,79; 2,14)	

Примітки: ІРп – індекс резистентності правої маткової артерії; ІРл – індекс резистентності лівої маткової артерії; ІРср – інтегральний показник судинного опору; ПІп – пульсацийний індекс правої маткової артерії; ПІл – пульсацийний індекс лівої маткової артерії; ПІср – середній пульсацийний індекс.

Водночас, з огляду на тісний кореляційний зв'язок між співвідношеннями E_2/T та P_4/T , у практичному застосуванні доцільно обмежитися використанням одного інтегративного маркера. У жінок групи 1 значення E_2/T є достовірно нижчими порівняно з групою 2. Це свідчить про перспективність саме E_2/T , що може розглядатися як ранній біомаркер ризику розвитку преєклампсії, відкриваючи нові можливості для своєчасної стратифікації пацієнток та впровадження індивідуалізованих стратегій ведення вагітності.

Усім першовагітним, що були включені в дослідження, проведено доплерометричне дослідження маткових артерій на етапі першого ехографічного скринінгу (11–13 тиж.). Визначали ІР правої (ІРп) та лівої (ІРл) маткових артерій, ПІ правої (ПІп) та лівої (ПІл) маткових артерій із подальшим розрахунком середніх значень, а також аналізували форму доплерометричної хвилі (табл. 4).

Ми розраховували середнє значення ІР та ПІ правої та лівої маткових артерій для отримання інтегрального показника судинного опору та пульсації кровотоку (ІРср та ПІср відповідно). Використання середнього значення дає змогу згладити природні коливання та асиметрію кровотоку між артеріями, що підвищує достовірність оцінювання гемодинамічного стану маткових судин (див. табл. 4).

МЕ і Q1 та Q3 показують, що у групі 1 усі показники ІР та ПІ були значно підвищені порівняно з групою 2. Зокрема, ІРср у групі 1 становив 0,83 (0,81; 0,86), тоді як у групі 2 – 0,76 (0,73; 0,78) ($p < 0,001$, U-критерій Манна – Уїтні). Аналогічно, ПІср був вищим у групі 1 (2,52 (2,24; 2,75)) порівняно з групою 2 (1,99 (1,79; 2,14), $p < 0,001$).

Отримані результати в жінок із високим ризиком преєклампсії можуть бути обґрунтовані патофізіологічними особливостями формування матково-плацентарного кровотоку та використані як ранній біомаркер ризику розвитку преєклампсії.

В обох групах спостерігається варіабельність ПІ маткових артерій, однак у групі 1 МЕ ПІ є вищою, що

відображає підвищений судинний опір у матково-плацентарному басейні. Це узгоджується з патогенетичною роллю порушення матково-плацентарної перфузії при формуванні преєклампсії.

Схожа тенденція спостерігається і в значеннях ІР: у жінок групи 1 середні показники ІР були вищими порівняно з групою 2. Такий гемодинамічний патерн, вочевидь, обумовлений проявами дефектної інвазії та недостатньої морфологічної модифікації спіральних артерій.

Отримані дані підтверджують доцільність використання ПІ як раннього маркера порушень матково-плацентарного кровотоку. Це наголошує на його прогностичній цінності у виявленні жінок, схильних до розвитку преєклампсії, ще на етапі I триместрового скринінгу.

Для більшої інформативності аналізу оцінювали також морфологічні особливості доплерометричної хвилі в маткових артеріях. Особливу увагу приділяли наявності діастолічної виїмки – характерного поглиблення на спадній частині спектра, що зумовлене уповільненням або короткочасною зупинкою кровотоку під час діастолі. Її поява свідчить про підвищений імпеданс і нестабільність кровотоку в маткових артеріях (рис. 2).

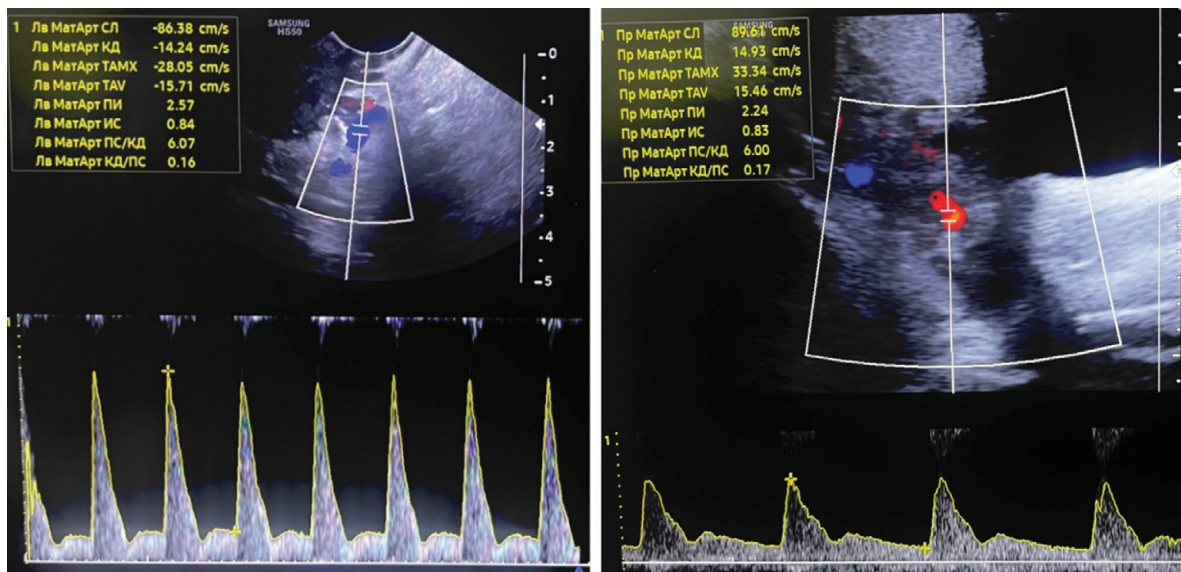


Рис. 2. Приклади спектральних доплерограм маткової артерії з діастолічною виїмкою у двох пацієнток групи 1 у терміні 11–12 тиж.

Таблиця 5

Частота виявлення діастолічної виїмки в обстежених першовагітних

Локалізація діастолічної виїмки	Група	Наявна	% із наявною виїмкою	p
В обох маткових артеріях	1 (n = 68)	22	32,4	0,001
	2 (n = 30)	1	3,3	
В одній матковій артерії	1 (n = 68)	8	11,8	0,719
	2 (n = 30)	2	6,7	

Діастолічна виїмка є відображенням неповноцінності ремоделювання спіральних артерій і маркером високого периферичного опору в басейні маткових артерій. Цей феномен може виявлятися як в одній, так і одночасно в обох маткових артеріях. Узагальнені дані щодо частоти виявлення діастолічної виїмки наведено в табл. 5.

У групі 1 переважна більшість випадків виїмки спостерігалася в обох артеріях (22 із 68 жінок; 32,4%), тоді як у групі 2 – тільки в 1 з 30 жінок (3,3%) відзначено двобічну виїмку. Різниця між групами виявилася статистично значущою (тест Фішера, $p = 0,001$).

Що стосується наявності діастолічної виїмки лише в одній артерії, відмінності між групами були несуттєвими: в групі 1 – 8 із 68 жінок (11,8%), у групі 2 – 2 з 30 (6,7%), $p = 0,719$.

Отже, двобічна діастолічна виїмка виявляється асоційованою з підвищеним ризиком розвитку преєклампсії, тоді як поодинокі виїмки не має статистично значущих відмінностей між групами.

Отримані нами результати узгоджуються з даними попередніх досліджень. М. Р. Lubis et al. продемонстрували, що виявлення двобічної діастолічної виїмки в I триместрі вагітності асоціюється з підвищеним ризиком раннього розвитку преєклампсії та може розглядатися як один із ранніх ультразвукових маркерів порушеної плацентації [25]. Автори зазначають, що саме поєднання двобічної виїмки з низькими кон-

центраціями PlGF та підвищеним рівнем розчинного ендогліну має найвищу прогностичну цінність щодо преєклампсії раннього початку.

Водночас результати S. Yu et al. підтверджують, що кількісна оцінка глибини та тривалості діастолічної виїмки підвищує точність прогнозування фетального дистресу та затримки росту плода [38]. Автори вказують, що навіть одностороння виїмка може мати прогностичне значення, особливо в поєднанні з біохімічними показниками порушеної плацентації. Проте в нашому дослідженні частота односторонньої виїмки не відрізнялася достовірно між групами, що може бути зумовлено невеликим розміром вибірки або більш вираженим впливом системних гормональних факторів на двобічні порушення кровотоку.

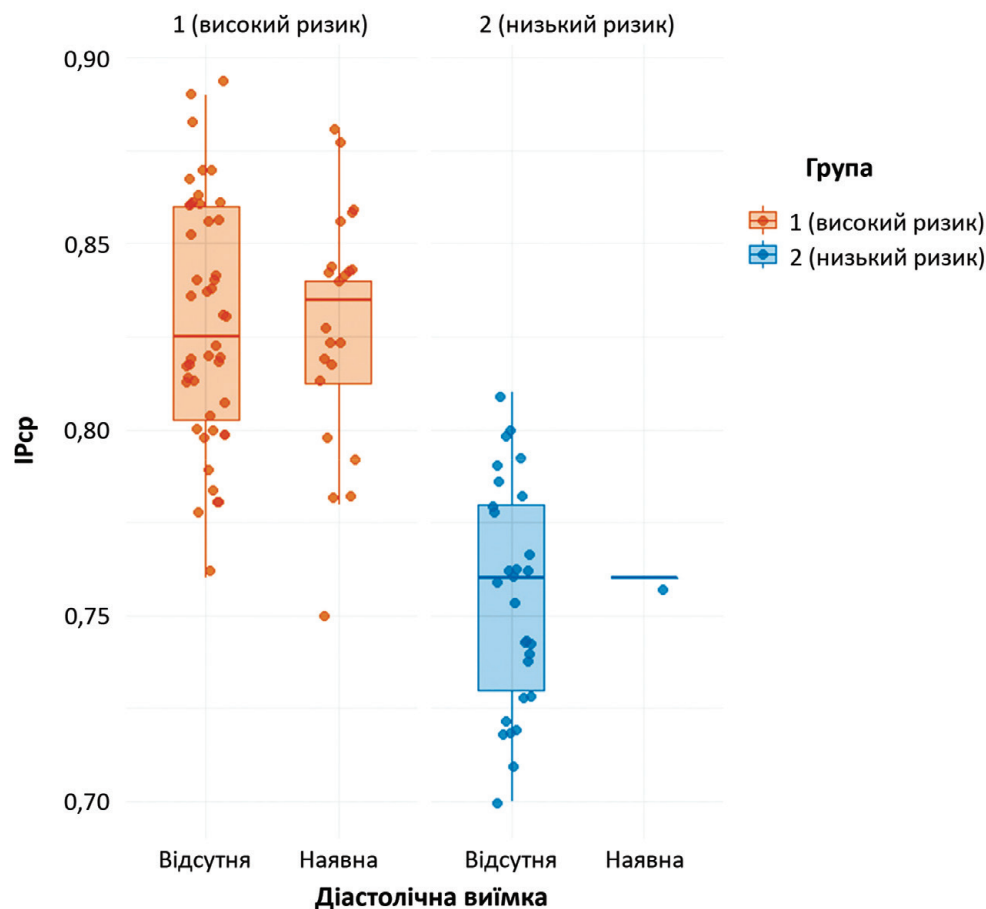


Рис. 3. Розподіл ІРср в маткових артеріях залежно від наявності діастолічної виїмки в обстежених першовагітних

У нашій когорті також простежується зв'язок між наявністю двобічної виїмки та зниженими рівнями RAPP-A, що свідчить про синергічну роль гормонального та доплерометричного компонентів у формуванні патологічного матково-плацентарного кровотоку. Це узгоджується з концепцією, згідно з якою гормональний дисбаланс (гіперандрогенія, зниження E_2) створює метаболічне та судинне тло для розвитку порушень плацентації, які морфологічно й функціонально проявляються у вигляді персистенції діастолічної виїмки.

Таким чином, отримані результати підтверджують, що наявність двобічної діастолічної виїмки маткових артерій у поєднанні з низьким рівнем RAPP-A й підвищеним Т може слугувати раннім комплексним предиктором порушеної плацентації та високого ризику прееклампсії.

Оскільки діастолічна виїмка відображає неповноцінність ремоделювання спіральних артерій, ми також проаналізували її взаємозв'язок із ІСр та ПСр маткових артерій.

ІСр у пацієнток групи 1 без діастолічної виїмки становив 0,83 (0,80; 0,86), а з діастолічною виїмкою – 0,84 (0,81; 0,84); відповідно, ПСр у цих групах був 2,51 (2,25; 2,71) та 2,63 (2,24; 2,79). У групі 2 без діастолічної виїмки ІСр становив 0,76 (0,73; 0,78), а з діастолічною виїмкою – 0,76 (0,76; 0,76); відповід-

но, ПСр у цих групах дорівнював 1,98 (1,76; 2,15) та 0,97 (0,87; 1,12).

На рис. 3 показано розподіл ІСр залежно від наявності діастолічної виїмки та групи ризику розвитку прееклампсії. Діастолічна виїмка позначена як дві категорії: «Відсутня» та «Наявна». Для наочності відображено індивідуальні значення кожної пацієнтки та їх сумарний розподіл за допомогою прозорих боксплотів, які демонструють МЕ та міжквартильний діапазон. Графік розбитий на групи високого (I) та низького (II) ризику прееклампсії, що дає змогу порівняти вплив наявності діастолічної виїмки в різних клінічних контекстах.

Візуально спостерігається тенденція до підвищення ІСр у жінок із наявною діастолічною виїмкою, особливо в групі 1, що може відображати підвищений опір маткових артерій та порушення формування матково-плацентарного кровотоку на ранніх термінах вагітності.

Аналогічний розподіл продемонстровано і для ПСр маткових артерій (рис. 4). Як і у випадку з ІСр, наявність діастолічної виїмки асоціювалася з вищими значеннями ПСр, причому ця відмінність була більш вираженою серед жінок групи 1.

Отримані результати свідчать, що ІР та ПІ відображають єдину патофізіологічну основу – підвищений судинний опір у матково-плацентарному басейні – і можуть розглядатися як взаємодоповнювальні кількісні показники.

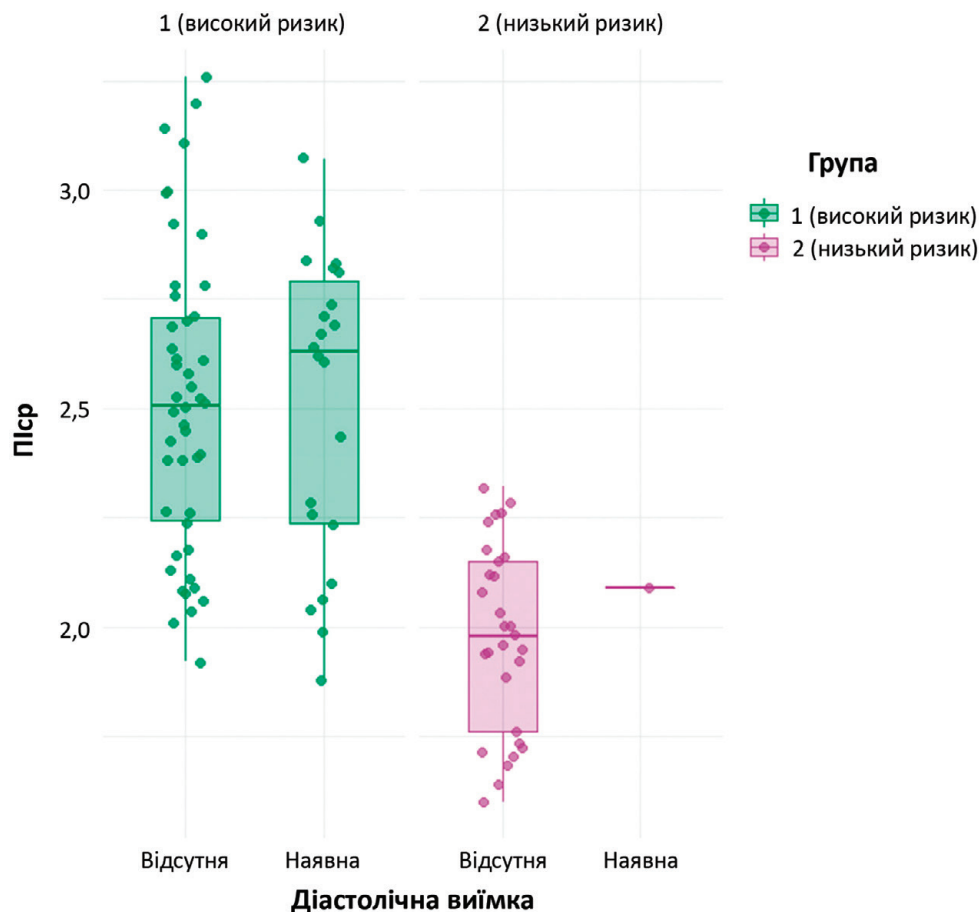


Рис. 4. Розподіл ПСр в маткових артеріях залежно від наявності діастолічної виїмки в обстежених першовагітних

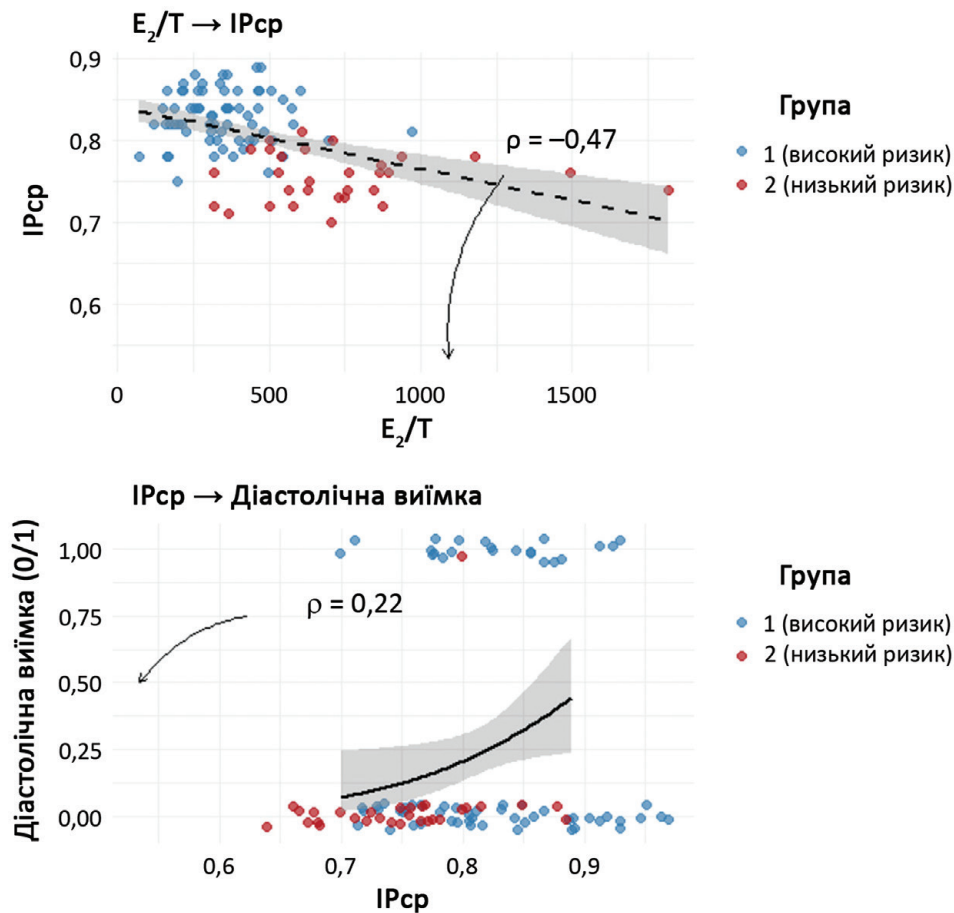


Рис. 5. Ланцюг взаємозв'язків: $E_2/T \rightarrow IP_{ср} \rightarrow$ Діастолічна виїмка

Водночас форма доплерометричної хвилі (зокрема поява діастолічної виїмки) забезпечує якісну характеристику гемодинамічних порушень, відображаючи неповноцінність ремоделювання спіральних артерій та посилення периферичного опору.

