

Reproductive health

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL



Репродуктивне здоров'я жінки

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№2 (89) '2026

of woman

ISSN 2708-8723 (Print)

ISSN 2708-8731 (Online)

ПСИХОЛОГІЧНИЙ СТАН ВАГІТНИХ
ПІД ЧАС ВІЙНИ В УКРАЇНІ
ТА ВИМУШЕНОЇ МІГРАЦІЇ 9

ОКИСНЮВАЛЬНИЙ БАЛАНС
У ФОЛІКУЛЯРНІЙ РІДИНІ ЯЄЧНИКІВ:
КОРЕЛЯЦІЯ З ГОРМОНАЛЬНИМ
ПРОФІЛЕМ ТА ВІДПОВІДДЮ
ЯЄЧНИКІВ У ЦИКЛАХ
ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО
ЗАПЛІДНЕННЯ 22

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ
РИЗИКУ АНТЕНАТАЛЬНОЇ
ЗАГИБЕЛІ ПЛОДА НА ОСНОВІ
РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ 82

ТЕРАПІЯ МАСИВНОЇ АТОНІЧНОЇ
КРОВОТЕЧІ МОДИФІКОВАНОЮ
ВАКУУМНОЮ СИСТЕМОЮ
НИЗЬКОГО ТИСКУ 88



REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

2 (89)/2026

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 27.03.2026 № 1203 «Про введення в дію рішень
вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 25.03.2026»

Підписано до друку 31.03.2026.

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

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Україна, 03039, м. Київ, а/с 61

КОНТАКТНІ ДАНІ РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦЯ

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

З питань передплати або придбання журналу звертатися до
редакції

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

Фотовид і друк

«Аврора-Прінт», м. Київ, вул. Причальна, 5.
Тел. +38(044) 550-52-44

- © Національний університет охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика, 2026
- © ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства
Національної академії медичних наук України», 2026
- © Всеукраїнська громадська організація «Асоціація
перинатологів України», 2026
- © Громадська організація «Всеукраїнська асоціація безперервної
професійної освіти лікарів та фармацевтів», 2026
- © Professional-Event, 2026

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. Хажиленко
Р. Хомбург (Великобританія)

О. С. Шаповал
С. О. Шурпяк
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

2 (89)/2026

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 March 27, 2026 No. 1203 «On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from March 25, 2026»

Passed for printing 31.03.2026.

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

«Aurora-Print», Kyiv, Prychalna, 5
Tel. +38(044) 550-52-44

© Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2026

© SI «Ukrainian center of maternity and childhood of the National academy of medical sciences of Ukraine», 2026

© Public organization «Association of perinatologists of Ukraine», 2026

© Public organization «All-Ukrainian Association of Continuing Professional Education of Doctors and Pharmacists», 2026

© Professional-Event, 2026

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,

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

ADVERTISING DIRECTOR

I. M. Lukavenko

RESPONSIBLE SECRETARY

O. O. Popilniuk

ADVERTISING

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

LITERARY EDITOR

I. A. Gordenko

CORRECTION

L. M. Ivanchenko

DESIGN AND LAYOUT

V. M. Semak

TABLE OF CONTENTS 2 (89)/2026

TOPICAL ISSUES

- Psychological state of pregnant women during the war in Ukraine and forced migration**
L. P. Shelestova, V. H. Siusiuka,
M. I. Pavliuchenko9

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

- Modern possibilities for correction of reproductive disorders in women with tumor-like formations of the ovaries**
V. I. Pyrohova, M. T. Ferents 15

- Oxidative balance in follicular fluid: correlation with hormonal profile and ovarian response in IVF cycles**
Minh Tam Le, Trung Van Nguyen, Tran Huyen Thi Le,
Thai Hoang Nguyen, Quoc Huy Vu Nguyen22

- Efficacy of vaginal capsules with D-xylitol and active prebiotic complex in the preoperative and postoperative periods in vaginal correction of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence**
Ye. V. Fedko, K. V. Chayka 28

- Stress-induced endocrine changes in adolescent girls with menstrual cycle disorders in under the influence of the war in Ukraine**
V. O. Dynnik, O. H. Verhoshanova, O. O. Dynnik,
A. Ye. Druzhynina, H. O. Havenko, Yu. V. Volkova,
S. V. Novokhatska 38

- The influence of clinical trial results on public health**
O. V. Lyubinet, M. O. Kachmarska 45

ORIGINAL RESEARCH

- Therapeutic efficacy of a coriolus versicolor-based vaginal gel in women with cervical uterine high-risk HPV infection: a retrospective observational study**
Anna Angela Criscuolo, Francesco Sesti,
Emilio Piccione, Pasquale Mancino, Elena Belloni,
Cetty Gullo, Marco Ciotti 48

GYNECOLOGY

- Specific treatment of menopausal disorders in perimenopausal women**
A. O. Islamova, O. V. Islamova 53

- Effectiveness of enzyme therapy in the complex treatment of chronic pelvic pain syndrome in patients with endometriosis**
H. A. Huliieva, K. V. Chayka 60

- Premenstrual syndrome: possibilities of correction of hormonal homeostasis and mental health disorders with the use of a combined oral contraceptive with estetrol and drospirenone**
G. I. Reznichenko, N. Yu. Reznichenko,
O. O. Gordiichuk, N. Yu. Bohuslavska,
I. I. Treschak 66

- Evaluation of the effectiveness of outpatient treatment of uncomplicated pelvic inflammatory disease with the combination of ciprofloxacin and tinidazole**
V. I. Pyrohova, I. I. Ohabska,
Yu. S. Prokopchuk 75

OBSTETRICS

- Mathematical modeling of the risk of antenatal fetal death based on retrospective analysis**
N. M. Hychka, S. V. Beniuk, T. V. Kovaliuk,
S. Ya. Solskyy, V. M. Komar, D. O. Kovaliuk,
A. S. Chebotarova 82

CLINICAL CASES

- Therapy of massive atonic hemorrhage using a low-pressure vacuum system (a clinical case)**
O. V. Golyanovskiy, R. M. Vorona, R. M. Mitsoda,
R. M. Fedyko, K. S. Ostrovets 88

ПОДАННЯ РУКОПISУ

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.

ЗМІСТ 2 (89)/2026

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

- Psychological state of pregnant women during the war in Ukraine and forced migration
L. P. Shelestova, V. H. Siusiuka,
M. I. Pavliuchenko9

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

- Сучасні можливості таргетної фітокорекції репродуктивних порушень у жінок із пухлиноподібними новоутвореннями яєчників
В. І. Пирогова, М. Т. Ференц 15

- Oxidative balance in follicular fluid: correlation with hormonal profile and ovarian response in IVF cycles
Minh Tam Le, Trung Van Nguyen, Tran Huyen Thi Le, Thai Hoang Nguyen, Quoc Huy Vu Nguyen 22

- Ефективність вагінальних капсул із D-ксилітолом та активним пребіотичним комплексом у передопераційному й післяопераційному періоді при вагінальній корекції пролапсу тазових органів і стресового нетримання сечі
Є. В. Федько, К. В. Чайка 28

- Stress-induced endocrine changes in adolescent girls with menstrual cycle disorders in under the influence of the war in Ukraine
V. O. Dynnik, O. H. Verhoshanova, O. O. Dynnik, A. Ye. Druzhynina, H. O. Havenko, Yu. V. Volkova, S. V. Novokhatska 38

- Вплив результатів клінічних досліджень на громадське здоров'я
О. В. Любінець, М. О. Качмарська 45

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Терапевтична ефективність вагінального гелю на основі *Coriolius versicolor* у жінок із цервікальною інфекцією ВПЛ високого ризику: ретроспективне спостережне дослідження
Anna Angela Criscuolo, Francesco Sesti, Emilio Piccione, Pasquale Mancino, Elena Belloni, Cetty Gullo, Marco Ciotti 48

ГІНЕКОЛОГІЯ

- Особливості лікування клімактеричних розладів у жінок у перименопаузальний період
А. О. Ісламова, О. В. Ісламова 53

- Ефективність ензимотерапії у комплексному лікуванні синдрому хронічного тазового болю при ендометріозі
Г. А. Гулієва, К. В. Чайка 60

- Передменструальний синдром: можливості корекції порушень гормонального гомеостазу та ментального здоров'я із застосуванням комбінованого перорального контрацептиву з естетролом і дроспіреноном
Г. І. Резніченко, Н. Ю. Резніченко, О. О. Гордійчук, Н. Ю. Богуславська, І. І. Трещак 66

- Оцінка ефективності амбулаторного лікування неускладнених запальних захворювань органів малого тазу комбінацією ципрофлоксацину та тинідазолу
В. І. Пирогова, І. І. Охабська, Ю. С. Прокопчук 75

АКУШЕРСТВО

- Mathematical modeling of the risk of antenatal fetal death based on retrospective analysis
N. M. Hychka, S. V. Beniuk, T. V. Kovaliuk, S. Ya. Solskyy, V. M. Komar, D. O. Kovaliuk, A. S. Chebotarova 82

КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

- Терапія масивної атонічної кровотечі модифікованою вакуумною системою низького тиску (клінічний випадок)
О. В. Голяновський, Р. М. Ворона, Р. М. Міцода, Р. М. Федько, К. С. Островець 88

РЕКОМЕНДАЦІЙ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ШІ

Видавництво «Професіонал-Івент», видавець журналу «Репродуктивне здоров'я жінки» прагне відповідати сучасним підходам та враховувати у своїй діяльності новітні тренди та інноваційні технології. Зростання популярності інструментів генеративного штучного інтелекту та технологій на основі штучного інтелекту (ШІ), які, як очікується, дедалі частіше використовуватимуть творці контенту (автори, науковці), потребує чіткої політики та правил їхнього використання. З цією метою видавництво впроваджує політику ШІ для своїх журналів.

Ця політика базується на засадах загальної політики Elsevier та пропонує дотримання наступних правил, спрямованих на забезпечення більшої прозорості та надання відповідних рекомендацій авторам, рецензентам, редакторам та читачам.

Видавництво «Професіонал-Івент» підтримує принципи відповідального використання штучного інтелекту RELX. Зверніть увагу, що ця політика стосується лише процесу написання, а не використання інструментів ШІ для аналізу та отримання висновків з даних як частини дослідницького процесу.

ДЛЯ АВТОРІВ

1. Автори можуть використовувати ШІ в процесі написання статей, що подаються до журналів Видавництва, з метою покращення читабельності та якості мови.

2. Автори повинні ретельно переглядати та остаточно редагувати результат, отриманий після використання ШІ, оскільки він може містити помилки, включно з упередженістю. Автори несуть остаточною відповідальність за зміст роботи.

3. Автори повинні розкрити у своїх рукописах факт використання технологій ШІ, і відповідна заява має бути розміщена в опублікованій роботі. Заява про використання цих технологій сприяє прозорості та довірі між авторами, читачами, рецензентами та редакторами, а також забезпечує дотримання умов використання відповідних інструментів чи технологій.

4. Автори не повинні вказувати технології ШІ в якості авторів чи співавторів, а також посилатися на ШІ, як на автора. Кожен (спів) автор несе відповідальність за належне інформування редакції журналів Видавництва.

5. Автори також несуть відповідальність за те, що робота є оригінальною та не порушує прав третіх осіб. Вони повинні ознайомитися політикою щодо етики публікацій перед поданням.

6. Автори не повинні використовувати ШІ для створення або зміни зображень у поданих рукописах. Єдиним винятком є випадок, коли використання ШІ є частиною дизайну дослідження або методів дослідження (наприклад, у підходах до візуалізації за допомогою ШІ для створення або інтерпретації основних дослідницьких даних, наприклад, у галузі біомедичної візуалізації). Таке використання має бути описано відповідним чином у розділі методів. Це повинно включати пояснення того, як інструменти ШІ використовувалися в процесі створення або зміни зображення, а також назву моделі або інструменту, номер версії та розширення, а також виробника.

7. Автори повинні дотримуватися конкретних правил використання програмного забезпечення ШІ та забезпечувати правильну атрибуцію контенту. Де це можливо, редакція може запросити у автора/авторів надати попередньо скориговані за допомогою ШІ версії зображень та/або необроблені зображення, використані для створення остаточних поданих версій, для редакційної оцінки.

ДЛЯ РЕЦЕНЗЕНТІВ

Видавництво «Професіонал-Івент» рекомендує редколегіям своїх журналів дотримуватися наступних правил щодо використання ШІ, у процесі рецензування.

1. Рецензенти мають дотримуватися конфіденційності. Рецензенти не повинні завантажувати поданий рукопис або будь-яку його частину в інструменти ШІ, оскільки це може порушити конфіденційність авторів та авторське право, а якщо стаття містить особисту інформацію, може порушити

права на конфіденційність даних. Ця вимога конфіденційності поширюється і на звіт рецензента, оскільки він може містити конфіденційну інформацію про рукопис та/або авторів. З цієї причини рецензенти не повинні завантажувати свій звіт рецензента в інструмент ШІ, навіть якщо це зроблено лише з метою покращення мови та читабельності.

2. Рецензування наукового рукопису передбачає відповідальність, яку можна покласти лише на людей. Інструменти ШІ не повинні використовуватися для наукового рецензування статті, оскільки критичне мислення та оригінальна оцінка, необхідні для рецензування, виходять за рамки цієї технології, і існує ризик того, що ця технологія призведе до неправильних, неповних або упереджених висновків щодо рукопису.

3. Автори повинні розкрити у своїх рукописах використання технологій ШІ, і відповідна заява має бути розміщена в опублікованій роботі.

4. Рецензент несе повну відповідальність за зміст звіту про рецензування.

ДЛЯ РЕДАКТОРІВ

Видавництво «Професіонал-Івент» рекомендує редколегіям своїх журналів дотримуватися наступних правил щодо використання ШІ у редакційному процесі.

1. Поданий рукопис має розглядатися як конфіденційний документ. Редактори не повинні завантажувати поданий рукопис або будь-яку його частину в інструменти ШІ, оскільки це може порушити конфіденційність авторів та авторське право, а також, якщо стаття містить особисту інформацію, може порушити права на конфіденційність даних.

2. Ця вимога конфіденційності поширюється на всі повідомлення щодо рукопису, включаючи будь-які листи з повідомленнями або рішеннями, оскільки вони можуть містити конфіденційну інформацію про рукопис та/або авторів. З цієї причини редактори не повинні завантажувати свої листи в інструмент ШІ, навіть якщо це зроблено лише з метою покращення мови та читабельності.

3. Управління редакційною оцінкою наукового рукопису передбачає відповідальність, яку можна покласти лише на людей. Інструменти ШІ не повинні використовуватися редакторами для допомоги в процесі оцінювання або ухвалення рішень щодо рукопису, оскільки критичне мислення та оригінальна оцінка, необхідні для цієї роботи, виходять за рамки цієї технології, і існує ризик того, що ця технологія призведе до неправильних, неповних або упереджених висновків щодо рукопису. Редактор несе відповідальність за редакційний процес, остаточне рішення та його повідомлення авторам.

4. Автори повинні розкрити у своїх рукописах використання технологій, що підтримуються ШІ, і відповідна заява має бути розміщена в опублікованій роботі. Якщо редактор підозрює, що автор або рецензент порушив наші політики щодо ШІ, він повинен повідомити про це видавця.

ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

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

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

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

ТИТУЛЬНА СТОРІНКА

Надається наступна інформація:

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

ТЕКСТ

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

РЕЗЮМЕ

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

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

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

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

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

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

Psychological state of pregnant women during the war in Ukraine and forced migration

L. P. Shelestova¹, V. H. Siusiuka², M. I. Pavliuchenko²

¹Tallinn Health University of Applied Sciences, Estonia

²Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

The article presents a review analysis of domestic and foreign scientific research regarding the impact of war on the psychological health of pregnant women, including internally displaced persons in Ukraine and refugee women to neighboring European countries.

Results of modern research indicate that any upheavals, anxiety states, external stress factors, or other negative emotions intensify their influence on both the mother's organism and her future child. In today's realities, one of the main stress factors for Ukrainian women has become the war, and this can have consequences for two generations at once – both for the mother and for the child. Due to experienced trauma, loss of loved ones, forced migration, and constant fear for their own lives and the lives of relatives, pregnant women have a high risk of depression, anxiety, and post-traumatic stress disorder. The ongoing war in Ukraine has drawn the attention of European countries to numerous and diverse consequences, including the migration and economic crisis. It is displaced pregnant women who, according to systematic reviews and meta-analyses, are at an extremely high risk of psychological disorders.

The issue of the impact of the war in Ukraine on the psychological state of pregnant women in neighboring European countries is currently studied only in isolated studies, and they indicate that refugees from Ukraine as a result of the war face additional risk factors, such as linguistic and cultural barriers, which hinder effective communication between patients and medical professionals. Therefore, the question arises of developing tools for psychological screening and a set of psychological support measures that take into account cultural factors. Further effective psychological health support for this contingent of women requires a complex interdisciplinary approach.

Keywords: pregnancy, refugee women, internally displaced persons, psycho-emotional state, psychological health, war in Ukraine, stress, anxiety, depression, post-traumatic stress disorder.

Психологічний стан вагітних під час війни в Україні та вимушеної міграції

Л. П. Шелестова, В. Г. Сюсюка, М. І. Павлюченко

У статті наведено оглядовий аналіз вітчизняних і закордонних наукових досліджень щодо впливу війни на психологічне здоров'я вагітних, зокрема внутрішньо переміщених осіб в Україні та жінок-біженок до сусідніх європейських країн.

Результати сучасних досліджень свідчать, що будь-які потрясіння, тривожні стани, зовнішні стресові чинники або інші негативні емоції посилюють вплив як на організм матері, так і на її майбутню дитину. У реаліях сьогодення одним з основних стресових факторів для українських жінок стала війна, що може спричинити наслідки відразу для двох поколінь – як для матері, так і для дитини. Через пережиті травми, втрату близьких, вимушене переселення та постійний страх за власне життя й життя рідних вагітні мають високий ризик розвитку депресії, тривожних розладів і посттравматичного стресового розладу. Війна в Україні, що триває, привернула увагу європейських країн до численних і різноманітних наслідків, зокрема міграційної та економічної криз. Саме переміщені вагітні, як свідчать дані систематичних оглядів і метааналізів, піддаються надзвичайно високому ризику психологічних розладів.

Питання впливу війни в Україні на психологічний стан вагітних у сусідніх європейських країнах наразі висвітлене лише в поодиноких дослідженнях; їх результати свідчать, що жінки-біженки з України внаслідок війни стикаються з додатковими факторами ризику, як-от мовними та культурними бар'єрами, що перешкоджають ефективній комунікації між пацієнтками й медичними працівниками. З огляду на це актуальним є питання розроблення інструментів психологічного скринінгу та комплексу заходів психологічного супроводу з урахуванням культурних чинників. Подальша ефективна підтримка психічного здоров'я цього контингенту жінок потребує комплексного міждисциплінарного підходу.

Ключові слова: вагітність, жінки-біженки, внутрішньо переміщені особи, психоемоційний стан, психологічне здоров'я, війна в Україні, стрес, тривожність, депресія, посттравматичний стресовий розлад.

A stable psycho-emotional state of a woman is recognized as one of the most important conditions for the proper development of the fetus and physiological childbirth [1, 2]. It is generally recognized that during pregnancy, all systems of the female body experience additional stress, and the psychological reorganization caused by pregnancy makes a woman more vulnerable to the development of anxiety and depression, which are the most common mental disorders during pregnancy and postpartum [3–5].

According to studies [6, 7], the transition to motherhood involves a number of physical and psychological changes that increase the risk of mental disorders. Refugee women are almost five times more likely to develop postpartum depression. Recent data from systematic reviews and meta-analyses report the prevalence of perinatal depression at 20.7% during pregnancy [8] and 17% in the postpartum period [9].

In scientific literature, it is noted that any stress, anxiety, or negative emotions caused by war, natural disasters,

or other traumatic situations intensify the negative impact on the mother's body and her unborn child [1, 2, 10, 11]. In modern realities, war in Ukraine is considered an additional stress factor for pregnant women [12–17]. As a result of the war in Ukraine, the number of scientific studies devoted to the psychological state of pregnant women in wartime conditions is increasing [1–3, 11–15, 18–21].

According to the results of a scientific systematic review [18], pregnant women and young mothers are recognized as one of the most vulnerable categories to various stress factors caused by hostilities; increased anxiety levels, sleep disturbances, depression are common and often unrecognized conditions that can cause negative consequences for the health of the woman and her unborn child [3, 10, 13, 22].

Analysis of literary sources [1, 3, 13, 15, 20, 23] shows that due to experienced trauma, loss of loved ones, forced displacement, and constant fear for their own lives and the lives of relatives, pregnant women have a high risk of depression, anxiety, and post-traumatic stress disorder (PTSD). The results of one cohort study indicate that pregnant women who lost a significant person (child, brother or sister, parents, husband) during pregnancy or a year prior had a greater risk of complicated labor and negative outcomes for fetal health, including an increase in the level of infant mortality (3–18%) [24]. Many studies have found a link between maternal stress and anxiety and pregnancy complications [1, 2, 4, 11, 20, 25].

Thus, in the course of the conducted meta-analysis [4], it was established that maternal anxiety and depression correlate with an increase in the frequency of preeclampsia and a decrease in birth weight. It is noted that the level of depression during pregnancy ranges from 4 to 20%. It was also established that perinatal depression correlates with an increase in the number of spontaneous miscarriages, intrapartum hemorrhages, hypertension, eclampsia, stillbirth, low Apgar score, fetal growth retardation. Data from a prospective cohort study involving 4,408 pregnant women with generalized anxiety disorder (prevalence 32.6%) indicate that a woman who experiences depressive disorders during pregnancy has an increased likelihood of having a low-birth-weight baby (adjusted odds ratio (OR) = 1.47; 95% confidence interval (CI) [1.10–1.95]) or a small-for-gestational-age (SGA) baby (OR = 1.39; 95% CI [1.01–1.92]), while PTSD is more associated with an increased risk of preterm birth (OR = 1.28; 95% CI [1.00–1.65]). Their findings suggest that antenatal care should provide patients with additional mental health intervention [26]. Another prospective cohort analysis of pregnant women showed that women with both PTSD and depression (8% during pregnancy) were four times more likely to have preterm birth [27].

Results from an observational cohort study demonstrated an association between symptoms of prenatal depression and preterm birth (15% of women delivered preterm at < 37 weeks, 2% very preterm at < 32 weeks, and 0.2% extremely preterm at < 28 weeks) as well as having an SGA infant at birth (13%) were SGA at birth, and 8% of infants weighed < 2,500 g [28].

According to a systematic review dedicated to the link between prenatal depression, anxiety, stress, and preterm

birth, the presence of one or more of these psychological disorders in a pregnant woman increases the overall risk of preterm birth [29]. According to the results of a longitudinal cohort study conducted in Canada, depressive symptoms in the third trimester were the only mental health characteristic associated with obstetric interventions. It was found that such pregnant women had an increased risk of emergency cesarean section (adjusted OR = 2.04; 95% CI [1.26–3.29]). At the same time, no additional link between prenatal depression and anxiety symptoms and other obstetric treatment methods was found [30].

A systematic review of 26 studies, dedicated to the link between perinatal PTSD and child development, revealed that postpartum PTSD in the mother correlates with low birth weight and reduced breastfeeding rates. At the same time, data regarding the link between PTSD and preterm birth, fetal growth, head circumference, and mother-infant interaction is conflicting [31]. Authors of scientific research note the link between a high level of stress and anxiety and the risk of obstetric complications. In this regard, they recommend including psychological screening and providing qualified medical and psychological support to pregnant women to prevent complications in both the mother and the child [12, 14, 26].

Under stressful conditions, the endocrine, nervous, and immune systems unite to support homeostasis. However, during periods of chronic stress, these systems can become maladaptive and lead to long-term negative health consequences, as confirmed by a literature review [32].

Available scientific evidence suggests that a number of factors, such as forced evacuation, sheltering, constant feelings of insecurity, stress, malnutrition, and limited access to quality medical care, increase the likelihood of obstetric complications, increase the risk of low birth weight and intrauterine developmental defect, and stillbirths [1, 2, 12, 13, 20, 33–35].

It has been scientifically proven that the impact of war on the intrauterine development of the fetus increases the risks of impaired mental health in the future [1, 15]. In a study dedicated to the impact of maternal stress on children's neurodevelopment during the first two years of life, it was established that maternal stress is the most important factor affecting the psychomotor development of children from birth to two years of age ($p = 0.01$) [36].

As a result of military aggression, certain territories of Ukraine are becoming uninhabitable. As a result, many residents of the southeastern regions of Ukraine were forced to evacuate to the western region of the country, resulting in the emergence of a new social group of pregnant women with the status of internally displaced persons (IDP) [2, 33].

Due to active hostilities in Ukraine, refugee pregnant women to the European Union (EU) countries have been added to the existing contingent of IDP, and therefore the issue of their adaptation is becoming particularly urgent [2, 18, 37]. As a result, a significant portion of the population faces problems related to stress caused by hostilities and forced displacement [38]. It was established that refugee or IDP status is associated with a significant increase in the risk of psycho-emotional problems in women during pregnancy and postpartum [3, 10, 15, 37–39].

The ongoing war, fear of the uncertain future, destroyed housing, uncertainty about the future, including living in other countries as refugees, and the lack of permanent sources of income, lead to stress reactions that are exacerbated by endless information about hostilities [2, 40]. Ukrainian refugee women as a result of the war face additional risk factors, such as the loss of their usual way of life and security, separation from their husbands, the need to adapt to a new country and possible difficulties, socio-economic disadvantage, communication problems due to language, fear for relatives who remained in Ukraine or joined the army, as well as terrible memories [18].

In addition, when arriving in a foreign country, separation from family, burden of finances, and dealing with discrimination may exacerbate the development of postpartum depression [41]. An analysis of scientific sources shows that increasing cultural awareness is an important factor for establishing mutual understanding between medical workers and the patient, which makes patients more open to receiving medical care [41, 42].

The war in Ukraine has drawn the attention of European countries to its numerous and diverse consequences, including the migration and economic crisis [2, 43]. Since 2022, the borders of the EU have been crossed by over 5 million Ukrainian refugees, the vast majority were women and children from all corners of Ukraine [18, 44]. Currently, more than 4.2 million people from Ukraine have had the opportunity to use the temporary protection mechanism. Many of these people are pregnant women, who constitute a particularly vulnerable group among displaced persons, so the issue of their adaptation is particularly urgent [44]. However, the exact number of women, including pregnant women, who have become refugees from the war in Ukraine is unknown. According to the United Nations Population Fund, at the beginning of the full-scale Russian invasion, about 265,000 women in Ukraine were expecting. As of June, Ukraine's Ministry of Health reported almost 50,000 newborn babies [45].