Отримані дані щодо наявності діастолічної виїмки та змін індексів резистентності підтверджують, що саме гемодинамічні параметри маткових артерій є чутливими маркерами ранніх порушень плацентації.

Водночас виникає потреба проаналізувати їх у поєднанні з гормональними показниками, оскільки судинні зміни не є ізольованими, а формуються під впливом системних регуляторних механізмів. Саме інтеграція гормональних і ультразвукових характеристик дозволяє відстежити послідовний ланцюг подій, що призводять до підвищеного судинного опору і, зрештою, до формування клінічних проявів преєклампсії.

МЕ співвідношення E_2/T у пацієток групи 1 без діастолічної виїмки становила 342,55 (243,68; 456,58), а з діастолічною виїмкою – 329,67 (226,92; 415,08). У групі 2 МЕ E_2/T у підгрупі без діастолічної виїмки дорівнювала 634,46 (529,79; 862,64), а з діастолічною виїмкою – 763,43 (763,43; 763,43).

Аналіз даних показав наявність послідовних взаємозв'язків між гормональними та ультразвуковими показниками у вагітних, що допомагає виділити інтегративні маркери ризику розвитку преєклампсії. Графічна ілю-

страція цього ланцюга демонструє взаємозв'язки між показниками, де стрілками позначено напрямки впливу, а значення коефіцієнтів кореляції (ρ) засвідчують силу зв'язків між окремими ланками (рис. 5).

По-перше, співвідношення E_2/T демонструє помірний негативний зв'язок з ІРср маткових артерій ($\rho = -0,47$, критерій Спірмена). Це свідчить про те, що у вагітних із підвищеним E_2/T спостерігається тенденція до збільшення судинної резистентності, що може відображати ранні порушення плацентарного кровотоку.

По-друге, ІРср має легкий позитивний зв'язок із наявністю двобічної діастолічної виїмки ($\rho = 0,22$, критерій Спірмена), що вказує на більшу ймовірність порушень матково-плацентарного кровотоку у пацієток із підвищеним судинним опором.

Таким чином, між показниками формується послідовний ланцюг: високий E_2/T асоціюється з підвищеним ІРср, який, своєю чергою, пов'язаний із наявністю двобічної діастолічної виїмки. Ця послідовність відображає потенційний механізм розвитку преєклампсії, де гормональні зміни (E_2/T) впливають на судинний опір, а підвищений ІР пов'язаний з ультразвуковими ознаками порушення кровотоку в системі мати – плід.

Дані *in vivo* досліджень на тваринних моделях (V. Chinnathambi et al.; R. Fornes et al.) підтверджують,

що експериментальне підвищення рівня Т у вагітних щурів призводить до гіпертензії, порушень ендотеліальної функції та змін у ренін-ангіотензиновій системі [7–9, 13]. Це свідчить про прямий вплив андрогенів на судинну реактивність та підтримку гестаційного гомеостазу.

ВИСНОВКИ

1. Гормональний гомеостаз у групі 1 (високого ризику розвитку преєклампсії) характеризувався достовірним зниженням рівня РАРР-А (2,89 МО/л проти 5,48 МО/л; $p < 0,001$), що супроводжувалося підвищенням концентрації Т (6,79 нмоль/мл проти 3,98 нмоль/мл; $p < 0,001$) та зниженням рівня E_2 (2223,1 пг/мл проти 2684,7 пг/мл; $p = 0,002$). При цьому інтегративні показники гормонального балансу виявили достовірні відмінності: співвідношення E_2/T було значуще нижчим у групі 1 – 339,24 (236,19; 446,84) проти 669,17 (532,05; 858,23) у групі 2 ($p < 0,001$), тоді як співвідношення P_4/T також мало істотно нижчі значення – 6,65 (5,75; 7,92) проти 15,25 (13,15; 18,50) ($p < 0,001$). Водночас співвідношення E_2/P_4 виявилося вищим у групі 1 ($51,71 \pm 18,38$ проти $45,12 \pm 12,88$; $p = 0,045$). Отримані результати свідчать про зміщення гормонального балансу в жінок із високим ризиком преєклампсії в напрямку відносного дефіциту E_2 і P_4 щодо Т, що може розглядатися як ранній предиктор порушеної плацентації. У цьому контексті зниження співвідношення E_2/T виступає найбільш інформативним маркером гормонального дисбалансу, який відображає початкові зміни в процесах плацентації.

2. За результатами кореляційного аналізу співвідношення E_2/T та P_4/T мали тісний прямий зв'язок із рівнем РАРР-А ($r = 0,47$ та $r = 0,42$ відповідно; $p < 0,05$), тоді як абсолютні рівні гормонів такої асоціації не демонстрували. Це свідчить про більшу діагностичну значущість інтегративних співвідношень, що відображають системні нейроендокринні зрушення у жінок із високим ризиком преєклампсії.

3. Під час доплерометричного дослідження в групі 1 встановлено достовірне підвищення значень ІРср (0,78 (0,74; 0,81) проти 0,65 (0,61; 0,70); $p < 0,01$) та ПІср (1,72 (1,65; 1,80) проти 1,42 (1,37; 1,48); $p < 0,01$) маткових артерій. Частота двобічної діастолічної виїмки також була істотно вищою (32,4% проти 10,0% у групі 2). Ці ознаки є проявом дефектної інвазії трофобласта та високорезистентного кровотоку, що зумовлює підвищений ризик розвитку преєклампсії.

4. Інтеграція гормональних та ультразвукових характеристик дає змогу простежити послідовний патогенетичний ланцюг розвитку преєклампсії: зниження співвідношення E_2/T асоціюється з підвищенням судинного опору (ІРср), який, своєю чергою, корелює з порушенням форми доплерометричної хвилі (наявність двобічної діастолічної виїмки). Така послідовність подій відображає взаємозв'язок між гормональним дисбалансом, порушеннями матково-плацентарного кровотоку та підвищенням ризиком формування клінічних проявів преєклампсії.

Відомості про авторів

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

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Комар Вікторія Миколаївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* vickimd12@gmail.com

ORCID: 0009-0008-7193-1984

Вигівська Лілія Миколаївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0001-8939-2239

Манжула Людмила Василівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0003-3142-7237

Льницька Тетяна Володимирівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0009-0005-5922-7482

Шаповалюк Ольга Вікторівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0009-0001-5857-5515

Ковалюк Тетяна Володимирівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0001-9339-881X

Information about the authors

Beniuk Vasyl O. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* beniukdoc@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Komar Viktoriia M. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* vickimd12@gmail.com

ORCID: 0009-0008-7193-1984

Vygivska Lilia M. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0001-8939-2239

Manzhula Liudmyla V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0003-3142-7237

Illytska Tetiana V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0009-0005-5922-7482

Shapovalyuk Olha V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0009-0001-5857-5515

Kovalyuk Tetiana V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0001-9339-881X

ПОСИЛАННЯ

1. Açıkgoz S, Bayar UO, Can M, Güven B, Mungan G, Doğan S, et al. Levels of oxidized LDL, estrogens, and progesterone in placenta tissues and serum paraoxonase activity in preeclampsia. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:862982. doi: 10.1155/2013/862982.
2. Committee Opinion No. 638: First-Trimester Risk Assessment for Early-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):e25-7. doi: 10.1097/AOG.0000000000001049.
3. Allerkamp HH, Clark AR, Lee TC, Morgan TK, Burton GJ, James JL. Something old, something new: digital quantification of uterine vascular remodelling and trophoblast plugging in historical collections provides new insight into adaptation of the utero-placental circulation. *Hum Reprod.* 2021;36(3):571-86. doi: 10.1093/humrep/deaa303.
4. Beniuk V, Komar V. Personalized risk stratification of preeclampsia in nulliparous women: retrospective data analysis and mathematical modeling. *Reprod Health Woman.* 2025;(4):97-103. doi: 10.30841/2708-8731.4.2025.335430.
5. Boutin A, Guerby P, Gasse C, Tapp S, Bujold E. Pregnancy outcomes in nulliparous women with positive first-trimester preterm preeclampsia screening test: the Great Obstetrical Syndromes cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(2):204.e1-e7. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.008.
6. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: From spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(5):437-56. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.044.
7. Chinnathambi V, Balakrishnan M, Ramadoss J, Yallampalli C, Sathishkumar K. Testosterone alters maternal vascular adaptations: role of the endothelial NO system. *Hypertension.* 2013;61(3):647-54. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00486.
8. Chinnathambi V, Blesson CS, Vincent KL, Saade GR, Hankins GD, Yallampalli C, et al. Elevated testosterone levels during rat pregnancy cause hypersensitivity to angiotensin II and attenuation of endothelium-dependent vasodilation in uterine arteries. *Hypertension.* 2014;64(2):405-14. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03283.
9. Chinnathambi V, More AS, Hankins GD, Yallampalli C, Sathishkumar K. Gestational exposure to elevated testosterone levels induces hypertension via heightened vascular angiotensin II type 1 receptor signaling in rats. *Biol Reprod.* 2014;91(1):6. doi: 10.1095/biolreprod.114.118968.
10. Cohen JL, Smilen KE, Bianco AT, Moshier EL, Ferrara LA, Stone JL. Predictive value of combined serum biomarkers for adverse pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;181:89-94. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.018.
11. Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, Ronfani L, Monasta L, Vecchi Brumat L, et al. First trimester maternal serum PIGF, free β -hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta.* 2012;33(6):495-501. doi: 10.1016/j.placenta.2012.03.003.
12. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1446-51. doi: 10.1016/j.ajog.2004.06.052.
13. Fornes R, Maliqueo M, Hu M, Hadi L, Jimenez-Andrade JM, Ebefors K, et al. The effect of androgen excess on maternal metabolism, placental function and fetal growth in obese dams. *Sci Rep.* 2017;7(1):8066. doi: 10.1038/s41598-017-08559-w.
14. Goetzing KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free β -hCG. *Prenat Diagn.* 2010;30:1138-42. doi: 10.1002/pd.2627.
15. Hertig A, Liere P, Chabbert-Buffet N, Fort J, Planos A, Eychenne B, et al. Steroid profiling in preeclamptic women: evidence for aromatase deficiency. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(5):477.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.011.
16. Huhn EA, Kreienbühl A, Hoffmann I, Schoetzu A, Lange S, Martinez de Tejada B, et al. Diagnostic accuracy of different soluble fms-like tyrosine kinase 1 and placental growth factor cut-off values in the assessment of preterm and term preeclampsia: A gestational age matched case-control study. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:325. doi: 10.3389/fmed.2018.00325.
17. Hund M, Allegranza D, Schoedl M, Dilba P, Verhagen-Kamerbeek W, Stephan H. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): Study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:324. doi: 10.1186/1471-2393-14-324.
18. Jobe SO, Tyler CT, Magness RR. Aberrant synthesis, metabolism, and plasma accumulation of circulating estrogens and estrogen metabolites in preeclampsia implications for vascular dysfunction. *Hypertension.* 2013;61(2):480-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.201624.
19. Kumar S, Gordon GH, Abbott DH, Mishra JS. Androgens in maternal vascular and placental function: Implications for preeclampsia pathogenesis. *Reproduction.* 2018;156(5):155-67. doi: 10.1530/REP-18-0278.
20. Labarrere CA, DiCarlo HL, Bamberlin E, Hardin JW, Kim YM, Chaemsathong P, et al. Failure of physiologic transformation of spiral arteries, endothelial and trophoblast cell activation, and acute atherosclerosis in the basal plate of the placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):287.e1-e16. doi: 10.1016/j.ajog.2016.12.029.
21. Lai J, Pinas A, Poon LC, Agathokleous M, Nicolaides KH. Maternal Serum Placental Growth Factor, Pregnancy-Associated Plasma Protein-A and Free β -Human Chorionic Gonadotrophin at 30–33 weeks in the Prediction of Pre-eclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(3):164-72. doi: 10.1159/000345090.
22. Laivuori H, Kaaja R, Rutanen EM, Viinikka L, Ylikorkala O. Evidence of high circulating testosterone in women with prior preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(2):344-7. doi: 10.1210/jcem.83.2.4543.
23. Lazurenko V, Zhelezniakov O, Terlyshnyk D. Endothelial disorders in pregnant women with obesity and gestational diabetes mellitus. *Experimental Clin Med.* 2024;93(3):12-20. doi: 10.35339/ekm.2024.93.3.lzt.
24. Liu Y, Xie Z, Huang Y, Lu X, Yin F. Uterine arteries pulsatility index by Doppler ultrasound in the prediction of preeclampsia: An updated systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2024;309(2):427-37. doi: 10.1007/s00404-023-07044-2.
25. Lubis MP, Hariman H, Lumbanraja SN, Bachtiar A. The role of placental growth factor, soluble endoglin, and uterine artery diastolic notch to predict the early onset of preeclampsia. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(7):1153-59. doi: 10.3889/oamjms.2019.154.
26. Luewan S, Teja-Intr M, Sirichotiyakul S, Tongsong T. Low maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A as a risk factor of preeclampsia. *Singapore Med J.* 2018;59(1):55-9. doi: 10.11622/smedj.2017034.
27. Mandalà M. Influence of Estrogens on uterine vascular adaptation in normal and preeclamptic pregnancies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2592. doi: 10.3390/ijms21072592.
28. Metz TD, Allshouse AA, Euser AG, Heyborne KD. Preeclampsia in high risk women is characterized by risk group-specific abnormalities in serum biomarkers. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(5):512.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2014.04.027.
29. Miller JJ, Higgins V, Melamed N, Hladunewich M, Ma L, Yip PM, et al. Clinical validation of the sFlt-1:PIGF ratio as a biomarker for preeclampsia diagnosis in a high-risk obstetrics unit. *J Appl Lab Med.* 2023;8(3):457-68. doi: 10.1093/jalm/fjad003.
30. Nikuei P, Rajaei M, Roozbeh N, Mohseni F, Poordarvishi F, Azad M, et al. Diagnostic accuracy of sFlt1/PIGF ratio as a marker for preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):80. doi: 10.1186/s12884-020-2744-2.
31. Parisi F, Fenizia C, Introini A, Zavatta A, Scaccabarozzi C, Biasin M, et al. The pathophysiological role of estrogens in the initial stages of pregnancy: Molecular mechanisms and clinical implications for pregnancy outcome from the periconceptional period to end of the first trimester. *Hum Reprod Update.* 2023;29(6):699-720. doi: 10.1093/humupd/dmad016.
32. Perez-Sepulveda A, Monteiro LJ, Dobierzewska A, España-Perrot PP, Venegas-Araneda P, Guzmán-Rojas AM, et al. Placental aromatase is deficient in placental ischemia and preeclampsia. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139682. doi: 10.1371/journal.pone.0139682.
33. Rosing U, Carlström K. Serum levels of unconjugated and total estrogens and dehydroepiandrosterone, progesterone and urinary oestriol excretion in pre-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 1984;18(4):199-205. doi: 10.1159/000299081.
34. Sabrià E, Lequerica-Fernández P, Ganuza PL, Ángeles EE, Escudero AI, Martínez-Morillo E, et al. Use of the sFlt-1/PIGF ratio to rule out preeclampsia requiring delivery in women with suspected disease. Is the evidence reproducible? *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(2):303-11. doi: 10.1515/cclm-2017-0443.
35. Tamimi R, Lagiou P, Vatten LJ, Mucci L, Trichopoulos D, Hellerstein S, et al. Pregnancy hormones, pre-eclampsia, and implications for breast cancer risk in the offspring. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12(7):647-50.
36. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Uterine Arteries Doppler Ultrasound: patient information leaflet [Internet]. ISUOG; 2022. Available from: <https://www.isuog.org/static/73c20d81-c211-48cd-ae96e31f-33252de0/Uterine-arteries-Doppler-Ultrasound-October-2022.pdf>.
37. Wan J, Hu Z, Zeng K, Yin Y, Zhao M, Chen M, et al. The reduction in circulating levels of estrogen and progesterone in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2018;18-25. doi: 10.1016/j.preghy.2017.12.003.
38. Yu S, Nair AG, Huang T, Melamed N, Mei Dan E, Aviram A. Bridging the notch: quantification of the end diastolic notch to better predict fetal growth restriction. *Ultraschall Med.* 2024;45(5):501-08. doi: 10.1055/a-2257-8557.
39. Zhu D, Huang J, Gu X, Li L, Han J. Downregulation of aromatase plays a dual role in preeclampsia. *Mol Hum Reprod.* 2021;27(4):gaab013. doi: 10.1093/molehr/gaab013.

Стаття надійшла до редакції 10.10.2025. – Дата першого рішення 15.10.2025. – Стаття подана до друку 21.11.2025

Frequency of detection of antibiotic-resistant strains among microorganisms causing urogenital diseases in women of reproductive age, pregnant women in particular

S. V. Nedzelskyi, A. R. Hural, A. Ya. Vaseruk, O. P. Korniychuk, Yu. T. Konechnyi
SNPE “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”

Urogenital tract infections are among the most common diseases in women of reproductive age and represent a significant part of obstetrics and gynecology pathologies. These infections can lead to serious complications that negatively affect the health of both mother and fetus. The problem of antibiotic resistance is increasing annually due to the widespread and irrational use of antibiotics. The etiological structure of these infections is often polymicrobial. Monitoring the frequency of antibiotic-resistant strains is crucial for adjusting treatment strategies.