The dramatic increase in the number of Ukrainian refugees to EU countries due to the ongoing conflict has created significant problems in healthcare and social services [46]. From February 2022 to the end of March 2023, the Estonian border was crossed by more than 127,000 Ukrainian war refugees, of whom 58,000 used Estonia as a transit country. Approximately 36,000 Ukrainian war refugees with temporary shelter are currently in Estonia [47]. In the context of this situation, a survey of Ukrainian war refugees was conducted in cooperation with the Centre for Applied Social Sciences of the University of Tartu RAKE and the Praxis think tank [48]. This study states: "An adult Ukrainian war refugee who has received temporary protection and lives in Estonia has the face of a young, healthy woman with higher education". 74% of war refugees who reached Estonia are women, and more than half have higher education.

In the study "War Refugees of the Year in Estonia", conducted by the Ministry of Social Affairs [47], it was revealed that compared to 2014, the profile of Ukrainian war refugees who arrived in Estonia from 2022 is different: if in the period 2014–2017 refugees were predominantly young men with a low level of education, then among the

current Ukrainian war refugees there are more women with a higher level of education. Currently, there is a lack of European scientific research on the psycho-emotional state of refugee pregnant women from Ukraine, as well as the experience of medical professionals in the field of perinatal care for this category of patients [49–51].

To provide psychological support to war refugees, Estonia quickly took a number of measures. This allowed refugees to receive psychosocial assistance, and specialists to undergo training to work with people who have experienced war trauma. In particular, the Social Insurance Board organized the provision of psychosocial crisis assistance at accommodation centers, and the Ministry of Social Affairs provided a pastoral care service. War refugees receive consultations in Ukrainian both through the victim support service and through the consultation line of the Association of School Psychologists [47].

The outbreak of the war in Ukraine created an exceptional situation and challenge for the Polish healthcare system, as it led to an increase in the number of refugee women giving birth in Polish hospitals. According to the National Health Fund [52], 4,306 children of Ukrainian refugees were born in Polish hospitals last year.

In view of the above, research conducted by Polish scientists highlights the experience of Polish midwives in caring for pregnant Ukrainian women after the outbreak of the war [49, 50].

Pregnant refugee women from Ukraine experienced numerous traumatic events, which indicates an increased need for emotional support. According to researchers, the most frequent reactions included crying, increased anxiety and irritability, fear, alienation, and a constant search for information about the current situation. Difficulties with breastfeeding were also observed, which were considered a consequence of chronic stress [49].

The use of online semi-structured interview methods in qualitative research allowed for the identification of the main barriers in the care of pregnant refugees from Ukraine, namely: linguistic, cultural, educational, and psychological. The existence of specific characteristics, closely related to different levels of cultural differences (including traditions, adaptation features such as alienation, passivity), as well as assimilation processes that manifest through instrumental acculturation and informational reorientation, was also noted [50].

A group of authors emphasizes that ensuring access to information in Ukrainian regarding the healthcare system in Poland or other bordering countries is critically important for providing effective perinatal care to this population group [18]. A recent study conducted in Norway showed that communication barriers and limited access to services were among the main difficulties faced by pregnant refugee women from Ukraine. Along with this, the professional and respectful attitude of healthcare workers contributed to the formation of a positive experience and leveled out the negative aspects associated with communication and adaptation in an unfamiliar healthcare system [51]. According to the study data [18], expectations regarding future experiences are important predictors of future birth outcomes. The authors emphasize that providing clear information about perinatal care in a new country can help reduce psychological distress among pregnant refugee women.

Lithuanian scientists in their research interviewed Ukrainian refugee women and Lithuanian women. The survey included the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) and a questionnaire designed to assess the social and medical characteristics of the mother-child dyad in the early postpartum period. Additionally, medical records from the maternity ward were analyzed [15]. According to the study results, the average EPDS scores among Ukrainian women were significantly higher than those of Lithuanian women. At the same time, the authors emphasize that women who arrived in Lithuania to join close relatives had lower EPDS scores compared to those who evacuated from combat zones without support. This confirms that the presence of close relatives and a comfortable environment are important for women's emotional state during pregnancy and in crisis situations [15].

According to the results of a systematic review and meta-analysis, refugee women are twice as likely to experience symptoms of postpartum depression than non-refugee women. Factors that increase the likelihood of postpartum depression include language barriers, social isolation, financial difficulties, and discrimination [37, 39, 41, 53].

Analysis of literary sources shows that the financial and socio-economic situation of pregnant and young mothers during migration affects mental health, as unstable access to basic resources caused by wartime economic problems significantly affects the well-being of future mothers [19]. The authors emphasize that the prevalence of mental disorders among this population group necessitates the need for comprehensive medico-psychosocial services and the necessity of timely correction of anxious states. Furthermore, to effectively identify a high-risk group, it is important to consider cultural factors (language, traditions, etc.) and use a wide range of psychological diagnostic methods, including questionnaires, structured interviews, and screening for postpartum depression [11, 15, 18, 20].

The absence of relatives or friends, as well as family support, is considered a common situation for women who find themselves far from home, and is an important risk factor for the development of perinatal mental health problems [18]. In this regard, the critical need for support from immediate family members and the creation of a supportive environment for women's emotional well-being during this vulnerable period is emphasized [11, 15, 51]. Information regarding the impact of the war in Ukraine on the psychological state of pregnant women in neighboring European countries is contained in a few studies [15–17].

The ongoing war in Ukraine and its impact on the European economy have led to an economic crisis that has potentially affected the mental health of European women in the perinatal period. They have an increased risk of anxiety and depression due to the dual stress of pregnancy and socio-political instability, despite the absence of direct exposure to military events [16, 17].

As an example is the migration crisis in Poland, which arose a few months after the start of the war in Ukraine, which caused an additional burden on the resources of Polish hospitals. Which subsequently led to problems with providing medical services to pregnant women and planning the further work of the health-care system. This became a potential stress factor for

women expecting a child and led to chronic persistent fears about childbirth [16, 54].

In one study [16], a link is suggested between resilience and the negative impact of war on the psychological well-being of Polish women in the perinatal period. It was found that resilience is assessed as a protective factor against anxiety and depression in Polish pregnant women during the crisis period. That is why these results and conclusions will be useful for understanding mental health problems in the perinatal period, especially in connection with potential future crises of an economic or military nature. In another study, conducted by an online survey, the severity of depressive symptoms and anxiety was assessed among Polish female citizens aged 23–43. The assessment was carried out during pregnancy (before 33 weeks and/or between 33 and 37 weeks), as well as 4 weeks postpartum. The data obtained showed that 31.6% of participants experienced depressive symptoms, while 70.4% reported increased anxiety related to childbirth. Furthermore, 24.3% felt significant anxiety due to the war in Ukraine, and 25% suffered from strong anxiety related to the global situation in the world [17].

Considering the problem and relying on the conclusions of researchers, there is a critical need to intensify research on assessing the psychological state of pregnant women during the war in Ukraine [18]. Experts emphasize the need for further scientific study of the long-term impact of the war on the mental health of mothers and their children [17, 38].

Unfortunately, the current level of education on perinatal mental health issues among medical personnel in many European countries remains insufficient. This confirms the need to develop joint European recommendations and training standards that will allow specialists to effectively care for the mental health of patients and minimize the risks associated with re-traumatization, as experienced by experts in this field [18].

A number of researchers emphasize that effective interventions in the field of mental health require cooperation between specialists, researchers, community leaders, and people who have personally experienced psychological trauma [4, 23]. They note that it is collective efforts that are crucial for providing effective support to victims. It has been established that social support networks and financial well-being are protective factors against war-related stress [19]. It is important for specialists to consider that concerns about the child's health and difficulties with access to medical care are key variables that can affect the mental well-being of pregnant women.

Scientists in the field of perinatal mental health emphasize the need for further scientific research into the impact of war on the mental health of mothers and their children [17, 18, 38, 55–57].

CONCLUSIONS

A review of scientific sources indicates that pregnant women who are refugees due to the war have significant psychological distress both during pregnancy and in the postpartum period. For pregnant women, the impact of war can have consequences for two generations at once – for both the mother and the child. Due to experienced trauma, loss of loved ones, forced displacement, and constant fear for their own lives and the lives of relatives, pregnant

women have a high risk of developing depression, anxiety, and PTSD. Due to active hostilities in Ukraine, pregnant refugees to EU countries have been added to the existing contingent of IDP, and these displaced pregnant women are at extremely high risk of psychological disorders.

Many studies have shown that anxiety, depression, and PTSD increase the risk of adverse birth outcomes. Premature birth, miscarriage, bleeding, preeclampsia, higher frequency of caesarean section, low birth weight, low Apgar score, fetal growth restriction, stillbirth – these are the most frequently mentioned evaluated outcomes.

Establishing the link between impact and outcome can help us understand risk factors and guide us in future clinical and research practice.

Emotional, neurological, and motor development of children is closely linked to the mother's well-being, mental health status, and socio-economic conditions during the perinatal period, which emphasizes the need for greater and better support for women from medical professionals.

Therefore, the issue of developing tools for psychological screening and comprehensive support programs, where the provision of women's mental health is realized through the interdisciplinary interaction of specialists, becomes relevant. Particular attention is drawn to the need for further research aimed at studying the mechanisms of the influence of maternal anxiety and depression on the antenatal development of the fetus and long-term consequences for the child's health.

Information about the authors

Shelestova Larysa P. – Tallinn Health University of Applied Sciences, Estonia. *E-mail: larysa.shelestova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0828-3805

Siusiuka Volodymyr H. – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: svg.zp.ua@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3183-4556

Pavliuchenko Mykhailo I. – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: dr_pavl@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-9235-0205

Відомості про авторів

Шелестова Лариса Петрівна – Талліннський університет прикладних наук охорони здоров'я, Естонія. *E-mail: larysa.shelestova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0828-3805

Сюсюка Володимир Григорович – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: svg.zp.ua@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3183-4556

Павлоченко Михайло Іванович – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: dr_pavl@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-9235-0205

REFERENCES

1. Matokhniuk LO, Overchuk VA. The effect of war on the psychological state of pregnant women. *Bull Vasyl Stus Donetsk National Uni.* 2024;1(4):68-73. doi: 10.31558/2786-8745.2024.1(4).7.
2. Zhabchenko IA, Korniets NG, Kovalenko TM, Tertychna-Telyuk SV, Lishchenko IS, Bondarenko OM. War, stress, pregnancy: How to reconcile problematic issues? *Reprod Health Woman.* 2023;1:21-8.
3. Miliutina KL, Makaruk KM. Psychological well-being of pregnant women during the war. *J Modern Psychol.* 2022;3(26):92-100. doi: 10.26661/2310-4368/2022-3-12.
4. Arvanitidou O, Kosmas I, Michalopoulos CK, Doumanidou M, Ierodiakonou-Benou I, Athanasiadis A, et al. The impact of stress and depression on the outcome of human gestation. *Cureus.* 2023;15(11):e48700. doi: 10.7759/cureus.48700.
5. Husieva AY. Pregnancy and psychoemotional stress reactions. Age factor. *Reproductive Health Woman.* 2023;4(67):35-43. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285762.
6. Ahmed A, Bowen A, Feng CX. Maternal depression in Syrian refugee women recently moved to Canada: A preliminary study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):240. doi: 10.1186/s12884-017-1433-2.
7. Hrabok M, Watterson R, DeVetten G, Wagner A. Canadian refugee women are at increased risk of postpartum depression: How can we help? *J Obstet Gynaecol Can.* 2020;42(11):1391-93. doi: 10.1016/j.jogc.2020.03.023.
8. Yin X, Sun N, Jiang N, Xu X, Gan Y, Zhang J, et al. Prevalence and associated factors of antenatal depression: Systematic reviews and meta-analyses. *Clin Psychol Rev.* 2021;83:101932. doi: 10.1016/j.cpr.2020.101932.
9. Hahn-Holbrook J, Cormwell-Hinrichs T, Anaya I. Economic and health predictors of national postpartum depression prevalence: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of 291 studies from 56 countries. *Front Psychiatry.* 2018;8:248. doi: 10.3389/fpsy.2017.00248.
10. Zhabchenko IA, Korniets NG, Tertychnaya-Telyuk SV, Kovalenko TN. Peculiarities of psychoemotional condition of pregnant women-displaced persons. *Rep Vinnytsia National Med Uni.* 2018;22(1):99-103. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-19.
11. Pelekh I. War and emotional experiences of pregnant women: The aspect of gender. *Visnyk Lviv Uni.* 2023;18:76-82. doi: 10.30970/PS.2023.18.10.
12. Husieva AY. Investigating indicators of anxiety, psychoemotional tension and stress in pregnant women during martial law. In: *Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy. Actual Probl Modern Med.* 2023;23(4):24-9. doi: 10.31718/2077-1096.23.4.24.
13. Znamenska T, Zbrozhyk E, Vorobiova O, Nikulina L, Golota T. Influence of psycho-emotional stress in pregnant women and childbirth on the condition of the newborn during military aggression. *Neonatal Surg Perinatal Med.* 2023;13(4(50)):5-11. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.1.
14. Astakhov VM, Batsylieva OV, Puz IV. Psychological support in reproductive medicine: Monograph. Kyiv: National Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine, HS Kostyuk Institute of Psychology; 2023. 125 p.
15. Kostyuk O, Shunko Y, Jusiene R, Breidokiene R, Drejeriene V, Lesinkiene S, et al. Postpartum depression in Ukrainian refugee women who gave birth abroad after beginning of large-scale war. *Cent Eur J Public Health.* 2024;32(4):236-42. doi: 10.21101/cejph.a8003.
16. Błaszczyk Z, Wyrzychowski A, Plewka M, Nowakowska-Domagala K, Strzelecki D, Gawlik-Kotelnicka O. Resilience of pregnant Polish women during the war between Ukraine and Russia. *Sci Rep.* 2025;15(1):16228. doi: 10.1038/s41598-025-01108-w.
17. Barszcz E, Plewka M, Gajewska A, Margulska A, Gawlik-Kotelnicka O. Perinatal depression, labor anxiety and mental well-being of Polish women during the perinatal period in a war and economic crisis. *Psychiatry.* 2025;88(2):126-41. doi: 10.1080/00332747.2024.2447219.
18. Chrzan-Dejtkoś M, Rodríguez-Muñoz MF, Krupelnyska L, Morozova-Larina O, Vavilova A, López HG, et al. Good practices in perinatal mental health for women during wars and migrations: A narrative synthesis from the COST action Riseup-PPD in the context of the war in Ukraine. *Clínica y Salud.* 2022;33(3):127-35. doi: 10.5093/clysa2022a14.
19. Krupelnyska L, Vavilova A, Yatsenko N, Chrzan-Dejtkoś M, Morozova-Larina O, Uka A, et al. War in Ukraine vs. Motherhood: Mental health self-perceptions of relocated pregnant women and new mothers. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2025;25(1):253. doi: 10.1186/s12884-025-07346-0.
20. Malachynska MY. Women's reproductive health and fertility during the war and post-war period. *Reprod Health Woman.* 2025;1:28-32. doi: 10.30841/2708-8731.1.2025.323706.
21. Katiuzhynska AO. The psycho-emotional state of pregnant women in war conditions. *Prospects Innovations Sci.* 2025;8(54):1372-80.
22. Siusiuka VH, Pavliuchenko MI, Shelestova LP. Socio-psychological aspects of the military aggression in Ukraine: A focal point on women's reproductive health.

- Reprod Health Woman. 2025;4:72-8. doi: 10.30841/2708-8731.4.2025.335427.
23. Awuah WA, Adebusey FT, Tan JK, Ferreira T, Abdul-Rahman T. The silent war: PTSD in Ukraine: Insights from other war-affected nations for treating intergenerational PTSD. *Int J Surg*. 2023;109(11):3698-99. doi: 10.1097/JS9.0000000000000597.
24. Yu Y, Cnattingius S, Olsen J, Parner ET, Vestergaard M, Liew Z, et al. Prenatal maternal bereavement and mortality in the first decades of life: A nationwide cohort study from Denmark and Sweden. *Psychol Med*. 2017;47(3):389-400. doi: 10.1017/S003329171600266X.
25. Zhabchenko IA, Korniiets NH, Terlychna-Teliuk SV, Kovalenko TM. Perinatal aspects of preservation of pregnancy with chronic stress. *Reprod Endocrinol*. 2019;1(45):3-6. doi: 10.18370/2309-4117.2019.45.29-33.
26. Gelaye B, Sanchez SE, Andrade A, Gómez O, Coker AL, Dole N, et al. Association of antepartum depression, generalized anxiety, and posttraumatic stress disorder with infant birth weight and gestational age at delivery. *J Affect Disord*. 2020;262:310-16. doi: 10.1016/j.jad.2019.11.006.
27. Yonkers KA, Smith MV, Forray A, Epperson CN, Costello D, Lin H, et al. Pregnant women with posttraumatic stress disorder and risk of preterm birth. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(8):897-904. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.558.
28. Venkatesh KK, Ferguson KK, Smith NA, Cantonwine DE, McElrath TF. Association of antenatal depression with clinical subtypes of preterm birth. *Am J Perinatol*. 2019;36(6):567-73. doi: 10.1055/s-0038-1675646.
29. Staneva A, Bogossian F, Pritchard M, Wittkowski A. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review. *Women Birth*. 2015;28(3):179-93. doi: 10.1016/j.wombi.2015.02.003.
30. Bayrampour H, Salmon C, Vinturache A, Tough S. Effect of depressive and anxiety symptoms during pregnancy on risk of obstetric interventions. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(7):1040-8. doi: 10.1111/jog.12683.
31. Cook N, Ayers S, Horsch A. Maternal posttraumatic stress disorder during the perinatal period and child outcomes: A systematic review. *J Affect Disord*. 2018;225:18-31. doi: 10.1016/j.jad.2017.07.045.
32. Miodownik S, Sheiner E. Stress and pregnancy outcomes: A review of the literature. *Semin Thromb Hemost*. 2025;51(4):412-22. doi: 10.1055/s-0044-1792002.
33. Chumachenko D, Chumachenko T. Ukraine war: The humanitarian crisis in Kharkiv. *BMJ*. 2022;376:o796. doi: 10.1136/bmj.o796.
34. Markin LB, Malachynska MY. The problem of the influence of war factors on the pregnancy of women in Ukraine. *Actual Probl Pediatr Obst Gynecol*. 2024;(2):5-12. doi: 10.11603/24116-4944.2024.2.15079.
35. Markin L, Malachynska M, Korytko O. Martial law in Ukraine as a risk factor for gestational disorders. *Mižnarodnij Endokrinologičnij Žurnal*. 2025;21(2):237-40. doi: 10.22141/2224-0721.21.2.2025.1523.
36. Polanska K, Krol A, Merecz-Kot D, Jurewicz J, Makowiec-Dabrowska T, Chiarotti F, et al. Maternal stress during pregnancy and neurodevelopmental outcomes of children during the first 2 years of life. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(3):263-70. doi: 10.1111/jpc.13422.
37. UNHCR Operational Data Portal. Ukraine refugee situation [Internet]. UNHCR; 2022. Available from: <https://data2.unhcr.org/en/situations/ukraine>.
38. Korchynska OO, Sozanska MA, Andrashchikova S, Zhultakova S, Shlosserova A. The course of early pregnancy under the influence of stress in women – internally displaced persons. *Probl Clin Pediatr*. 2022;4(58):26-31. doi: 10.24144/1998-6475.2022.58.26-31.
39. Heer K, Mahmoud L, Abdelmeguid H, Selvan K, Malvankar-Mehta MS. Prevalence, risk factors, and interventions of postpartum depression in refugees and asylum-seeking women: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest*. 2024;89(1):11-21. doi: 10.1159/000535719.
40. Zablocka-Żytka L, Lavdas M. The stress of war. Recommendations for the protection of mental health and well-being for both Ukrainian refugees as well as Poles supporting them. *Psychiatr Pol*. 2023;57(4):729-46. doi: 10.12740/PP/156157.
41. O'Mahony JM, Donnelly TT, Raffin Bouchal S, Este D. Barriers and facilitators of social supports for immigrant and refugee women coping with postpartum depression. *ANS Adv Nurs Sci*. 2012;35(3):E42-56. doi: 10.1097/ANS.0b013e3182626137.
42. Brown-Bowers A, McShane K, Wilson-Mitchell K, Gurevich M. Postpartum depression in refugee and asylum-seeking women in Canada: A critical health psychology perspective. *Health (London)*. 2015;19(3):318-35. doi: 10.1177/1363459314554315.
43. Bouachba A, Gorincour G, Charlier P, Ville Y. Pregnancy in times of war: what are the fallouts? A review. *Fetal Diagn Ther*. 2024;51(6):559-70. doi: 10.1159/000540508.
44. European Council. Refugees from Ukraine in the EU [Internet]. European Council; 2025. Available from: <https://www.consilium.europa.eu/en/infographics/ukraine-refugees-eu/>.
45. International Organization for Migration (IOM). Nine months: Pregnancy in a Time of War [Internet]. IOM Ukraine. Available from: <https://ukraine.iom.int/stories/nine-months-pregnancy-time-war>.
46. Urbanavičė R, El Arab RA, Hendrixson V, Austys D, Jakavonytė-Akstinienė A, Skvarčevskaja M, et al. Experiences and challenges of refugees from Ukraine in accessing healthcare and social services during their integration in Lithuania. *Front Public Health*. 2024;12:1411738. doi: 10.3389/fpubh.2024.1411738.
47. Sotsiaalministeerium. Aasta sõjapõgenikke Eestis [Internet]. Sotsiaalministeerium; 2022. Available from: <https://www.sm.ee/aasta-sojapogenikke-eestis>.
48. Sotsiaalministeerium. Uuring: Ukraina sõjapõgenik Eestis on noore, terve ja kõrgharidusega naise nägu [Internet]. Sotsiaalministeerium; 2023. Available from: <https://www.sm.ee/uudised/uuring-ukraina-sojapogenik-eestis-noore-terve-ja-korgharidusega-naise-nagu>.
49. Chrzan-Dętkoś M, Murawska NE. "We are in this together" – Polish midwives' reflections on perinatal care for Ukrainian women after the outbreak of war. *Health Psychol Rep*. 2023;11(3):177-87. doi: 10.5114/hpr/161996.
50. Leoniuk K, Sobczak K, Kamińska-Skrzyńska W, Janaszczuk A. Midwives' experiences of caring for Ukrainian war refugees: A qualitative study. *Risk Manag Healthc Policy*. 2025;18:2505-14. doi: 10.2147/RMHP.S524572.
51. Lukasse M, Akhmedova F, Oommen H. Ukrainian refugee women's experience with maternity care in Norway: A qualitative study. *Eur J Midwifery*. 2025;9:10. doi: 10.18332/ejm/200613.
52. Wiśniewska A. Nowe dane z NFZ. Liczba ukraińskich dzieci urodzonych w Polsce może zaskoczyć [Internet]. Parenting.pl; 2023. Available from: <https://parenting.pl/nowe-dane-z-nfz-liczba-ukraińskich-dzieci-urodzonych-w-polsce-może-zaskoczyć/6956345014422016a>.
53. Mohammad KI, Abu Awad D, Creedy DK, Gamble J. Postpartum depression symptoms among Syrian refugee women living in Jordan. *Res Nurs Health*. 2018;41(6):519-24. doi: 10.1002/nur.21919.
54. Węgrzynowska M, Sahraoui N, Nenko I, Szlendak B, Baranowska B. Ukrainian women's maternity care strategies in Poland after the outbreak of the full-scale war: Understanding unequal access to quality care. *Soc Sci Med*. 2024;362:117409. doi: 10.1016/j.socscimed.2024.117409.
55. Seleznova V, Pinchuk I, Feldman I, Virchenko V, Wang B, Skokauskas N. The battle for mental well-being in Ukraine: mental health crisis and economic aspects of mental health services in wartime. *Int J Ment Health Syst*. 2023;17(1):28. doi: 10.1186/s13033-023-00598-3.
56. Kalaitzaki A, Goodwin R, Kurapov A, Vintila M, Lazarescu G, Lytvyn S, et al. The mental health toll of the Russian-Ukraine war across 11 countries: Cross-sectional data on war-related stressors, PTSD and CPTSD symptoms. *Psychiatry Res*. 2024;342:116248. doi: 10.1016/j.psychres.2024.116248.
57. Zhang AXD, Osokina O, Silwal S, Skokauskas N, Sourander A, Hodes M. Editorial Perspective: Prioritizing child and adolescent mental health research in the context of war. *Child Adolesc Ment Health*. 2025;30(3):275-7. doi: 10.1111/camh.70002.

Стаття надійшла до редакції 25.12.2025. – Дата першого рішення 29.12.2025. – Стаття подана до друку 27.01.2026

Сучасні можливості таргетної фітокорекції репродуктивних порушень у жінок із пухлиноподібними новоутвореннями яєчників

В. І. Пирогова, М. Т. Ференц

ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

На сьогодні залишаються дискусійними питання менеджменту та обсягу терапевтичних втручань для покращення репродуктивного здоров'я жінок при функціональних кістах яєчників (ФКЯ).

Мета дослідження: оцінка ефективності таргетної фітокорекції у комплексному менеджменті пацієнток із ФКЯ.

Матеріали та методи. Обстежено 98 жінок репродуктивного віку з ФКЯ з аналізом скарг, анамнезу захворювання та проведенням динамічного ультразвукового моніторингу. Пацієнток розподілено на дві основні групи: I група – 50 пацієнток із вперше виявленими ФКЯ; II група – 48 жінок із рецидивом ФКЯ; із подальшим розподілом на підгрупи залежно від типу менеджменту. 23 пацієнтки підгрупи IA отримували таргетну фітокорекцію, 27 пацієнток підгрупи IB перебували під динамічним спостереженням. 24 жінки підгрупи ПА з рецидивом ФКЯ та відсутністю репродуктивних планів отримували комбіновані оральні контрацептиви (КОК) у поєднанні з таргетною фітокорекцією, а 24 пацієнтки підгрупи ПВ – лише КОК. Тривалість терапії становила 6 міс., аналогічною була тривалість подальшого спостереження. Контрольну групу становили 20 жінок без гінекологічної патології з оцінкою стану яєчників за даними ультразвукового дослідження O-RADS 1 (Ovarian-Adnexal Reporting and Data System).

Таргетна фітокорекція була обґрунтована складом і фармакологічними властивостями дієтичної добавки на основі рослинних екстрактів, до складу якої входить купаж порошкоподібних екстрактів плодів прутняку, коренів дуднику китайського, коренів лабазнику шестипелюсткового, коренів петрушки кучерявої, коренів селери пахучої, трави підмаренника справжнього та квіток нагідок лікарських.

Результати. Проведення таргетної фітокорекції скорочує тривалість існування ретенційних кіст до 1 менструального циклу (МЦ) порівняно з 4 МЦ у групі динамічного спостереження. Комбінація КОК і дієтичної добавки сприяє усуненню більшого синдрому у 95,8% пацієнток.