The objective: to monitor the state of the urogenital system microbiota and identify antibiotic-resistant pathogens of urogenital tract infectious diseases in women of reproductive age, including pregnant women, during 2022–2024.

Materials and methods. Over the period 2022–2024, 677 women were examined, including 320 women aged 15–49 years, 137 pregnant women whose pregnancies ended in childbirth, and 45 pregnant women whose pregnancies ended in miscarriage or stillbirth. Microbiological analysis was performed using bacteriological methods, and species identification was conducted with STAPHYtest, ANAEROTest, ENTEROTest, and NEFERMtest kits. Polymerase chain reaction diagnostics were used to detect *Mycoplasma* and *Ureaplasma*. Antibiotic sensitivity was determined by the disk diffusion method according to EUCAST 2023 recommendations.

Results. Infectious processes were identified in 175 women (20.62%). The most common pathogens isolated from non-pregnant women and pregnant women who delivered were *Candida albicans*, *Ureaplasma* spp., and *Escherichia coli*. In pregnant women with miscarriage/stillbirth, the predominant pathogens were *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, and *Streptococcus agalactiae*. Overall, 83 out of 254 isolated cultures of microorganisms were found to be resistant to antibiotics. Antimicrobial susceptibility testing revealed high resistance to tetracycline (29.31% in 2022, 32.32% in 2023, and 32.98% in 2024) and to fluoroquinolones (12.07% in 2022, 13.13% in 2023, and 12.07% in 2024), indicating the emergence of multidrug-resistant strains among urogenital microbiota. Moderate resistance was observed to erythromycin, clindamycin, chloramphenicol and cotrimoxazole, while resistance to amikacin, vancomycin, meropenem and linezolid remained rare.

Conclusions. The results of the study indicate the need for regular microbiological monitoring to improve the effectiveness of treatment for patients with inflammatory diseases of the genitourinary system. Treatment should be prescribed taking into account the susceptibility of pathogens to antimicrobial drugs.

Keywords: urogenital tract, microbiota, antibiotic resistance, pregnancy.

Частота виявлення антибіотикорезистентних штамів серед мікроорганізмів, що спричиняють уrogenітальні захворювання у жінок репродуктивного віку, зокрема вагітних С. В. Недзельський, А. Р. Гураль, А. Я. Васерук, О. П. Корнійчук, Ю. Т. Конечний

Інфекції сечостатевого тракту є одними з найпоширеніших захворювань серед жінок репродуктивного віку й становлять значну проблему в акушерстві та гінекології. Ці патології можуть призводити до серйозних ускладнень, що негативно впливають на здоров'я матері й плода. Поширена та ірраціональна антибіотикотерапія сприяє зростанню антибіотикорезистентності, що ускладнює лікування. Етіологічна структура уrogenітальних інфекцій часто є полімікробною. Моніторинг чутливості збудників до антибіотиків є критично важливим для розробки ефективних стратегій лікування.

Мета дослідження: провести моніторинг стану мікробіоти сечостатевої системи та визначити стійких до антибіотиків збудників інфекційних захворювань сечостатевого тракту в жінок репродуктивного віку, включно з вагітними, протягом 2022–2024 рр.

Матеріали та методи. Упродовж 2022–2024 рр. було обстежено 677 жінок, з яких 320 були віком 15–49 років, 137 – вагітні, в яких вагітність завершилася пологамі, і 45 жінок – вагітні, в яких вагітність завершилася викиднем або мертвонародженням. Для вивчення мікробіоти піхви використовували бактеріологічні методи, а видову ідентифікацію здійснювали за допомогою тест-систем STAPHYtest, ANAEROTest, ENTEROTest, NEFERMtest. Для виявлення штамів *Mycoplasma* та *Ureaplasma* застосовували полімеразну ланцюгову реакцію. Чутливість до антибіотиків визначали методом диско-дифузії згідно з рекомендаціями EUCAST 2023.

Результати. Інфекційні процеси були виявлені у 175 жінок (20,62%). Найчастіше виділеними збудниками були *Candida albicans*, *Ureaplasma* spp. та *Escherichia coli* у невагітних і вагітних, в яких вагітність завершилася пологамі. У вагітних, чия вагітність завершилася викиднем/мертвонародженням, домінуючими були *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis*, *Candida albicans*, *Escherichia coli* та *Streptococcus agalactiae*. Загалом 83 з 254 виділених культур виявилися резистентними до антибіотиків. Дослідження антимікробної чутливості виявило високий рівень резистентності до тетрацикліну (29,31% у 2022 р., 32,32% у 2023 р. та 32,98% у 2024 р.) та до фторхінолонів (12,07% у 2022 р., 13,13% у 2023 р.

та 12,07% у 2024 р.), що свідчить про появу мультирезистентних штамів серед урогенітальної мікробіоти. Помірна стійкість спостерігалася до еритроміцину, кліндаміцину, хлорамфеніколу і котримоксазолу, тоді як резистентність до амікацину, ванкомицину, меропенему та лінезоліду залишалася поодиноким.

Висновки. Результати дослідження підтверджують необхідність регулярного мікробіологічного моніторингу для підвищення ефективності лікування пацієнтів із запальними захворюваннями сечостатевої системи. Призначення лікування має враховувати чутливість збудників до протимікробних препаратів.

Ключові слова: урогенітальний тракт, мікробіота, антибіотикорезистентність, вагітність.

Urogenital tract (UGT) infections are one of the most common diseases in women of reproductive age, including pregnant women, and constitute a significant part of diseases in obstetrics and gynecology. UGT pathologies can cause serious complications that negatively affect the health of the mother and fetus. At the same time, the problem of antibiotic resistance of typical infections pathogens arises, as the number of strains that show resistance to “reference” antibiotics increases every year.

It has been confirmed that the etiological structure of urogenital infections is polymicrobial in nature and often occurs in the form of associations of various microorganisms [1–4]. However, the issue of safe diagnosis of inflammatory processes using modern laboratory methods remains unresolved. The main purpose of such studies is to prevent reproductive losses, the development of opportunistic infections and dysbiosis [5–9]. The ability to monitor and detect the frequency of antibiotic-resistant strains of UGT pathogens is of great importance for adjusting treatment and prevention strategies. Studying of this problem allows collecting current data about the level of bacterial resistance, which, in turn, contributes to the implementing of new approaches in treatment and preventing the complications in women [10–15].

The emergence of antibiotic resistance in microorganisms is a biological process caused by the widespread irrational use of antibiotics by both healthcare professionals and patients [16]. This situation contributes to the formation of antibiotic-resistant populations, which often leads to the development of recurrent infections and pathological changes in the urogenital system of the macroorganism. Therefore, the increase resistance of microorganisms to the main groups of antimicrobial drugs dictates the need for a dynamic monitoring process in all countries, including Ukraine, since this concern has grown from a medical to a significant socio-economic in recent years [17, 18].

The objective of this study was to monitor the state of urogenital system microbiota and identify antibiotic-resistant pathogens of UGT infectious diseases in women of reproductive age, pregnant women including, during 2022–2024.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted at the Department of Microbiology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (LNMU) in collaboration with the obstetrics and gynecology department and the women’s consultation unit of the MNPE “Zhovkva Hospital” (Zhovkva, Lviv region).

A total of 677 women of reproductive age were included in the study during the period of 2022–2024, of whom 175 had vaginal microbiocenosis disorders.

The participants were divided into three groups:

- women aged 15–49 years (n = 320);
- pregnant women whose pregnancies ended in childbirth (n = 137);

- pregnant women whose pregnancies ended in miscarriage or fetal demise (n = 45).

Inclusion criteria: women of reproductive age (15–49 years), presence of complaints or clinical signs of inflammatory diseases of the UGT, and voluntary informed consent.

Exclusion criteria: antibacterial therapy within the last 30 days, severe systemic diseases, oncopathology, or lack of consent to participate.

Sample collection was performed at different time periods depending on the study group:

- in non-pregnant women – during a visit to the obstetrician-gynecologist with signs or suspicion of inflammatory UGT diseases;
- in pregnant women whose pregnancies ended in childbirth – during the II–III trimester (28–37 weeks), when routine microbiological screening was performed to prevent intrauterine infection, chorioamnionitis, and premature rupture of membranes;
- in women up to 22 weeks of gestation whose pregnancies ended in miscarriage or fetal demise, samples were collected during hospitalization – after the diagnosis was confirmed but before any surgical intervention and initiation of antibiotic therapy, as well as after the procedure and completion of treatment, to evaluate the effectiveness of therapy and restoration of the vaginal microbiocenosis.

For all groups, standard methods were used to collect vaginal swabs from the posterior fornix under sterile conditions, followed by transportation to the laboratory within no more than two hours after collection.

The study of the vaginal microbiota composition by qualitative and quantitative indicators was carried out using bacteriological analysis methods. Species identification of the isolated clinical strains was performed using the STAPHYtest, ANAEROtest, ENTEROtest, and NEFERMtest kits to identify members of the families *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae*), *Streptococcaceae* (*Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*)), *Staphylococcaceae* (*Staphylococcus* spp.), as well as *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans* (*C. albicans*). Polymerase chain reaction (PCR) diagnostics have been used to detect important human pathogens from the genera *Mycoplasma* (*Mycoplasma hominis* (*M. hominis*)) and *Ureaplasma* spp., performed on the CFX96 Real-Time PCR System (Bio-Rad Laboratories, USA) using diagnostic reagents from the Anyplex™ II STI-7 Detection Assay (Seegene Inc., South Korea). Differentiation between *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* was not performed; therefore, results are presented as *Ureaplasma* spp. The sensitivity and resistance of UGT pathogens to the main groups of antibiotics were determined by disk diffusion method in accordance with the recommendations of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST 2023). The results were recorded and processed using Microsoft Office Excel.

RESULTS AND DISCUSSION

According to the results of the comprehensive study, infectious lesions were detected in 175 individuals: in 2022 – 20.62% (n = 40), with 58 isolates obtained (considering that more than one pathogen was isolated in some patients); in 2023 – 28.81% (n = 68), with 99 isolates obtained; and in 2024 – 27.13% (n = 67), with 97 isolates obtained (Table 1).

When analyzing the species composition of microorganisms isolated from the urogenital system of non-pregnant women aged 15–49 years, it was found that the microbiota had a polymicrobial character (Table 2).

The most common representatives were *C. albicans*, *Ureaplasma* spp., and *E. coli*.

The proportion of *C. albicans* in the overall isolate structure increased from 26.92% in 2022 to 32.61% in 2024, which may indicate a trend toward a higher frequency of vaginal fungal infections.

The prevalence of *Ureaplasma* spp. also showed an upward trend (from 15.38% in 2022 to 21.74% in 2024), whereas the proportion of *M. hominis* remained relatively stable (approximately 9–11%).

The observed dynamics may indicate the persistent leading role of conditionally pathogenic bacteria, along with an increasing frequency of *Candida* species isolation.

As a result of diagnosing urogenital infections in pregnant women whose pregnancies ended in childbirth during the study period, similar statistical patterns were observed.

An analysis of the microbiological composition of the urogenital system in these women revealed the predominance of conditionally pathogenic bacteria and fungi of the genus *Candida* (Table 3).

The most frequently isolated microorganism throughout the three-year study was *C. albicans* – its proportion was 30.77% in 2022, 31.58% in 2023, and 31.82% in 2024, indicating a stable frequency of vaginal colonization by yeast-like fungi in pregnant women with a physiological course of pregnancy.

Among bacterial isolates, *E. coli* (18.18–23.08%), *S. agalactiae* (7.69–13.63%), and *Staphylococcus* spp. (4.55–15.39%) occupied leading positions.

Table 2

Species spectrum of microorganisms isolated from the urogenital system of non-pregnant women aged 15–49 years (proportion of obtained isolates)

Microorganisms	Number of obtained isolates (%) by year		
	2022 (n = 26)	2023 (n = 42)	2024 (n = 46)
<i>E. coli</i>	5 (19.23)	7 (16.67)	8 (17.39)
<i>S. agalactiae</i>	2 (7.69)	3 (7.15)	3 (6.52)
<i>Staphylococcus</i> spp.	3 (11.54)	4 (9.52)	3 (6.52)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (3.85)	2 (4.76)	2 (4.35)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (3.85)	2 (4.76)	2 (4.35)
<i>C. albicans</i>	7 (26.92)	12 (28.57)	15 (32.61)
<i>Ureaplasma</i> spp.	4 (15.38)	8 (19.05)	10 (21.74)
<i>M. hominis</i>	3 (11.54)	4 (9.52)	3 (6.52)

Table 1

Indicators of disturbances in the microbiocenosis of the UGT in women of reproductive age, including pregnant women, during 2022–2024

Year	Examination results		Women aged 15–49	Pregnant women (pregnancy ended in childbirth)	Pregnant women (pregnancy ended in miscarriage/ stillbirth)	Total
2022	Examined	Abs.	98	44	12	154
		%	63.63	28.57	7.80	79.38
	with disturbance of the vaginal microbiota	Abs.	26	9	5	40
		%	65.00	22.50	12.50	20.62
2023	Examined	Abs.	104	48	16	168
		%	61.91	28.57	9.52	71.19
	with disturbance of the vaginal microbiota	Abs.	42	19	7	68
		%	61.76	27.94	10.30	28.81
2024	Examined	Abs.	118	45	17	180
		%	65.56	25	9.44	72.87
	with disturbance of the vaginal microbiota	Abs.	46	12	9	67
		%	68.66	17.91	13.43	27.13
Total examined for the period 2022–2024						677
Total infected for the period 2022–2024						175

A moderate frequency of *Ureaplasma* spp. isolation (7.69–13.63%) and occasional detection of *M. hominis* (5.26–9.09%) were noted.

Overall, the structure of the microbiota in pregnant women with a physiological course of pregnancy remained relatively stable over the three-year observation period, without significant changes in species composition.

In the group of pregnant women whose pregnancies ended in miscarriage or fetal demise, significant changes

Table 3

Species spectrum of microorganisms isolated from the urogenital system of pregnant women whose pregnancies resulted in childbirth

Microorganisms	Number of obtained isolates (%) by year		
	2022 (n = 13)	2023 (n = 19)	2024 (n = 22)
<i>E. coli</i>	3 (23.08)	4 (21.05)	4 (18.18)
<i>S. agalactiae</i>	1 (7.69)	2 (10.53)	3 (13.63)
<i>Staphylococcus</i> spp.	2 (15.39)	2 (10.53)	1 (4.55)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (7.69)	1 (5.26)	1 (4.55)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 (0.00)	1 (5.26)	1 (4.55)
<i>C. albicans</i>	4 (30.77)	6 (31.58)	7 (31.82)
<i>Ureaplasma</i> spp.	1 (7.69)	2 (10.53)	3 (13.63)
<i>M. hominis</i>	1 (7.69)	1 (5.26)	2 (9.09)

were observed in the species composition of microorganisms in the UGT compared to women with a physiological course of pregnancy (Table 4).

The most frequently isolated microorganisms in this group were *Ureaplasma* spp. (21.06–24.14%) and *M. hominis* (15.78–20.69%), indicating the important role of conditionally pathogenic mycoplasmas in the pathogenesis of complicated pregnancy outcomes.

Among other bacterial isolates, *E. coli* (13.16–15.78%) and *S. agalactiae* (10.34–10.53%) were more commonly detected.

The detection rate of *C. albicans* remained relatively stable (10.53–13.79%); however, in combination with the high colonization rates of *Ureaplasma* spp. and *M. hominis*, this may indicate the formation of mixed infectious associations.

The obtained data confirm an increased infectious burden of the UGT in women with adverse pregnancy outcomes.

Based on the conducted research, it is possible to identify the priority pathogens most frequently causing lesions of the UGT in women of reproductive age.

In non-pregnant women and in pregnant women whose pregnancies ended in childbirth, the main pathogens were *C. albicans*, *Ureaplasma* spp., and *E. coli*.

In pregnant women whose pregnancies ended in miscarriage or fetal demise, the predominant pathogens were *Ureaplasma* spp., *M. hominis*, *C. albicans*, *E. coli*, and *S. agalactiae*.

Analysis of the dynamics of antibiotic resistance in urogenital microorganism isolates from women of reproductive age during 2022–2024 revealed a steady trend toward increasing resistance rates across most groups of antibacterial agents (Table 5).

The highest resistance level throughout all study years was observed in isolates resistant to tetracyclines (tetracycline) – 29.31% in 2022, 32.32% in 2023, and 32.98% in 2024 – confirming the persistently high frequency of resistance to this class of drugs.

The obtained results are consistent with studies showing that among conditionally pathogenic agents of urogenital infections (*Ureaplasma* spp., *M. hominis*, *E. coli*), the frequency of resistance to tetracyclines exceeds 30–40% [19, 20].

This is explained by the extensive and prolonged use of tetracyclines in clinical practice for empirical therapy of urogenital infections.

Resistance to fluoroquinolones (ciprofloxacin) also remained consistently high: 12.07% in 2022 and 13.13% in 2023.

This indicator corresponds to the findings of Ann E. Stapleton et al., who reported 10–20% resistance among *E. coli* urogenital isolates in women of reproductive age [21].

Aztreonam and chloramphenicol demonstrated moderate resistance levels (6.90–9.27%), which tended to increase gradually.

This may be associated with cross-resistance between β -lactams and amphenicols, which develops under conditions of prolonged antibacterial pressure.

Macrolides (erythromycin) maintained a moderate level of resistance – from 8.62% in 2022 to 10.30% in 2024 – consistent with other studies reporting resistance rates among *Ureaplasma* spp. within 8–10% [22].

Moderate resistance levels were also observed to lincosamides (clindamycin) – 5.17–7.21%, cotrimoxazole –

Table 4

Species spectrum of microorganisms isolated from the urogenital system of pregnant women whose pregnancies ended in miscarriage or fetal demise

Microorganisms	Number of obtained isolates (%) by year		
	2022 (n = 19)	2023 (n = 38)	2024 (n = 29)
<i>E. coli</i>	3 (15.78)	5 (13.16)	4 (13.79)
<i>S. agalactiae</i>	2 (10.53)	4 (10.53)	3 (10.34)
<i>Staphylococcus</i> spp.	2 (10.53)	3 (7.89)	2 (6.90)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (5.26)	2 (5.26)	1 (3.45)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (10.53)	3 (7.89)	2 (6.90)
<i>C. albicans</i>	2 (10.53)	5 (13.16)	4 (13.79)
<i>Ureaplasma</i> spp.	4 (21.06)	9 (23.69)	7 (24.14)
<i>M. hominis</i>	3 (15.78)	7 (18.42)	6 (20.69)

Table 5

Resistance of clinical strains of UGT infection pathogens to antimicrobial agents

Antimicrobial agents	Number of resistant strains (%) by year		
	2022 (n = 53)	2023 (n = 100)	2024 (n = 107)
Ampicillin	6 (10.34)	7 (7.07)	7 (7.21)
Amikacin	2 (3.45)	2 (2.02)	4 (4.12)
Erythromycin	5 (8.62)	9 (9.09)	10 (10.30)
Clindamycin	3 (5.17)	7 (7.07)	7 (7.21)
Meropenem	0 (0.00)	1 (1.01)	1 (1.03)
Ceftriaxone	1 (1.72)	3 (3.03)	5 (5.15)
Linezolid	0 (0.00)	1 (1.01)	1 (1.03)
Aztreonam	4 (6.90)	9 (9.09)	9 (9.27)
Chloramphenicol	3 (5.17)	8 (8.08)	9 (9.27)
Cotrimoxazole	2 (3.45)	5 (5.05)	5 (5.15)
Tetracycline	17 (29.31)	32 (32.32)	32 (32.98)
Ciprofloxacin	7 (12.07)	13 (13.13)	13 (12.07)
Furadonin	2 (3.45)	2 (2.02)	2 (2.06)
Vancomycin	1 (1.72)	1 (1.01)	2 (2.06)

3.45–5.15%, and ceftriaxone – 1.72–5.15%, which may indicate the preservation of clinical efficacy of these agents when used rationally.