Висновки. Диференційований менеджмент пацієнток дозволяє, порівняно зі спостереженням, досягти повного регресу ФКЯ через 3 міс. лікування у 82,6% пацієнток, підвищити частоту регресу ФКЯ з 40,7% до 82,6%, знизити частоту рецидивів з 40,7% до 13,0% упродовж 6 міс. після завершення лікування, а також знизити ризик оперативних втручань.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, функціональні кісти яєчника, порушення менструального циклу, дієтична добавка на основі рослинних екстрактів, комбіновані гормональні контрацептиви.

Modern possibilities for correction of reproductive disorders in women with tumor-like formations of the ovaries

V. I. Pyrohova, M. T. Ferents

Today, the issues of management and the scope of therapeutic interventions to improve reproductive health of women with functional ovarian cysts (FOC) remain debatable.

The objective: to increase the effectiveness of targeted phytocorrection in the complex treatment of women with FOC.

Materials and methods. 98 women of reproductive age with FOC were examined with an analysis of complaints, medical history, and dynamic ultrasound monitoring. The patients were divided into two groups: I group – 50 patients with newly diagnosed FOC; II group – 48 women with recurrence FOC; with further division into subgroups depending on the type of management. 23 patients in the IA subgroup received targeted phytocorrection, 27 patients in the IB subgroup had dynamic observation. 24 women in the IIA subgroup with recurrence FOC and no reproductive plans received combined oral contraceptives (COCs) in combination with targeted phytocorrection, and 24 patients in the IIB subgroup – only COCs. The duration of therapy was 6 months, the duration of follow-up was similar. The control group consisted of 20 women without gynecological pathology, with ovarian status assessed by ultrasound as O-RADS 1 (Ovarian-Adnexal Reporting and Data System).

Targeted phytocorrection was justified by the composition and pharmacological properties of a dietary supplement based on plant extracts, which includes a blend of powdered extracts of yarrow fruits, Chinese angelica roots, six-petaled meadowsweet roots, curly parsley roots, fragrant celery roots, true marjoram grass, and marigold flowers.

Results. Targeted phytocorrection reduces the duration of retention cysts to 1 menstrual cycle (MC) compared to 4 MCs in the dynamic observation group. The combination of COCs and dietary supplements eliminates pain in 95.8% of patients.

Conclusions. Differentiated management of patients allows, compared with observation, to achieve complete regression of FOC after 3 months of treatment in 82.6% of patients, to increase the frequency of FOC regression from 40.7% to 82.6%, to reduce the recurrence rate from 40.7% to 13.0% within 6 months after completion of treatment, and to reduce the risk of surgical interventions.

Keywords: reproductive health, functional ovarian cysts, menstrual disorders, dietary supplement based on plant extracts, combined hormonal contraceptives.

Демографічні перспективи будь-якої країни визначаються станом репродуктивного здоров'я населення [1]. На сьогодні затяжна соціально-економічна криза в Україні та військові дії негативним чином впливають на стан репродуктивного здоров'я жінок, що характеризується значною питомою вагою прямих і непрямих репродуктивних втрат, високим рівнем безпліддя, поширеністю пухлинної патології репродуктивних органів тощо [2]. За статистичними даними, в Україні безпліддя діагностується у близько 1 млн подружніх пар, тому в умовах прогнозованого зниження чисельності населення найважливішою проблемою демографічної політики є збереження репродуктивного здоров'я сім'ї як основи народжуваності [1, 2]. Це зумовлює пильну увагу сучасної науки й практики до детермінант материнського здоров'я, що впливають на фертильність жінок, – запальних і не-запальних захворювань статевих органів, пухлинних процесів, порушень менструального циклу (МЦ) тощо [1, 2].

Серед проблем сучасної репродуктивної медицини новоутворення яєчників не втрачають актуальності з огляду на їх поширеність у жінок різного віку, вплив на фертильність, труднощі диференційної діагностики доброякісного й злоякісного процесу, а також наявні неузгодженості підходів до лікування та профілактики рецидивів у реальній клінічній практиці [3].

За останні 10 років частота пухлин яєчників зростає з 6–11% до 19–25% серед інших пухлин репродуктивної системи; при цьому на частку доброякісних пухлин яєчників припадає 75–87%, серед яких пухлиноподібні ретенційні утворення (фолікулярні кісти, кісти жовтого тіла) становлять близько 70% випадків [3, 4]. Збільшення частоти функціональних кіст яєчників (ФКЯ) пов'язують як із впливом зовнішніх і внутрішніх чинників (шкідливі звички, ендокринні захворювання, ожиріння, дефіцит вітаміну D, хронічний стрес), так і із загальним зростанням гінекологічної захворюваності (запальні захворювання органів малого таза, спайковий процес, ендометріоз) [4–6]. Фактори, які можуть впливати на частоту виникнення кіст яєчників, включають вік жінки, вік менархе, кількість пологів, дисфункцію щитоподібної залози тощо [7–9]. Припускають, що ці чинники можуть опосередковано підвищувати ризик розвитку кіст яєчників у жінок репродуктивного віку. Наприклад, ранній вік менархе та репродуктивний анамнез можуть впливати на гормональні ризики, пов'язані з розвитком кіст [10].

До 80% доброякісних новоутворень яєчників представлені кістозними утвореннями, серед яких ФКЯ є найпоширенішим типом [10]. Епідеміологічною особливістю ретенційних утворень яєчників є різна частота їх виявлення в різних групах жінок. Якщо ФКЯ є випадковою знахідкою під час ультразвукового дослідження (УЗД) у 7,8% клінічно здорових жінок, то серед пацієток із тазовим болем або порушеннями МЦ частота їх виявлення перевищує 50% [11, 12].

Для визначення тактики ведення пацієток із новоутвореннями яєчників необхідною умовою є верифікація характеру процесу. Чинні рекомендації включають оцінку новоутворення яєчника на підставі його характеристик після візуалізації за допомогою трансвагінального УЗД [13, 14]. Перебіг доброякісних пухлин і пухлиноподібних утворень яєчників до певного

моменту є безсимптомним, хоча цю думку поділяють не всі автори [15, 16]. Зокрема, у 26% пацієток відзначається безпліддя, у 25% – порушення МЦ, а 41% жінок відмічають наявність тазового болю [6, 17].

ФКЯ визначається як анехогенне утворення із середнім діаметром понад 25 мм, яке виявляється в ранній фолікулярній фазі за відсутності його ознак під час ультразвукового сканування, виконаного в попередньому природному циклі [13, 16, 18]. Відповідно до рекомендацій Товариства радіологів з ультразвукової діагностики (Society of Radiologists in Ultrasound – SRU, США), кісту можна трактувати як просту лише за умови відповідності критеріям зображення простої кісти: анехогенність, однорідність, тонка гладка стінка, відсутність внутрішнього кровотоку [17].

Кіста жовтого тіла сонографічно визначається як велика складна кіста яєчника із судинною стінкою з характерним при енергетичному доплерівському аналізі симптомом так званого «вогняного кільця» [18]. Часто в процесі розрешення ФКЯ утворюється геморагічна кіста яєчника, яка сонографічно представлена однокамерною тонкостінною кістою з нитками фібрину [17, 18].

Вивченню клінічних проявів, морфологічній діагностиці та лікуванню доброякісних істинних і межових пухлин яєчника присвячена переважна більшість досліджень. Щодо пухлиноподібних утворень яєчників переважала думка, що ФКЯ є фізіологічними варіаціями овуляторного процесу, тому дослідження стосувалися переважно утворень, які виникали в процесі індукції овуляції у програмах допоміжних репродуктивних технологій [6, 19]. Це зумовлює недостатню кількість досліджень щодо взаємозв'язку ФКЯ із порушеннями репродуктивного здоров'я та зниженням оваріального резерву; залишаються дискусійними питання менеджменту, обсягу та змісту терапевтичних втручань для цієї категорії пацієток. Відповідно переважним стандартом ведення жінок репродуктивного віку з ФКЯ є очікувальна тактика, що передбачає клінічний та ультразвуковий моніторинг, симптоматичне лікування без активних втручань на первинному етапі (пильне спостереження – “watchful waiting”) [12, 14, 19].

Протягом тривалого часу також застосовували комбіновані оральні контрацептиви (КОК) з метою стимуляції регресії ФКЯ. Метааналізи рандомізованих клінічних досліджень свідчать, що КОК не прискорюють розрешення вже сформованих ФКЯ, однак знижують ризик утворення нових шляхом пригнічення овуляторної активності [20]. Водночас застосування КОК супроводжується низкою побічних ефектів (нудота, збільшення маси тіла, головний біль, зміна лібідю), а їхня ефективність оцінюється неоднозначно [20]. Крім того, слід урахувати протипоказання до застосування гормональних препаратів, наявність «гормонофобії» у пацієток, а також необхідність забезпечення максимальної безпеки та ефективності лікування. Це зумовлює пошук альтернативних лікувальних підходів у менеджменті ФКЯ, а саме – використання фітотерапевтичних засобів. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, питома вага лікарських засобів рослинного походження в терапії у найближчі 10 років може сягнути 60% [21, 22]. Фітопрепарати поєднують м'якість терапевтичної дії,

можливість тривалого вживання, безпеку, використання як для профілактики, так і лікування, з ефективністю при різних патологіях від 40 до 87% [23–26].

Мета дослідження: оцінка ефективності таргетної фітокорекції в комплексному менеджменті пацієнток із ФКЯ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У проспективне відкрите дослідження за наявності інформованої згоди було залучено 98 жінок репродуктивного віку (від 19 до 48 років) із пухлиноподібними новоутвореннями яєчників. Контрольну групу (КГ) становили 20 жінок без гінекологічної патології з оцінкою стану яєчників за даними УЗД O-RADS 1 (Ovarian-Adnexal Reporting and Data System).

Критеріями включення в дослідження були виявлення та встановлення доброякісного характеру функціонального новоутворення яєчника відповідно до класифікації O-RADS 2: анехогенне утворення діаметром > 2,5 см та < 10 см; проста або не проста однокамерна кіста з гладкою внутрішньою поверхнею, тонкою гладкою стінкою та відсутнім внутрішнім кровотоком [16–18]; відсутність соматичних або гінекологічних захворювань, що можуть істотно впливати на менструальну функцію, гормональний статус і фертильність. Критерії виключення передбачали наявність ожиріння III–IV ступеня, застосування психотропних препаратів, гормональної терапії або фітопрепаратів протягом 3 міс. до початку дослідження.

Аналізували скарги, дані анамнезу, попередні методи діагностики й лікування. Проводили щомісячний динамічний трансвагінальний ультразвуковий моніторинг (період лікування та спостереження – 3, 6 і 12 міс.) на 5–7-й день МЦ.

Пацієнток відповідно до перебігу захворювання було розподілено на дві основні клінічні групи: I група – 50 пацієнток із вперше виявленими ФКЯ; II група – 48 жінок із рецидивом ФКЯ. Основні групи залежно від характеру терапевтичних втручань, що проводилися впродовж 6 міс., були розподілені на підгрупи: пацієнтки підгрупи IA (23 жінки) отримували таргетну фітокорекцію, 27 пацієнток підгрупи IB перебували під спостереженням і динамічним ультразвуковим моніторингом. Пацієнтки II групи з рецидивом ФКЯ та відсутністю найближчих репродуктивних планів отримували КОК у безперервному режимі протягом періоду дослідження: 24 жінки підгрупи IIA – КОК у поєднанні з таргетною фітокорекцією, а 24 пацієнтки підгрупи IIB – лише КОК у безперервному режимі. При виборі тактики менеджменту враховували вік, клінічний перебіг (рецидив, геморагічний компонент), уподобання та репродуктивні плани пацієнток.

Вибір таргетної фітокорекції був обґрунтований складом і фармакологічними властивостями дієтичної добавки на основі рослинних екстрактів, до складу якої входить купаж порошкоподібних рослинних екстрактів: плодів прутняка звичайного – 87,74 мг, коренів дуднику китайського – 87,74 мг, коренів лабазнику шестипелюсткового – 87,74 мг, коренів петрушки кучерявої (свіжих) – 36,12 мг, коренів селери пахучої (свіжих) – 36,12 мг, трави підмаренника справжнього – 32,26 мг, квіток нагідок лікарських – 32,26 мг; по 1 капсулі 2 рази на добу впродовж 6 міс. Комплекс біологічно активних молекул,

що міститься в купажі рослинних екстрактів обраної дієтичної добавки (флавоноїди, терпеноїди, фітостероли, саліцилова кислота, каротин, апігенін, аскорбінова кислота, вітаміни B₁, B₂, K, PP, C, фолієва кислота), чинить низку синергічних багатofакторних впливів: усунення відносної гіперестрогенії та гіперпролактинемії; прогестеронмодулювальний ефект; протизапальну дію; м'який седативний ефект, що в сукупності забезпечує підвищення адаптаційних можливостей організму [25, 26].

Критерієм ефективності проведеної терапії були швидкість редукції ФКЯ, повна регресія кісти, нормалізація МЦ, ефективний контроль болю через 3 міс. від початку лікування, відсутність показань до оперативного лікування та рецидиву ФКЯ протягом 6 міс. після завершення лікування.

Дослідження проводили відповідно до принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, відповідних законів України, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнток, за умови отримання інформованої згоди та забезпечення конфіденційності особистих і медичних даних, упродовж 2024 р. на клінічних базах ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» (Львівський обласний клінічний перинатальний центр, Медичний центр «Святої Параскеви», Лікарня Святого Пантелеймона, КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги») у межах науково-дослідної роботи «Розробка нових підходів до діагностики, лікування та профілактики порушень функції жіночої репродуктивної системи в різні вікові періоди жінок» (№ державної реєстрації 0125U000734).

Статистичний аналіз отриманих даних проведено з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 10.0 і Statistica 6.0. Критичний рівень значущості (p) під час перевірки гіпотез становив 0,05 з урахуванням множинних порівнянь.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За віковими та антропометричними параметрами сформовані групи були зіставними, що дозволило коректно оцінювати отримані в процесі дослідження дані. За характером виявлених ретенційних утворень пацієнтки досліджуваної когорти розподілилися таким чином: у I групі ФКЯ діагностовано у 29 (58,0%) жінок, кісту жовтого тіла – у 21 (42,0%) пацієнтки; у II групі – у 23 (47,9%) і 19 (39,6%) жінок відповідно, а у 6 (12,5%) – геморагічну кісту яєчника. Середній вік жінок, включених у дослідження, становив $27,60 \pm 3,50$ року (медіана (Me) 28) і вірогідно не відрізнявся між групами – $28,18 \pm 5,36$ року (Me 30) у I групі; $26,45 \pm 4,18$ року (Me 26) у II групі та $24,64 \pm 5,13$ року в КГ; при цьому значна частка (38; 39,8%) пацієнток була віком 26–35 років.

При проведенні профілактичного ультразвукового обстеження за відсутності скарг ФКЯ були виявлені лише в 11 (22,0%) жінок I групи. Скарги на порушення МЦ (33; 37,9%), безпліддя (18; 20,7%), біль унизу живота (21; 24,1%) та дисменорею (15; 17,2%) висловлювали решта 87 (88,7%) жінок обстеженої когорти (табл. 1).

Характеристика скарг пацієнток із ФКЯ, n (%)

Скарги пацієнток	Клінічні групи/підгрупи				
	I (n = 50)		II (n = 48)		
	IA (n = 23)	IB (n = 27)	IIA (n = 24)	IIВ (n = 24)	
Скарги відсутні	5 (21,7)	6 (22,2)	–	–	
Порушення МЦ	6 (26,1)	8 (29,6)	10 (41,6)*	9 (37,5)**	
Безпліддя	2 (6,7)	3 (11,1)	6 (25,0)*	7 (29,2)**	
Больовий синдром	Біль унизу живота	6 (26,1)	6 (22,2)	6 (25,0)	3 (12,5)**
	Дисменорея	4 (17,4)	4 (14,8)	2 (8,3)*	5 (20,8)**
	Разом	10 (43,5)	10 (37,0)	8 (33,3)	8 (33,3)

Примітки: пацієнтки КГ зазначених скарг не висловлювали; * – $p < 0,05$ між показниками підгруп IA і IIA; ** – $p < 0,05$ між показниками підгруп IB і IIВ; ФКЯ – функціональні кісти яєчників; МЦ – менструальний цикл.

Вірогідно частіше у пацієнток II групи з рецидивами ФКЯ спостерігалися порушення МЦ та безпліддя, при цьому частота больового синдрому вірогідно не відрізнялася між пацієнтками основних груп і підгруп ($p < 0,05$) (табл. 1).

На особливу увагу заслуговував анамнез захворювання пацієнток II групи. Уперше ФКЯ було виявлено у 23 (47,9%) пацієнток у підлітковому віці (16–18 років) на тлі порушень МЦ; з них 10 (43,5%) з лікувальною метою отримували гестагени або КОК у циклічному режимі короткими курсами (2–3 міс.), решта – вітамінотерапію та симптоматичну терапію. Рецидиви ретенційних утворень яєчника у пацієнток II групи діагностували переважно через 1,5–3 роки після першого епізоду під час профілактичного УЗД або при появі/поновленні скарг, характер яких наведено в табл. 1.

У 25 (52,1%) пацієнток II групи ФКЯ вперше діагностовано у віці 25–28 років; переважній більшості з них було рекомендовано динамічне спостереження. Водночас 8 (16,7%) жінок II групи саме в період динамічного спостереження були невідкладно госпіталізовані та прооперовані з приводу апоплексії яєчника.

За показниками соматичної захворюваності відмінностей між основними групами не виявлено. Серед перенесених захворювань переважали гострі респіраторні захворювання, синдром подразненого кишечника, дифузний еутиреоїдний зоб I–II ступеня. У процесі обстеження субклінічний гіпотиреоз на тлі аутоімунного тиреоїдиту було діагностовано у 13 (27,1%) жінок II групи й у 7 (14,0%) – I групи за відсутності таких випадків у жінок КГ ($p < 0,05$).

Серед гінекологічної патології в анамнезі пацієнток обох основних груп відзначалися запальні захворювання статевих органів і порушення МЦ. Оперативні втручання на яєчниках раніше перенесли 24 (24,5%) жінки досліджуваної когорти; при цьому слід зазначити, що втручання на яєчниках у 3,8 раза частіше виконувалися у пацієнток із рецидивами ФКЯ (II група), а 8 (16,7%) жінок II групи були прооперовані ургентно (табл. 2).

З огляду на поширеність скарг на зміни характеру менструацій (майже у кожній третій пацієнтки, включеної в дослідження) особливу увагу приділяли оцінці характеру менструальної функції та зв'язку її змін із розвитком ФКЯ. Своєчасне настання менархе відзначе-

Таблиця 2

Оперативні втручання в анамнезі у пацієнток із ФКЯ, n (%)

Операції	Клінічні групи		
	I (n = 50)	II (n = 48)	КГ (n = 20)
Цистектомія	–	6 (12,5)	–
Резекція яєчника	3 (6,0)	8 (16,6)*	–
Оваріальний дрингінг	2 (4,0)	5 (10,4)*	–
Гістероскопія	2 (4,0)	4 (8,3)*	–
Апендектомія	4 (8,0)	5 (10,4)	1 (5,0)
Холецистектомія	2 (4,0)	3 (6,3)	–
Склеротерапія кісти яєчника	–	7 (14,6)	–

Примітки: ФКЯ – функціональні кісти яєчників; * – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей між показниками I і II груп; КГ – контрольна група.

Таблиця 3

Характеристика менструальної функції пацієнток до виявлення ФКЯ, n (%)

Показники	Клінічні групи		
	I (n = 50)	II (n = 48)	КГ (n = 20)
Менархе до 11 років	6 (12,0)	8 (16,7)	–
МЦ	5 (10,0)	4 (8,3)	–
Первинна дисменорея	8 (16,0)	14 (29,2)*	–
Регулярний МЦ із періоду менархе	41 (82,0)	40 (83,3)	20 (100,0)
Нерегулярний МЦ із періоду менархе	9 (18,0)	8 (16,7)	–

Примітки: * – $p < 0,05$ – достовірні відмінності між показниками I і II груп; ФКЯ – функціональні кісти яєчників; МЦ – менструальний цикл; КГ – контрольна група.

но у більшості (75; 76,5%) обстежених. У 6 (12,0%) жінок I групи та у 8 (16,7%) представниць II групи зафіксовано раннє менархе, тоді як пізнє менархе (після 15 років) – у 5 (10,0%) і 4 (8,3%) учасниць відповідно.

У 9 (18,0%) пацієнток I групи спостерігалися нерегулярні менструації з періоду менархе (вторинна аменорея, аномальні маткові кровотечі); аналогічна картина відзначалася у пацієнток II групи. Водночас первинна дисменорея в анамнезі вірогідно частіше спостерігалася у пацієнток II групи ($p < 0,05$) (табл. 3).

Оцінка наслідків диференційованого менеджменту жінок досліджуваної когорти з ФКЯ через 3 і 6 міс.

Критерії ефективності	Підгрупи основних груп			
	IA (n = 23)	IB (n = 27)	IIA (n = 24)	IIB (n = 24)
Швидкість регресу ФКЯ (Ме [Q1–Q3]) (міс.)	1 [1–3]	4 [1–4]*	2 [1–3]	2 [1–3]
Повний регрес ФКЯ (УЗД через 3 міс.), n (%)	19 (82,6)	11 (40,7)	22 (91,7)	21 (87,5)
Відновлення регулярного МЦ (контроль через 3 міс.), n (%)	19 (82,6)	7 (25,9)*	23 (95,8)	23 (95,8)
Персистенція больового синдрому (контроль через 3 міс.), n (%)	3 (13,1)	7 (25,9)*	1 (4,2)	2 (8,3)
Відсутність показань до оперативного лікування впродовж 6 міс. після завершення лікування, n (%)	22 (95,7)	23 (85,2)*	24 (100)	24 (100)
Відсутність рецидиву ФКЯ впродовж 6 міс. після завершення лікування, n (%)	20 (86,96)	16 (59,3)*	24 (100)	24 (100)

Примітки: * – $p < 0,05$ – достовірні відмінності показників підгрупи IB від показників підгруп IA, IIA і IIB; ФКЯ – функціональні кісти яєчників; МЦ – менструальний цикл; УЗД – ультразвукове дослідження.

Обстежені жінки зазначали, що зміни МЦ та больовий синдром різного характеру передували утворенню або рецидиву ФКЯ. Серед пацієнок обох клінічних груп із фолікулярними кістами яєчника ($n = 52$) спостерігалися аномальні маткові кровотечі за типом тяжких – 10 (19,2%) випадків і вторинна аменорея – 7 (13,5%), тоді як для пацієнок із кістами жовтого тіла ($n = 40$) більш характерними були нерегулярні менструації у поєднанні з тривалими мізерними менструальними кровотечами – 16 (40,0%). Таким чином, якщо враховувати порушення МЦ, що відзначалися до виявлення ФКЯ, частота аномальних маткових кровотеч становила в I групі 23 (46,0%) випадки, а в II групі – 27 (56,3%). Особливістю скарг пацієнок із геморагічною кістою був виражений тазовий больовий синдром. Загалом больовий синдром (біль унизу живота, дисменорея) відзначено у 36 (36,7%) обстежених пацієнок із ФКЯ.

Розміри ФКЯ в обстеженій когорті (за даними первинного УЗД) не перевищували 8 см і становили в середньому $4,45 \pm 0,87$ см.

Як показав аналіз наслідків диференційованого менеджменту пацієнок із ФКЯ, проведення таргетної фітокорекції дозволяє скоротити тривалість існування ретенційних утворень (табл. 4). Здійснення лише таргетної фітокорекції (підгрупа IA), поєднання КОК із дієтичною добавкою на основі рослинних екстрактів (підгрупа IIA) та виключно КОК (підгрупа IIB) забезпечували швидку регресію ФКЯ – переважно вже в наступному МЦ, тоді як у групі стандартного динамічного спостереження (підгрупа IB) цей процес тривав від 1 до 4 МЦ (табл. 4).

Повний регрес ФКЯ під час проведення УЗД через 3 міс. лікування відзначено у 19 (82,6%) пацієнок, які отримували таргетну фітокорекцію, у 22 (91,7%) жінок, які приймали КОК у поєднанні з вживанням дієтичної добавки на основі рослинних екстрактів, та у 21 (87,5%) пацієнки на тлі застосування КОК.

Відновлення регулярного МЦ спостерігалось у 86,96% пацієнок підгрупи IA, у 95,8% – у підгрупах IIA і IIB, порівняно з 25,9% у підгрупі IB ($p < 0,05$) (табл. 4).

Найбільш ефективне усунення больового синдрому (дисменореї, болю внизу живота) відзначено у пацієн-

ток, які отримували поєднання КОК і дієтичної добавки на основі рослинних екстрактів (підгрупа IIA) (95,8%, $p < 0,05$), при цьому в цій підгрупі не зафіксовано скарг на побічні ефекти застосування КОК (табл. 4). Пацієнтки, які вживали дієтичну добавку на основі рослинних екстрактів, оцінювали свій досвід як максимально позитивний, особливо порівняно з попереднім застосуванням КОК.

Показовою була частота регресу фолікулярних кіст на тлі вживання дієтичної добавки на основі рослинних екстрактів порівняно з традиційним менеджментом (пильне спостереження – “watchful waiting”): регрес ФКЯ у підгрупі IA відзначено у 19 (82,6%) жінок порівняно з 11 (40,7%) випадками у підгрупі IB уже через 3 міс. лікування (табл. 4).

Застосований диференційований підхід до менеджменту пацієнок із ФКЯ дозволяє знизити частоту необґрунтованих оперативних втручань при ФКЯ середніх розмірів за відсутності ускладнень і рецидивів порівняно з традиційним менеджментом. Слід зазначити, що традиційний менеджмент на тлі сповільненого та неповного регресу ФКЯ супроводжується персистенцією порушень МЦ і тазового больового синдрому, що негативно впливає на якість життя жінок.

Отримані результати узгоджуються з даними й висновками інших дослідників, які вивчали доцільність та ефективність використання фітопрепаратів у терапії доброякісних дисгормональних захворювань репродуктивних органів [3, 11, 12, 23–26].

ВИСНОВКИ

Диференційований менеджмент пацієнок із ФКЯ шляхом таргетної фітокорекції з використанням дієтичної добавки на основі рослинних екстрактів дозволяє, порівняно з традиційним менеджментом, досягти повного регресу ФКЯ через 3 міс. лікування у 82,6% пацієнок, підвищити частоту регресу ФКЯ з 40,7% до 82,6% порівняно з динамічним спостереженням, знизити частоту рецидивів з 40,7% до 13,0% впродовж 6 міс. після завершення лікування, а також знизити ризик ургентних оперативних втручань.