Vaginal isolates of *Staphylococcus* spp. and *Enterococcus* spp. showed rare resistance to aminoglycosides (amikacin) and glycopeptides (vancomycin), amounting to about 2–4%.

Minimal resistance was observed to meropenem and linezolid (around 1%), which can be attributed to the limited use of carbapenems and oxazolidinones in gynecological practice.

Overall, the study results indicate a persistently high level of resistance to tetracyclines and fluoroquinolones, as well as a gradual increase in resistance to aztreonam, macrolides, and third-generation cephalosporins.

This trend is unfavorable, as these groups of drugs are widely used to treat urogenital infections in women of reproductive age.

Compared with other studies, the obtained data reflect a pan-European trend toward the rise of multidrug resistance among urogenital microbiota isolates, particularly due to *Ureaplasma* spp. and *M. hominis*, highlighting the need to revise approaches to antibiotic therapy and ensure the rational use of reserve drugs [23, 24].

The obtained findings also correlate with the results of E. T. Amin, C. Njumkeng, and B. T. Kika, who reported the highest resistance levels among clinical isolates of uropathogenic microorganisms to antibiotic classes as follows: tetracyclines – up to 50.0%, cephalosporins – up to 45.0%, fluoroquinolones – up to 30.0%, monobactams – up to 25.0%, macrolides – up to 25.0%, amphenicols – up to 25.0%, lincosamides – up to 20.0%, sulfonamides – up to 15.0%, penicillins – up to 15.0%, aminoglycosides – up to 10.0%, and the lowest resistance rates to nitrofurans, oxazolidinones, glycopeptides, and carbapenems – up to 5.0% of cases [25].

These findings have practical significance for the development of regional protocols for empirical therapy and for optimizing laboratory monitoring of antibiotic resistance in women with vaginal microbiocenosis disturbances.

CONCLUSIONS

1. The microbiological analysis of urogenital isolates obtained from women of reproductive age revealed significant diversity of pathogens and confirmed the polymicrobial nature of urogenital infections. The most frequently isolated microorganisms were *C. albicans*, *Ureaplasma* spp., *E. coli*, and *M. hominis*.

2. In non-pregnant women and in pregnant women with a physiological course of pregnancy, *C. albicans* and *Ureaplasma* spp. predominated.

In contrast, in women with missed miscarriage or spontaneous abortion, the detection rates of *Ureaplasma* spp. and *M. hominis* were significantly higher. These findings suggest a possible etiological role of mycoplasmas in the development of infectious and inflammatory complications of pregnancy.

3. Antimicrobial susceptibility testing demonstrated consistently high resistance to tetracycline (32.98%) and ciprofloxacin (13.13%), indicating the emergence of multidrug-resistant strains among the predominant representatives of the urogenital microbiota. Moderate resistance levels were observed to erythromycin, clindamycin, chloramphenicol, and cotrimoxazole, whereas resistance to amikacin, vancomycin, meropenem, and linezolid remained rare.

4. The observed increase in resistance to β -lactams and third-generation cephalosporins highlights the necessity

of rational antibiotic use, continuous monitoring of urogenital isolate susceptibility, and regular updates to local antimicrobial therapy protocols.

5. The obtained results confirm the relevance of the antimicrobial resistance problem within the structure of urogenital infections in women of reproductive age and emphasize the need for a personalized approach to antibiotic therapy, considering local microbiological and epidemiological characteristics.

Presented data indicate the need for regular microbiological monitoring to improve the effectiveness of treatment the patients with genitourinary system inflammatory diseases. The appointment of syndromic treatment of urogenital infections should be carried out taking into account the susceptibility of pathogens to antimicrobial drugs. The results obtained are the basis for improving prophylactic and therapeutic measures to prevent the occurrence and spread of urogenital infections and pathologies of the reproductive system.

Ethics approval and data availability. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board. The permission to conduct experiments on animals and to isolate/work with cultures of microorganisms was approved by the Commission on Ethics of Scientific Research, Experimental Development, and Scientific Works of Danylo Halytsky LNMU, Ukraine, under protocol No. 13 on December 15, 2023. Written informed consent was obtained from the patients for publication and any accompanying images. The trial was registered at ClinicalTrials.gov under ID: NCT06616168.

Funding. The research leading to these results has received funding from the Ministry of Health of Ukraine, under the project number 0123U100153, and grants of the National Research Foundation of Ukraine 2023.03/0104; 2023.05/0021.

Authors' contributions. S. V. Nedzelskyi – conceptualization, methodology and experimental work, data analysis, writing (original draft preparation); A. R. Hural – methodology and experimental work; A. Ya. Vaseruk – methodology and experimental work, data analysis, writing (original draft preparation); O. P. Korniychuk – writing (review and editing); Yu. T. Konechnyi – funding acquisition, project administration and supervision. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Information about the authors

Nedzelskyi Stepan V. – SNPE “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”; tel.: (098) 174-34-06. *E-mail:* stepn995@gmail.com

ORCID: 0009-0002-6945-9760

Hural Adriana R. – SNPE “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”; tel.: (032) 276-28-36. *E-mail:* adriana.hural43@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4284-3415

Vaseruk Anna Ya. – SNPE “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”; tel.: (032) 276-28-36. *E-mail:* anna.vaseruk9@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3300-7578

Korniychuk Olena P. – SNPE “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”; tel.: (032) 276-28-36. *E-mail:* O_korniychuk@ukr.net

ORCID: 0000-0003-4885-0525

Konechnyi Yulian T. – SNPE “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”; tel.: (096) 530-17-90. *E-mail:* yuliankonechnyi@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4789-1675

Відомості про авторів

Недзельський Степан Володимирович – ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (098) 174-34-06. *E-mail: stepn995@gmail.com*

ORCID: 0009-0002-6945-9760

Гураль Адріана Романівна – ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (032) 276-28-36. *E-mail: adriana.hural43@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4284-3415

Васерук Анна Ярославівна – ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (032) 276-28-36. *E-mail: anna.vaseruk9@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3300-7578

Корнійчук Олена Петрівна – ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (032) 276-28-36. *E-mail: O_korniychuk@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-4885-0525

Конечний Юліан Тарасович – ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (096) 530-17-90. *E-mail: yuliankonechnyi@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4789-1675

REFERENCES

- Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: Microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(4):211-26. doi: 10.1038/s41579-020-0324-0.
- Bysaha NY, Korchyńska OO, Andrascikova S, Zultakova S, Schlosse-rova A. Specific features of urogenital microbiocenosis in women with urogenital mixed infections. *Wiad Lek.* 2021;74(4):828-31.
- Auriemma RS, Scairati R, Del Vecchio G, Liccardi A, Verde N, Pirchio R, et al. The vaginal microbiome: A long urogenital colonization throughout woman life. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:686167. doi: 10.3389/fcimb.2021.686167.
- Bogran FN, Cambrea C, Zamfirescu ME, Sorescu A, Nicola M, Chirila S, et al. Antibiotic resistance profile of bacteria isolated from the genital tract. *ARS Medica Tomitana.* 2020;26(4):188-91. doi: 10.2478/arism-2020-0037.
- Wang N, Chen L, Yi K, Zhang B, Li C, Zhou X. The effects of microbiota on reproductive health: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2024;64(6):1486-507. doi: 10.1080/10408398.2022.2117784.
- Nuradilova D, Kaliyeva L, Vaitkiene D, Kalimoldayeva S, Issenova S. Urogenital mixed infections in reproductive aged women with pelvic inflammatory disease. *Georgian Med News.* 2021;312:114-8.
- Sklyar T, Gavryliuk V, Lavrentieva K, Kurahina N, Lykholat T, Zaichenko K, et al. Monitoring of distribution of antibiotic-resistant strains of microorganisms in patients with dysbiosis of the urogenital tract. *Regul Mech Biosyst.* 2021;12(2):199-205. doi: 10.15421/022128.
- Ughade PA, Shrivastava D, Chaudhari K. Navigating the microbial landscape: understanding dysbiosis in human genital tracts and its impact on fertility. *Cureus.* 2024;16(8):e67040. doi: 10.7759/cureus.67040.
- Gerede A, Nikolettos K, Vavoulidis E, Margioulas-Siarkou C, Petousis S, Giourga M, et al. Vaginal microbiome and pregnancy complications: A review. *J Clin Med.* 2024;13(13):3875. doi: 10.3390/jcm13133875.
- De Seta F, Lonne-Hoffmann R, Campisciano G, Comar M, Verstraeten H, Vieira-Baptista P, et al. The vaginal microbiome: III. The vaginal microbiome in various urogenital disorders. *J Low Genit Tract Dis.* 2022;26(1):85-92. doi: 10.1097/LGT.0000000000000645.
- Turjeman S, Collado MC, Koren O. The gut microbiome in pregnancy and pregnancy complications. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2021;18:133-8. doi: 10.1016/j.coemr.2021.03.004.
- Ravi B, Bahadur R, Rawat A, Kumar S. Analysis of antibiotic susceptibility tests for bacterial strains linked to urinary tract infections in pregnant women. *J Chem Hum Res.* 2023;13(6):1170-76. doi: 10.13140/RG.2.2.32462.02881.
- Zhai YJ, Feng Y, Ma X, Ma F. Defensins: defenders of human reproductive health. *Hum Reprod Update.* 2023;29(1):126-54. doi: 10.1093/humupd/dmac032.
- Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: A critical review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020;19(1):5. doi: 10.1186/s12941-020-0347-4.
- Muzny CA, Sobel JD. The role of antimicrobial resistance in refractory and recurrent bacterial vaginosis and current recommendations for treatment. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(4):500. doi: 10.3390/antibiotics11040500.
- Aslam B, Wang W, Arshad MI, Khurshid M, Muzammil S, Rasool MH, et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist.* 2018;11:1645-58. doi: 10.2147/IDR.S173867.
- Sweileh WM. Global research publications on irrational use of antimicrobials: Call for more research to contain antimicrobial resistance. *Global Health.* 2021;17(1):94. doi: 10.1186/s12992-021-00754-9.
- Huemer M, Mairpady SS, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence – Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep.* 2020;21(12):e51034. doi: 10.15252/embr.202051034.
- Lee MY, Kim MH, Lee WI, Kang SY, Jeon YL. Prevalence and antibiotic susceptibility of mycoplasma hominis and ureaplasma urealyticum in pregnant women. *Yonsei Med J.* 2016;57(5):1271-5. doi: 10.3349/ymj.2016.57.5.1271.
- Skiljevic D, Mirkov D, Vukicevic J. Prevalence and antibiotic susceptibility of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in genital samples collected over 6 years at a Serbian university hospital. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(1):37-41. doi: 10.4103/0378-6323.172903.
- Stapleton AE. Escherichia coli resistance to fluoroquinolones in community-acquired uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(10):e00862-20. doi: 10.1128/AAC.00862-20.
- Waites JT, Crabb DM, Ratliff AE, Waites KB, Xiao L. Antimicrobial susceptibility and genetic mechanisms of resistance of Ureaplasma isolates in North America between 2012 and 2023. *Antimicrob Agents Chemother.* 2025;69(6):e0186824. doi: 10.1128/aac.01868-24.
- Abavisani M, Keikha M. Global analysis on the mutations associated with multidrug-resistant urogenital mycoplasmas and ureaplasmas infection: A systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2023;22(1):70. doi: 10.1186/s12941-023-00627-6.
- Wu Y, Majidzadeh N, Li Y, Zafar Shakourzadeh M, Hajilari S, Kouhsari E, et al. Trends of fluoroquinolones resistance in Mycoplasma and Ureaplasma urogenital isolates: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist.* 2024;36:13-25. doi: 10.1016/j.jgar.2023.11.007.
- Amin ET, Njumkeng C, Kika BT, Fuafele A, Njukeng P. Pattern of Antimicrobial Resistance among Bacterial Isolates from Urogenital Clinical Specimens: A Descriptive Study from the Buea Health District, Cameroon. *Drugs Real World Outcomes.* 2018;5(2):101-08. doi: 10.1007/s40801-018-0132-2.

Стаття надійшла до редакції 03.10.2025. – Дата першого рішення 08.10.2025. – Стаття подана до друку 14.11.2025

L-аргінін у менеджменті менопаузальних симптомів: судинні, метаболічні та ефекти щодо якості життя (систематичний огляд літератури)

Д. Г. Коньков¹, В. О. Тихолаз², Н. В. Дан³, Б. О. Маркевич³

¹Навчально-науковий інститут інноваційних медичних та освітніх технологій імені Андрія Ткаченка Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

²Навчально-науковий інститут менеджменту здоров'я Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

³Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Менопауза є критичним етапом у житті жінки, що супроводжується комплексними фізіологічними, психоемоційними та метаболічними змінами, які значно впливають на якість життя. Важливим патогенетичним механізмом у цей період є розвиток ендотеліальної дисфункції та зниження біодоступності оксиду азоту (NO), що зумовлює погіршення судинної реактивності, підвищення ризику серцево-судинних захворювань і посилення вазомоторних симптомів (ВМС). L-аргінін, як основний субстрат для NO-синтази, розглядається як перспективний негормональний засіб для корекції менопаузальних порушень, здатний впливати на судинну, метаболічну та сексуальну функцію, а також на загальне самопочуття жінок у пері- та постменопаузі. Метою роботи стало узагальнення сучасних даних щодо ролі й клінічної ефективності L-аргініну в менеджменті симптомів менопаузи.

Проведено систематизований аналітичний огляд клінічних досліджень, опублікованих у міжнародних базах даних (PubMed, Scopus, Cochrane Library, Web of Science) та локальних джерелах за 2010–2025 рр. До аналізу включено рандомізовані контрольовані дослідження та великі проспективні когортні спостереження, що оцінювали ефективність перорального застосування L-аргініну за такими показниками: зниження частоти й інтенсивності ВМС, корекція менопаузальної ендотеліопатії, покращення сексуальної функції, вплив на мікроциркуляцію, ліпідний обмін, глікемічні маркери та вираженість клімактеричного синдрому (індекс Куппермана, Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire – MENQOL, The Short Form-36 Health Survey – SF-36).

Результати аналізу свідчать, що L-аргінін сприяє достовірному покращенню ендотеліальної функції, зниженню рівня тригліцеридів, загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та глюкози натще. У більшості досліджень відзначено статистично значуще зниження індексу Куппермана та частоти ВМС, що підтверджує його клінічну ефективність у корекції клімактеричних проявів. Дані щодо покращення якості життя за шкалами MENQOL та SF-36 залишаються неоднорідними, причому найбільш виражені ефекти спостерігалися в дослідженнях комбінованих нутрієнтних саплементів. Водночас L-аргінін характеризується доброю переносимістю та сприятливим профілем безпеки, а побічні ефекти обмежуються легкими гастроінтестинальними симптомами.

Таким чином, L-аргінін є перспективним негормональним засобом у менеджменті менопаузальних симптомів завдяки впливу на систему «L-аргінін – NO – циклічний гуанозинмонофосфат – вазодилатація». Його застосування забезпечує покращення судинно-метаболічних параметрів, сприяє зниженню вираженості клімактеричних проявів і може позитивно впливати на сексуальну функцію й загальне самопочуття жінок у пері- та постменопаузі. Подальші масштабні рандомізовані дослідження необхідні для підтвердження отриманих результатів, стандартизації дозувань та визначення довготривалих ефектів терапії.

Ключові слова: менопауза, L-аргінін, якість життя, ліпідний профіль, індекс Куппермана, ендотеліальна функція.

L-arginine in the management of menopausal symptoms: vascular, metabolic, and quality-of-life effects (a systematic literature review)

Д. Н. Коньков, В. О. Тихолаз, Н. В. Дан, Б. О. Маркевич

Menopause is a critical period in a woman's life, which is accompanied by complex physiological, psycho-emotional, and metabolic changes that significantly affect quality of life. An important pathogenetic mechanism during this period is the development of endothelial dysfunction and the reduction of nitric oxide (NO) bioavailability, which leads to impaired vascular reactivity, increased risk of cardiovascular disease, and intensification of vasomotor symptoms (VMS). L-arginine, as the main substrate for NO synthase, is considered a promising non-hormonal agent for the correction of menopausal disorders, it is able to influence on vascular, metabolic, and sexual function, as well as the overall well-being of women in peri- and postmenopause. The aim of this work was to summarize current data on the role and clinical effectiveness of L-arginine in the management of menopausal symptoms.

A systematic analytical review of clinical studies which were published in international databases (PubMed, Scopus, Cochrane Library, Web of Science) and local sources from 2010 to 2025 was conducted. The analysis included randomized controlled trials and large prospective cohort studies that evaluated the effectiveness of oral L-arginine of the following indications: reduction of the frequency and intensity of VMS, correction of menopausal endotheliopathy, improvement of sexual function, and its impact on microcirculation, lipid metabolism, glycemic markers, and the severity of climacteric syndrome (Kupperman index, Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire – MENQOL, The Short Form-36 Health Survey – SF-36).

The results of the analysis indicate that L-arginine contributes to a significant improvement in endothelial function, reduction of triglycerides, total cholesterol, low-density lipoproteins, and fasting glucose. In most studies, a statistically significant decrease in the Kupperman index and the frequency of VMS was observed, confirming its clinical effectiveness in correction of climacteric manifestations. Data on improvements in quality of life according to MENQOL and SF-36 scales remain heterogeneous, with the most pronounced effects reported in studies of combined nutrient supplements. At the same time, L-arginine is characterized by good tolerability and a favorable safety profile, with adverse effects limited to mild gastrointestinal symptoms. Thus, L-arginine is a promising non-hormonal agent in the management of menopausal symptoms due to its effect on the “L-arginine – NO – cyclic guanosine monophosphate – vasodilation” pathway. Its use improves vascular and metabolic parameters, reduces the severity of climacteric manifestations, and may positively influence sexual function and the overall well-being of women in peri- and postmenopause. Further large-scale randomized trials are needed to confirm these findings, standardize dosages, and determine the long-term effects of therapy.

Keywords: *menopause, L-arginine, quality of life, lipid profile, Kupperman index, endothelial function.*

Менопауза є важливим періодом у життєвому циклі жінки, пов'язаним із незворотною втратою синтезу репродуктивних гормонів [8]. Менопауза не є хворобою, проте вона значно впливає на якість життя та загальне самопочуття жінок. Попри те що більшість жінок відчувають симптоми, спричинені менопаузою, існує значна варіабельність між людьми [28].

Перехід до менопаузи може тривати від кількох місяців до декількох років, починаючись зазвичай у 45–54 роки, із середнім віком 51,3 року [1]. Очікується, що до 2030 р. понад 1 млрд жінок у світі перебуватиме у пери- або постменопаузі, і майже 50 млн жінок щорічно досягатимуть менопаузи [37]. Крім того, жінки віком понад 50 років становитимуть приблизно 1/5 населення світу до 2050 р., що потребуватиме покращених ресурсів охорони здоров'я [1].

Фактично, симптоми й фактори ризику, пов'язані з гормональними змінами, що залежать від менопаузи, є дуже індивідуальними, оскільки вони визначаються генетичними та епігенетичними факторами, що робить менопаузу достатньо персоніфікованим досвідом. Основні симптоми включають: вазомоторні симптоми (ВМС), зокрема припливи й пітливість або нічну пітливість; психологічні симптоми (тривога та знижений настрій, порушення сну, зниження лібідо); урогенітальні симптоми (вагінальна сухість, подразнення або печіння, зміни частоти сечовипускання та позиви до сечовипускання); опорно-рухові симптоми (артралгія, втрата м'язової маси, втрата щільності кісток і прогресування остеоартриту) [2, 8, 45]. Інші симптоми можуть включати швидку втомлюваність, головний біль, порушення пам'яті та концентрації уваги [25, 27]. Водночас симптоми менопаузи можуть впливати на продуктивність праці [20].

ВМС є найпоширенішими симптомами, які відчувають до 80% жінок у менопаузі [10]. Ті, хто має тяжку форму ВМС, частіше за інших відчувають і депресивні симптоми [8]. Тріада симптомів, що складається з порушень сну, змін настрою та ВМС, уражає жінок більше, ніж лише ВМС [16]. Тягар менопаузальних розладів пов'язаний із погіршенням якості сексуального життя [15]. Сексуальна активність є важливим аспектом якості життя жінок під час менопаузи [14]. Сексуальне життя жінок у період менопаузи може змінюватися через гормональні зміни, психосоціальні фактори та культурні впливи. Поширеною сексуальною проблемою, про яку повідомляють під час менопаузи, є сухість у вагіні, що призводить до диспареунії, яка ускладнює сексуальну активність для жінок. Крім того,

низьке сексуальне бажання є поширеною сексуальною проблемою, яку відзначають жінки, що переживають менопаузу [44]. Сексуальна дисфункція призводить до зниження задоволеності життям і перешкоджає задовільній сексуальній діяльності. Метааналіз, проведений у 2022 р., показав, що сексуальна дисфункція поширена в жінок із депресивними розладами, які не отримують фармакологічного лікування [11]. Так, жінки з великим депресивним розладом демонстрували високі показники сексуальних порушень, зокрема збудження – 47,22%, бажання – 65,30%, зволоження – 36,98%, оргазму – 34,17% та сексуального задоволення – 33,91% [11]. Досі існує потреба в безпечних, доступних засобах лікування, навіть у випадках, коли сексуальні проблеми жінок можна лікувати за допомогою певних фармацевтичних підходів [41].

Перехід до менопаузи також визначається як період підвищеної вразливості судин, оскільки зниження функції яєчників і коливання рівня статевих гормонів пов'язані зі змінами факторів ризику серцево-судинних захворювань (наприклад, розподіл жиру в черевній порожнині, порушення толерантності до глюкози, аномальний ліпідний профіль крові, підвищення артеріального тиску) [17]. Менопауза також пов'язана зі збільшенням жорсткості та ремоделювання артерій, що характеризується зменшенням еластичності й податливості артеріальних стінок. Зі зниженням рівня естрогену артеріальні стінки стають менш гнучкими [33]. Підвищена жорсткість артерій створює додаткове навантаження на серце та кровоносні судини, що призводить до підвищення систолічного артеріального тиску, зниження коронарного кровотоку та збільшення навантаження на серцево-судинну систему. Ці зміни жорсткості артерій пов'язані з розвитком і прогресуванням серцево-судинних захворювань, включно з артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю [27]. Розуміння шляхів, що беруть участь у розвитку ендотеліальної дисфункції, ключового тригера розвитку атеросклерозу, терапевтичних стратегій, які можуть бути запропоновані з превентивною метою, також є важливими для збереження здоров'я судин у цей період підвищеного судинного ризику в жінок.

Сучасні методи лікування менопаузальних порушень включають гормональну терапію, відому як менопаузальна гормональна терапія, та негормональні методи лікування, зокрема селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну або норадреналіну, габапентин і клонідин [12, 29, 38]. Перспективним та схваленим варіантом є також використання L-аргініну [17, 23].

Лівообертальний стереоізомер аргініну (L-аргінін) є основним субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує утворення оксиду азоту (NO) в ендотеліальних клітинах. NO виступає ключовим сигнальним молекулярним медіатором, який регулює тонус судин і мікроциркуляцію. Його біологічна дія реалізується через активацію розчинної гуанілатциклази з подальшим підвищенням рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ). Унаслідок цього формується вісь «L-аргінін – NO – цГМФ – вазодилатація», що є центральною ланкою в підтриманні нормального судинного гомеостазу [3, 35].

Завдяки цій осі L-аргінін забезпечує фізіологічне розслаблення гладком'язових клітин судинної стінки, покращення мікроциркуляції, а також модулює запальні процеси [22]. Він знижує активацію та адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію, пригнічує експресію молекул клітинної адгезії (vascular cell adhesion molecule-1 – VCAM-1, monocyte chemoattractant protein-1 – MCP-1), запобігаючи розвитку атеросклеротичних уражень [7]. Додатково L-аргінін пригнічує продукцію ендотеліну-1 – потужного вазоконстриктора й стимулятора проліферації та міграції гладком'язових клітин, що робить його антагоністом патологічної ремоделювальної активності в судинній стінці [40].

Важливим є й вплив на рівень асиметричного диметиларгініну, який є ендогенним інгібітором NO-синтази та стимулятором оксидативного стресу [34]. L-аргінін, що входить до складу Валаргіну®, знижує синтез асиметричного диметиларгініну, зменшуючи прояви оксидативного стресу й підтримуючи біодоступність NO. У період менопаузи, коли зростає ризик ендотеліальної дисфункції, дефіцит L-аргініну може відігравати провідну роль у погіршенні ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД), зменшенні мікроциркуляції та посиленні симптомів астенії [5, 19]. Клінічні дослідження підтверджують, що регулярне вживання L-аргініну сприяє зниженню артеріального тиску, зменшенню маркерів системного запалення та покращенню судинної функції під час менопаузи [7, 17, 19, 32].

Саме тому метою систематизованого огляду літератури став обґрунтований та критичний аналіз клінічної ефективності L-аргініну під час терапії менопаузальних порушень, як-от ВМС, кардіоваскулярних і сексуальних дисфункцій.

Відповідно до зазначеної вище мети були розроблені завдання:

1. Провести систематичний пошук рандомізованих контрольованих досліджень та великих когортних досліджень у зазначених країнах (США, країни Європи, Канада, Австралія, Китай, Японія) та метааналіз доступних результатів.
2. Оцінити вплив на: вазомоторну симптоматику, ендотеліальну функцію, рівень артеріального тиску, ліпідні показники, сексуальну функцію, якість життя (шкали Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire – MENQOL, The Short Form-36 Health Survey – SF-36), показники метаболізму (інсулін, глюкоза), а також безпеку / небажані явища.

Для пошуку наукових літературних джерел використовували базу даних Medline від PubMed. Пошук був

адаптований для Cochrane CENTRAL, Web of Science, Embase (з 2010 р. до сьогодні) та Scopus (з 2015 р. до сьогодні). Також була проведена пошукова стратегія за регіональними базами даних: CNKI, Wanfang (Китай), J-STAGE/UMIN (Японія), ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register, ISRCTN, ANZCTR (Австралія), Canadian Clinical Trials Registry, реєстрами клінічних досліджень ЄС / Великобританії, українськими національними ресурсами (з 2010 р. до сьогодні). Виконано ручний пошук зі списків посилань у ключових статтях, оглядах, метааналізах. Ми використовували поєднання контрольованої лексики й ключових слів: (“L-arginine”[Mesh] AND (menopause[Mesh] OR menopaus*[tiab] OR perimenopaus*[tiab] OR postmenopaus*[tiab]) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR trial[tiab]) із конкретними фільтрами: Humans, Female, Adult: 45+. Результати пошуку були перевірені, щоб визначити включення набору очікуваних цитат.

Усі назви публікацій, що стосувалися нашого огляду, отримані й переглянуті незалежно одна від одної. Посилання з обраних досліджень та оглядових статей оцінювали індивідуально для виявлення відповідного дослідження. Пошук літератури та аналіз даних здійснювали в період із липня до жовтня 2025 р.

Критерії включення/виключення

1. Популяція: жінки в період пері- або постменопаузи (за визначенням дослідження або за стандартним критерієм – ≥ 12 міс. аменореї для постменопаузи). Включити підгрупи із супутніми станами (артеріальна гіпертензія, ожиріння).
2. Втручання: пероральне чи інше клінічне застосування L-аргініну. Якщо дослідження розглядає тільки одну речовину – врахувати лише якщо комбінація або порівняння з комбінацією доступні (включити у вторинний аналіз).
3. Контроль: плацебо, стандартна терапія або інша активна терапія.
4. Наслідки:
 - первинні: зміна частоти/інтенсивності ВМС; ендотеліальна функція;
 - вторинні: сексуальна функція, показники якості життя (шкали MENQOL, SF-36), ліпіди, глікемічні маркери, фізичні функції, показники судинного ризику, небажані явища.
5. Типи досліджень: рандомізовані контрольовані дослідження – основний фокус; якщо мало рандомізованих контрольованих досліджень – включити великі проспективні когортні дослідження для додаткового аналізу.
6. Час спостереження: будь-який, але можливо виконати розділення (< 8 тиж., 8–24 тиж., > 24 тиж.).
7. Мови: англійська, французька, німецька, італійська, китайська, українська; якщо ресурсів для перекладу не було – зверталися до перекладачів і використовували спеціальні програми штучного інтелекту.

Стратегія синтезу та статистичний план

1. Попередній підхід: якщо визначали ≥ 2 клінічно схожих досліджень із сумісними вимірами, то виконували метааналіз. В інших випадках – структурований нарративний синтез.

2. Вимір ефекту:
 - дихотомічні дані → відношення ризиків або відношення шансів із 95% довірчим інтервалом (ДІ);
 - неперервні дані → середня різниця (MD) або стандартизована MD (SMD) з 95% ДІ (SMD, якщо шкали різні).
3. Модель метааналізу – використовували випадкові ефекти (рандомний ефект або DerSimonian та Laird) як основну модель через очікувану гетерогенність.
4. Оцінювання гетерогенності:
 - I^2 (I -squared – індекс гетерогенності), τ^2 (Tau-squared – дисперсія між дослідженнями) та p -value Cochran's Q; інтерпретація I^2 : 0–40% (низька), 30–60% (помірна), 50–90% (висока), 75–100% (дуже висока).

З метою дослідження впливу ризику за оцінкою ступеня погрішності для всіх результатів проводили аналіз чутливості. Ми виключили дослідження з високим ризиком за кожним аналізом, щоб оцінити вплив такого виключення на загальний результат.

Оскільки огляд ґрунтувався на опублікованих даних, формального етичного схвалення для огляду не потрібно.

Потенційні обмеження:

- мовні та публікаційні упередження;
- гетерогенність доз, формул і тривалості.

Проведений нами аналіз виявив рандомізовані клінічні дослідження та контрольовані дослідження, що безпосередньо оцінювали пероральний L-аргінін у жінок пери- та постменопаузального віку [18]. Історично перші клінічні дослідження показали, що L-аргінін може відновлювати ЕЗВД у пацієнтів із судинною патологією, у дослідженнях на здорових жінках у період менопаузи також відмічався ефект [36].

Дослідження Jelena Klawitter та співавт. надало нове розуміння потенційної ролі зниженої біодоступності L-аргініну як фактора, що сприяє ендотеліальній дисфункції на всіх етапах менопаузального переходу [17]. Зокрема, було виявлено, що у жінок у постменопаузі спостерігався підвищений рівень побічного продукту метаболізму орнітину порівняно з жінками в пременопаузі, що може свідчити про посилений метаболізм L-аргініну через аргіназу. Крім того, порівняно з жінками в пре- та перименопаузі, у жінок у постменопаузі спостерігався підвищений рівень метиларгініну та інгібітора eNOS (endothelial nitric oxide synthase) L-NMMA (L-N^G-monomethylarginine), а також знижене співвідношення L-аргінін/L-NMMA, що відображало доступність субстрату eNOS. Ба більше, L-NMMA мав обернену кореляцію, а співвідношення L-аргінін/L-NMMA позитивно корелювало з ЕЗВД плечової артерії та концентрацією естрадіолу в крові [17].

Ранішні дослідження вказували на прогресуюче порушення функції судинного ендотелію, виміряної за допомогою ЕЗВД плечової артерії, на всіх етапах менопаузального переходу у здорових жінок, незалежно від віку та несприятливих факторів ризику серцево-судинних захворювань [13, 26]. Одним із механізмів втрати біодоступності NO є зниження синтезу NO.

Оксид азоту утворюється з напівнезамінної амінокислоти L-аргініну, що каталізується eNOS, і таким чином синтез NO залежить як від доступності L-аргініну, так і від функції eNOS. Знижена біодоступність L-аргініну відіграє певну роль у різноманітних захворюваннях, включно з тими, що мають серцево-судинні ускладнення [21, 39]. Концентрація L-аргініну відновлювалася в жінок у постменопаузі, але це може бути компенсаторною реакцією на збільшення біосинтезу NO, як це було постульовано раніше авторами, які спостерігали подібне підвищення рівня L-аргініну в гіпертоніків з ендотеліальною дисфункцією порівняно з нормотензивними пацієнтками [31]. Цей компенсаторний сигнал для збільшення біосинтезу NO може бути пов'язаний із відносним дефіцитом L-аргініну поблизу eNOS, який може виникати, коли існує дисбаланс між синтезом L-аргініну та метаболізмом L-аргініну, та/або пригніченням клітинного транспорту L-аргініну [9].

Як було вказано в уже згаданому вище дослідженні Jelena Klawitter та співавт., співвідношення L-аргінін/L-NMMA, потенційного біомаркера відносного рівня L-аргініну, було нижчим у жінок у постменопаузі порівняно з жінками в пре- або перименопаузі (в обох випадках $p < 0,001$) та позитивно корелювало з ЕЗВД ($r = 0,33$, $p < 0,001$) [17]. Ці дані свідчили про те, що відносний дефіцит L-аргініну може бути механізмом, що лежить в основі зниження ендотеліальної функції з переходом до менопаузи в жінок. Відносний дефіцит L-аргініну може бути пов'язаний із підвищеним рівнем метиларгініну L-NMMA, який конкурує з L-аргініном за eNOS та за внутрішньоклітинний транспорт, зменшуючи біосинтез NO [17].

Коли внутрішньоклітинна концентрація L-аргініну низька (тобто відносний дефіцит L-аргініну), eNOS проявляє нову каталітичну функцію та роз'єднується, генеруючи супероксид замість NO [17]. У цьому ж дослідженні було показано, що середовище зі зниженим вмістом L-аргініну та/або метиларгінінів (L-NMMA та ADMA (asymmetric dimethylarginine)) дозалежно збільшує синтез супероксиду з незв'язаної eNOS. Підвищений рівень супероксиду поглинає NO та зменшує його біодоступність, що спричиняє подальший розвиток менопаузальної ендотеліопатії. Крім того, підвищений рівень активних форм кисню може призводити до підвищення рівня метиларгінінів, створюючи порочне коло оксидативного стресу та додаткове пошкодження ендотелію. У зв'язку з цим було показано, що естрадіол зворотно впливає на окиснення ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на L-NMMA та ADMA [17]. Подальші дослідження визначили внесок відносного дефіциту L-аргініну та/або підвищеного рівня L-NMMA в генезі ендотеліальної дисфункції, що опосередкована оксидативним стресом у постменопаузі. Крім того, ми визнаємо, що концентрація L-аргініну та його побічних продуктів метаболізму в плазмі не обов'язково відображає рівні, що спостерігаються на локальному судинному рівні.

Декілька клінічних досліджень та оглядові статті повідомляють про зниження окремих симптомів клімактеричного синдрому при використанні L-аргініну у [22, 46]. Пероральне застосування L-аргініну (9 г

на добу) може покращити менопаузальний синдром у жінок у постменопаузі. Ранні корисні ефекти спостерігалися через 30 днів [24].

Наш аналіз засвідчує, що пероральний L-аргінін демонстрував **послідовну спрямованість** на покращення частоти/інтенсивності ВМС у жінок саме з клінічними проявами менопаузи [24, 47]. Так, O. V. Zanko та співавт. у статті «Роль ендотеліальної дисфункції в генезі розвитку клінічних проявів клімактеричного синдрому в жінок у пременопаузі» досліджували показники лазерної доплерівської флуометрії в жінок із проявами клінічного клімактеричного синдрому [47]. Після застосування L-аргініну (Валаргіну®) протягом 1 міс. відзначили достовірне покращення показників загального рівня мікроциркуляції, амплітуди коливань кровотоку, обумовлених активністю ендотеліоцитів, резерву капілярного кровотоку, що свідчило про позитивний вплив пероральних форм L-аргініну (Валаргіну®) на ендотелій мікросудин. У ході проведеного лікування також зменшилися клінічні прояви клімактеричного синдрому: через 1 міс. після застосування Валаргіну® ступінь вираженості клімактеричного синдрому за менопаузальною рейтинговою шкалою зменшився з $14,7 \pm 1,5$ до $8,6 \pm 1,3$ бала ($p < 0,05$) [47].

Порушення якості життя у період менопаузи охоплюють фізичні, психосоціальні та сексуальні домени, тому для їх кількісного оцінювання в дослідженнях часто використовують специфічні інструменти (MENQOL) та загальні шкали здоров'я (SF-36) [17].