Відомості про авторів

Пирогова Віра Іванівна – ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (050) 581-94-48. *E-mail: vira.pyrohova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Ференц Марта Тарасівна – ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (097) 258-73-51. *E-mail: martaferenc@ukr.net*

ORCID: 0009-0007-9003-486X

Information about the authors

Pyrohova Vira I. – SNPC “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”; tel.: (050) 581-94-48. *E-mail: vira.pyrohova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Ferents Marta T. – SNPC “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”, tel.: (097) 258-73-51. *E-mail: martaferenc@ukr.net*

ORCID: 0009-0007-9003-486X

ПОСИЛАННЯ

- Antipkin YuG, Lapshin VF, Marushko RV, Dudina OO, Bondarenko NYU. Current state of reproductive potential of women in Ukraine. *Reprod Endocrinol.* 2020;53(3):9-18. doi: 10.18370/2309-4117.2020.53.9-18.
- Zhilka NYa, Slabkyy GO, Shcherbinska OS. The state of reproductive health of women in Ukraine. Literature review. *Reprod Endocrinol.* 2021;60(4):67-71. doi: 10.18370/2309-4117.2021.60.67-71.
- Bullock B, Larkin L, Turker L, Stampl K. Management of the adnexal mass: Considerations for the family medicine physician. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:913549. doi: 10.3389/fmed.2022.913549.
- Zina Al Zahidy A. Causes and management of ovarian cysts. *Egyptian J Hospital Medicine.* 2018;70(10):1818-22. doi: 10.12816/0044759.
- Shahabifar R, Abolmolouki M, Karamimanesh M, Raeesi R. Evaluation of the relationship between type and amount of fat consumption in the diet and functional ovarian cysts in females of reproductive age. *Am J Biomed Sci Res.* 2023;20(2):244-50. doi: 10.34297/AJBSR.2023.20.002698.
- Pyrohova V, Ferents M. Clinical and anamnestic characteristics of patients with functional ovarian cysts (Retrospective study). *Reprod Health Woman.* 2024;(7):60-4. doi: 10.30841/2708-8731.7.2024.315440.
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Cheng Y. Ovarian cysts. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(5):B23-5. doi: 10.1016/j.ajog.2021.06.042.
- Tatarchuk TF, Kosei NV, Zanko OV, Okolokh OH. The role of relative hyperprolactinemia in the genesis of the ovarian follicular cysts development. *Reprod Endocrinol.* 2020;(53):23-9. doi: 10.18370/2309-4117.202053.23-29.
- Tresa A, Rema P, Suchetha S, Dinesh D, Sivaranjith J, Nath AG. Hypothyroidism presenting as ovarian cysts-a case series. *Indian J Surg Oncol.* 2021;12(2):343-7. doi: 10.1007/s13193-020-01263-8.
- Expert Panel on Women's Imaging; Atri M, Alabousi A, Reinhold C, Akin EA, Benson CB, et al. ACR Appropriateness criteria® clinically suspected adnexal mass, no acute symptoms. *J Am Coll Radiol.* 2019;16(5S):77-93. doi: 10.1016/j.jacr.2019.02.011.
- Bašković M, Habek D, Zaninović L, Milas I, Pogorelić Z. The evaluation, diagnosis, and management of ovarian cysts, masses, and their complications in fetuses, infants, children, and adolescents. *Healthcare (Basel).* 2025;13(7):775. doi: 10.3390/healthcare13070775.
- Pramana C, Almarjan L, Mahaputera P, Wicaksono SA, Respati G, Wahyudi F, et al. A Giant Ovarian Cystadenoma in A 20-Year-Old Nulliparous Woman: A Case Report. *Front Surg.* 2022;9:895025. doi: 10.3389/fsurg.2022.895025.
- Basha MAA, Metwally MI, Gamil SA, Khater HM, Aly SA, El Sammak AA, et al. Comparison of O-RADS, GI-RADS, and IOTA simple rules regarding malignancy rate, validity, and reliability for diagnosis of adnexal masses. *Eur Radiol.* 2021;31(2):674-84. doi: 10.1007/s00330-020-07143-7.
- Levine D, Brown DL, Andreotti RF, Benacerraf B, Benson CB, Brewster WR, et al. Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Ultrasound Q.* 2010;26(3):121-31. doi: 10.1097/RUQ.0b013e3181f09099.
- Pyrohova VI, Ferents MT. Medical and social characteristics of women of reproductive age with benign ovarian neoplasms. *Reprod Health Women.* 2025;81(2):33-7. doi: 10.30841/2708-8731.2.2025.326509.
- Andreotti RF, Timmerman D, Strachowski LM, Froyman W, Benacerraf BR, Bennett GL, et al. O-RADS US Risk stratification and management system: A consensus guideline from the ACR Ovarian-Adnexal reporting and data system committee. *Radiology.* 2020;294(1):168-85. doi: 10.1148/radiol.2019191150.
- Levine D, Patel MD, Suh-Burgmann EJ, Andreotti RF, Benacerraf BR, Benson CB, et al. Simple adnexal cysts: SRU consensus conference update on follow-up and reporting. *Radiology.* 2019;293(2):359-71. doi: 10.1148/radiol.2019191354.
- Khati NJ, Kim T, Riess J. Imaging of benign adnexal disease. *Radiol Clin North Am.* 2020;58(2):257-73. doi: 10.1016/j.rcl.2019.10.009.
- Ji H, Su Y, Zhang M, Li X, Li X, Ding H, et al. Functional ovarian cysts in artificial frozen-thawed embryo transfer cycles with depot gonadotropin-releasing hormone agonist. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:828993. doi: 10.3389/fendo.2022.828993.
- Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(4):CD006134. doi: 10.1002/14651858.CD006134.pub5.
- Alsalamah GF, Alodhaybi GA, Salati SA. Phytotherapeutic management of cyclic mastalgia – a review. *Saudi Med J Students.* 2023;4(1):31-43.
- Osouli Tabrizi S, Meedyia S, Ghassab-Abdollahia N, Ghorbani Z, Jahangiry L, Mirghafourvand M. The effect of the herbal medicine on severity of cyclic mastalgia: a systematic review and meta-analysis. *J Complement Integr Med.* 2021;19(4):855-68. doi: 10.1515/jcim-2020-0531.
- Hryshchenko OV, Bobrytska W. Phytoselective therapy is a method of choice for the treatment of mastopathy in combination with premenstrual syndrome. *Reprod Endocrinol.* 2020;5(55):79-89. doi: 10.18370/2309-4117.2020.55.79-89.
- Kozub TO, Hnatuk WV. Possibilities of treatment of stress-induced disorders of the menstrual cycle with phytotherapy. *Reprod Health Woman.* 2024;(1):62-72. doi: 10.30841/2708-8731.1.2024.301601.
- Sureja VP, Khani DB, Dubey VP, Kansagra J, Soni ZK, Bhatt SP, et al. Efficacy and tolerability evaluation of a nutraceutical composition containing Vitex agnus-castus Extract (EVX40™), Pyridoxine, and Magnesium in premenstrual syndrome: A real-world, interventional, comparative study. *Cureus.* 2023;15(8):e42832. doi: 10.7759/cureus.42832.
- Pyrohova VI, Shurpyak SO, Prokopchuk YuS. Phytotherapy in the management of women of reproductive age with dysgynecological pathology and mastalgia. *Reprod Health Women.* 2024;(2):66-74. doi: 10.30841/2708-8731.2.2024.304659.

Стаття надійшла до редакції 23.01.2026. – Дата першого рішення 28.01.2026. – Стаття подана до друку 02.03.2026

БІОЕТИЧНІ НОРМИ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Oxidative balance in follicular fluid: correlation with hormonal profile and ovarian response in IVF cycles

Minh Tam Le¹, Trung Van Nguyen¹, Tran Huyen Thi Le¹, Thai Hoang Nguyen², Quoc Huy Vu Nguyen¹

¹Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue, Vietnam

²Can Tho Gynecology Obstetrics Hospital, Can Tho City, Vietnam

The objective: to evaluate the oxidation-reduction potential (ORP) of follicular fluid (FF) in ovaries as a biomarker of the intrafollicular microenvironment and its association with oocyte maturation and *in vitro* fertilization (IVF) outcomes.

Materials and methods. A retrospective analysis of 212 IVF cycles during 2020–2023 was conducted. ORP in FF was measured using MiOXSYS. The concentrations of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol, anti-Müllerian hormone and prolactin were measured in blood serum. Correlations between ORP and gonadotropin levels, stimulation parameters, and oocyte outcomes were assessed.

Results. The mean ORP value in FF was 86.42 ± 23.23 mV, with wide interindividual variations. Weak but statistically significant positive correlations were observed between ORP and baseline FSH ($\rho = 0.166$, $p = 0.016$) and LH levels ($\rho = 0.148$, $p = 0.032$). Patients with basal FSH ≥ 8 IU/L exhibited higher ORP levels compared to women with FSH concentration < 8 IU/L (median 93.26 mV vs 81.70 mV, $p = 0.041$). However, ORP values did not differ significantly between groups stratified by total FSH dose, estradiol levels on chorionic gonadotropin day, or total number of retrieved oocytes. Notably, patients achieving ≥ 12 mature oocytes had a significantly higher oocyte maturation rate (86.19% vs 77.78% , $p < 0.001$), although their median ORP values were not significantly different (84.17 mV vs 89.68 mV, $p = 0.849$).

Conclusions. ORP in FF reflects subtle endocrine influences but was not directly predictive of oocyte number or maturity. Stable ORP values together with optimal stimulation (≥ 12 mature oocytes) were associated with better oocyte maturation, suggesting ORP as a potential marker of follicular health in IVF.

Keywords: oxidation-reduction potential, follicular fluid, anti-Müllerian hormone, ovarian stimulation, *in vitro* fertilization.

Окиснювальний баланс у фолікулярній рідині яєчників: кореляція з гормональним профілем та відповіддю яєчників у циклах екстракорпорального запліднення

Minh Tam Le, Trung Van Nguyen, Tran Huyen Thi Le, Thai Hoang Nguyen, Quoc Huy Vu Nguyen

Мета дослідження: оцінка окиснювально-відновного потенціалу (ОВП) фолікулярної рідини (ФР) яєчників як біомаркера внутрішньофолікулярного мікросередовища та його зв'язок із дозріванням ооцитів і результатами екстракорпорального запліднення (ЕКЗ).

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз 212 циклів ЕКЗ за період 2020–2023 рр. ОВП у ФР визначали за допомогою системи MiOXSYS. У сироватці крові визначали концентрації фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютенізувального гормону (ЛГ), естрадіолу, антимюллерового гормону та пролактину. Проведено оцінку кореляції ОВП з рівнями гонадотропнів, параметрами стимуляції та результатами отримання ооцитів.

Результати. Середнє значення ОВП у ФР становило $86,42 \pm 23,23$ мВ із широкими міжіндивідуальними варіаціями. Спостерігалися слабкі, проте статистично значущі позитивні кореляції між ОВП та вихідними рівнями ФСГ ($\rho = 0,166$, $p = 0,016$) та ЛГ ($\rho = 0,148$, $p = 0,032$). Пацієнтки з базальним рівнем ФСГ ≥ 8 МО/л демонстрували вищі рівні ОВП порівняно з жінками, в яких концентрація ФСГ була до 8 МО/л (медіана $93,26$ мВ проти $81,70$ мВ відповідно, $p = 0,041$). Однак значення ОВП суттєво не відрізнялися між групами, стратифікованими за загальною дозою ФСГ, рівнем естрадіолу в день введення хоріонічного гонадотропіну або загальною кількістю отриманих ооцитів. Примітно, що пацієнтки, які досягли ≥ 12 зрілих ооцитів, мали значно вищий рівень їхнього дозрівання ($86,19\%$ проти $77,78\%$, $p < 0,001$), хоча медіанні значення ОВП у них суттєво не відрізнялися ($84,17$ мВ проти $89,68$ мВ, $p = 0,849$).

Висновки. ОВП у ФР відображає незначні ендокринні впливи, але не є прямим прогностичним показником кількості або зрілості ооцитів. Стабільні значення ОВП разом з оптимальною стимуляцією (≥ 12 зрілих ооцитів) асоціювалися з кращим дозріванням ооцитів, що свідчить про потенційну роль ОВП як маркера функціонального стану фолікулів при ЕКЗ.

Ключові слова: окиснювально-відновний потенціал, фолікулярна рідина, антимюллерів гормон, стимуляція яєчників, екстракорпоральне запліднення.

Ovarian follicles are fluid-filled structures which enclose the oocyte, representing dynamic microenvironments essential for oocyte development and maturation. The follicular fluid (FF) plays a pivotal role in this process, providing not only nutrients and hormonal signals but also acting as a biochemical interface for paracrine and endocrine regulation. The granulosa cell lines (somatic cells) play an important role in responding

to differences in gonadotropin stimulation and contribute to the differences observed in the FF [1, 2]. FF comprises a complex mixture of steroids, cytokines, growth factors, and redox-active molecules, reflecting the physiological state of the follicle and the surrounding ovarian milieu [3]. Abnormal factors in women could have altered the components of the FF and affected the quality of assisted reproductive treatment [4–6]. The coordinated

interaction between the oocyte and its surrounding granulosa and theca cells, mediated by gonadotropins – primarily follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) – drives follicular growth, dominant follicle selection, and ovulation. These hormones and their downstream molecular mediators accumulate within FF and are considered predictive of oocyte quality and subsequent *in vitro* fertilization (IVF) outcomes [7]. In addition to FF-related factors that affected oocyte quality, abnormalities during folliculogenesis also altered the environment and morphology of uterine and cervical tissues, and impacted the reproductive process of infertile couples seeking to have a child [8].

Among various biochemical markers, oxidation-reduction balance within the FF, often quantified via oxidation-reduction potential (ORP), has attracted increasing attention. ORP reflects the net balance between oxidants, such as reactive oxygen species (ROS), and antioxidants, which collectively influence cellular homeostasis. Excess ROS production or impaired antioxidant defense can lead to oxidative stress, which impairs meiotic competence, disrupts mitochondrial function, and compromises oocyte maturation and fertilization potential [9, 10].

While oxidative stress has been widely investigated in male infertility, research on its role in the female reproductive tract, particularly within the ovarian follicular environment, remains limited. This gap may stem from the invasive nature of FF sampling and limited standardization of oxidative stress measurement in women. Some studies suggest that elevated FF-ROS is associated with poorer oocyte quality and IVF failure, but findings remain inconsistent across populations and protocols [11, 12].

To date, few studies have explored the correlation between follicular ORP and specific hormonal parameters or oocyte competence in a clinically meaningful manner. Moreover, most existing studies are limited by small sample sizes or heterogeneous populations. There is the potential clinical utility of ORP as a non-invasive surrogate marker for oocyte competence and ovarian health.

The objective: to evaluate the ORP of FF as a potential biomarker reflecting the intrafollicular microenvironment, to estimate the relationship between ORP levels and oocyte maturation, and investigate the interplay between baseline hormonal profiles, stimulation-induced endocrine changes, and oxidative imbalance in FF.

MATERIALS AND METHODS

This retrospective cross-sectional study was conducted at the Center for Reproductive Endocrinology and Infertility, Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital, Vietnam. The study included infertile couples undergoing IVF cycles from December 2020 to October 2023. A total of 201 patients met the inclusion criteria and participated in the study. Eligible participants were those receiving IVF with intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and extended blastocyst culture. Inclusion criteria consisted of female partners under 45 years of age, with a serum anti-Müllerian hormone (AMH) level of at least 1 ng/mL. Participants were required to have no clinical or ultrasonographic signs of endometriosis. Male partners presented with either normal semen

parameters or mild oligozoospermia. Only cycles using autologous gametes and including blastocyst culture were considered eligible.

Exclusion criteria: the women diagnosed with endometriosis, pelvic adhesions, or a history of pelvic inflammatory disease, cycles involving donor oocytes or donor sperm, as well as those using frozen-thawed sperm. Clinical data were collected for each patient, including female and male age, body mass index (BMI), causes of infertility, baseline hormone levels (FSH, LH, AMH, estradiol (E2)), and markers of ovarian reserve.

FF samples were analyzed from 212 IVF cycles in this retrospective study conducted. Controlled ovarian hyperstimulation was initiated on the 2nd day of the menstrual cycle using a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist protocol. Recombinant FSH (follitropin alfa) was administered at doses ranging from 150 to 300 IU/day, determined by baseline antral follicle count (AFC). Follicular development was monitored via transvaginal ultrasound. When the dominant follicles reached a diameter of at least 18 mm, final oocyte maturation was triggered by a subcutaneous injection of 0.2 mg GnRH agonist (triptorelin).

Baseline reproductive hormone assessments, including serum FSH, E2, AMH, and prolactin, were performed on the 2nd day of the menstrual cycle. In addition, serum FSH and E2 levels were measured again on the day of human chorionic gonadotropin (hCG) administration. All hormone levels were analyzed using blood plasma samples that had been processed on the cobas 8000 system, employing the Elecsys® e602 immunoassay module (both from Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). The Elecsys® kits used for these assays had been pre-calibrated and included integrated calibration curves, which made them highly suitable for precise hormone quantification in the context of IVF protocols.

Oocyte retrieval was scheduled 35 to 36 hours after the trigger, under transvaginal ultrasound guidance, using a single-lumen aspiration needle (Kitazato, Japan). The first 2 mL of FF collected from leading follicles, free of blood contamination or culture medium, were designated for analysis of oxidation-reduction status. Subsequent follicles were aspirated into tubes containing G-MOPS (Vitrolife, Sweden) supplemented with 7 IU heparin to prevent coagulation.

ORP of the FF was measured using the MiOXSYS® system (Aytu BioScience, Englewood, CO, USA). A 30 µL sample of cell-free FF was introduced into the system's sensor, and the resulting ORP value, expressed in millivolts (mV), reflected the balance between oxidant and antioxidant activity within the follicular environment.

Retrieved cumulus-oocyte complexes were identified under a stereomicroscope and rinsed in G-MOPS PLUS medium. Oocytes were preincubated for 2 hours in G-IVF PLUS medium (Vitrolife, Sweden) at 37 °C in a tri-gas incubator (Galaxy 170S, Eppendorf, UK). Cumulus cells were removed using HYASE 80 IU enzyme (Vitrolife, Sweden) and gentle mechanical aspiration through a series of glass pipettes with decreasing diameters (1.5 mm to 140 µm). Oocyte maturation was determined by the presence of the first polar body, and only mature oocytes at the metaphase II (MII) stage were selected for ICSI.

The oocyte maturation rate, defined as the number of mature oocytes divided by the total number of retrieved oocytes, was calculated for each cycle. Statistical analysis was conducted using SPSS version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The distribution of continuous variables was assessed using the Kolmogorov–Smirnov test. Normally distributed variables were reported as mean (M) ± standard deviation (SD) and compared using independent-sample t-tests. Non-normally distributed variables were expressed as median (Me) and interquartile range (IQR) and compared using the Mann–Whitney U test. Correlation analyses were performed using Pearson’s test (r) for parametric data and Spearman’s test (ρ) for nonparametric data. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

This study was approved by the Ethics Committee of Hue University of Medicine and Pharmacy (approval number H2023/016). Written informed consent was obtained from all participants prior to enrollment and sample collection.

This work was supported by the Hue University project funding (grant number DHH2023-04-198) and the Core Research Program of Hue University under grant number NCTB.DHH.2025.07 (Research Group on Reproductive Medicine). The grantors did not influence the content of the publication.

The data supporting this study’s findings are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

RESULTS AND DISCUSSION

The clinical and cycle characteristics of the participants are summarized in Table 1. The mean age of female participants was 31.90 ± 3.54 years, with an average infertility duration of 4.94 ± 2.42 years. Most cases (60.8%) were classified as primary infertility. The baseline hormonal profile showed mean levels of FSH, LH, and E2 on 8.25 ± 3.47 IU/L, 6.31 ± 3.91 IU/L, and 24.43 ± 26.95 pg/mL, respectively. During ovarian stimulation, the average total FSH dose administered was 2,186.91 ± 403.40 IU over a mean of 8.08 ± 0.99 days. The mean number of oocytes retrieved was 14.60 ± 5.37, with 11.50 ± 4.66 mature oocytes. On average, 3.19 ± 2.69 high-quality blastocysts were formed per cycle. The mean ORP level in FF was 86.42 ± 23.23 mV.

Table 2 presents the correlations between patient characteristics and the oxidative balance in FF. A weak but statistically significant positive correlation was found between the 2nd day FSH levels and ORP (ρ = 0.166, p = 0.016), as well as between the 2nd day LH and ORP (ρ = 0.148, p = 0.032). No significant correlations were found between ORP and other variables such as age, AMH, BMI, total FSH dose, or E2 levels on hCG day. These findings suggest that basal gonadotropin levels may have a modest effect on the oxidative environment of the FF.

Further analysis in Table 3 revealed that patients with basal FSH levels ≥ 8.00 IU/L exhibited significantly higher ORP values in FF compared to those with FSH < 8.00 IU/L (93.26 mV vs 81.70 mV, p = 0.041). However, no statistically significant differences in ORP were observed when patients were stratified by age, LH, or E2 levels. Regarding oocyte maturation, although a higher basal FSH tended to be associated with improved maturation rates (83.33% vs 78.57%), this difference did not reach statistical significance.

Table 1

Baseline characteristics and clinical parameters of study participants (N = 212)

Characteristics	M ± SD	Range
Female age, years	31.90 ± 3.54	22.00–38.00
Infertility duration, years	4.94 ± 2.42	1.00–15.00
Basal FSH, IU/L	8.25 ± 3.47	0.83–23.00
Basal LH, IU/L	6.31 ± 3.91	0.00–27.55
Basal E2, pg/mL	24.43 ± 26.95	2.00–218.40
Total FSH dose, IU	2,186.91 ± 403.40	750.00–3,525.00
Stimulation duration, days	8.80 ± 0.99	7.00–13.00
E2 on hCG day, pg/mL	3,006.77 ± 1,623.89	274.40–10,017.00
FF oxidation, mV	86.42 ± 23.23	27.00–182.95
Retrieved oocytes, n	14.60 ± 5.37	5.00–33.00
Mature oocytes, n	11.50 ± 4.66	5.00–29.00
Normally fertilized oocytes, n	8.22 ± 3.98	1.00–23.00
Blastocysts formed, n	4.94 ± 3.36	0.00–19.00
Good-quality blastocysts, n	3.19 ± 2.69	0.00–16.00
Male age, years	34.98 ± 4.51	26.00–51.00
Normal semen analysis, n (%)	18 (8.5)	
Primary infertility, n (%)	129 (60.8)	
Secondary infertility, n (%)	83 (39.2)	

Notes: M – mean; SD – standard deviation; FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinizing hormone; E2 – estradiol; hCG – human chorionic gonadotropin; FF – follicular fluid.

Table 2

Correlation between patient characteristics, ovarian stimulation, and hormonal profile in FF with ORP

Characteristics	Correlation coefficient (ρ)	p-value
Female age, years	0.018	0.799
AFC, n	-0.008	0.904
Basal FSH, IU/L	0.166	0.016
Basal LH, IU/L	0.148	0.032
Basal E2, pg/mL	-0.095	0.167
Prolactin, ng/mL	-0.093	0.177
AMH, ng/mL	0.026	0.704
Initial dose of FSH, IU	0.165	0.016
Total dose of FSH, IU	-0.015	0.826
E2 on hCG day, pg/mL	0.040	0.562
Number of dominant follicles, n	-0.118	0.086
Number of retrieved oocytes, n	-0.077	0.267
Number of mature oocytes, n	-0.044	0.521
Mature oocyte rate, %	0.056	0.417

Notes: FF – follicular fluid; ORP – oxidation-reduction potential; AFC – antral follicle count; FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinizing hormone; E2 – estradiol; AMH – anti-Müllerian hormone; hCG – human chorionic gonadotropin.

Table 3

Influence of female endocrine characteristics on ORP in FF

Characteristics	Subgroup	n	ORP (mV), Me (IQR)	p-value (ORP)	Mature oocyte rate (%), Me (IQR)	p-value (MII)
Female age, years	< 35	159	89.05 (32.05)	0.576	80.00 (22.92)	0.151
	≥ 35	53	85.74 (24.51)		84.62 (24.51)	
Basal FSH, IU/L	< 8.00	124	81.70 (24.38)	0.041	78.57 (27.15)	0.082
	≥ 8.00	88	93.26 (36.97)		83.33 (17.85)	
Basal LH, IU/L	< 5.00	78	83.03 (29.27)	0.051	79.29 (25.64)	0.636
	≥ 5.00	134	87.97 (30.79)		81.82 (21.72)	
Basal E2, pg/mL	< 20	113	91.52 (33.56)	0.210	80.77 (25.00)	0.347
	≥ 20	99	82.98 (24.78)		82.35 (20.64)	

Notes: ORP – oxidation-reduction potential; FF – follicular fluid; FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinizing hormone; E2 – estradiol; MII – metaphase II; Me – median; IQR – interquartile range; variables were expressed as Me and IQR and compared using the Mann–Whitney U test.

Table 4

Impact of ovarian stimulation parameters on ORP in FF and oocyte maturation rate

Parameters	Subgroup	n	ORP (mV), Me (IQR)	p-value (ORP)	Mature oocyte rate (%), Me (IQR)	p-value (MII)
Total FSH dose, IU	< 2200	118	87.15 (31.21)	0.493	80.00 (25.64)	0.403
	≥ 2200	83	87.14 (28.90)		83.33 (20.15)	
Stimulation duration, days	< 9	85	89.62 (32.18)	0.276	81.82 (26.47)	0.750
	≥ 9	127	86.64 (28.31)		81.82 (23.08)	
E2 on hCG day, pg/mL	< 3000	141	87.59 (28.21)	0.787	81.82 (23.56)	0.443
	≥ 3000	71	86.45 (34.90)		80.77 (19.41)	
Number of oocytes retrieved, n	< 15	116	89.68 (28.24)	0.521	83.98 (19.58)	0.045
	≥ 15	96	85.60 (30.88)		79.29 (24.81)	
Number of mature oocytes, n	< 12	120	89.68 (31.37)	0.849	77.78 (26.08)	< 0.001
	≥ 12	92	84.17 (30.25)		86.19 (18.01)	

Notes: ORP – oxidation-reduction potential; FF – follicular fluid; FSH – follicle-stimulating hormone; E2 – estradiol; hCG – human chorionic gonadotropin; MII – metaphase II; Me – median; IQR – interquartile range; variables were expressed as Me and IQR and compared using the Mann–Whitney U test.

Table 4 evaluates the effect of ovarian stimulation parameters on oxidative balance and oocyte maturation. No statistically significant differences in ORP values were found between subgroups stratified by total FSH dose, stimulation duration, E2 level on hCG day, or number of retrieved oocytes. However, differences in oocyte maturation rates were observed. Specifically, patients with ≥ 15 retrieved oocytes had a significantly lower median maturation rate compared to those with fewer than 15 oocytes (79.29% vs 83.98%, $p = 0.045$), while patients with ≥ 12 mature oocytes had a significantly higher maturation rate than those with fewer mature oocytes (86.19% vs 77.78%, $p < 0.001$).

Overall, these findings suggest that while the oxidative status of FF, as measured by ORP, may be modestly influenced by basal gonadotropin levels, its correlation with ovarian stimulation intensity and maturation outcomes is less pronounced. Nonetheless, certain stimulation-related factors, such as the number of retrieved and mature oocytes, do appear to impact oocyte maturity, even in the absence of strong changes in ORP levels.

The MiOXSYS system is a device used to measure ORP, an indicator reflecting the electron transfer process

from reducing agents (antioxidants) to oxidizing agents. ORP is measured in millivolts and provides an overall assessment of oxidative stress. Unlike individual biochemical markers that quantify specific oxidants or reductants, ORP offers a composite index that reflects the balance between both components. It is thus a clinically meaningful parameter in cases of unexplained infertility associated with oxidative stress [13].

In this study, we explored the relationship between the ORP value in FF and the endocrine characteristics of women undergoing IVF treatment. A total of 212 IVF cycles were included. FF was aspirated directly from follicles without blood contamination and was immediately analyzed using the MiOXSYS system. This approach avoided pre-analytical sample handling and enabled rapid, direct assessment of oxidative status. The observed ORP values ranged from 27.00 to 182.95 mV, with a mean of 86.42 mV, which was slightly lower than the average of 107.74 mV reported by N. Sallam et al. in 2021 [14]. This suggests that individual patient characteristics and ovarian stimulation protocols may influence the redox status of FF.

Among baseline hormones, FSH levels demonstrated a weak but statistically significant positive correlation

with ORP values ($p = 0.166$, $p = 0.016$). In women with FSH ≥ 8 IU/L, median ORP values were significantly higher (93.26 mV) compared to those with lower FSH (81.70 mV, $p = 0.041$). This finding implies that elevated endogenous FSH levels may contribute to altered oxidative balance in the follicular environment [15]. While FSH is known to stimulate mitochondrial respiration and ROS production in granulosa cells, these ROS are primarily localized to mitochondria and may not elicit widespread oxidative stress [16]. This aligns with N. Lin et al., who demonstrated that FSH-induced ROS increases do not result in detrimental oxidative stress within the cells [16]. Furthermore, in our study, elevated FSH did not reduce the oocyte maturation rate, which remained within the acceptable range for Key Performance Indicator benchmarks [17, 18].

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), driven by vascular endothelial growth factor overexpression, has been linked to increased vascular permeability and fluid accumulation, potentially affecting the redox microenvironment of FF [19, 20]. Although previous studies have associated OHSS with oxidative stress and impaired oocyte quality [21, 22], our findings did not show significant ORP elevation in women with E2 levels ≥ 3000 pg/mL on the day of hCG administration. There was not a significant reduction in oocyte maturation rate. These observations may indicate the preservation of antioxidant defense

mechanisms and absence of microvascular injury during controlled ovarian stimulation [23–25].

Regarding follicular response, although ORP values did not significantly differ between groups with varying oocyte yields, the oocyte maturation rate was lower in women with ≥ 15 oocytes retrieved (79.29% vs 83.98%, $p = 0.045$). Conversely, women with ≥ 12 mature oocytes exhibited a significantly higher maturation rate (86.19% vs 77.78%, $p < 0.001$), with no ORP elevation. This supports the role of redox homeostasis in promoting optimal oocyte development and suggests that maintaining stable ORP values may enhance the quality of ovarian response even when oocyte numbers are high [26, 27].

CONCLUSIONS

Our study demonstrated that FF ORP values exhibit a weak correlation with basal FSH and LH levels. No significant association was observed between ORP and the number of oocytes retrieved or matured. However, higher oocyte maturation rates were found in cases with ≥ 12 mature oocytes, regardless of ORP levels. These findings suggest that maintaining stable redox balance in FF supports oocyte maturation and reflects effective ovarian stimulation outcomes.

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

Information about the authors

Minh Tam Le – Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue, Vietnam. *E-mail:* leminhtam@hueuni.edu.vn
ORCID: 0000-0001-6225-3108

Trung Van Nguyen – Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue, Vietnam. *E-mail:* notrung@bv.huemed-univ.edu.vn
ORCID: 0000-0003-3363-5064

Tran Huyen Thi Le – Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue, Vietnam. *E-mail:* Tranhuyen020199@gmail.com
ORCID: 0009-0003-3753-9835

Thai Hoang Nguyen – Can Tho Gynecology Obstetrics Hospital, Can Tho City, Vietnam. *E-mail:* drnguyenthaihoang@gmail.com
ORCID: 0009-0006-2650-0451

Quoc Huy Vu Nguyen – Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue, Vietnam. *E-mail:* nvqhuy@huemed-univ.edu.vn
ORCID: 0000-0002-4744-7059

REFERENCES

1. Chaika OO. Analysis of somatic and reproductive history in patients with prognostically poor response of the testicles to gonadotropin stimulation. *Reprod HealthWoman*. 2021;(9):42-7. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252589.
2. Hood RB, Liang D, Tan Y, Ford JB, Souter I, Chavarro JE, et al. Serum and follicular fluid metabolome and markers of ovarian stimulation. *Hum Reprod*. 2023;38(11):2196-207. doi: 10.1093/humrep/dead189.
3. İlhan G, Bacanakgil BH, Vuruşkan AK, Eken MK, Karasu AFG, Bilgiç BE, et al. The effect of individual oocyte matched follicular fluid oxidant, antioxidant status, and pro-and anti-inflammatory cytokines on IVF outcomes of patients with diminished ovarian reserve. *Med (Baltimore)*. 2023;102(4):E32757. doi: 10.1097/MD.00000000000032757.
4. Safarova AF. The role of clinical and immunological factors in the outcomes of in vitro fertilization procedure in women. *Reprod Health Woman*. 2023;(3):2023. doi: 10.30841/2708-8731.7.2023.292603.
5. Tumanova L, Kolomiets O. Therapeutic options for pre-gravidary training in women with a history of combined infertility. *Reprod Health Woman*. 2022;(2):53-8. doi: 10.30841/2708-8731.2.2022.261808.
6. Berestovyy OO. The ovulation stimulation in women with breast pathology and menstrual disorders of endocrine genesis. *Reprod Health Woman*. 2020;(4):31-5. doi: 10.30841/2708-8731.4.2020.222142.
7. Pacella L, Zander-Fox DL, Armstrong DT, Lane M. Women with reduced ovarian reserve or advanced maternal age have an altered follicular environment. *Fertil Steril*. 2012;98(4):986-94.e1-2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.025.
8. Perkhulynt OM, Pakhareno LV. Cervical elastography in patients with cervical insufficiency and a history of anovulatory infertility. *Reprod Health Woman*. 2021;(3):34-6. doi: 10.30841/2708-8731.3.2021.234240.
9. Zec I, Goldštajn MŠ, Kuna K, Mikuš M, Stabile G, Bianco B, et al. Oxidative homeostasis in follicular fluid and reproductive outcomes – from bench to bedside. *Prz Menopauzalny*. 2022;21(4):276-84. doi: 10.5114/pm.2022.124019.
10. Al-Saleh I, Coskun S, Al-Rouqi R, Al-Rajudi T, Eltabache C, Abduljabbar M, et al. Oxidative stress and DNA damage status in couples undergoing in vitro fertilization treatment. *Reprod Fertil*. 2021;2(2):117-39. doi: 10.1530/RAF-20-0062.
11. Kumar S, Mishra V, Thaker R, Gor M, Perumal S, Joshi P, et al. Role of environmental factors & oxidative stress with respect to in vitro fertilization outcome. *Indian J Med Res*. 2018;148:S125-33. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1864_17.
12. Yilmaz N, Uygur D, Dogan M, Ozgu E, Salman B, Mollamahmutoglu L. The effect of follicular antimüllerian hormone levels of non-obese, non-hyperandrogenic polycystic ovary syndrome patients on assisted reproduction outcome. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(3):162-5. doi: 10.3109/09513590.2011.593667.
13. Kesari KK, Roychoudhury S, editors. *Oxidative stress and toxicity in reproductive biology and medicine: A comprehensive update on male infertility*. Vol. 1358. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer International Publishing; 2022. 379 p.
14. Sallam N, Hegab M, Mohamed F, El-Kaffash D. Effect of oxidative stress in semen, follicular fluid and embryo culture medium on the outcome of assisted reproduction. *Al-Zhar Int Med J*. 2021;2(7):59-65. doi: 10.21608/aimj.2021.79536.1495.
15. Nishihara T, Matsumoto K, Hosoi Y, Morimoto Y. Evaluation of antioxidant status and oxidative stress markers in follicular fluid for human in vitro fertilization outcome. *Reprod Med Biol*. 2018;17(4):481-6. doi: 10.1002/rmb2.12229.

16. Lin N, van Zomeren KC, Plosch T, Hofsink N, van Veen T, Li HT, et al. Follicle-stimulating hormone stimulates free radical generation without inducing substantial oxidative stress in human granulosa cells. *Hum Reprod Open*. 2025;2025(2):hoaf007. doi: 10.1093/hropen/hoaf007.
17. ESHRE Special Interest Group of Embryology and Alpha Scientists in Reproductive Medicine. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(5):494-510. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.015.
18. Yu L, Liu M, Xu S, Wang Z, Liu T, Zhou J, et al. Follicular fluid steroid and gonadotropic hormone levels and mitochondrial function from exosomes predict embryonic development. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1025523. doi: 10.3389/fendo.2022.1025523.
19. Pizarro BM, Cordeiro A, Reginatto MW, Campos SPC, Mancebo ACA, Areas PCF, et al. Estradiol and progesterone levels are related to redox status in the follicular fluid during in vitro fertilization. *J Endocr Soc*. 2020;4(7):bvaa064. doi: 10.1210/endso/bvaa064.
20. Pakhareno LV, Zhylka NY, Shcherbinska OS, Kravchuk IV, Lasytchuk OM, Zhurakivskiy VM, et al. The modern pathogenetic challenges of polycystic ovary syndrome. *Reprod Health Woman*. 2024;(2):75-80. doi: 10.30841/2708-8731.2.2024.304662.
21. Duraker R, Guvendag Guven ES, Dilbaz S, Mentese A, Aydin S, Guven S. Oxidative stress status in severe OHSS patients who underwent long agonist protocol intracytoplasmic sperm injection cycles. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2021;48(2):312-6. doi: 10.31083/j.ceog.2021.02.5507.
22. Artini PG, Scarfò G, Marzi I, Fusi J, Obino ME, Franzoni F, et al. Oxidative stress-related signaling pathways predict oocytes' fertilization in vitro and embryo quality. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13442. doi: 10.3390/ijms232113442.
23. Ruan LL, LvXY, Hu YL, Chen MX, Jing-Tang, Zhong ZH, et al. Metabolic landscape and pathogenic insights: a comprehensive analysis of high ovarian response in infertile women undergoing in vitro fertilization. *J Ovarian Res*. 2024;17(1):105. doi: 10.1186/s13048-024-01411-6.
24. Wang Y, Yi YC, Guu HF, Chen YF, Kung HF, Chang JC, et al. GnRH agonist-only trigger, compared to dual trigger, reduces oocyte retrieval rate in high responders without affecting cumulative live birth rate. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1-8. doi: 10.3389/fendo.2024.1461317.
25. Babayev E, Duncan FE. Age-associated changes in cumulus cells and follicular fluid: the local oocyte microenvironment as a determinant of gamete quality. *Biol Reprod*. 2022;106(2):351-65. doi: 10.1093/biolre/foab241.
26. Becatti M, Fucci R, Mannucci A, Barygina V, Mugnaini M, Criscuoli L, et al. A biochemical approach to detect oxidative stress in infertile women undergoing assisted reproductive technology procedures. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):592. doi: 10.3390/ijms19020592.
27. Zaha I, Muresan M, Tulcan C, Huniadi A, Naghi P, Sandor M, et al. The role of oxidative stress in infertility. *J Pers Med*. 2023;13(8):1264. doi: 10.3390/jpm13081264.

Стаття надійшла до редакції 20.06.2025. – Дата першого рішення 25.06.2025. – Стаття подана до друку 01.08.2025

Ефективність вагінальних капсул із D-ксилітолом та активним пребіотичним комплексом у передопераційному й післяопераційному періоді при вагінальній корекції пролапсу тазових органів і стресового нетримання сечі

Є. В. Федько, К. В. Чайка

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

Мета дослідження: оцінити клінічну та мікробіологічну ефективність, а також вплив на репаративні процеси застосування пребіотичних вагінальних капсул із D-ксилітолом у перед- та післяопераційному періоді в пацієнок, які проходять хірургічну корекцію пролапсу тазових органів і стресового нетримання сечі.

Матеріали та методи. Проведено порівняльне відкрите рандомізоване дослідження за участю 144 жінок (середній вік $55,5 \pm 3,2$ року) з пролапсом тазових органів та/або стресового нетримання сечі. Пацієнок розподілили на 4 клінічні групи залежно від вихідного стану мікробіоценозу (за критеріями Hay/Ison) та призначеної схеми терапії. Оцінювали клінічну симптоматику, динаміку показників рН, результати бактеріоскопії та полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (ПЛР-РЧ), а також частоту віддалених післяопераційних ускладнень (протягом 6 міс. моніторингу).

Результати. Застосування пребіотичного комплексу з D-ксилітолом сприяло швидкому купіруванню скарг та нормалізації рН вагінального середовища. За даними ПЛР-РЧ, у групах, що отримували D-ксилітол, середня частка *Lactobacillus* spp. зросла до $85,2 \pm 3,4\%$, що достовірно перевищувало показники груп, які не отримували D-ксилітол ($57,4 \pm 4,2\%$). Через 6 міс. після операції в пацієнок груп, що отримували D-ксилітол, не зафіксовано жодного випадку розходження швів чи ерозії алоімплантатів, тоді як у групах, що не отримували цей препарат, частота розходження швів становила 2,8%, а ерозій поліпропіленової сітки – 3,0–5,6%. Комплаєнтність досягала 82,8–87,1%.

Висновки. Локальне пері- та післяопераційне застосування пребіотичних капсул із D-ксилітолом («Мастрелле Флора Плюс») демонструє високу ефективність у відновленні вагінального нормоценозу та достовірно знижує ризик інфекційно-репаративних ускладнень при вагінальній хірургії.

Ключові слова: пролапс тазових органів, стресове нетримання сечі, вагінальний дисбіоз, мікробіом піхви, D-ксилітол, пребіотики, хірургічні ускладнення.

Efficacy of vaginal capsules with D-xylitol and active prebiotic complex in the preoperative and postoperative periods in vaginal correction of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence Ye. V. Fedko, K. V. Chayka

The objective: to evaluate the clinical and microbiological efficacy, as well as the impact on tissue repair processes, of D-xylitol prebiotic vaginal capsules during the pre- and postoperative periods in patients undergoing surgical correction of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence.

Materials and methods. A comparative, open-label, randomized study was conducted involving 144 women (mean age 55.5 ± 3.2 years) with pelvic organ prolapse and/or stress urinary incontinence. The patients were divided into 4 clinical groups based on their baseline vaginal microbiocenosis (according to the Hay/Ison criteria) and the prescribed treatment regimen. Clinical symptomatology, vaginal pH dynamics, bacterioscopy and quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR) results, as well as the incidence of long-term postoperative complications (over a 6-month monitoring period) were evaluated.

Results. The use of the prebiotic complex with D-xylitol contributed to the rapid resolution of symptoms and the normalization of vaginal pH. According to qPCR data, the mean proportion of *Lactobacillus* spp. in the groups receiving D-xylitol increased to $85.2 \pm 3.4\%$, which significantly exceeded the indicators of the groups not receiving D-xylitol ($57.4 \pm 4.2\%$). 6 months postoperatively, patients in the groups receiving D-xylitol did not have a single case of suture separation or erosion of alloimplants, while in the groups not receiving this drug, the rate of suture dehiscence was 2.8%, and polypropylene mesh erosion occurred in 3.0–5.6% of cases. The compliance ranged from 82.8% to 87.1%.

Conclusions. The local peri- and postoperative application of D-xylitol prebiotic capsules ("Mastrelle Flora Plus") demonstrates a high efficacy in restoring vaginal normocenosis and significantly reduces the risk of infectious and reparative complications in vaginal surgery.

Keywords: pelvic organ prolapse, stress urinary incontinence, vaginal dysbiosis, vaginal microbiome, D-xylitol, prebiotics, surgical complications.

На сьогодні пролапс тазових органів залишається одним із найскладніших медичних станів в урогінекології, що є соціально значущою патологією. Сучасні епідеміологічні дані свідчать про поширеність симптомного пролапсу, що стрімко зростає. Цей феномен має кореляцію зі збільшенням тривалості життя і накопиченням травматичних факторів ризику протягом репродуктивного періоду [1].

Пролапс тазових органів призводить до анатомо-функціональних порушень суміжних органів, що включає розлади сечовипускання та дефекації. Ці зміни знижують якість життя пацієнток, обмежуючи їх соціальну, фізичну та сексуальну активність. Через це й існує потреба у створенні оптимальних алгоритмів її корекції та запобіганні прогресуванню. Це глобальний виклик, що вимагає впровадження превентивних і лікувальних стратегій [2].

На сьогодні єдиним радикальним розв'язанням цієї проблеми є хірургічна корекція, що відновлює анатомію тазового дна та зменшує/усуває функціональні розлади. Різноманіття оперативних технік передбачає реконструкцію переднього та заднього компартментів із застосуванням власних тканин або синтетичних матеріалів. Ці методи довели свою клінічну ефективність [3].

Попри те що методи вагінальної хірургії постійно вдосконалюються, такі оперативні втручання все ще пов'язані з ризиком розвитку специфічних ускладнень. Постопераційна частота ускладнень після вагінальної корекції тазових органів, за даними наукової літератури, становила близько 12% [4, 5]. Особливу увагу привертають ерозії слизової оболонки в разі використання синтетичних імплантатів, надмірне формування грануляційної тканини, сповільнена епітелізація, післяопераційна диспареунія та інфекційно-запальні ураження ділянки хірургічного втручання [4].

Зазначеним ускладненням здебільшого передують порушення мікробіоценозу піхви. Передопераційний стан локального мікробіоценозу піхви визначає успішність процесів тканинної регенерації та має можливість мінімізувати ризики післяопераційних інфекційних ускладнень. З фізіологічного погляду, репродуктивний та перименопаузальний мікробіом жінок – це динамічна, високоорганізована екосистема, де домінантною флорою є різні види лактобактерій (*Lactobacillus* spp.) [6].

Лактобактерії виконують ключову фізіологічну роль у підтримці гомеостазу та резистентності біотопу. Реалізація механізму захисту відбувається через активну продукцію молочної кислоти, яка підтримує низький рівень рН, що перешкоджає колонізації епітелію екзогенними агентами.

Також завдяки лактобактеріям створюється посилений біологічний бар'єр. Це можливо завдяки синтезу перекису водню (H_2O_2) та специфічних антимікробних пептидів (бактеріоцинів), що інгібують адгезію та проліферацію патогенних мікроорганізмів [7].

Формування анатомічних дефектів при пролапсі тазових органів неминує призводити до грубих алтєрацій цієї тендітної мікроекологічної рівноваги. Зміни локальної мікроциркуляції, порушення трофіки слизової оболонки, зияння статевої щілини та зміна положення тазових органів спричиняють трансформацію мікро-

біому. Ці зміни відбуваються як до оперативного втручання, так і в процесі загоєння після нього [8]. У таких випадках спостерігається зміна мікроекології піхви із зміщенням нормальної мікрофлори (H_2O_2 -продукувальні лактобактерії) на умовно-патогенну, ендогенну мікрофлору. Завдяки застосуванню сучасних молекулярно-генетичних методів можна виявити масивну наявність грам-позитивних і грам-негативних анаеробів, як-от *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Mobiluncus* spp., а також мікоплазми [6]. Часто ідентифікуються специфічні збудники аеробного вагініту, формуючи змішану патологічну мікрофлору з вираженим запальним компонентом [9].

Патогенез дисбіотичних станів піхви та бактеріального вагінозу, що зазвичай супроводжують жінок із пролапсом, ґрунтується на формуванні щільних полімікробних біоплівки. Ці структури, завдяки високій стійкості до відповіді імунної системи, адгезуються до епітеліоцитів піхви та стійкі до стандартних антибактеріальних препаратів [10].

При цьому у більш ніж 20% випадків такі порушення складу вагінальної мікробіоти можуть перебігати без жодної суб'єктивної чи об'єктивної клінічної симптоматики, маскуючи реальний стан тканин [6, 11].

Ці зміни, а саме рекурентний дисбіоз, створюють колосальне медико-економічне навантаження і формують несприятливе тло на етапі підготовки до хірургічного лікування [12, 13].

Активне розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів порушує тонку взаємодію між мікробіомом і макробіомом. Ці зміни призводять до локальної імносупресії, активації прозапальних цитокінів та деградації позаклітинного матриксу, що вкрай знижує потенціал тканин для регенерації й збільшує їх вразливість перед оперативним втручанням та закономірним травмуванням тканин [14].

Клінічні наслідки для суміжних органів і систем також можливі при порушенні вагінального мікробіоценозу. Тригерний фактор розвитку інфекції нижніх сечовивідних шляхів після оперативного втручання тісно пов'язаний із мікробіотою піхви та уринарним мікробіомом [15].

Така ситуація загострюється в післяопераційному періоді. Незалежно від застосування рутинної антибіотикотерапії сама травмація тканин і використання шовного матеріалу суттєво підвищують імовірність розвитку дисбіозу. Антибіотикотерапія, своєю чергою, спричинює глибокі та пролонговані зміни в мікробіоті піхви, що призводить до знищення залишків захисної флори – лактобацил – і створює сприятливі умови для колонізації стійкими бактеріями ділянки хірургічного втручання [16].

Усе вищезазначене свідчить про необхідність перегляду концепції схем ведення таких пацієнток і впровадження доопераційної комплексної деконтамінаційної та подальшої післяопераційної контамінаційної терапії вагінального дисбіозу. Сучасна парадигма лікування фокусується на цілеспрямованому природному й доповненому відновленні мікробних спільнот людини [17]. У сучасній гінекологічній практиці накопичено

переконливі дані, що підтверджують ефективність застосування пробіотиків та пребіотиків у профілактиці й лікуванні різних вагінальних інфекцій [18].

У контексті всього вищесказаного ми дійшли висновку, що застосування спеціалізованих вагінальних комплексних пребіотичних капсул, які містять D-ксилітол, є цікавим та клінічно перспективним методом оптимізації передопераційної підготовки й післяопераційної реабілітації. D-ксилітол – це унікальний багатоатомний спирт, що не метаболізується патогенними штамами бактерій, сприяє пригніченню адгезії умовно-патогенної мікрофлори, руйнуванню полісахаридного матриксу їхніх біоплівки та відновленню власних лактобактерій.

До цього часу у фаховій літературі подана вкрай обмежена кількість клінічних досліджень, присвячених оцінюванню ролі місцевих комплексних пребіотичних засобів із D-ксилітолом під час хірургічної корекції пролапсу.

Мета дослідження: об'єктивне оцінювання ефективності, безпеки та впливу на післяопераційну репарацію тканин при використанні вагінальних капсул «Мастрелле Флора Плюс» у перед- та післяопераційному періоді в пацієнок, які проходять вагінальну хірургічну корекцію пролапсу тазових органів і нетримання сечі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено порівняльне відкрите рандомізоване дослідження результатів лікування 144 жінок, які пройшли вагінальне оперативне лікування з приводу корекції пролапсу тазових органів і/або стресового нетримання сечі (за шифром Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду: N81, N39.4) [19].

Дослідження проводили на базі Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини й кафедри репродуктивної та перинатальної медицини Національного університету охорони здоров'я України (НУОЗ) імені П. Л. Шупика у період із вересня 2023 по квітень 2025 року.

Усі етапи дослідження були схвалені Комісією з питань етики при НУОЗ України імені П. Л. Шупика (протокол № 11 від 29.11.2024 р.).

Критерії включення в дослідження:

- негативні результати аналізів на *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*;
- відсутність отримання антибактеріальної та протигрибкової терапії, імунотерапії протягом попередніх 2 міс.;
- наявність інформованої добровільної згоди й дотримання всієї процедури дослідження.

Критерії виключення:

- декомпенсовані форми екстрагенітальних захворювань (цукровий діабет, серцево-судинна патологія);
- онкологічні захворювання;
- гострі запальні процеси органів малого таза;
- індивідуальна непереносимість компонентів досліджуваних препаратів;
- неможливість дотримання пацієнткою протоколу візитів або відмова від підписання інформованої згоди.

Усі пацієнтки (n = 144) з підтвердженим діагнозом пролапсу тазових органів (цистоцеле, цистоуретероцеле, ректоцеле, ентоцеле, апікальний пролапс) та стресового нетримання сечі за методом локальної терапії, а також наявністю бактеріального вагінозу перед операцією, були розділені на 4 групи.

До I групи (n = 34) включено пацієнок із 2–3-м ступенем за критеріями Hay/Ison, які отримували комплексну терапію, що містила препарат на основі активного пребіотичного комплексу та D-ксилітолу, гіалуронову кислоту, вітаміни С та Е («Мастрелле Флора Плюс») по 1 вагінальній капсулі 1 раз на день протягом 10 днів інтравагінально в передопераційному періоді, а також післяопераційному періоді по 1 вагінальній капсулі 1 раз на день протягом 10 днів та базову антибактеріальну терапію – кліндаміцин 100 мг, по 1 супозиторію на добу вагінально протягом 7 днів, передопераційно.

До II групи (n = 36) – пацієнок із 2–3-м ступенем за критеріями Hay/Ison, які отримували базову антибактеріальну терапію (кліндаміцин 100 мг, 1 супозиторій на добу, вагінально, 7 днів).

До III групи (n = 38) увійшли пацієнтки з 0–1-м ступенем за критеріями Hay/Ison, що отримували препарат на основі активного пребіотичного комплексу та D-ксилітолу, гіалуронову кислоту, вітаміни С та Е («Мастрелле Флора Плюс») по 1 вагінальній капсулі 1 раз на 3 дні протягом 14 днів інтравагінально в передопераційному періоді, а також післяопераційному періоді по 1 вагінальній капсулі 1 раз на день протягом 10 днів.

До IV групи (n = 36) – пацієнтки з 0–1-м ступенем за критеріями Hay/Ison, які отримували винятково стандартну терапію (естріол), без додаткової локальної терапії.