Рандомізоване контрольоване дослідження в Японії показало, що L-аргінін призводив до статистично значущого зниження показників менопаузальних симптомів порівняно з плацебо (включали оцінювання менопаузальних симптомів за методикою, аналогічною шкалі Куппермана) [46]. Таким чином, існують біологічна правдоподібність (через NO-опосередковане покращення судинної функції) та деякі клінічні симптоми від комбінованих саплементів про покращення окремих domenів якості життя.

Існують рандомізовані контрольовані дослідження, які оцінювали L-аргінін щодо сексуальної функції в жінок. Нещодавнє рандомізоване дослідження серед жінок із великим депресивним розладом показало поліпшення деяких domenів (зволоження, оргазм) та покращення настрою після приймання L-аргініну порівняно з плацебо [41]. Ранні дослідження комбінованих саплементів повідомляли про певний позитивний ефект на сексуальну функцію у жінок у пре-/перименопаузі [5].

На основі аналізу активних інгредієнтів можна припустити, що L-аргінін є основним фактором, що сприяє ефектам, які спостерігаються у включених дослідженнях [5].

Менопауза супроводжується змінами цереброваскулярної функції та підвищенням ризику судинно-когнітивних фенотипів, саме тому гірша реактивність мозкових судин у менопаузі пов'язана з ранніми ознаками когнітивного зниження [4, 43]. Найважливіші клінічні дані у жінок у постменопаузі підтверджують послідовне поліпшення судинних показників, а тривале застосування може мати судинні ефекти [6]. В узагальнювальних

оглядах зазначено, що менопауза – вікно вразливості для когнітивних симптомів; докази ефективності негормональних нутрієнтів, зокрема L-аргініну, для цільової корекції когнітивних скарг потребують доопрацювання.

Проаналізовані нами рандомізовані та контрольовані дослідження, що оцінювали вплив перорального L-аргініну на ліпідний й глікемічний маркери, показують загальносприятливі ефекти на ліпідний профіль і рівень глюкози у вибраних популяціях. N. Pahlavani et al. (рандомізоване контрольоване дослідження, невеликі групи, 2 г/добу протягом 45 днів) повідомили про значне зниження глюкози натще та покращення ліпідного профілю (зниження тригліцеридів, загального холестерину і ЛПНЩ; підвищення ліпопротеїнів високої щільності) порівняно з плацебо. Автори не зареєстрували значущого впливу на артеріальний тиск у цьому популяційному дослідженні [30]. P. Tripathi та співавт. досліджували застосування L-аргініну у пацієнтів після гострого інфаркту міокарда і виявили поліпшення ліпідного профілю вже в короткотерміновому періоді (перші 15 днів) [42]. Це свідчить про потенційну ранню метаболічну реакцію на пероральне вживання L-аргініну у високоризикових суб'єктів. Дані клінічних випробувань демонструють, що застосування L-аргініну асоціюється зі зниженням тригліцеридів, загального холестерину, ЛПНЩ та рівня глюкози натще, особливо у пацієнтів із вихідною ендотеліальною дисфункцією або метаболічними розладами [7]. Найбільш послідовний ефект спостерігається за наявності метаболічного синдрому, гіперглікемії чи серцево-судинної патології [17]. Тенденція до покращення ліпідного профілю та зниження глікемії натще підтверджує метаболічний потенціал L-аргініну в цій когорті.

У доступних рандомізованих контрольованих дослідженнях пероральні дози L-аргініну зазвичай добре переносилися; найчастіші побічні ефекти – легкі гастроінтестинальні симптоми.

ВИСНОВКИ

1. L-аргінін є метаболічно активною сполукою з доведеним впливом на ендотеліальну функцію, що реалізується через вісь «L-аргінін – NO – цГМФ – вазодилатація». У жінок у пери- та постменопаузі спостерігається відносний дефіцит L-аргініну та підвищення рівня його ендогенних інгібіторів (L-NMMA, ADMA), що асоціюється зі зниженням ЕЗВД та підвищенням оксидативного стресу.

2. Пероральне застосування L-аргініну в період менопаузи потенційно покращує показники судинної реактивності, мікроциркуляції та метаболічного профілю, що проявляється зниженням рівня тригліцеридів, холестерину, ЛПНЩ та глюкози натще, а також незначним зниженням артеріального тиску. Найвираженіший ефект спостерігається у жінок із початковою ендотеліальною дисфункцією чи супутнім метаболічним синдромом.

3. Клінічні дослідження демонструють позитивний вплив препаратів L-аргініну (зокрема Валаргіну®) на симптоми клімактеричного синдрому, що проявляється достовірним зниженням індексу Куппермана, частоти й інтенсивності ВМС, покращенням мікроциркуляції та загального самопочуття.

4. L-аргінін може справляти позитивний вплив на сексуальну функцію у менопаузі. Монотерапія L-аргініном продемонструвала попередні результати; необхідні більш масштабні та контрольовані випробування у типових популяціях жінок у постменопаузі.

5. Загальний профіль безпеки L-аргініну є сприятливим: побічні ефекти обмежуються легкими гастроінтестинальними симптомами. Однак у разі тривалого застосування або комбінації з антигіпертензивними чи нітратними препаратами рекомендовано клінічний контроль.

6. Перспективи подальших досліджень: необхідні добре спроектовані подвійно сліпі рандомізовані дослідження монотерапії L-аргініном у менопаузі з оціню-

ванням ВМС, індексу Куппермана, показників якості життя (MENQOL, SF-36) та біомаркерів NO-шляху.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що рецензування проводилося за відсутності будь-яких комерційних чи фінансових відносин, які можна було б тлумачити як потенційний конфлікт інтересів.

Примітка видавця. Усі твердження, висловлені в цій статті, є винятково твердженнями авторів та не обов'язково відображають твердження їхніх афілійованих організацій або твердження видавця, редакторів і рецензентів. Будь-який продукт, що може бути оцінений у цій статті, або твердження, яке може бути зроблене його виробником, не гарантується та не схвалюється видавцем.

Відомості про авторів

Коньков Дмитро Геннадійович – Навчально-науковий інститут інноваційних медичних та освітніх технологій імені Андрія Ткаченка Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 935-12-12. *E-mail: drdiokonkov@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9375-7509

Тихолаз Віталій Олександрович – Навчально-науковий інститут менеджменту здоров'я Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (063) 318-85-16. *E-mail: tikholaz.vo@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9650-9834

Дан Наталя В'ячеславівна – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (067) 974-16-30.

E-mail: natalya.dan77@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8121-7225

Маркевич Богдана Олександрівна – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (068) 708-17-11. *E-mail: markevichbogdana3001@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-8553-2377

Information about the authors

Konkov Dmytro H. – Andriy Tkachenko Educational and Scientific Institute of Innovative Medical and Educational Technologies Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 935-12-12. *E-mail: drdiokonkov@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9375-7509

Tykhola Vitalii O. – Educational and Scientific Institute of Health Management Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (063) 318-85-16. *E-mail: tikholaz.vo@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9650-9834

Dan Natalia V. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (067) 974-16-30. *E-mail: natalya.dan77@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8121-7225

Markevych Bohdana O. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (068) 708-17-11. *E-mail: markevichbogdana3001@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-8553-2377

ПОСИЛАННЯ

- Alotaibi S, Hinchliff S, Ali P. A meta-ethnography of women's intimate and sexual experiences across the menopause continuum. *Int J Womens Health*. 2025;17:2465-91. doi: 10.2147/IJWH.S517807.
- Arias E. United States life tables, 2017. *Natl Vital Stat Rep*. 2019;68(7):1-66.
- Cao X, Wu WY, Han Y, Hong H, Wu Y, Kong APS, et al. Role of Argininosuccinate Synthase 1 -Dependent L-Arginine Biosynthesis in the Protective Effect of Endothelial Sirtuin 3 Against Atherosclerosis. *Adv Sci (Weinh)*. 2024;11(12):e2307256. doi: 10.1002/adv.202307256.
- Conde DM, Verdade RC, Valadares ALR, Mella LFB, Pedro AO, Costa-Paiva L. Menopause and cognitive impairment: A narrative review of current knowledge. *World J Psychiatry*. 2021;11(8):412-28. doi: 10.5498/wjpv.11.8.412.
- ConsumerLab.com. L-Arginine Supplements Review [Internet]. 2019. Available from: <https://www.consumerlab.com/reviews/l-arginine-supplements-review/arginine/>.
- Cziraki A, Lenkey Z, Sulyok E, Szokodi I, Koller A. L-arginine-nitric oxide-asymmetric dimethylarginine pathway and the coronary circulation: Translation of basic science results to clinical practice. *Front Pharmacol*. 2020;11:569914. doi: 10.3389/fphar.2020.569914.
- Da Silva DVT, Baião DDS, Almeida CC, Paschoalin VMF. A critical review on vasoactive nutrients for the management of endothelial dysfunction and arterial stiffness in individuals under cardiovascular risk. *Nutrients*. 2023;15(11):2618. doi: 10.3390/nu15112618.
- Davis SR, Pinkerton J, Santoro N, Simoncini T. Menopause-Biology, consequences, supportive care, and therapeutic options. *Cell*. 2023;186(19):4038-58. doi: 10.1016/j.cell.2023.08.016.
- El-Hattab AW, Emrick LT, Craigen WJ, Scaglia F. Citrulline and arginine utility in treating nitric oxide deficiency in mitochondrial disorders. *Mol Genet Metab*. 2012;107(3):247-52. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.06.018.
- Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014;21(9):924-32. doi: 10.1097/GME.000000000000196.
- Gonçalves WS, Gherman BR, Abdo CHN, Coutinho ESF, Nardi AE, Appolinario JC. Prevalence of sexual dysfunction in depressive and persistent depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res*. 2023;35(4):340-9. doi: 10.1038/s41443-022-00539-7.
- Hickey M, LaCroix AZ, Doust J, Mishra GD, Sivakami M, Garlick D, et al. An empowerment model for managing menopause. *Lancet*. 2024;403(10430):947-57. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02799-X.
- Hildreth KL, Ozemek C, Kohrt WM, Blatchford PJ, Moreau KL. Vascular dysfunction across the stages of the menopausal transition is associated with menopausal symptoms and quality of life. *Menopause*. 2018;25(9):1011-19. doi: 10.1097/GME.0000000000001112.
- Javadi Z, Merghati-Khoei E, Underwood C, Mirghafourvand M, Allahverdipour H. Sexual motivations during the menopausal transition among Iranian women: a qualitative inquiry. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):191. doi: 10.1186/s12905-018-0684-z.

15. Khalaf A, Mathew R, Nayak SG. Exploring symptom clusters across the menopausal stages – systematic review and meta-analysis. *Sex Reprod Healthc.* 2025;45:101137. doi: 10.1016/j.srhc.2025.101137.
16. Kingsberg S, Banks V, Caetano C, Janssenswillen C, Moeller C, Schoof N, et al. Real-world clinical evaluation of natural and induced vasomotor symptoms in the USA and Europe. *Climacteric.* 2024;27(4):364-72. doi: 10.1080/13697137.2024.2340472.
17. Klawitter J, Hildreth KL, Christians U, Kohrt WM, Moreau KL. A relative L-arginine deficiency contributes to endothelial dysfunction across the stages of the menopausal transition. *Physiol Rep.* 2017;5(17):e13409. doi: 10.14814/phy2.13409.
18. Lakhan SE, Vieira KF. Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: systematic review. *Nutr J.* 2010;9:42. doi: 10.1186/1475-2891-9-42.
19. Lakhno I. Possibilities of using xylitol and L-arginine drugs in menopausal management. *Reprod Health Woman.* 2021;(2):64-8. doi: 10.30841/2708-8731.2.2021.232554.
20. Mad Azli AA, Salamt N, Aminuddin A, Roos NAC, Mokhtar MH, Kumar J, et al. The role of curcumin in modulating vascular function and structure during menopause: A systematic review. *Biomedicines.* 2024;12(10):2281. doi: 10.3390/biomedicines12102281.
21. Madigan M, Zuckerbraun B. Therapeutic potential of the nitrite-generated NO pathway in vascular dysfunction. *Front Immunol.* 2013;4:174. doi: 10.3389/fimmu.2013.00174.
22. Maharaj A, Fischer SM, Dillon KN, Kang Y, Martinez MA, Figueroa A. Effects of L-Citrulline supplementation on endothelial function and blood pressure in hypertensive postmenopausal women. *Nutrients.* 2022;14(20):4396. doi: 10.3390/nu14204396.
23. Mariotti F. Arginine supplementation and cardiometabolic risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2020;23(1):29-34. doi: 10.1097/MCO.0000000000000612.
24. Gupta VM, Sachan R, Srivastava N, Tiwari S. Impact of oral L-arginine on menopausal syndrome. *Int J Pure Med Res.* 2021;6(9):18-9.
25. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause – global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(4):199-215. doi: 10.1038/nrendo.2017.180.
26. Moreau KL, Hildreth KL, Meditz AL, Deane KD, Kohrt WM. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4692-700. doi: 10.1210/jc.2012-2244.
27. Nair AR, Pillai AJ, Nair N. Cardiovascular changes in menopause. *Curr Cardiol Rev.* 2021;17(4):e230421187681. doi: 10.2174/1573403X16666201106141811.
28. Nappi RE, Panay N, Davis SR. In search of a well-balanced narrative of the menopause momentum. *Climacteric.* 2024;27(3):223-5. doi: 10.1080/13697137.2024.2339129.
29. Neal-Perry G. Treatment Guidelines. *Healio [Internet].* 2024. Available from: <https://www.healio.com/clinical-guidance/menopause/treatment-guidelines>.
30. Pahlavani N, Jafari M, Sadeghi O, Rezaei M, Rasad H, Rahdar HA, et al. L-arginine supplementation and risk factors of cardiovascular diseases in healthy men: a double-blind randomized clinical trial. *F1000Res.* 2014;3:306. doi: 10.12688/f1000research.5877.2.
31. Perticone F, Sciacqua A, Maio R, Perticone M, Galiano LG, Bruni R, et al. Endothelial dysfunction, ADMA and insulin resistance in essential hypertension. *Int J Cardiol.* 2010;142(3):236-41. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.12.131.
32. Puga GM, de P Novais I, Katsanos CS, Zanesco A. Combined effects of aerobic exercise and L-arginine ingestion on blood pressure in normotensive postmenopausal women: A crossover study. *Life Sci.* 2016;151:323-9. doi: 10.1016/j.lfs.2016.02.091.
33. Raj A, Chakole S, Agrawal S, Gupta A, Khakade H, Prasad R, et al. The Impact of menopause on cardiovascular aging: A comprehensive review of androgen influences. *Cureus.* 2023;15(8):e43569. doi: 10.7759/cureus.43569.
34. Rapone B, Inchingolo F, Tartaglia GM Jr, De Francesco M, Ferrara E. Asymmetric dimethylarginine as a potential mediator in the association between periodontitis and cardiovascular disease: A systematic review of current evidence. *Dent J.* 2024;12(9):297. doi: 10.3390/dj12090297.
35. Shoaib M, Khaliq HMH, Baig D. Dysregulation of nitric oxide/cGMP Pathway: a pathological cascade in vascular dysfunction. *Zenodo openAIRE.* 2024. doi: 10.5281/zenodo.10643924.
36. Somani YB, Pawelczyk JA, De Souza MJ, Kris-Etherton PM, Proctor DN. Aging women and their endothelium: Probing the relative role of estrogen on vasodilator function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;317(2):H395-H404. doi: 10.1152/ajpheart.00430.2018.
37. Stevens GA, Mathers CD, Beard JR. Global mortality trends and patterns in older women. *Bull World Health Organ.* 2013;91(9):630-9. doi: 10.2471/BLT.12.109710.
38. Stuenkel CA, Santen RJ. An introduction to the Endocrine Society Clinical Practice Guideline on treatment of symptoms of the menopause. *Post Reprod Health.* 2016;22(1):6-8. doi: 10.1177/2053369115626029.
39. Tang WH, Shrestha K, Wang Z, Troughton RW, Klein AL, Hazen SL. Diminished global arginine bioavailability as a metabolic defect in chronic systolic heart failure. *J Card Fail.* 2013;19(2):87-93. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.01.001.
40. Taran O, Konkov D, Bulavenko O, Lobastova T, Malinina O, Homon N, et al. Alternative therapy of menopausal vegetative disorders in women taking the metabolic status into account. *Reprod Endocrinol.* 2023;(69):80-8. doi: 10.18370/2309-4117.2023.69.80-88.
41. Torkaman P, Meybodi AM, Kheradmand A, Eliaei S, Ardakani MT. Effect of L-arginine compared to placebo on sexual function in women with major depressive disorder: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry.* 2024;24(1):358. doi: 10.1186/s12888-024-05781-5.
42. Tripathi P, Misra MK, Pandey S. Role of L-arginine on dyslipidemic conditions of acute myocardial infarction patients. *Indian J Clin Biochem.* 2012;27(3):296-9. doi: 10.1007/s12291-012-0188-9.
43. Wong RHX, Evans HM, Howe PRC. Poor cerebrovascular function is an early marker of cognitive decline in healthy postmenopausal women. *Alzheimer's Dement (N Y).* 2016;2(3):162-8. doi: 10.1016/j.trci.2016.07.003.
44. Woods NF, Mitchell ES, Smith-Di Julio K. Sexual desire during the menopausal transition and early postmenopause: Observations from the Seattle midlife women's health study. *J Womens Health (Larchmt).* 2010;19(2):209-18. doi: 10.1089/jwh.2009.1388.
45. Wright VJ, Schwartzman JD, Ilinoche R, Wittstein J. The musculoskeletal syndrome of menopause. *Climacteric.* 2024;27(5):466-72. doi: 10.1080/13697137.2024.2380363.
46. Yamashita R, Ooe M, Saya Y, Sugisawa N, Murakami Y, Matsunaka H. Effect of vitamin-containing amino acid supplements on menopausal symptoms and age-related skin changes: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(5):1681-92. doi: 10.1007/s13555-021-00589-7.
47. Zanko OV, Bolgova LV, Kovalenko NV, Tatarchuk TF, Yarotska NV. The role of endothelial dysfunction in the development of clinical manifestations of climacteric syndrome in premenopausal women. *Reprod Endocrinol.* 2017;(37):58-64. doi: 10.18370/2309-4117.2017.37.58-64.

Стаття надійшла до редакції 16.10.2025. – Дата першого рішення 21.10.2025. – Стаття подана до друку 24.11.2025

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.