Усім пацієнткам, включеним у дослідження, було проведено хірургічне лікування піхвовим доступом. Базовий обсяг оперативного втручання включав передню кольпорафію, кольпоперинеолеваторопластику, а також виконання слінгової операції у 100% випадків. За наявності відповідних клінічних показань частині жінок симультанно виконували піхвову екстирпацію матки. Слід зазначити, що проведення цього супутнього втручання не мало самостійного впливу на загальний дизайн, перебіг та кінцеві результати дослідження.

Підготовка піхви в передопераційний період вагінальними свічками з естріолом 0,5 мг була проведена всім пацієнткам протягом 7 днів, а післяопераційний період – за схемою 7 днів по 1 супозиторію на день, а потім ще 17 днів по 1 супозиторію 1 раз у 3 дні.

Методи дослідження включали: клініко-анамнестичне та загальноклінічне обстеження; бактеріоскопію виділень із каналу шийки матки та піхви; полімеразну ланцюгову реакцію в режимі реального часу (ПЛР-РЧ) для визначення збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом; ПЛР-РЧ з використанням тест-системи «Allplex™ Bacterial Vaginosis Assay» (Seegene Inc., Південна Корея) для кількісного оцінювання мікробіоценозу піхви; рН-метрію вагінального вмісту за допомогою тест-смужок «Citolab pH» (ТОВ «Фармаско», Україна); цервікальні мазки на онкоцитологію.

Оцінювання вагінального дисбіозу проводили за критеріями Hay/Ison (мікроскопія мазка, пофарбованою за Грамом) [20]:

- ступінь 0 – відсутність бактеріального вагінозу, відсутність лактобактерій може вказувати на нещодавню антибіотикотерапію;
- ступінь 1 (норма): переважають морфотипи *Lactobacillus*;
- ступінь 2 (проміжний стан між нормою і бактеріальним вагінозом): змішана флора з певною кількістю лактобацил, але також наявні морфотипи *Gardnerella* або *Mobiluncus*;
- ступінь 3 (бактеріальний вагіноз): у мазку переважають морфотипи *Gardnerella* і/або *Mobiluncus*, ключові клітини, лактобацил мало або відсутні;
- ступінь 4 (аеробний вагініт): переважають грампозитивні коки, лактобацил мало або відсутні.

Усі пацієнтки здійснили 5 візитів до лікаря-дослідника згідно з визначеними етапами дослідження:

- 1-й візит: інформована згода, збір анамнезу, бактеріоскопія виділень із каналу шийки матки й піхви з фарбуванням за методом Грама та взяття біологічного матеріалу для дослідження методом ПЛР-РЧ, рН-метрія вагінального вмісту;
- 2-й візит (3-й день): оцінювання результатів досліджень, верифікація діагнозу (змішана форма вагінального дисбіозу), рандомізація пацієнток в одну з досліджуваних груп, призначення лікування;
- 3-й візит (5-й день після завершення передопераційної терапії): оцінювання ефективності лікування (скарги, огляд, бактеріоскопія виділень із каналу шийки матки та піхви з фарбуванням за методом Грама, рН-метрія вагінального вмісту);
- 4-й візит (через 1 міс. після оперативного втручання): виявлення скарг, огляд, взяття матеріалу на бактеріоскопію виділень із каналу шийки матки та піхви з фарбуванням за методом Грама, рН-метрія;
- 5-й візит (через 6 міс. після оперативного втручання): виявлення скарг, огляд, оцінювання віддалених післяопераційних ускладнень.

Комплаєнтність у всіх групах оцінювали за клініко-психологічною тестовою методикою (шкала Моріски – Гріна). COMPLAINTними вважалися хворі, що набрали 4 бали (якщо 2 бали та менше – неприхильні до лікування, 3 бали – недостатньо прихильні) [21].

Вагінальні капсули «Мастрелле Флора Плюс» є продуктом на основі D-ксилітолу – активного пребіотичного комплексу, який складається з олігосахаридів, вітамінів С і Е та гіалуронової кислоти. D-ксилітол (ксиліт) – це багатоатомний спирт $\text{CH}_2\text{OH}(\text{CHOH})_3\text{CH}_2\text{OH}$, який є природним метаболітом людського організму [22]. Це основний компонент із селективним потрійним механізмом впливу на умовно-патогенні й патогенні збудники, що реалізується шляхом порушення метаболічних процесів, пригнічення реплікації дезоксирибонуклеїнової кислоти у патогенів і зниження їх адгезії до стінок піхви без впливу на резидентну мікрофлору [23]. Окрім цього, він дає власний доведений пребіотичний ефект [24]. Важливо зазначити, що D-ксилітол перешкоджає утворенню біоплівки і

руйнує вже сформовані біоплівки завдяки зниженню проліферації патогену та порушенню складу матриксу біоплівки [25]. Таким чином, D-ксилітол у складі вагінальних капсул «Мастрелле Флора Плюс» чинить селективну антибактеріальну й фунгіцидну дію, забезпечує антибіоплівковий та власний пребіотичний ефект, покращує функцію слизової оболонки.

Пребіотичний комплекс «Мастрелле Флора Плюс» забезпечує поживними речовинами, які стимулюють ріст лактобактерій та відновлюють захисну біоплівку, що запобігає зростанню кількості патогенних бактерій і грибів, подібних до *Candida*. Вітамін Е та гіалуронова кислота дають змогу утворювати плівку зі зволожувальними та регенерувальними властивостями, яка зменшує відчуття подразнення й свербіжу. Загалом «Мастрелле Флора Плюс» перешкоджає росту патогенних мікроорганізмів, запобігає дисбалансу вагінальної флори, усуває відчуття подразнення, свербіжу, печіння та болю. Ці капсули відновлюють рН піхви до фізіологічного значення ($< 4,5$).

Естріол – це 16-гідроксильований метаболіт естрадіолу. У тканинах вульви та піхви естріол є слабким агоністом естрогену. Місцеве вагінальне застосування естрогену пов'язане зі зміною складу мікробіому (наприклад, зі збільшенням домінування лактобактерій).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакета програм Statistica 13.0 (Dell Inc., США). Для перевірки нормальності розподілу кількісних показників застосовували критерій Шапіро – Уїлка. Оцінювання вірогідності розбіжностей між групами проводили за допомогою t-критерію Стьюдента (для кількісних величин із нормальним розподілом) або U-критерію Манна – Уїтні (для непараметричних даних). Порівняння якісних показників (частота скарг, ступені дисбіозу) здійснювали за допомогою критерію χ^2 (хі-квадрат) Пірсона. Статистично значущими вважали результати при рівні помилки $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вихідна клініко-лабораторна характеристика пацієнток

У дослідження включено 144 жінки віком від 38 до 76 років (середній вік $55,5 \pm 3,2$ року) з діагнозом пролапсу тазових органів (цистоцеле, цистоуретероцеле, ректоцеле, ентероцеле, апікальний пролапс) та стресового нетримання сечі. Аналіз вихідної клінічної симптоматики продемонстрував, що скарги, пов'язані з анатомічними дефектами (пролапс тазових органів і стресове нетримання сечі), були рівномірно розподілені між усіма групами. Натомість скарги запального характеру та симптоми вагінального дискомфорту достовірно переважали у пацієнток із супутнім дисбіозом (I та II групи).

Так, відчуття важкості та випинання у піхві турбувало 28 (82,4%) жінок I групи, 30 (83,3%) – II групи, 31 (81,6%) – III групи та 26 (72,2%) – IV групи. Симптоми стресового нетримання сечі, за даними уродинамічного дослідження, відзначали у 100% пацієнток усіх 4 груп.

Суб'єктивні відчуття у вигляді свербіжу та печіння в ділянці вульви й піхви були провідними

скаргами у пацієнок із дисбіозом: вони фіксувалися у 22 (64,7%) жінок I групи та 27 (75,0%) – II групи. Натомість у пацієнок III та IV груп (без дисбіозу) ці скарги були практично відсутні й спостерігалися лише у 2 (5,3%) та 1 (2,8%) жінок відповідно. Схожа тенденція відзначалася і щодо диспареунії, на яку скаржилися переважно пацієнтки I та II груп.

Під час візуального обстеження у дзеркалах запальні зміни слизової оболонки піхви та вульви були виявлені загалом у 70 (48,6%) жінок. З них абсолютна більшість належала до груп із дисбіозом: 33 (97,0%) пацієнтки I групи та 35 (97,2%) пацієнок II групи ($p > 0,05$ між I та II групами). У III та IV групах такі зміни фіксувалися лише у 1 (2,6%) та 1 (2,7%) жінки відповідно.

Середні показники рН вагінального вмісту до лікування у пацієнок із дисбіозом були достовірно вищими й становили $7,3 \pm 1,2$ у I групі та $7,2 \pm 1,1$ у II групі. У пацієнок III та IV груп цей показник перебував у межах норми: $4,5 \pm 0,8$ та $4,6 \pm 0,9$ відповідно.

Мікроскопічна картина чітко відображала критерії розподілу. «Ключові клітини» визначалися винятково в пацієнок із дисбіозом: у 33 (97,0%) жінок I групи та у 36 (100%) учасниць II групи. Натомість достатня кількість *Lactobacillus* spp. фіксувалася переважно у пацієнок без дисбіозу: у 10 (26,3%) жінок III групи та 9 (25,0%) представниць IV групи. Підвищена кількість лейкоцитів (> 10 у полі зору) була характерною для I групи – 34 (100%) та II групи – 36 (100%) жінок. Нормальна кількість лейкоцитів (4–10 у полі зору) переважала в III групі – 34 (89,4%) та IV групі – 33 (91,6%) жінки.

Оцінювання вихідного стану за критеріями Nau/Ison підтвердило наявність 2-го (проміжного) ступеня у 25 (73,5%) пацієнок I групи та 27 (75,0%) пацієнок II групи. 3-й ступінь (бактеріальний вагіноз) діагностовано у 9 (26,5%) жінок I групи та 9 (25,0%) представниць II групи ($p > 0,05$). У пацієнок III та IV груп відзначали лише 0–1-й ступінь (100%).

За даними ПЛР-РЧ, до початку лікування середня частка лактобактерій становила $23,5 \pm 5,1\%$ у пацієнок I та II груп (з дисбіозом) та $80,1 \pm 4,3\%$ у пацієнок III та IV груп.

Клінічна та мікробіологічна ефективність лікування

На 5-й день після завершення передопераційного лікування в усіх групах відзначено достовірне зниження частоти симптоматики (свербіж, печіння). Суб'єктивні скарги залишилися лише у 5 (14,8%) пацієнок I групи та у 3 (8,1%) пацієнок III групи, що було достовірно менше порівняно з пацієнтками, які отримували стандартну терапію: 6 (16,5%) у II групі та 3 (8,2%) у IV групі ($p < 0,05$) (рис. 1).

На 30-й день після оперативного лікування позитивна динаміка зберігалася: скарги фіксувалися у 2 (6,0%) пацієнок I групи та у 2 (5,3%) учасниць III групи. У II та IV групах скарги відзначали 6 (16,5%) та 2 (5,6%) пацієнтки відповідно. Проте на цьому етапі різниця між групами не досягла статистичної значущості ($p > 0,05$) (рис. 2).

Після проведеного лікування рН вагінального секрету в усіх групах знизився. Найкращу динаміку продемонстрували пацієнтки, які отримували пребіотичний комплекс із D-ксилітолом («Мастрелле Флора Плюс»): у I групі рН достовірно знизився із $7,3 \pm 1,2$ до $5,2 \pm 1,3$ ($p < 0,01$ порівняно з вихідними даними), а в III групі – досягнув оптимального середнього показника $4,1 \pm 1,4$. У II та IV групах середній показник становив $5,4 \pm 1,2$ та $4,6 \pm 0,9$ відповідно.

При бактеріоскопічному оцінюванні за критеріями Nau/Ison на 5-й день після лікування 1-й ступінь (норма) визначали у 28 (83,1%) пацієнок I групи, у 26 (71,7%) II групи, у 33 (87,3%) та 30 (82,8%) III та IV груп відповідно ($p < 0,05$ на користь груп, що отримували D-ксилітол) (рис. 3). Жінок із 3-м ступенем вагінального дисбіозу на цьому терміні не було виявлено в жодній із груп. Аналогічна картина ($p > 0,05$) зберігалася і на 30-й день моніторингу.

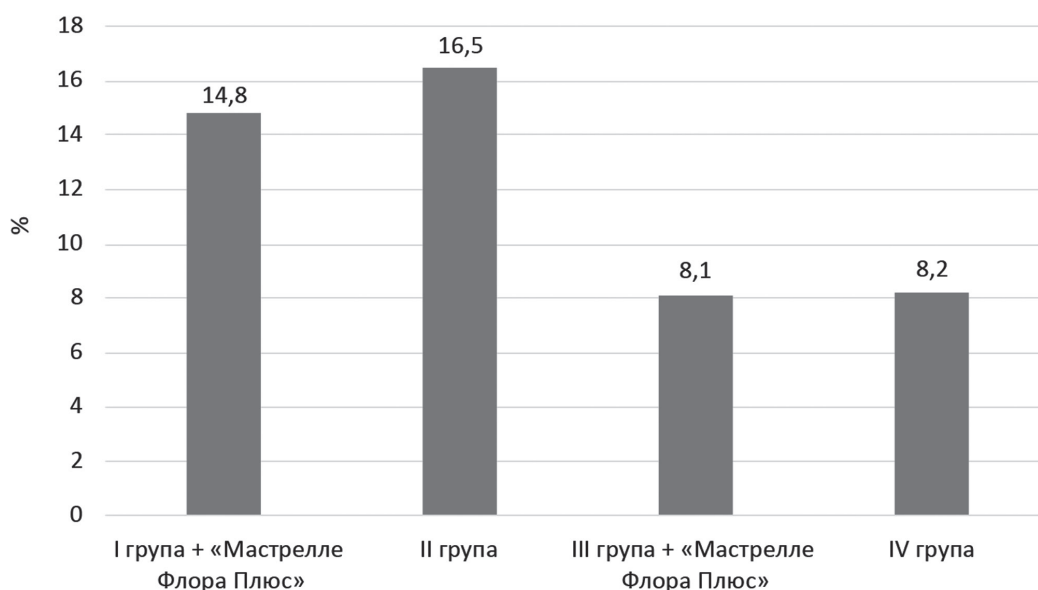


Рис. 1. Відсоток пацієнок зі збереженими суб'єктивними скаргами на 5-й день після завершення передопераційного лікування за групами ($p < 0,05$)



Рис. 2. Відсоток пацієнок зі збереженими суб'єктивними скаргами на 30-й день після оперативного лікування за групами (%)

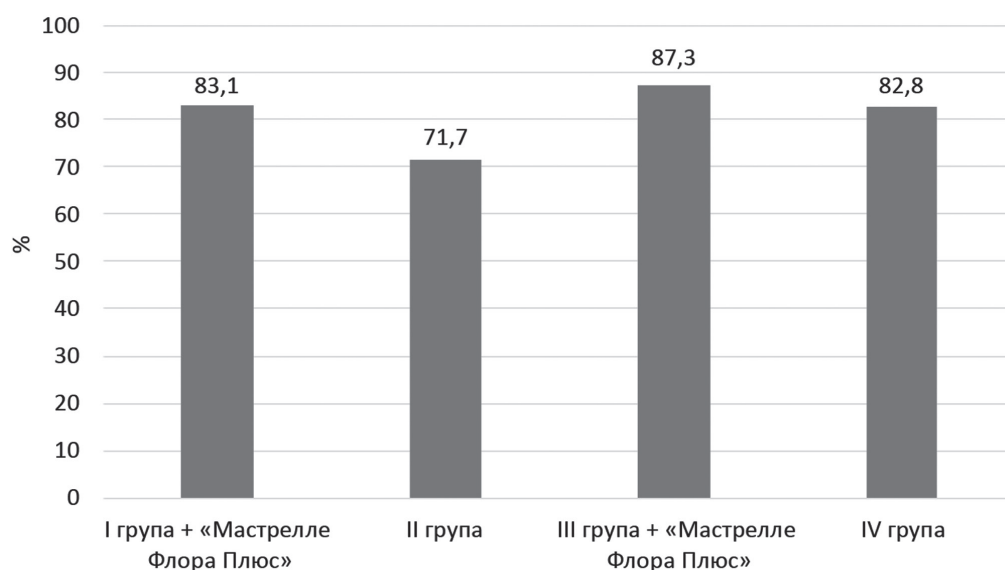


Рис. 3. Відсоток пацієнок із 1-м ступенем (норма) при бактеріоскопічному оцінюванні за критеріями Hay/Ison на 5-й день після лікування за групами ($p < 0,05$ на користь I та III груп, що отримували «Мастрелле Флора Плюс»)

Оцінювання ефективності лікування методом ПЛР-РЧ показало достовірне збільшення частки лактобактерій у I та III групах до $85,2 \pm 3,4\%$, що було достовірною вищим за показники II та IV груп – $57,4 \pm 4,2\%$ ($p < 0,001$) (рис. 4).

Віддалені результати та післяопераційні ускладнення

Під час 5-го візиту (через 6 міс. після оперативного втручання) оцінювали віддалені ускладнення:

- У пацієнок I та III груп (отримували «Мастрелле Флора Плюс») серйозних післяопераційних ускладнень (розходження швів чи ерозій) не зафіксовано. У I групі 2 (6,0%) жінки відзначили диспаре-

унію через 1 міс. після відміни капсул, а у III групі 1 (2,5%) жінка скаржилася на сухість піхви.

- У пацієнок II групи відзначено ускладнення інфекційно-репаративного характеру: розходження швів на ~ 40-й день в 1 (2,8%) пацієнтки; ерозія поліпропіленової сітки (вільна синтетична петля – Tension-free Vaginal Tape (TVT), трансобтураторна петля – Tension-free Vaginal Tape Obturator (TVT-O)) – у 2 (5,6%); диспареунія – у 3 (8,5%) жінок.
- У пацієнок IV групи також спостерігалися ускладнення: ерозія синтетичної петлі (TVT, TVT-O) в 1 (3,0%) жінки; диспареунія – у 2 (5,5%) та скарги на сухість піхви – у 2 (5,5%) жінок (рис. 5).

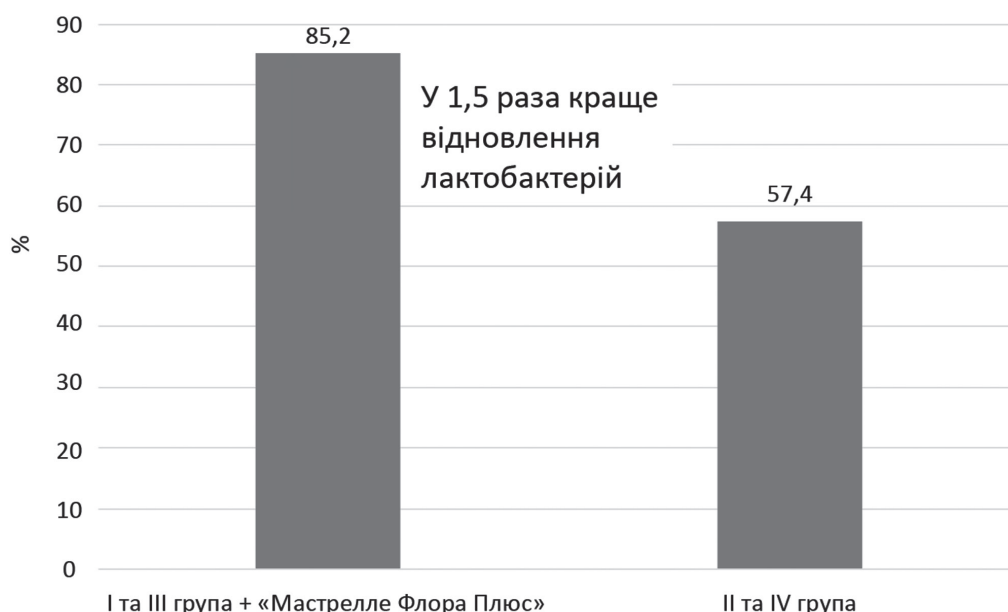


Рис. 4. Оцінювання ефективності лікування методом ПЛР-РЧ: у I та III групах до 85,2 ± 3,4%, що було достовірно вищим за показники контрольних II та IV груп – 57,4 ± 4,2% (p < 0,001)

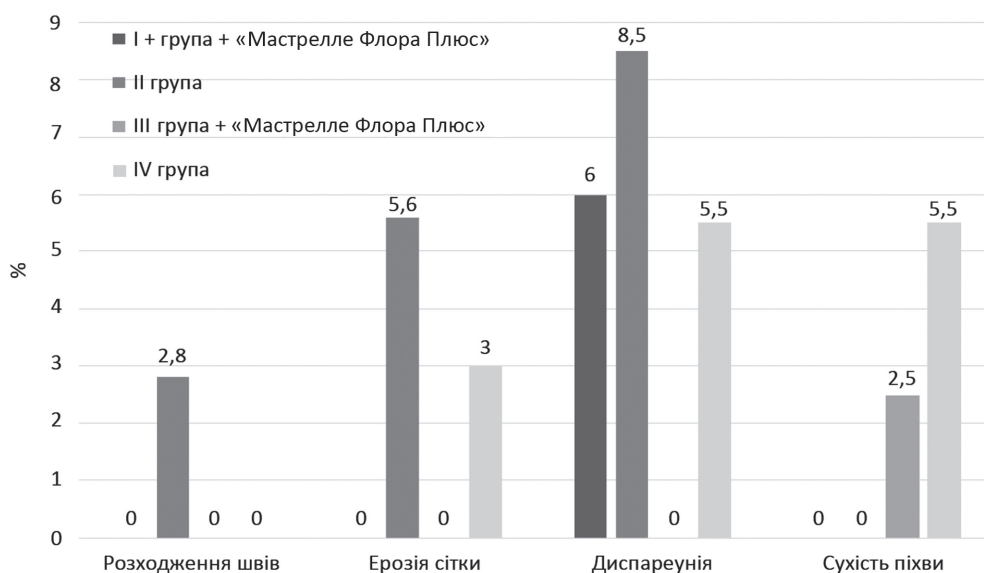


Рис. 5. Оцінювання віддалених ускладнень через 6 міс. після оперативного втручання (p < 0,05)

Зазначені результати свідчать про достовірно вищу ефективність (p < 0,05) комплексної терапії з використанням вагінальних капсул «Мастрелле Флора Плюс» на основі D-ксилітолу щодо профілактики віддалених післяопераційних ускладнень порівняно зі стандартними протоколами.

Оцінювання комплаєнтності

Системних побічних ефектів під час застосування досліджуваних препаратів зафіксовано не було. Аналіз прихильності до терапії за шкалою Моріскі – Гріна (4 бали) продемонстрував високий комплаєнс серед пацієнок, які застосовували пребіотичний комплекс із D-ксилітолом «Мастрелле Флора Плюс»: 30 (87,1%) па-

цієнок I групи та 31 (82,8%) пацієнтка III групи. У II та IV групах цей показник становив 31 (85,3%) та 26 (72,4%) відповідно (p > 0,05 між групами).

Відновлення нормальної мікробіоти піхви є критичним чинником для успішного загоєння тканин після хірургічної корекції пролапсу тазових органів. У нашому дослідженні застосування вагінальних капсул із D-ксилітолом і пребіотичним комплексом «Мастрелле Флора Плюс» дало змогу досягти ерадикації умовно-патогенної флори та достовірного збільшення частки *Lactobacillus* spp. до 85,2%.

Наші результати повністю збігаються з даними нещодавніх європейських та вітчизняних клінічних

випробувань. Зокрема, дослідження P. Chitulea та співавт. [18] довело високу клінічну ефективність інтравагінальних пребіотиків у контролі еволюції неускладнених бактеріальних та грибкових інфекцій піхви, наголошуючи на їхній здатності швидко відновлювати нормоценоз без застосування агресивних антимікробних засобів. Ба більше, вітчизняні дослідники (В. І. Пирогова, О. В. Лаба) [26] успішно застосували аналогічний вагінальний пребіотичний комплекс для корекції дисбіозу навіть у когорті пацієнток надзвичайно високого ризику (із загрозою спонтанних передчасних пологів). Це додатково підтверджує високий профіль безпеки такої терапії та її потужну відновлювальну дію на вагінальний епітелій. Отримані дані повністю узгоджуються з результатами дослідження М. Кім та співавт. [8], які наголошують, що анатомічна реконструкція тазового дна сама по собі не здатна швидко відновити мікробіом без додаткової локальної підтримки. До того ж, як демонструють нещодавні дослідження P. Laniewski та співавт. [27], відновлення домінування лактобактерій відіграє ключову роль у пригніченні локального запалення та модулюванні імунної відповіді тканин. Згідно з даними D. J. Delgado-Diaz та співавт. [28], фізіологічний рівень молочної кислоти, що продукується нормальною флорою, безпосередньо покращує цілісність епітеліального бар'єра, що є критично важливим на етапі репарації слизової оболонки після хірургічного втручання. Це пояснює високу ефективність нашої пребіотичної стратегії з D-ксилітолом порівняно з рутинною антибіотикотерапією, яка часто призводить до пролонгованої імуносупресії та рекурентного дисбіозу [17].

На особливу увагу заслуговує вплив локальної пребіотичної терапії на частоту післяопераційних ускладнень. За даними сучасних метааналізів, зокрема систематичного огляду A. Davica та співавт. [5], загальна частота ускладнень, пов'язаних із використанням синтетичних сіток при пролапсі (включно з ерозіями та інфекціями), коливається в межах 11–15%. У нашому дослідженні в II та IV групах частота ерозій поліпропіленової сітки (3,0–5,6%) та розходження швів (2,8%) загалом відповідала цим світовим статистичним тенденціям. Натомість у групах, які отримували препарат на основі D-ксилітолу «Мастрелле Флора Плюс» (I та III), подібних інфекційно-репаративних ускладнень протягом 6 міс. моніторингу не спостерігалося взагалі.

Спираючись на сучасні дані V. Loimaranta та співавт. [25], це пояснюється здатністю D-ксилітолу специфічно пригнічувати проліферацію патогенів та руйнувати полісахаридний матрикс їхніх біоплівочок, які є основним тригером патогенної колонізації алоімплантатів.

Варто зазначити, що наше дослідження має певні обмеження (limitations). До них належать відносно невеликий обсяг вибірки ($n = 144$), відкритий дизайн без застосування подвійного сліпого плацебо-контролю, а також тривалість післяопераційного моніторингу, обмежена 6 міс. Перспективним напрямком подальших клінічних випробувань є вивчення впливу локальної пребіотичної підтримки з D-ксилітолом на довгострокову інтеграцію алоімплантатів (понад 1–2 роки) та оцінювання показників якості життя пацієнток у віддаленому періоді.