Сучасні підходи до менеджменту істмоцеле: опис клінічного випадку

Н. С. Вереснюк¹, М. Й. Малачинська¹, І. П. Нігуца¹, А. Р. Вереснюк², А. А. Шпак¹

¹КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний перинатальний центр»

²ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

В останні десятиліття в Україні спостерігається значне зростання частоти кесаревих розтинів, що супроводжується одночасним збільшенням кількості віддалених ускладнень, включно з виникненням істмоцеле. Поширеність цієї патології, за різними літературними даними, коливається від 24 до 88%. Істмоцеле може перебігати безсимптомно, але частіше асоціюється з аномальними матковими кровотечами, хронічним тазовим болем, дисменореєю, вторинним безпліддям, хронічним ендометритом тощо. Істмічний дефект після кесаревого розтину пов'язаний із підвищеним ризиком ускладнень під час наступної вагітності. Сучасні методи діагностики істмоцеле включають трансвагінальне ультразвукове дослідження (УЗД), соногістерографію, магнітно-резонансну томографію, гістероскопію. Клінічна картина дефекту після кесаревого розтину надзвичайно варіабельна. Тактика ведення пацієнток залежить від вираженості симптомів, репродуктивних планів і розмірів дефекту.

У статті описано клінічний випадок пацієнтки віком 37 років з істмоцеле (ніша після кесаревого розтину), яке надалі було скориговано за допомогою лапароскопічного доступу з використанням 3D-технології. Пацієнтка звернулася зі скаргами на мажучі, кров'яністі виділення з піхви тривалістю до 10–12 днів після завершення менструації. В анамнезі відзначено одні пологи шляхом операції кесаревого розтину. Під час трансвагінального УЗД в ділянці післяопераційного рубця діагностовано нішу розміром 13,7 × 6,4 мм, товщина резидуального міометрія становила 1,3 мм. За допомогою імуногістохімічного методу верифіковано хронічний ендометрит, проведено антибактеріальну терапію. Після цього виконано хірургічну корекцію істмоцеле шляхом поєднання діагностичної гістероскопії з 3D-лапароскопією. Під час УЗД через 3 міс. після операції товщина міометрія в ділянці рубця становила 7,4 мм.

Висновки. Істмоцеле є клінічно значущим ускладненням кесаревого розтину, що потребує своєчасної діагностики та корекції. Менеджмент пацієнток має ґрунтуватися на індивідуальному підході, враховуючи репродуктивні плани, розміри дефекту та товщину міометрія. Поєднання гістероскопії з лапароскопією, особливо із застосуванням 3D-візуалізації, є ефективним методом хірургічної реконструкції істмоцеле. Жінок з істмоцеле доцільно обстежувати щодо наявності хронічного ендометриту. Профілактика істмоцеле передбачає дотримання стандартів кесаревого розтину: адекватне ушивання матки, вибір оптимального рівня розтину, профілактику інфекційних ускладнень.

Ключові слова: істмоцеле, ніша, гістероскопія, лапароскопія, кесарів розтин, хронічний ендометрит.

Modern approaches to the management of isthmocoele: a clinical case

N. S. Veresniuk, M. Yu. Malachynska, I. P. Nigutsa, A. R. Veresniuk, A. A. Shpak

In recent decades, Ukraine has experienced a significant rise in cesarean section rates, accompanied by an increase in long-term complications, including the development of isthmocoele. The prevalence of this pathology varies from 24 to 88% according to various literature sources. Isthmocoele may be asymptomatic but is more often associated with abnormal uterine bleeding, chronic pelvic pain, dysmenorrhea, secondary infertility, and chronic endometritis. Cesarean scar defects are associated with an increased risk of complications during future pregnancies. Modern diagnostic methods for isthmocoele include transvaginal ultrasound examination (USE), sonohysterography, magnetic resonance imaging, and hysteroscopy. The clinical presentation of scar defect after cesarean section is highly variable. Management strategies depend on symptom severity, reproductive plans, and the size of the defect.

The article presents a clinical case of a 37-year-old patient with isthmocoele (niche following cesarean section), which was surgically corrected via laparoscopic access using 3D visualization technology. The patient complained of prolonged spotting lasting up to 10–12 days after menstruation. Her obstetric history included one delivery by cesarean section. Transvaginal ultrasound revealed a niche measuring 13.7 × 6.4 mm with a residual myometrial thickness of 1.3 mm. Chronic endometritis was confirmed by immunohistochemical analysis, and antibacterial therapy was administered. Then, surgical correction of the isthmocoele was performed using a combination of diagnostic hysteroscopy and 3D laparoscopy. Three months postoperatively, USE showed that the myometrial thickness at the scar site had increased to 7.4 mm.

Conclusions. Isthmocoele is a clinically significant complication of cesarean section that requires timely diagnosis and management. Patient care should be individualized, taking into account reproductive plans, defect size, and myometrial thickness. Combining hysteroscopy with laparoscopy, especially with the use of 3D visualization, is an effective method for surgical reconstruction of isthmocoele. Women with isthmocoele should be evaluated for chronic endometritis. Prevention of isthmocoele includes adherence to cesarean section standards: proper uterine closure technique, optimal incision site selection, and infection prevention.

Keywords: isthmocoele, niche, hysteroscopy, laparoscopy, cesarean section, chronic endometritis.

У світі спостерігається перманентне необґрунтоване збільшення частоти пологів шляхом операції кесаревого розтину [1, 2]. Всесвітня організація охорони здоров'я наполягає на тому, що стандартний відсоток таких операцій має становити 10–15, це може бути досягнуто завдяки ефективній фінансовій стратегії [1, 3]. Стандартне використання шкали Robsona в аналізі, порівнянні та моніторингу рівня кесаревих розтинів дасть змогу обмежити надмірну частоту оперативного розродження [1]. Доведено, що рівень таких операцій понад 10% не знижує материнську та неонатальну смертність [4]. Наприклад, країни Північної Європи демонструють, що надійні акушерські практики та науково обґрунтовані рекомендації забезпечують відмінні результати при збереженні низького рівня кесаревих розтинів [4].

В останні десятиліття в Україні також спостерігається значне зростання частоти кесаревих розтинів, що супроводжується одночасним збільшенням кількості віддалених ускладнень, включно з виникненням істмоцеле.

Істмоцеле (цервікальний або істмічний дефект після кесаревого розтину) – це патологічна ніша або «дефект рубця» в нижньому сегменті матки, що формується після попередньої операції кесаревого розтину. Поширеність цієї патології, за різними літературними даними, коливається від 24 до 88% [5, 6]. В останні роки істмоцеле розглядається не лише як морфологічний дефект, а і як клінічно значущий синдром, що може впливати на якість життя жінки та її репродуктивні перспективи.

Багато наукових досліджень присвячені вивченню факторів ризику формування істмоцеле. До них належать: низьке розташування розрізу при кесаревому розтині, інфекційні ускладнення післяопераційного періоду, індивідуальні особливості загоєння тканин, повторні кесареві розтини, неадекватна техніка ушивання матки [6, 7]. Проте публікація S. Dogru та співавторів демонструє, що термін вагітності й зміни шийки матки не впливають на поширеність ніші [8]. У разі активних і передчасних пологів дефект рубця після кесаревого розтину розташовувався в цервікальному каналі, однак у разі пологів у доношеному терміні вагітності він розміщувався в ділянці перешийка [8].

Недостатня регенерація міометрія в зоні розрізу призводить до утворення тонкої ділянки або ніші, де може накопичуватися менструальна кров, що обумовлює подальший розвиток симптомів.

Дослідження останніх років демонструють, що значно більший ризик розвитку істмоцеле мають жінки з вищим індексом маси тіла, які перенесли кілька кесаревих розтинів, мали триваліший час операції та довший міжпологовий інтервал [6, 9].

Отже, питання вивчення факторів ризику виникнення ніші після кесаревого розтину продовжує активно дискутуватися.

Клінічна картина дефекту після кесаревого розтину надзвичайно варіабельна. Істмоцеле може перебігати зовсім безсимптомно, але частіше асоціюється з аномальними матковими кровотечами, хронічним тазовим болем, дисменореєю, вторинним безпліддям, хронічним ендометритом тощо [10–12].

Хронічний ендометрит, який характеризується інфільтрацією плазматичних клітин в ендометрій, часто пов'язаний із безпліддям і повторними невдачами імплантації. Ризик його виникнення утрічі вищий за наявності істмоцеле порівняно з його відсутністю, водночас у жінок з аномальними матковими кровотечами та нішею ризик розвитку цієї патології зростає в 6 разів. Ці результати свідчать про те, що істмоцеле є фактором ризику хронічного ендометриту [10].

За даними D. Jayasundara та співавторів, частота вторинного безпліддя у жінок із нішами матки коливається від 27,37 до 75% [12]. Невелика товщина резидуального міометрія, хронічні запальні зміни в місці ніші та накопичення рідини в її порожнині визначені як основні причини вторинного безпліддя.

З'ясовано, що істмоцеле також негативно впливає на результати допоміжних репродуктивних технологій. У програмах екстракорпорального запліднення пацієнтки з нішею мали нижчий показник живонародженості, ніж жінки з попереднім кесаревим розтином без істмоцеле [11, 12].

Істмічний дефект після кесаревого розтину пов'язаний із підвищеним ризиком ускладнень під час наступної вагітності (плацентація по рубцю, розрив матки тощо). Істмоцеле може бути потенційним місцем для позаматкової вагітності та аномальної плацентації [13–16]. У літературі описані випадки ектопічної вагітності в істмоцеле, однак досліджень, присвячених гістопатологічним особливостям таких вагітностей, недостатньо [14, 15].

Дефект після кесаревого розтину часто поєднується з ендометріозом [17, 18]. Частота цієї патології серед пацієнток з істмоцеле становить 33,6%, однак причинно-наслідкові зв'язки такого поєднання остаточно не з'ясовані [17].

Сучасні методи діагностики істмоцеле включають [16, 19, 20]:

- трансвагінальне ультразвукове дослідження (УЗД), яке залишається основним методом візуалізації;
- соногістерографію – більш чутливий метод для визначення розмірів і глибини дефекту;
- магнітно-резонансну томографію – використовується у складних випадках;
- гістероскопію – дає можливість поєднати діагностику з лікувальними маніпуляціями.

Слід зазначити, що трансвагінальне УЗД є ефективним методом виявлення істмоцеле і може використовуватися на рівні із соногістерографією.

Тактика ведення пацієнток залежить від вираженості симптомів, репродуктивних планів і розмірів дефекту.

Консервативне лікування використовують у пацієнток без подальших репродуктивних планів та вираженої клінічної симптоматики. Застосування гормональної терапії (комбіновані оральні контрацептиви, прогестини, внутрішньоматкова система з левоноргестрелом) сприяє зменшенню кровомазання та вираженості болю, однак не усуває морфологічного дефекту.

Водночас хірургічне лікування значно зменшує симптоми та покращує результати фертильності, що підтверджено значною кількістю наукових публікацій [11, 12, 19, 21–23]. Тому пацієнткам з істмоцеле,

які мають репродуктивні плани, для зниження ризиків ускладнень рекомендовано виконувати хірургічну корекцію ніші.

В останні роки все частіше з метою оперативного лікування істмоцелі проводять гістероскопічну резекцію країв ніші. Це мінімально інвазивна методика, показана при невеликих дефектах, коли товщина резидуального міометрія становить понад 2,5–3,0 мм. Серед усіх хірургічних методів гістероскопічне лікування має найменшу кількість ускладнень, але зазвичай його уникають, коли залишкова товщина міометрія менше ніж 3 мм [19].

У частині випадків для підвищення точності та результативності оперативного лікування істмоцелі використовують поєднання гістероскопії з лапароскопією [24, 25].

Лапароскопічна або робот-асистована резекція дефекту з реконструкцією міометрія є оптимальним методом при великих нішах та в разі планування вагітності. Застосування 3D-лапароскопії та роботизованих технологій дає змогу підвищити точність реконструкції. Лапароскопічна корекція істмоцелі є методом вибору для великої ніші матки з товщиною резидуального міометрія менше ніж 3 мм. Проте цей метод оперативного втручання забезпечує порівнювані з лапаротомним доступом результати щодо настання вагітності [22].

Гістероскопічна та лапароскопічна хірургічна корекція виявилися перспективними методами лікування вторинного безпліддя в жінок з істмоцелю [11, 23–27].

У деяких випадках можливий вагінальний доступ для хірургічного лікування ніші після кесаревого розтину [28, 29]. Частота настання вагітності при цьому досягає 60–70% із дуже низьким рівнем ускладнень (0,01%) [29].

Клінічний випадок. Пацієнтка Т. віком 37 років звернулась у гінекологічне відділення Львівського перинатального центру у 2024 р. зі скаргами на мажучі, кров'янисті виділення з піхви тривалістю до 10–12 днів після завершення менструації.

Соматичний анамнез не обтяжений, травм не було.

З анамнезу відомо, що у 2014 р. у пацієнтки відбулися пологи шляхом операції кесаревого розтину з приводу ножного передлежання плода. У 2016 р. жін-

ка вперше відзначила появу мажучих, кров'янистих виділень темного кольору з піхви тривалістю 2–3 дні після завершення менструації, біль і відчуття припухлості в ділянці післяопераційного рубця шкіри, які прогресували під час менструації. При УЗД було діагностовано ендометріоз післяопераційного рубця, у зв'язку з чим виконано оперативне втручання в об'ємі висічення ендометріозу післяопераційного рубця передньої черевної стінки.

У 2021 р. в природному менструальному циклі настала друга вагітність. Під час УЗД в терміні 6 тиж. вагітності було з'ясовано, що плідне яйце прикріпилося по передній стінці матки в ділянці рубця після кесаревого розтину. У зв'язку зі значними акушерськими та перинатальними ризиками пацієнтці було запропоновано переривання вагітності й виконано інструментальну ревізію стінок порожнини матки. Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Однак через 1 міс. після переривання вагітності пацієнтка почала відзначати збільшення тривалості мажучих, кров'янистих виділень темного кольору з піхви після завершення менструації до 10–12 днів.

Об'єктивно: зріст 177 см, вага 64 кг, індекс маси тіла становив 20,4 кг/м². Гемодинамічні показники – у межах норми. Загальний стан пацієнтки був задовільний. Шкірні покриви та видимі слизові оболонки блідо-рожевого кольору, чисті; язик вологий, не обкладений. Серцеві тони чисті, ритмічні. Дихання над легенями везикулярне. Живіт під час пальпації м'який, не болючий. Симптоми подразнення очеревини негативні. Набряки відсутні. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Фізіологічні функції виділення в нормі.

При проведенні УЗД органів малого таза на ультразвуковому апараті експертного класу (GE Voluson E8 EXPERT, США) з використанням трансабдомінального та трансвагінального датчика було виявлено, що матка розміщувалася в ретрофлексію (версію), по передній стінці матки візуалізувалася ділянка післяопераційного рубця, де було наявне анехогенне включення, неправильної форми розмірами 13,7 × 6,4 мм (ніша). Товщина резидуального міометрія становила 1,3 мм, придатки з обох сторін без особливостей (рис. 1).

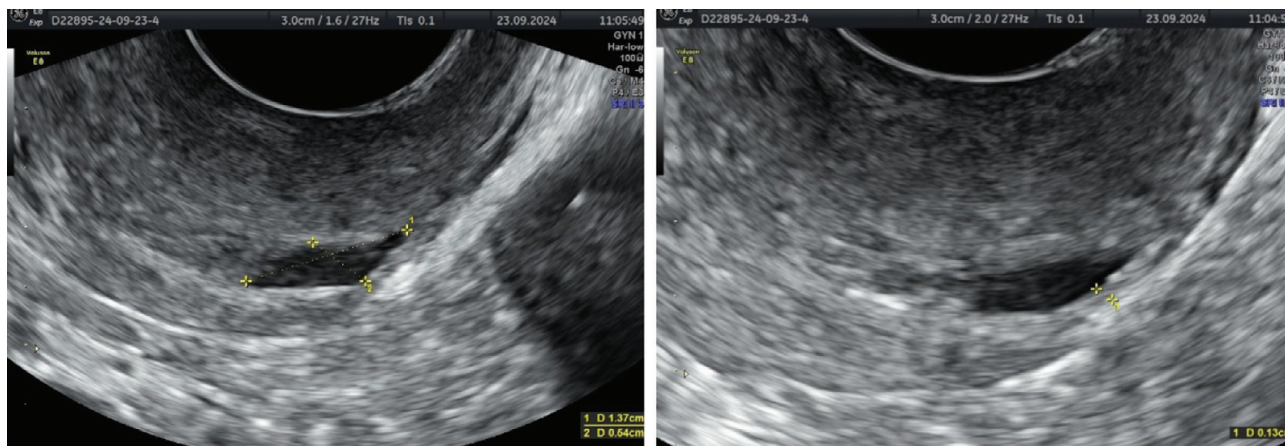


Рис. 1. Ультразвукова картина істмоцелі у пацієнтки Т. віком 37 років. Діагноз: істмоцелі; перша фаза менструального циклу. Розмір ніші – 13,7 × 6,4 мм, товщина резидуального міометрія – 1,3 мм

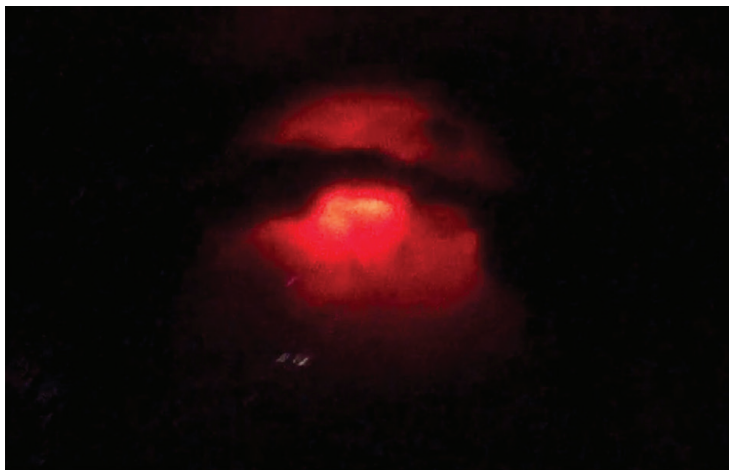


Рис. 2. Гістероскопічне визначення ділянки істмоцеле під контролем лапароскопії в пацієнтки Т. віком 37 років. Діагноз: істмоцеле; перша фаза менструального циклу

Операції передувала аспіраційна біопсія ендометрія з подальшим проведенням гістологічного та імуногістохімічного дослідження з визначенням маркера хронічного ендометриту CD138. Ендометрій у фазі проліферації, виявлено 17 плазматичних клітин на 10 полів зору при збільшенні $\times 40$, що відповідає хронічному ендометриту.

Призначено комплексну антибіотико- та протизапальну терапію:

- доксициклін по 100 мг двічі на день перорально впродовж 10 днів;
- комбінований препарат, який містить стрептодорназу 1250 МО та стрептокіназу 15 000 МО – ректально впродовж 12 днів;
- комбінований препарат, який містить тернідазол 200 мг, неоміцину сульфат 100 мг, ністатин 100 000 МО, преднізолон 3,0 мг – по 1 вагінальній таблетці на ніч 10 днів.