ВИСНОВКИ

Застосування пребіотичного комплексу на основі D-ксилітолу «Мастрелле Флора Плюс» у періопераційному періоді у пацієнток із хірургічною корекцією пролапсу тазових органів є високоєфективним методом відновлення вагінального мікробіоценозу. Запропонована терапія забезпечує ерадикацію умовно-патогенної флори та дає змогу досягти достовірного збільшення частки *Lactobacillus* spp. (до $85,2 \pm 3,4\%$, $p < 0,001$), нормалізації рівня рН піхви та швидкого купірування суб'єктивних симптомів дисбіозу порівняно зі стандартними протоколами лікування.

Доведено, що відновлення локального мікробіому чинить прямий вплив на перебіг репаративних процесів після реконструктивних операцій. Використання локальної пребіотичної підтримки запобігає розвитку інфекційно-репаративних ускладнень (зокрема розходження швів та ерозії поліпропіленової сітки) протягом 6 міс. післяопераційного моніторингу.

Натомість у II та IV групах, які отримували стандартну терапію, частота імплантат-асоційованих ускладнень становила від 2,8 до 5,6%. Отже, інтеграція вагінального пребіотичного препарату з D-ксилітолом «Мастрелле Флора Плюс» у схеми підготовки й післяопераційного ведення пацієнток є клінічно обґрунтованою та безпечною стратегією профілактики віддалених ускладнень при хірургічному лікуванні тазового пролапсу.

Відомості про авторів

Федько Єлизавета Валентинівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 205-49-46

ORCID: 0000-0003-4194-8642

Чайка Кирило Володимирович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 205-49-46

ORCID: 0000-0003-3518-1780

Information about the authors

Fedko Yelizaveta V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 205-49-46

ORCID: 0000-0003-4194-8642

Chayka Kyrylo V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 205-49-46

ORCID: 0000-0003-3518-1780

ПОСИЛАННЯ

1. Wu JM, Vaughan CP, Goode PS, Redden DT, Burgio KL, Richter HE, et al. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in U.S. women. *Obstet Gynecol.* 2014;123(1):141-8. doi: 10.1097/AOG.0000000000000057.
2. Bazi T, Takahashi S, Ismail S, Bø K, Ruiz-Zapata AM, Duckett J, et al. Prevention of pelvic floor disorders: International urogynecological association research and development committee opinion. *Int Urogynecol J.* 2016;27(12):1785-95. doi: 10.1007/s00192-016-2993-9.
3. Maher C, Feiner B, Baessler K, Christmann-Schmid C, Haya N, Brown J. Surgery for women with anterior compartment prolapse. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11):CD004014. doi: 10.1002/14651858.CD004014.pub6.
4. Abed H, Rahn DD, Lowenstein L, Balk EM, Clemons JL, Rogers RG, et al. Incidence and management of graft erosion, wound granulation, and dyspareunia following vaginal prolapse repair with graft materials: A systematic review. *Int Urogynecol J.* 2011;22(7):789-98. doi: 10.1007/s00192-011-1384-5.
5. Dabica A, Balint O, Olaru F, Secosan C, Balulescu L, Brasoveanu S, et al. Complications of pelvic prolapse surgery using MESH: A systematic review. *J Pers Med.* 2024;14(6):622. doi: 10.3390/jpm14060622.
6. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(1):4680-7. doi: 10.1073/pnas.1002611107.
7. Amabebe E, Anumba DOC. The vaginal microenvironment: The physiological role of lactobacilli. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:181. doi: 10.3389/fmed.2018.00181.
8. Kim M, Lee S, Kim HS, Kwon MY, Yoo J, Kim MJ. Microbiome alterations in women with pelvic organ prolapse and after anatomical restorative interventions. *Sci Rep.* 2023;13(1):17547. doi: 10.1038/s41598-023-44988-6.
9. Donders GG, Vereecken A, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Salembier G, Spitz B. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: Aerobic vaginitis. *BJOG.* 2002;109(1):34-43. doi: 10.1111/j.1471-0528.2002.00432.x.
10. Muzny CA, Schwebke JR. Pathogenesis of bacterial vaginosis: Discussion of current hypotheses. *J Infect Dis.* 2016;214(1):1-5. doi: 10.1093/infdis/jiw121.
11. Ravel J, Brotman RM, Gajer P, Ma B, Nandy M, Fadrosch DW, et al. Daily temporal dynamics of vaginal microbiota before, during and after episodes of bacterial vaginosis. *Microbiome.* 2013;1(1):29. doi: 10.1186/2049-2618-1-29.
12. 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.
13. Peebles K, Velloza J, Balkus JE, McClelland RS, Barnabas RV. High global burden and costs of bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis.* 2019;46(5):304-11. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000972.
14. Edwards VL, Smith SB, McComb EJ, Tamarelle J, Ma B, Humphrys MS, et al. The cervicovaginal microbiota-host interaction modulates chlamydia trachomatis infection. *mBio.* 2019;10(4):e01548-19. doi: 10.1128/mBio.01548-19.
15. Brubaker L, Wolfe AJ. The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders. *Ann Transl Med.* 2017;5(2):34. doi: 10.21037/atm.2016.11.62.
16. Mayer BT, Srinivasan S, Fiedler TL, Marrazzo JM, Fredricks DN, Schiffer JT. Rapid and profound shifts in the vaginal microbiota following antibiotic treatment for bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 2015;212(5):793-802. doi: 10.1093/infdis/jiv079.
17. Reid G, Younes JA, Van der Mei HC, Gloor GB, Knight R, Busscher HJ. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(1):27-38. doi: 10.1038/nrmicro2473.
18. Chitulea P, Gherai R, Cheta C, Marin Negru T. The role of intravaginal prebiotics in controlling the evolution of uncomplicated bacterial and fungal vaginal infections. *Farmacia.* 2022;70(3):545-9. doi: 10.31925/farmacia.2022.3.22.
19. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems [Internet]. 10th revision. Geneva: WHO; 1992. 362 p. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/37958>.
20. Ison CA, Hay PE. Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect.* 2002;78(6):413-5. doi: 10.1136/sti.78.6.413.
21. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24(1):67-74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.
22. Ahuja V, Macho M, Ewe D, Singh M, Saha S, Saurav K. Biological and pharmacological potential of Xylitol: A molecular insight of unique metabolism. *Foods.* 2020;9(11):1592. doi: 10.3390/foods9111592.
23. Yang SP. Xylitol for treatment of vaginal infections. *United States patent US 7,619,008 B2.* 2009 Nov 17.
24. Salli K, Lehtinen MJ, Tiihonen K, Ouwehand AC. Xylitol's health benefits beyond dental health: A comprehensive review. *Nutrients.* 2019;11(8):1813. doi: 10.3390/nu11081813.
25. Loimaraanta V, Mazurel D, Deng D, Söderling E. Xylitol and erythritol inhibit real-time biofilm formation of *Streptococcus mutans*. *BMC Microbiol.* 2020;20(1):184. doi: 10.1186/s12866-020-01867-8.
26. Pirogova V, Laba O. Evaluation of the effectiveness of vaginal dysbiosis correction using a vaginal prebiotic complex in women with risk factors for spontaneous preterm birth. *Reprod Health Woman.* 2022;6(4):44-9. doi: 10.30841/2708-8731.6.2022.267684.
27. Laniewski P, Herbst-Kralovetz MM. Bacterial vaginosis and health-associated bacteria modulate the immunometabolic landscape in 3D model of human cervix. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2021;7(1):88. doi: 10.1038/s41522-021-00259-8.
28. Delgado-Diaz DJ, Jesaveluk B, Hayward JA, Tyssen D, Alisoltani A, Potgieter M, et al. Lactic acid from vaginal microbiota enhances cervicovaginal epithelial barrier integrity by promoting tight junction protein expression. *Microbiome.* 2022;10(1):141. doi: 10.1186/s40168-022-01337-5.

Стаття надійшла до редакції 09.02.2026. – Дата першого рішення 13.02.2026. – Стаття подана до друку 23.03.2026

BIOETHICAL NORMS

The editorial board of «Reproductive Health of Women» is governed by the rules recommended by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

Works using human material must comply with the 2013 Declaration of Helsinki. The experimental protocol must be approved by the local bioethics committee and meet international standards. If it is impossible to fully comply with these rules, the author must justify the change in the protocol, approve it by the local committee on bioethics and indicate the relevant changes in the section Materials and methods.

Experiments with laboratory animals must also be reported on compliance with the norms, standards and recommendations for work with animals, which were followed by the author:

- ARRIVE Guide (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments);
- Consensus Guidelines on Copyright Ethics and Welfare for Editors of the International Association of Veterinary Editors
- EU Directive 2010/63 / EU on the protection of animals used for scientific purposes.

When conducting experiments involving any material of human origin or involving donors and / or patients, the authors should note that the studies were conducted in accordance with bioethical standards, approved by the institution's ethics committee or the National Bioethics Commission. The same applies to research involving laboratory animals. When conducting experiments with laboratory animals, it should be noted whether all the recommendations of the Bioethics Committee have been followed in accordance with national and international standards for the keeping and use of animals.

If the submitted manuscript does not include the approval of the Ethics Committee, it will be reviewed in accordance with the recommendations developed by the Ethics Committee for Scientific Publications (COPE) - «Guidelines for Editors: Determining the Quality of Research, Auditing and Service Evaluation». If the research is to be approved by an ethics committee, authors should provide this information to continue the process of

processing the manuscript. If the required documents are not provided, the manuscript will not be published.

If the study does not require the approval of the ethics committee, the authors are asked to provide an opinion from the ethics committee or a document stating that the study does not require the approval of the ethics committee under the law of the country where the research is conducted. If the authors provide either an approval or a document confirming that the approval of the ethics committee is not required, the process of processing the article continues. If the authors are unable to provide such documents, the manuscript may be rejected.

The conclusion of the local ethics committee of the institution or the National Bioethics Commission does not exclude that the editors may have their own opinion on the compliance of the conducted research with the standards of bioethics.

Articles related to human studies should include information about the consent of patients and volunteers to participate in the study, as well as about their detailed explanations of what procedures they will undergo. Informed consent should also be obtained when describing clinical cases.

Patients have the right to privacy. Any medical interventions, types of examinations and treatments can be carried out only with the permission (informed voluntary consent) of the patient or his legal representative. Patients' personal data should not be mentioned in the text, photographs or drawings when preparing an article for publication, unless they are of scientific importance or the patient (parents, guardian) does not give written consent for publication.

The signed informed voluntary consent is kept by the authors in the institution where the research was conducted. Authors must notify the journal in writing that they have received written informed patient consent.

All information on clinical trials, human or animal experiments, a detailed description of relevant research procedures, written approval of the local ethics committee, and informed consent should be described in the Materials and Methods section of the article.

Stress-induced endocrine changes in adolescent girls with menstrual cycle disorders in under the influence of the war in Ukraine

V. O. Dynnik¹, O. H. Verhoshanova¹, O. O. Dynnik², A. Ye. Druzhynina¹, H. O. Havenko¹, Yu. V. Volkova¹, S. V. Novokhatska¹

¹SI “Institute for Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine”, Kharkiv

²National Technical University “Kharkiv Polytechnic Institute”

Hormonal functioning against the background of stress is almost the most discussed problem in Ukraine today. The menstrual cycle as a vital indicator of life activity reacts sharply to changes in the environment. Russian military aggression in Ukraine forced the majority of the population to experience the hardships of war. Research of hormonal support of menstrual cycle disorders in the emergency situations will expand the understanding of the interaction of the hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes.

The objective: to compare the hormonal determinants of stress-related menstrual disorders in adolescent girls in the pre-war period and against the background of war.

Materials and methods. 331 adolescent girls with menstrual disorders (in 2018–2021 – 184 girls and in 2022–2024 – 147 girls) aged 11–17 years were examined. 149 girls were diagnosed with abnormal uterine bleeding (AUB) (84 girls before the war and 65 – after the war), and 182 patients with oligomenorrhea (OM) (100 adolescents before the war and 82 – after the war). All patients lived in the territory of the city of Kharkiv and the Kharkiv region, which are subject to constant military attacks during the war. The hormonal examination complex included determination of blood serum concentrations of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), prolactin, testosterone, cortisol, estradiol (E₂), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their ratios were calculated (LH/FSH, cortisol/DHEA-S, prolactin/cortisol, testosterone/cortisol, testosterone/E₂).

Results. In adolescents with menstrual disorders of the AUB and OM type, who were in the epicenter of constant bombardment, hormonal determinants changed. The level of stress-dependent hormones probably increased. These are the DHEA-S and prolactin concentrations. Accordingly, the ratio prolactin/cortisol increased and ratio cortisol/DHEA-S decreased, which indicates an increased resistance to a stressful situation. Being in a zone of armed conflict leads to the classic relationship between cortisol and DHEA-S, their correlation appears. Sex hormones also participate in the reaction to a stressful situation, and in AUB – testosterone, and in OM – E₂. In girls in a zone of constant air raids and bombardments, against the background of a strong positive relationship between cortisol and DHEA-S, a rather weak correlation between cortisol and testosterone is found, which may indicate a less sensitive relationship between stress and sex hormones.

Conclusions. Menstrual disorders are accompanied by impaired regulation of the pituitary-adrenal and pituitary-gonadal axes. Being in a zone of armed conflict increases the tension of stress-dependent and sex hormones in this contingent of patients, which can provoke a complicated course of AUB and OM.

Keywords: adolescent girls, stress, war, gonadotropic, adrenal, sex hormones, menstrual disorders, oligomenorrhea, abnormal uterine bleeding.

Стрес-індуковані ендокринні зміни при порушеннях менструального циклу в дівчат-підлітків під впливом війни в Україні

V. O. Диннік, О. Г. Верхошанова, О. О. Диннік, А. Є. Дружиніна, Г. О. Гавенко, Ю. В. Волкова, С. В. Новохатська

Гормональне функціонування на тлі стресу – чи не найбільш обговорювана сьогодні проблема в Україні. Менструальний цикл як життєво важливий показник життєдіяльності гостро реагує на зміни навколишнього середовища. Російська військова агресія в Україні змусила більшість населення пережити труднощі війни. Дослідження стану гормонального забезпечення при розладах менструального циклу в умовах надзвичайних ситуацій розширить уявлення щодо взаємодії гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової та гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осей.

Мета дослідження: порівняння гормональних детермінант стресозалежних порушень менструальної функції у дівчат-підлітків у довоєнний період і на тлі війни.

Матеріали та методи. Обстежено 331 дівчину з порушеннями менструальної функції (у 2018–2021 рр. – 184 дівчини й у 2022–2024 рр. – 147 дівчат) віком 11–17 років. У 149 дівчат діагностовано аномальні маткові кровотечі (АМК) (у 84 дівчат до війни та в 65 – після початку війни), а у 182 пацієнток – олігоменорею (ОМ) (у 100 підлітків до війни й у 82 – після початку війни). Усі пацієнтки проживали на території Харкова та Харківської області, які зазнають постійних бойових атак під час війни. Комплекс гормонального обстеження включав визначення в сироватці крові концентрацій лютенізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), пролактину, тестостерону,

кортизолу, естрадіолу (E_2), дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С), обчислювали їх співвідношення (ЛГ/ФСГ, кортизол/ДГЕА-С, пролактин/кортизол, тестостерон/кортизол, тестостерон/ E_2).

Результати. У підлітків із розладами менструальної функції за типом АМК і ОМ, які опинилися в епіцентрі постійного бомбардування, змінилися гормональні детермінанти. Вірогідно, підвищився рівень стресозалежних гормонів. Це вміст ДГЕА-С, пролактину. Відповідно, зросло співвідношення пролактин/кортизол і знизилася кортизол/ДГЕА-С, що свідчить про збільшення протидії стресовій ситуації. Перебування в зоні збройного конфлікту призводить до класичних взаємовідношень кортизолу і ДГЕА-С, з'являється їхній кореляційний зв'язок. У реакції на стресову ситуацію беруть участь і статеві гормони, причому при АМК – тестостерон, а при ОМ – E_2 . У дівчат, які перебували в умовах постійних повітряних тривог і бомбардування, на тлі міцного позитивного зв'язку кортизолу з ДГЕА-С реєструються доволі слабкі кореляційні відношення між кортизолом і тестостероном, що може свідчити про менш чутливий зв'язок між стресовими та статевими гормонами.

Висновки. Розлади менструальної функції супроводжуються порушеннями регуляції функції гіпофізарно-адrenalової й гіпофізарно-гонадної осей. Перебування в зоні збройного конфлікту збільшує напруження стресозалежних і статевих гормонів у цього контингенту хворих, що може провокувати ускладнений перебіг АМК і ОМ.

Ключові слова: дівчата-підлітки, стрес, війна, гонадотропні, адrenalові, статеві гормони, розлади менструальної функції, олігоменорея, аномальні маткові кровотечі.

Adolescence is a unique period in human life. It is characterized by a multitude of changes associated with sexual maturation, linear growth, immunological transformation, emotional and cognitive development.

The female reproductive system is susceptible to the modulating effects of stress due to the interconnected nature of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axes. Given the impact of stress on the HPG and HPA axes, it is likely that the high levels of stress experienced by Ukrainian girls during military events may alter menstrual cycle patterns and symptoms [1]. In the 21st century, in the age of technological progress, stress has become a silent pandemic that affects people, especially the younger generation, all over the world. Ukrainian adolescents have also encountered traumatic factors as a result of the war unleashed by Russia. In addition to its negative impact on mental well-being, stress affects both physiological processes and the menstrual cycle [2, 3].

The physiological response to stress is mediated by activation of the HPA axis. The HPA axis is a complex system of neuroendocrine pathways and feedback loops that regulates homeostasis in the body through adaptive responses to internal and external stressors, and is a key component of the “stress system” [4, 5]. Cortisol (C) is the major stress hormone involved in the management of the stress response from the onset of stress to recovery from stressful events. It is often considered a key logical indicator of stress and is commonly known as the “hormonal endpoint” of the HPA axis and is responsible for the body's responses to stressors [6, 7]. Among the putative biomarkers of acute stress secreted by the adrenal cortex are dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEA-S), which are produced by the *zona reticularis* in response to adrenocorticotropic hormone [8, 9]. In addition to being a precursor of sex steroids, DHEA-S is an anabolic steroid with a regenerative role [10]. Thus, secretion of DHEA-S after acute stress has been postulated to play a protective role as an antagonist of other stress hormones. DHEA (and its sulfate, DHEA-S) is the most abundant steroid hormone in humans and is the sex steroid with the greatest androgenic activity in females [11–13]. C and DHEA-S regulate different (mostly opposing) physiological functions. When sufficient circulating C concentrations are reached, a negative feedback loop is triggered, which again reduces the activity of the HPA and allows to avoid the systemic dysfunction caused by prolonged exposure to C. While C is a catabolic hormone and thus exerts an energy-mobilizing effect

on the body, DHEA and DHEA-S are anabolic hormones that play a protective and regenerative role. DHEA-S has neuroprotective and antiglucocorticoid effects and may help counteract some of the negative effects of excess C. Thus, a sensitive balance between C and DHEA-S is important for regulating the body's homeostasis [14, 15]. Quantifying the relationship between C and DHEA is an important characteristic for objectively measuring stress and its manifestations in the human body. The ratio of C to DHEA is considered an accurate method for assessing the functionality of the HPA axis and is considered a simple way to simultaneously analyze the action of two independent hormones [16–18].

The body's response to stress disrupts hormonal balance, which plays a significant role in the occurrence of menstrual problems. Reproductive steroids, such as estradiol (E_2) and testosterone (T), are important factors in the regulation of homeostasis caused by stress [19–23]. Dysregulation of adrenal and sex hormones is associated with increased symptoms of depression and anxiety, changes in the regulation of emotions and behavior [24–26].

The most important and widely studied role of prolactin (PRL) is its modulation of stress responses, and the most studied are the features of its production during pregnancy and lactation. PRL can control numerous forms of behavior and affect homeostasis. Incentives that promote the release of prolactin include many factors, and one of the leading places is stress [27, 28].

It is assumed that the possible effects of hormones are determined by the balance between interdependent hormones – the ratio of C/DHEA-S, PRL/C, T/C. That is, the ratio of hormones is a simple way to simultaneously analyze the action of several hormones [29].

Although the stress system has been widely studied, the complexity of the various interactions is still not sufficiently defined, especially in relation to menstrual disorders in adolescence. In addition to the fact that menstrual disorders are formed under the influence of stress, today Ukrainian girls have additional psychotraumatic factors, namely the full-scale war unleashed by Russia. Menstruation is a cyclical process that requires the harmony of all endogenous and environmental factors.

Permanent residence in the zone of military (combat) operations certainly cannot but affect the formation of menstrual disorders. According to the Decree of the President of Ukraine dated February 24, 2022, No. 64/2022 “On the imposition of martial law in Ukraine”, approved by the Law

of Ukraine dated February 24, 2022, No. 2102-IX, the laws of Ukraine “Law on the Legal Regime of Martial Law”, “On the defense of Ukraine”, orders of the Commander-in-Chief of the Armed Forces of Ukraine determine the areas of military (combat) operations. These orders are issued monthly, for the previous month.

From February 24, 2022, Kharkiv region was monthly designated by orders of the Commander-in-Chief of the Armed Forces of Ukraine as areas of military operations. In the media for the period from February 2022 to June 2025, more than 1,720 explosions were reported, almost 6.5 thousand alarms, the longest of which lasted more than 18 hours [30].

The objective of our study was to determine the features of hormonal determinants of stress-related menstrual disorders in adolescent girls in the pre-war period and against the backdrop of war events.

MATERIALS AND METHODS

In the period 2018–2021 years – before the war – was examined 184 girls aged 11–17 years with menstrual disorders (84 with abnormal uterine bleeding (AUB) and 100 with oligomenorrhea (OM)) who were treated at the clinic of the State Institution (SI) “Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences (NAMS) of Ukraine” and against the background of a full-scale war 2022–2024 years was examined 147 patients with menstrual disorders (65 with AUB and 82 with OM) who continued to live in Kharkiv and the Kharkiv region after the start of the full-scale war.

The diagnosis of menstrual disorders was established on the basis of anamnestic data, complaints, clinical and laboratory research methods. Physiological parameters of the menstrual cycle in girls were considered to be 21 to 45 days long, 3–8 days of menstruation, and 25–40 mL of blood loss. According to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) AUB System 2 classification (2018), AUB is defined as uterine bleeding with an intermenstrual interval of less than 21 days and/or a duration of more than 8 days and/or between menstrual bleedings. In the cohort of girls with AUB who were examined, blood diseases, thrombocytopenia, and blood coagulation insufficiency were excluded using screening for hemostasis disorders. All patients underwent a complete clinical blood test with measurement of clotting time. Structural causes and inflammatory diseases of the pelvic organs were also excluded. According to the PALM-COEIN classification, all girls were classified as AUB for non-structural reasons related to endocrine disorders (ovulatory dysfunction – AUB-O) [31, 32]. The diagnosis of OM was defined as spontaneous menstruation with an intermenstrual interval of more than 45 days with a normal duration of bleeding [33] and its onset during puberty according to ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision) is considered primary OM.

The examination algorithm consisted of determining the level of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), PRL, E_2 , T, C and DHEA-S in the blood serum. The coefficients of LH/FSH, C/DHEA-S, PRL/C, T/C, T/ E_2 were calculated.

All hormonal studies were performed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a Rayto RT-2100C

photometer (Rayto, China) and reagent kits from “Best Diagnostic” (Kyiv, Ukraine). The level of DHEA-S was measured using commercially available ELISA kits from a German manufacturer.

The results of the study were analyzed using the software Statgraphics Plus for Windows 5.0. The mean value (M) and standard deviation (SD) were calculated for all variables. The difference in group statistics was assessed using Student’s t-test. The difference was considered statistically significant at $p < 0.05$. The relationship between quantitative indicators was assessed using the Pearson correlation coefficient (r). The value of p below 0.05 indicates statistically significant non-zero correlations at the 95% confidence level.

Written informed consent was obtained from each registered participant or their parents/guardians for all medical procedures. The study protocol was approved by the Bioethics and Deontology Committee of the SI “Institute for Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine”.

RESULTS AND DISCUSSION

In order to identify the characteristics of the concentration of gonadotropic and steroid hormones, their levels in the blood serum in the morning hours were studied in girls examined in the pre-war period and after the war. The average values are given in Table 1.

As can be seen from Table 1, patients with AUB have a significant difference in the indicators of gonadotropic and steroid hormones before the start of the full-scale war and after. Among the gonadotropic hormones, a significant increase in the level of LH was found in girls examined after the start of the war. Due to this, there is a significant increase in the ratio of LH/FSH. PRL secretion increases. Considering that the war in Ukraine provokes stress disorders, adrenal hormones deserve special attention, namely C and DHEA-S. In girls living in the front-line city of Kharkiv, the C content did not change in relation to the values in the pre-war period. The concentration of DHEA-S increased statistically significantly. And accordingly, the C/DHEA-S ratio decreased. The content of the sex hormone E_2 did not change, but the level of T decreased significantly. Accordingly, the ratios T/ E_2 and T/C also decreased. The PRL/C ratio increased due to the increased PRL values.

Among patients with OM, almost similar changes occurred (Table 2).

A significant increase in PRL, DHEA-S, E_2 , PRL/C ratio was recorded. Such indicators as T level, T/ E_2 , C/DHEA-S ratios were significantly reduced.

Correlations between sex and adrenal hormones were revealed. In AUB before the full-scale war, a medium-strength relationship was observed between DHEA-S and T ($r = 0.60$; $p < 0.0001$) and a somewhat weaker one between C and T ($r = 0.24$; $p < 0.07$). In OM, a relationship was also observed between DHEA-S and T ($r = 0.41$; $p < 0.0001$) and C and T ($r = 0.28$; $p < 0.008$), but, unlike girls with AUB, in OM there was also a relationship between DHEA-S and E_2 ($r = 0.25$; $p < 0.02$). Against the background of the ongoing war in Ukraine, these relations have a bit changed. In addition to the existing ones, a relationship was added between C and DHEA-S (AUB – $r = 0.30$; $p < 0.04$; OM – $r = 0.35$; $p < 0.004$), and in OM there was also a correlation between C and E_2 ($r = 0.36$; $p < 0.004$).