Через 1 міс. після завершення антимікробного лікування, у другу фазу менструального циклу, виконано повторну аспіраційну біопсію ендометрія для контролю ефективності проведеного лікування: ознак хронічного ендометриту не виявлено.

Після проведення повного клініко-лабораторного дослідження, враховуючи скарги, репродуктивні плани пацієнтки, дані УЗД та з метою корекції ніші після кесаревого розтину, консилиумом лікарів було вирішено під ендотрахеальним наркозом провести хірургічну реконструкцію істмоцеле лапароскопічним доступом із використанням 3D-технології.

Як антибіотикопрофілактику призначали цефазолін 2,0 внутрішньовенно за 30 хв до операції одноразово.

Для кращої візуалізації ділянки істмоцеле операцію розпочали з діагностичної гістероскопії з використанням жорсткого діагностичного гістероскопа Hamou (Karl Storz, Німеччина) з кутом огляду 30° і зовнішнім діаметром тубуса 5 мм, яку виконували під контролем лапароскопії. У ході операції гістероскопом проводили підсвічування ділянки післяопераційного рубця з боку порожнини матки з одночасним відключенням джерела світла від лапароскопа.

Місце найбільшого просвітлення визначалось як найтонша ділянка рубця і відповідно слугувало маркером істмоцеле (рис. 2).

Після дисекції міхурово-маткової складки очередини та розсічення ніші монополярним електродом, механічно, у межах здорової тканини, ножицями було висічено склерозовану тканину істмоцеле. Ложе рани ушито пошарово, окремими монокриловими швами, після чого виконано перитонізацію листками очередини (рис. 3). Жодних інтраопераційних ускладнень не було. Операція тривала 1 год 15 хв. Знеболення проводили відповідно до протоколу Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). Застосовували мульти-модальну анальгезію: відразу після накладання швів на шкіру пацієнтці було проведено білатеральний ТАР-блок, планово використовували парацетамол 1,0 г внутрішньовенно двічі, у 0-й день післяопераційного періоду в комбінації з нестероїдними протизапальними препаратами (декскетопрофен 25 мг внутрішньом'язово тричі на день у 0-й та 1-й день післяопераційного періоду). Перехід до таблетованих форм провели на 2-гу добу післяопераційного періоду, який перебігав без ускладнень.

Тромбопрофілактика: компресійний трикотаж, рання активізація в післяопераційному періоді (у день операції, через 3 год після її завершення).

На 2-гу добу післяопераційного періоду пацієнтка в задовільному стані виписана додому під спостереження лікарів жіночої консультації.

Гістологічно: зона зрілих грануляцій, рубцевий склероз.

Через 3 міс. після операції виконано УЗД органів малого таза: товщина міометрія в ділянці рубця – 7,4 мм. Висновок: об'ємних утворень у досліджуваних органах не виявлено (рис. 4).

Корекція істмоцеле є важливим аспектом у відновленні репродуктивного здоров'я жінок, особливо в разі виражених симптомів або за наявності репродуктивних планів. Мінімально інвазивні втручання з використанням 3D-технологій дозволяють досягати кращої візуалізації та точності під час оперативної корекції.

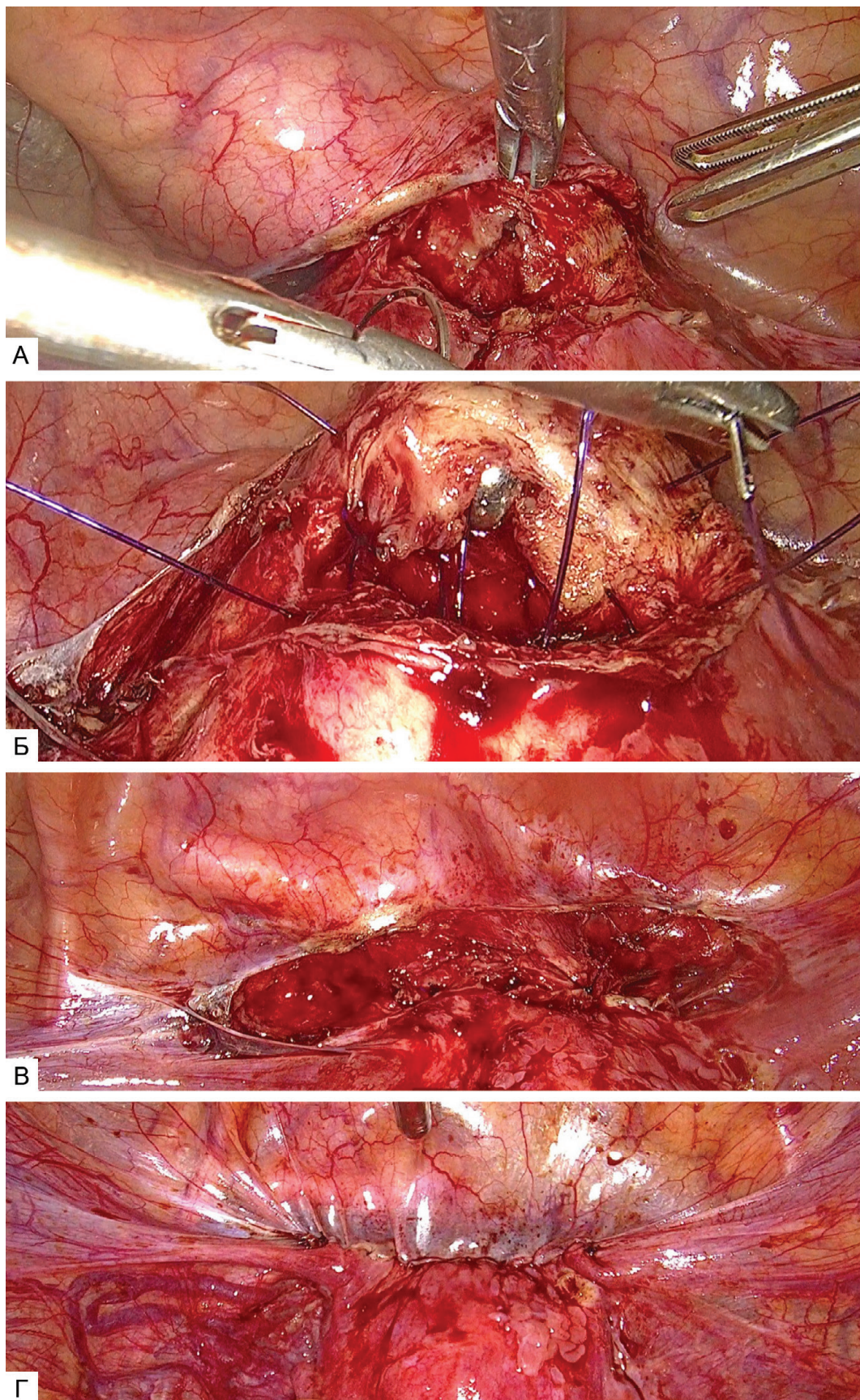


Рис. 3. Пацієнтка Т. віком 37 років. Діагноз: істмоцеле. Основні етапи проведення лапароскопічної реконструкції істмоцеле: А – розкриття ніші; Б, В – пошарове накладання монокрилових швів; Г – перитонізація

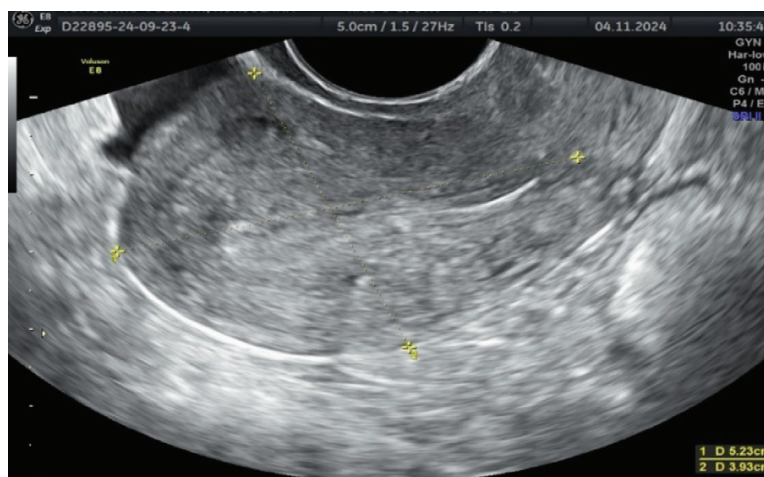


Рис. 4. Ультразвукова картина через 3 міс. після лапароскопічної реконструкції істмоцелю у пацієнтки Т. віком 37 років: перша фаза менструального циклу; відсутність дефекту в ділянці рубця після кесаревого розтину

У цьому випадку поєднання гістероскопії та лапароскопії з 3D-візуалізацією дало змогу безпечно видалити дефект і відновити анатомію матки з хорошим функціональним результатом.

ВИСНОВКИ

Істмоцелю є клінічно значущим ускладненням кесаревого розтину, що потребує своєчасної діагностики та корекції. Менеджмент пацієнток має ґрунтуватися на індивідуальному підході, враховуючи репродук-

тивні плани, розміри дефекту та товщину міометрія. Поєднання гістероскопії з лапароскопією, особливо з використанням 3D-візуалізації, є ефективним методом хірургічної реконструкції істмоцелю. Жінок з істмоцелю доцільно обстежувати щодо наявності хронічного ендометриту. Запобігання виникненню істмоцелю передбачає дотримання стандартів кесаревого розтину: адекватне ушивання матки, вибір оптимального рівня розтину, профілактику інфекційних ускладнень.

Відомості про авторів

Вереснюк Наталія Сергіївна – КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний перинатальний центр»; тел.: (067) 257-48-81. E-mail: veresniuk@ukr.net

ORCID: 0000-0001-5233-7105

Малачинська Марія Йосипівна – КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний перинатальний центр»; тел.: (067) 374-00-92. E-mail: malaschynska@ukr.net

ORCID: 0000-0003-2895-3666

Нігуца Ігор Павлович – КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний перинатальний центр»; тел.: (067) 518-23-63. E-mail: igor_nigutsa@ukr.net

Вереснюк Арсен Романович – ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (098) 457-02-67. E-mail: veresnyuk00@gmail.com

Шпак Анна Андріївна – КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний перинатальний центр»; тел.: (099) 487-48-50. E-mail: ann.shpak13@gmail.com

Information about the authors

Veresniuk Nataliia S. – CNPE LRC Lviv Regional Clinical Perinatal Center; tel.: (067) 257-48-81. E-mail: veresniuk@ukr.net

ORCID: 0000-0001-5233-7105

Malachynska Mariya Yu. – CNPE LRC Lviv Regional Clinical Perinatal Center; tel.: (067) 374-00-92. E-mail: malaschynska@ukr.net

ORCID: 0000-0003-2895-3666

Nigutsa Igor P. – CNPE LRC Lviv Regional Clinical Perinatal Center; tel.: (067) 518-23-63. E-mail: igor_nigutsa@ukr.net

Veresniuk Arsen R. – SNPE “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”; tel.: (098) 457-02-67. E-mail: veresnyuk00@gmail.com

Shpak Anna A. – CNPE LRC Lviv Regional Clinical Perinatal Center; tel.: (099) 487-48-50. E-mail: ann.shpak13@gmail.com

ПОСИЛАННЯ

1. Betran AP, Torloni MR, Zhang JJ, Gülmezoglu AM; WHO Working group on caesarean section. WHO Statement on Caesarean Section Rates. BJOG. 2016;123(5):667-70. doi: 10.1111/1471-0528.13526.
2. Alonso-Colón M, Pérez-Gómez B, Ramis R. Determinants of cesarean section rates: A cross-sectional study of 4.9 million deliveries over 10 years. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2025;312:114527. doi: 10.1016/j.ejogrb.2025.114527.
3. Sugiy D, Kyvernitis I, Bahlmann F, Brüggmann D, Al Naimi A. How cesarean section rates can be reduced through an effective financial strategy: A protocol for systematic review. Medicine (Baltimore). 2025;104(1):e41104. doi: 10.1097/MD.00000000000041104.
4. Zaigham M, Litorp H. Unequal access to safe cesarean section – threat to global maternal health care. Lakartidnngen. 2024;121:24015.
5. Tulandi T, Cohen A. Emerging manifestations of cesarean scar defect in reproductive-aged women. J Minim Invasive Gynecol. 2016;23(6):893-902. doi: 10.1016/j.jmig.2016.06.020.

6. Leonardo-Pinto JP, Brito LGO, Belluomini RTP, Benetti-Pinto CL, Yela DA. Factors associated to the presence of isthmocele diagnosed by pelvic ultrasound, magnetic resonance imaging or diagnostic hysteroscopy: A cross-sectional study. *Reprod Sci*. 2024;31(12):3908-12. doi: 10.1007/s43032-024-01711-8.
7. Nguyen HTT, Duong GTT, Do DT, Phan TTH, Tran DA, Nguyen TK, et al. Single- vs double-layer uterine closure of the cesarean scar in niche development: The nicest study. *AJOG Glob Rep*. 2025;5(2):100507. doi: 10.1016/j.xagr.2025.100507.
8. Dogru S, Akkus F, Altinordu AA, Memnune EK, Acar A. Effect of cervical changes on the cesarean scar area and niche formation after preterm and term cesarean sections. *J Ultrasound*. 2023;26(3):717-24. doi: 10.1007/s40477-022-00767-z.
9. Shabnam K, Begum J, Singh S, Mohakud S. A prospective study on risk factors associated with the development of isthmocele after caesarean section. *J Ultrasound*. 2024;27(3):679-88. doi: 10.1007/s40477-024-00919-3.
10. Vidal A, Pape J, Vinayahalingam V, Gulz M, Karrer T, von Wolff M. High risk of chronic endometritis in isthmocele—a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2025;14(11):3628. doi: 10.3390/jcm14113628.
11. Busnelli A, Levi-Setti PE, Inversetti A, Bignardi T, Vitagliano A, Dell'Acqua C, et al. Investigating the impact of isthmocele and its surgical repair on fertility: results from a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2025;50(6):104746. doi: 10.1016/j.rbmo.2024.104746.
12. Jayasundara DMCS, Jayawardane IA, Jayasingha TDKM, Weliange SDS. Exploring uterine niche: a systemic review on secondary infertility rates, pathophysiological correlations, impact on assisted reproduction technology (ART), and the efficacy of surgical interventions. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025;25(1):566. doi: 10.1186/s12884-025-07638-5.
13. Buldo-Licciardi J, Lyu C, Timor-Tritsch IE. Endometrium-free closure technique during cesarean delivery for reducing the risk of niche formation and placenta accreta spectrum disorders. *Obstet Gynecol*. 2025;145(6):674-82. doi: 10.1097/AOG.0000000000005813.
14. AbdullGaffar B, Keloth T, Zarooni FB, Al-Zahmi E. Histopathologic patterns in isthmocele pregnancies. *Ann Diagn Pathol*. 2025;75:152432. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2024.152432.
15. Barakat E, Riemma G, Laganà AS, Nehme L, Khazzaka A, Noventa M, et al. Laparoscopic treatment of cesarean scar pregnancy: A scoping review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2025;307:154-63. doi: 10.1016/j.ejogrb.2025.02.006.
16. Zakherah M, Mohamed AA, Rageh AM, Abdel-aleem M. Navigating uterine niche 360 degree: a narrative review. *Middle East Fertil Soc J*. 2024;29:29. doi: 10.1186/s43043-024-00185-7.
17. Gulz M, Vidal A, Kalaitzopoulos DR, Karrer T, Mueller MD. Endometriosis, a familiar companion of isthmocele: A systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2025;1553-4650(25)00212-2. doi: 10.1016/j.jmig.2025.06.012.
18. Pande S, Salunke V, Katwala R. Isthmocele endometrioma: A collapsible conundrum. *J Minim Invasive Gynecol*. 2025;1553-4650(25)00156-6. doi: 10.1016/j.jmig.2025.04.014.
19. Stavridis K, Balafoutas D, Vlahos N, Joukhadar R. Current surgical treatment of uterine isthmocele: an update of existing literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2025;311(1):13-24. doi: 10.1007/s00404-024-07880-w.
20. Bertucci E, Sileo FG, Longo M, Tarozzi G, Benuzzi M, La Marca A. Isthmocele diagnosis: The optimal timing for detection. *Int J Gynaecol Obstet*. 2025;168(2):844-6. doi: 10.1002/ijgo.15892.
21. Vidal A, Geiger J, Vinayahalingam V, Pape J, Gulz M, Karrer T, et al. High live birth rates after laparoscopic isthmocele repair in infertility: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1507482. doi: 10.3389/fendo.2025.1507482.
22. Piróg M, Pulka A, Kacalska-Janssen O, Zmaczyński A, Jach R. Reproductive outcomes after surgical resection of isthmocele in secondary infertility. *Int J Gynaecol Obstet*. 2025;169(2):746-51. doi: 10.1002/ijgo.16080.
23. Ramezani Z, Goodarzi S, Rashidian P, Mohammadian S, Rastad H, Esmi M, et al. A comparison between laparoscopy and hysteroscopy approaches in the treatment of symptomatic isthmocele: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2025;27:100405. doi: 10.1016/j.eurox.2025.100405.
24. Aase DA, Khan Z. Isthmocele: One Problem, Many Faces. *Fertil Steril*. 2025;0015-0282(25)01836-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2025.08.012.
25. Slaoui A, Ghazalah A, Lamrani M, Harmouchi OEL, Mouiman S, Baidada A. Combined hysteroscopic and laparoscopic management of an isthmocele: about a case report. *Int J Surg Case Rep*. 2025;132:111436. doi: 10.1016/j.ijscr.2025.111436.
26. Olcenoglu MF, Olcenoglu M, Onal M, Ozdemir AZ. Hysteroscopic isthmocele resection: evaluating quality of life and symptom improvements based on isthmocele volume. *Ginek Pol*. 2025;96(6):454-61. doi: 10.5603/gpl.102045.
27. Sohrabi C, Mathew G, Maria N, Kerwan A, Franchi T, Agha RA. The SCARE 2023 guideline: updating consensus Surgical Case Report (SCARE) guidelines. *Int J Surg*. 2023;109(5):1136-40. doi: 10.1097/JS9.0000000000000373.
28. Coppenrath D, Timmerman D, De Jonge E, Van Kerrebroeck H. Transvaginal uterine niche repair: surgical technique and outcome. *Facts Views Vis Obgyn*. 2024;16(3):301-09. doi: 10.52054/FWVO.16.3.039.
29. Candiani M, Dolci C, Schimberni M, Bartiromo L, Villanacci R, Grisafi G, et al. Reproductive outcomes after vaginal repair of isthmocele: A preliminary study and systematic review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024;296:163-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.02.025.

Стаття надійшла до редакції 29.09.2025. – Дата першого рішення 03.10.2025. – Стаття подана до друку 10.11.2025