Table 1

Mean values and standard deviations of gonadotropic, steroid hormones in patients with AUB before the start of military aggression and after

Hormonal indicators	Before the war 2018–2021 (n = 84)	Against the background of a full-scale war 2022–2024 (n = 65)	p
LH, mIU/mL	8.01 ± 5.81	10.01 ± 7.55	< 0.05
FSH, mIU/mL	7.33 ± 2.95	7.10 ± 3.36	> 0.05
LH/FSH, Units	1.21 ± 0.91	1.64 ± 1.25	< 0.01
PRL, mIU/mL	360.63 ± 174.82	479.15 ± 241.94	< 0.0008
E ₂ , nmol/L	0.36 ± 0.26	0.39 ± 0.25	> 0.05
T, nmol/L	1.92 ± 1.13	1.51 ± 1.20	< 0.03
C, nmol/L	404.76 ± 196.34	367.08 ± 193.24	> 0.05
DHEA-S, mcmol/L	4.34 ± 3.31	5.79 ± 4.39	< 0.03
C/DHEA-S, Units	121.68 ± 90.42	91.26 ± 70.09	< 0.02
PRL/C, Units	0.99 ± 0.46	1.46 ± 0.73	< 0.0001
T/E ₂ , Units	7.32 ± 5.45	5.32 ± 5.24	< 0.02
T/C, Units	0.005 ± 0.004	0.004 ± 0.003	< 0.002

Notes: LH – luteinizing hormone; FSH – follicle-stimulating hormone; PRL – prolactin; E₂ – estradiol; T – testosterone; C – cortisol; DHEA-S – dehydroepiandrosterone sulfate.

Table 2

Mean values and standard deviations of gonadotropic, steroid hormones in patients with OM before the start of military aggression and after

Hormonal indicators	Before the war 2018–2021 (n = 100)	Against the background of a full-scale war 2022–2024 (n = 82)	p
LH, mIU/mL	12.94 ± 12.62	14.69 ± 12.50	> 0.05
FSH, mIU/mL	7.76 ± 6.41	8.76 ± 8.75	> 0.05
LH/FSH, Units	1.77 ± 1.22	1.79 ± 1.11	> 0.05
PRL, mIU/mL	360.73 ± 182.04	476.29 ± 261.26	< 0.0005
E ₂ , nmol/L	0.32 ± 0.35	0.43 ± 0.37	< 0.04
T, nmol/L	2.43 ± 1.23	2.13 ± 1.17	< 0.03
C, nmol/L	415.97 ± 220.88	390.22 ± 177.63	> 0.05
DHEA-S, mcmol/L	6.81 ± 4.02	8.86 ± 5.80	< 0.01
C/DHEA-S, Units	86.02 ± 65.33	64.29 ± 52.45	< 0.03
PRL/C, Units	0.97 ± 0.67	1.42 ± 0.88	< 0.0001
T/E ₂ , Units	11.58 ± 8.57	7.42 ± 5.74	< 0.0003
T/C, Units	0.007 ± 0.005	0.006 ± 0.004	> 0.05

Notes: LH – luteinizing hormone; FSH – follicle-stimulating hormone; PRL – prolactin; E₂ – estradiol; T – testosterone; C – cortisol; DHEA-S – dehydroepiandrosterone sulfate.

The Russian-Ukrainian war, which began on February 24, 2022, has become one of the largest and fastest-growing humanitarian emergencies since World War II. Various consequences of war (damage to property, death of a loved one, lack of psychological preparedness for a disaster, negative consequences of overcoming difficulties, etc.) negatively affect mental health. Emotional instability, stress reactions, anxiety cannot but affect the physical condition and menstrual function, which is a vital indicator [34, 35]. Recently, there has been an increasing amount of discussion in the literature about the role of adrenal hormones in the implementation of stress in various diseases, tumor development, and pregnancy [36, 37]. DHEA-S and C are the most prevalent hormones of the human adrenal glands, released as end pro-

ducts of a tightly coordinated endocrine response to stress. Together, they mediate short-term and long-term responses to stress and provide physiological and behavioral adjustments necessary to maintain homeostasis [38]. It is believed that the first response to stress is an increase in C. In our study, this does not occur. Most likely, due to chronic stress, because Kharkiv was a front-line city for all three years of the war, a stage of exhaustion occurs, when energy and resources for long-term adaptive responses to the stressor are depleted. The level of DHEA-S, on the contrary, increases. This is a positive reaction, since DHEA-S is a “protective” hormone, it counteracts the action of C. A decrease in the level of DHEA-S is associated with a negative mood, the formation of pathological states [39]. The C/DHEA-S ratio

decreases due to an increase in DHEA-S. An increase in this coefficient implies a higher level of stress against the background of a low level of the “protective” hormone, which can negatively affect mental health. An increase in PRL content is noted in girls who are in a combat zone. One of the functions of PRL is to modulate stress. On the one hand, an increase in this hormone is positive, since it is a reaction to stress, on the other hand, a long-term increase in PRL causes hormonal abnormalities, which leads to disorders in the menstrual cycle and contributes to a complicated course of the disease, increases the risk of insulin resistance and dyslipoproteinemia [40]. The PRL/C ratio also increases. These changes are characteristic of both AUB and OM. Sex hormones (T, E₂) behave differently depending on the type of menstrual dysfunction. The T level decreases against the background of ongoing military events. E₂, on the contrary, increases, but only in adolescents with OM. The T/C ratio decreases only in girls with AUB. The T/E₂ ratio decreases, but in AUB, mainly due to a decrease in T content, and in OM – due to an increase in E₂.

However, today the focus is not on the individual hormones but on the relationships between hormones originating from the HPA and HPG axes, as these axes regulate each other throughout life. Each of these endocrine axes, as well as their connections, respond to stress. The HPA and HPG axes perform regulatory functions that help the body adapt to new contexts. Traditionally, these systems were thought to inhibit each other in stressful and challenging circumstances. However, it has now been shown that positive hormonal connection (or positive correlation) – when an increase in the level of hormones in one axis is associated with an increase in the level of hormones in the other axis – is both normative and adaptive during adolescence [41]. The identified correlations between stress and sex hormones indicate a positive relationship of hormones derived from the HPA and HPG axes, including all hormone pairs (namely C–T, C–DHEA-S, DHEA-S–T). Changes in this hormonal triad are primarily due to stressful events occurring in Ukraine. Both before the war and during the martial law period, a closer positive

relationship was noted between DHEA-S and T, and it was most pronounced in adolescents with AUB than OM. A less close relationship was recorded in girls with menstrual cycle disorders between C and T. There is evidence in the literature that gonadal hormones (T and E₂) are associated with changes in mood and behavior. T can also modulate symptoms of depression [22, 42]. It is possible to assume that during the destructive events of war, there are changes in the interaction of T with adrenal hormones, it increases with DHEA-S – a “protective” hormone and decreases with C. The connection between C and DHEA-S appeared in girls with increased stress under the influence of war events. That is, stressful situations associated with the war factor affect the relationship between the hormones HPA and HPG. The association of hormones of interacting processes between HPA and HPG expands the possibilities of studying stress not only on the example of C, as the final product of the HPA axis, but also makes it possible to consider the connectivity of the functioning of the HPA-HPG axes.

CONCLUSIONS

1. Adolescents with menstrual disorders had significant differences in their hormonal background in the pre-war period and after the start of a full-scale war. Against the backdrop of war, AUB was accompanied by increased shifts in gonadotropic (LH, LH/FSH), adrenal hormones (DHEA-S) and decreased sex hormones (T). In adolescents with OM, only steroid hormones underwent significant changes: T significantly decreased and E₂ increased.
2. With a long-term stay in the stress center, the greatest changes occurred among such hormones as DHEA-S, PRL, T and the ratios C/DHEA-S, PRL/C, T/C, which are directly responsible for stress reactions.
3. The stress reacting depends not only on the response of adrenal hormones, but also on the interaction of stress and sex hormones.

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

Information about the authors

Dynnik Victoria O. – SI “Institute for Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine”, Kharkiv; tel.: (050) 973-63-61. *E-mail:* viktoriadynnik@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7692-1856

Verhoshanova Oksana H. – SI “Institute for Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine”, Kharkiv; tel.: (067) 315-10-36. *E-mail:* oksanaverhoshanova69@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2793-4060

Dynnik Oleksandra O. – National Technical University “Kharkiv Polytechnic Institute”; tel.: (050) 593-85-42. *E-mail:* dynunja15@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2410-2760

Druzhynina Alona Ye. – SI “Institute for Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine”, Kharkiv; tel.: (095) 245-57-75. *E-mail:* drujinina@meta.ua

ORCID: 0000-0002-6699-7865

Havenko Hanna O. – SI “Institute for Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine”, Kharkiv; tel.: (050) 747-30-82. *E-mail:* annetka550@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1344-0051

Volkova Yuliya V. – SI “Institute for Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine”, Kharkiv; tel.: (096) 753-06-32. *E-mail:* yuv.volkova2018@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9625-941X

Novokhatska Svitlana V. – SI “Institute for Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine”, Kharkiv; tel.: (068) 992-02-92. *E-mail:* novohatskaya1980@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1623-973X

Відомості про авторів

- Диннік Вікторія Олександрівна** – ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків; тел.: (050) 973-63-61. E-mail: viktoriadynnik@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7692-1856
- Верхошанова Оксана Георгіївна** – ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків; тел.: (067) 315-10-36. E-mail: oksanaverhosanova69@gmail.com
ORCID: 0000-0002-2793-4060
- Диннік Олександра Олексіївна** – Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут»; тел.: (050) 593-85-42. E-mail: dynunja15@gmail.com
ORCID: 0000-0002-2410-2760
- Дружиніна Альона Євгеніївна** – ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків; тел.: (095) 245-57-75. E-mail: drujinina@meta.ua
ORCID: 0000-0002-6699-7865
- Гавенко Ганна Олександрівна** – ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків; тел.: (050) 747-30-82. E-mail: annetka550@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1344-0051
- Волкова Юлія Василівна** – ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків; тел.: (096) 753-06-32. E-mail: yuv.volkova2018@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9625-941X
- Новохатська Світлана Володимирівна** – ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків; тел.: (068) 992-02-92. E-mail: novohatskaya1980@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1623-973X

REFERENCES

- Irshad S, Aijaz A, Husain A. A study of menstruation and stress: the biological and psychological overview on menarche and menstrual disorders. *EPRA IJMR*. 2022;8(3):85-90. doi: 10.36713/epra9706.
- Saadeldine M, Berga SL, Faubion SS, Shufelt CL. The silent pandemic of stress: impact on menstrual cycle and ovulation. *Stress*. 2025;28(1):2457767. doi: 10.1080/10253890.2025.2457767.
- Gilbrech KI. The Impact of Stress on the Menstrual Cycle [dissertation]. The Eleanor Mann School of Nursing Undergraduate; 2020. Available from: <https://scholarworks.uark.edu/nursuht/102>.
- García-León MÁ, Pérez-Mármol JM, Gonzalez-Pérez R, García-Ríos MDC, Peralta-Ramírez MI. Relationship between resilience and stress: Perceived stress, stressful life events, HPA axis response during a stressful task and hair cortisol. *Physiol Behav*. 2019;202:87-93. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.02.001.
- Špiljak B, Viličić M, Glavina A, Crnković M, Šešerko A, Lugović-Mihić L. A Review of Psychological Stress among Students and Its Assessment Using Salivary Biomarkers. *Behav Sci (Basel)*. 2022;12(10):400. doi: 10.3390/bs12100400.
- Shirotsuki K, Izawa S, Sugaya N, Kimura K, Ogawa N, Yamada KC, et al. Imbalance between salivary cortisol and DHEA responses is associated with social cost and self-perception to social evaluative threat in Japanese healthy young adults. *Int J Behav Med*. 2020;27(3):316-24. doi: 10.1007/s12529-019-09835-x.
- De Graaff AM, Cuijpers P, Boschloo L, Elsayy M, Hunaidy S, Seedat S, et al. The associations of hair cortisol and DHEA with posttraumatic stress disorder symptoms in refugees. *Compr Psychia-*
- try. 2024;129:152438. doi: 10.1016/j.comppsy.2023.152438.
- Ahmed T, Qassem M, Kyriacou PA. Measuring stress: a review of the current cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) measurement techniques and considerations for the future of mental health monitoring. *Stress*. 2023;26(1):29-42. doi: 10.1080/10253890.2022.2164187.
- Bendezú JJ, Howland M, Thai M, Marceau K, Shirtcliff EA, Hastings PD, et al. Adolescent cortisol and DHEA responses to stress as prospective predictors of emotional and behavioral difficulties: A person-centered approach. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;132:105365. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105365.
- Dutheil F, de Saint Vincent S, Pereira B, Schmidt J, Moustafa F, Charkhabi M, et al. DHEA as a biomarker of stress: A systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2021;12:688367. doi: 10.3389/fpsy.2021.688367.
- Naelitz BD, Sharifi N. Through the looking-glass: Reevaluating DHEA metabolism through HSD3B1 genetics. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(9):680-90. doi: 10.1016/j.tem.2020.05.006.
- Hamidovic A, Soumare F, Naveed A, Davis J, Sun J, Dang N. Reduced Dehydroepiandrosterone-Sulfate Levels in the Mid-Luteal Subphase of the Menstrual Cycle: Implications to Women's Health Research. *Metabolites*. 2022;12(10):941. doi: 10.3390/metabo12100941.
- Andersen E, Klusmann H, Eisenlohr-Moul T, Baresich K, Girdler S. Life stress influences the relationship between sex hormone fluctuation and affective symptoms in peripubertal female adolescents. *Dev Psychopathol*. 2024;36(2):821-33. doi: 10.1017/S095457942300010X.
- Apter-Levy Y, Zagoory-Sharon O, Feldman R. Chronic Depression Alters Mothers' DHEA and DEHA-to-Cortisol Ratio: Implications for Maternal Behavior and Child Outcomes. *Front Psychiatry*. 2020;11:728. doi: 10.3389/fpsy.2020.00728.
- Mouthaan J, Sijbrandij M, Luitse JS, Goslings JC, Gersons BP, Olff M. The role of acute cortisol and DHEAS in predicting acute and chronic PTSD symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;45:179-86. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.04.001.
- Koskinen MK, Aatsinki A, Kortelma S, Mustonen P, Munukka E, Lukkariinen M, et al. Hair cortisol, cortisone and DHEA concentrations and the composition of microbiota in toddlers. *Psychoneuroendocrinology*. 2023;154:106309. doi: 10.1016/j.psyneuen.2023.106309.
- Clemens V, Bürgin D, Eckert A, Kind N, Döllitzsch C, Fegert JM, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in a high-risk sample of children, adolescents and young adults in residential youth care – Associations with adverse childhood experiences and mental health problems. *Psychiatry Res*. 2020;284:112778. doi: 10.1016/j.psyres.2020.112778.
- Kokka I, Chrousos GP, Darviri C, Bacopoulou F. Measuring adolescent chronic stress: A review of established biomarkers and psychometric instruments. *Horm Res Paediatr*. 2023;96(1):74-82. doi: 10.1159/000522387.
- Krolick KN, Shi H. Estrogenic action in stress-induced neuroendocrine regulation of energy homeostasis. *Cells*. 2022;11(5):879. doi: 10.3390/cells11050879.
- Zuloaga DG, Heck AL, De Guzman RM, Handa RJ. Roles for androgens in mediating the sex differences of neuroendocrine and behavioral stress responses. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):44. doi: 10.1186/s13293-020-00319-2.
- Zuloaga DG, Lafrican JJ, Zuloaga KL. Androgen regulation of behavioral stress responses and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Horm Behav*. 2024;162:105528. doi: 10.1016/j.yhbeh.2024.105528.
- Kozub T, Hnatiuk V. Possibilities of treatment of stress-induced disorders of the menstrual cycle with phytotherapy. *Reprod Health Woman*. 2024;1(1):62-72. doi: 10.30841/2708-8731.1.2024.301601.
- Dynnik V, Dynnik O, Bagatska N. The relationships of the pituitary-gonadal regulation link of the menstrual cycle and hormones of energy metabolism in adolescents with abnormal uterine bleeding at different times of menstrual disorders debut. *Reprod Health Woman*. 2025;(2):38-44. doi: 10.30841/2708-8731.2.2025.326518.
- Chronister BN, Gonzalez E, Lopez-Paredes D, Suarez-Torres J, Gahagan S, Martinez D, et al. Testosterone, estradiol, DHEA and cortisol in relation to anxiety and depression scores in adolescents. *J Affect Disord*. 2021;294:838-46. doi: 10.1016/j.jad.2021.07.026.
- Zito S, Nosari G, Pignoni A, Moltrasio C, Delvecchio G. Association between testosterone levels and mood disorders: A minireview. *J Affect Disord*. 2023;330:48-56. doi: 10.1016/j.jad.2023.02.108.
- Andersen E, Fiacco S, Gordon J, Kozik R, Baresich K, Rubinow D, et al. Methods for characterizing ovarian and adrenal hormone variability and mood relationships in peripubertal females. *Psychoneuroendocrinology*. 2022;141:105747. doi: 10.1016/j.psyneuen.2022.105747.
- Jacob B, Pita MRT. Prolactin. In: Shackelford TK (eds). *Encyclopedia of sexual psychology and behavior* [Internet]. Springer, Cham; 2023. doi: 10.1007/978-3-031-08956-5_206-1.

28. Watanabe M, Kopruszinski CM, Moutal A, Ikegami D, Khanna R, Chen Y, et al. Dysregulation of serum prolactin links the hypothalamus with female nociceptors to promote migraine. *Brain*. 2022;145(8):2894-909. doi: 10.1093/brain/awac104.
29. Pervanidou P, Makris G, Chrousos G, Agorastos A. Early Life Stress and Pediatric Posttraumatic Stress Disorder. *Brain Sci*. 2020;10(3):169. doi: 10.3390/brainsci10030169.
30. Sidchenko S, Leshchenko S, Tsiupka P, Baturynskyi M. Method of forming possible areas of increased danger during air alarms for informing the civilian population. *Inform Processing Systems*. 2024;1(176):104-14. doi: 10.30748/soi.2024.176.13.
31. Yaşa C, Güngör UF. Approach to Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020;12(1):1-6. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0200.
32. Kabra R, Fisher M. Abnormal uterine bleeding in adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2022;52(5):101185. doi: 10.1016/j.cped.2022.101185.
33. Hillard PJA. 050 Normal menstrual cycles. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol*. 2022;273:19-20. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.02.079.
34. Riad A, Drobov A, Krobot M, Antalová N, Alkasaby MA, Peřina A, et al. Mental Health Burden of the Russian-Ukrainian War 2022 (RUW-22): Anxiety and Depression Levels among Young Adults in Central Europe. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(14):8418. doi: 10.3390/ijerph19148418.
35. Hillard PJA. Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign: What We Still Want to Know about Adolescent Menstrual Cycles. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2022;35(4):413-4. doi: 10.1016/j.jpag.2022.06.004.
36. Leff-Gelman P, Flores-Ramos M, Carrasco AEÁ, Martínez ML, Takashima MFS, Coronel FMC, et al. Cortisol and DHEA-S levels in pregnant women with severe anxiety. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):393. doi: 10.1186/s12888-020-02788-6.
37. Faviana P, Boldrini L, Gronchi L, Galli L, Erba P, Gentile C, et al. Steroid Hormones as Modulators of Emotional Regulation in Male Urogenital Cancers. *Int J Behav Med*. 2023;30(6):836-48. doi: 10.1007/s12529-022-10139-w.
38. King LS, Graber MG, Colich NL, Gotlib IH. Associations of waking cortisol with DHEA and testosterone across the pubertal transition: Effects of threat-related early life stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;115:104651. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104651.
39. Mulligan EM, Hajcak G, Crisler S, Meyer A. Increased Dehydroepiandrosterone (DHEA) is associated with anxiety in adolescent girls. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;119:104751. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104751.
40. Cera N, Pinto J, Pignatelli D. What do we know about abnormally low prolactin levels in polycystic ovary syndrome? A narrative review. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024;25(6):1127-38. doi: 10.1007/s11154-024-09912-x.
41. Phan JM, Van Hulle CA, Shirtcliff EA, Schmidt NL, Goldsmith HH. Longitudinal effects of family psychopathology and stress on pubertal maturation and hormone coupling in adolescent twins. *Dev Psychobiol*. 2021;63(3):512-28. doi: 10.1002/dev.22028.
42. Chafkin JE, O'Brien JM, Medrano FN, Lee HY, Josephs RA, Yeager DS. A dual-system, machine-learning approach reveals how daily pubertal hormones relate to psychological well-being in everyday life. *Dev Cogn Neurosci*. 2022;58:101158. doi: 10.1016/j.dcn.2022.101158.

Стаття надійшла до редакції 26.06.2025. – Дата першого рішення 30.06.2025. – Стаття подана до друку 07.08.2025

Вплив результатів клінічних досліджень на громадське здоров'я

О. В. Любінець, М. О. Качмарська

ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

Мета дослідження: проведення аналітичного дослідження щодо тенденцій впливу клінічних досліджень (КД) на громадське здоров'я.

Матеріали та методи. Застосовано бібліосемантичний та аналітичний методи для вивчення сучасних (2021–2025) наукових джерел щодо впливу результатів КД на стан здоров'я населення для удосконалення системи громадського здоров'я.

Результати. Теоретичні основи впливу КД ґрунтуються на даних доказової медицини як основи громадського здоров'я, з урахуванням трансляційної медицини й політики охорони здоров'я. Вплив КД на профілактику і лікування продемонстрований, зокрема, впливом на громадське здоров'я профілактичних програм та вакцинації, клінічних настанов і стандартів лікування. Досліджені інноваційні підходи КД показані на даних реальної клінічної практики, а також щодо використання цифрових технологій та штучного інтелекту. Соціальні й етичні аспекти КД розглядаються як обов'язковість репрезентативності, справедливості та комунікації результатів досліджень. Визначені сучасні виклики й перспективи КД, що базуються на фінансуванні та стійкості КД і їх інтеграції у практику.

Висновки. КД є критично важливим інструментом покращення громадського здоров'я. Вони формують профілактичні програми, стандарти лікування, регуляторні рішення та довіру суспільства до медицини. Майбутній вплив КД залежатиме від їхньої якості, інклюзивності, етичності та ефективної трансляції результатів у політику й практику.

Ключові слова: клінічні дослідження, етичні принципи, регуляторні документи, клінічні настанови, стандарти лікування, інновації, цифрові технології, штучний інтелект, перспективи клінічних досліджень, громадське здоров'я, профілактичні програми, вакцинація, якість охорони здоров'я населення.

The influence of clinical trial results on public health

O. V. Lyubinetz, M. O. Kachmarska

The objective: to conduct an analytical study on trends in the impact of clinical trials (CTs) on the public health.

Materials and methods. The bibliosemantic and analytical methods were used to study modern (2021–2025) scientific sources on the impact of CTs results on the health of the population to improve the public health system.

Results. The theoretical foundations of the impact of CTs are based on the evidence-based medicine as the basis of public health and taking into account translational medicine and health policy. The impact of CTs on prevention and treatment is demonstrated, in particular, by the impact on public health of preventive programs and vaccinations, clinical guidelines and treatment standards. The innovative approaches of CTs are presented on data from real clinical practice, as well as on the use of digital technologies and artificial intelligence. Social and ethical aspects of CTs are considered as a requirement for representativeness, fairness and communication of research results. The current challenges and prospects for CTs are identified, based on financing and sustainability of CTs and their integration into practice.

Conclusions. CTs are a critically important tool for improving public health. They shape preventive programs, treatment standards, regulatory decisions, and public trust in medicine. The future impact of CTs will depend on their quality, inclusiveness, ethics, and effective translation of results into policy and practice.

Keywords: clinical trials, ethical principles, regulatory documents, clinical guidelines, treatment standards, innovations, digital technologies, artificial intelligence, prospects for clinical trials, public health, preventive programs, vaccination, quality of public health care.

Клінічні дослідження (КД) вважаються фундаментом сучасної медицини та ключовим інструментом щодо формування доказової бази для прийняття рішень у сфері громадського здоров'я. Результати таких досліджень визначають ефективність, безпеку й доцільність медичних втручань, впливаючи на національну та глобальну політику охорони здоров'я, програми профілактики й лікування [1–4]. У період після пандемії COVID-19 роль КД у формуванні довіри суспільства до медичних інновацій значно зросла [5, 6].

Мета дослідження: проведення аналітичного дослідження щодо тенденцій впливу КД на громадське здоров'я.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні застосовано бібліосемантичний та аналітичний методи для вивчення сучасних (2021–2025) наукових джерел щодо впливу результатів КД на стан здоров'я населення для удосконалення системи громадського здоров'я.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Однією з вагомих теоретичних основ впливу КД на громадське здоров'я є доказова медицина як основа громадського здоров'я, яка поєднує результати КД, клінічний досвід лікарів і цінності пацієнтів [7]. Рандомізовані

контрольовані дослідження, систематичні огляди й метааналізи на сьогодні є золотим стандартом для формування клінічних рекомендацій і стратегій громадського здоров'я [8–10]. Так звана трансляційна медицина забезпечує перехід від лабораторних та клінічних результатів до практичного застосування у популяціях [11]. Дослідження свідчать, що ефективна трансляція результатів клінічних випробувань сприяє зниженню захворюваності, смертності й економічного навантаження на систему охорони здоров'я [12, 13]. Трансляційна медицина є напрямом у біомедичній науці, що зосереджується на перенесенні результатів фундаментальних (лабораторних) досліджень у клінічну практику для покращення профілактики, діагностики та лікування захворювань. Цей підхід науковці трактують «від лабораторії – до ліжка пацієнта». Основними ідеями трансляційної медицини є: поєднання біології, медицини й клінічних випробувань; скорочення часу між науковим відкриттям і його застосуванням у лікуванні; орієнтація на реальні потреби пацієнтів. Виділяють етапи трансляції:

1. T1 – перехід від лабораторних відкриттів до перших клінічних випробувань.
2. T2 – впровадження результатів клінічних випробувань у медичні стандарти.
3. T3–T4 – поширення та оцінювання ефективності в реальній клінічній практиці та на рівні громадського здоров'я.

Як приклад етапності трансляції КД слугує розробка таргетної або персоналізованої терапії на основі генетичних досліджень, далі відбувається створення нових біомаркерів для ранньої діагностики й у результаті цього здійснюється застосування клітинної та генної терапії.

Від класичної трансляційна медицина відрізняється тим, що перша часто спирається на вже перевірені методи, а друга активно інтегрує нові наукові знання в процес лікування.

Важливим інструментом для досягнення якісного громадського здоров'я є вплив КД на профілактику і лікування хвороб. Як правило, це відбувається шляхом розробки актуальних профілактичних програм або вакцинації. Наприклад, результати клінічних випробувань вакцин безпосередньо впливають на формування імунізаційних стратегій. Дані щодо ефективності й безпеки вакцин проти COVID-19, грипу та вірусу папіломи людини стали основою для масових програм вакцинації та зниження рівня тяжких хвороб або їх ускладнень [14–17]. Одним із важливих інструментів впливу результатів КД на громадське здоров'я є клінічні настанови й стандарти лікування, які визначають сучасні підходи до лікування, зокрема серцево-судинних, онкологічних, інфекційних і неінфекційних хронічних захворювань. Національні та міжнародні клінічні настанови регулярно оновлюються на основі нових доказів [18–20].

Відомості про авторів

Любінець Олег Володимирович – ДНТ «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 – ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (067) 673-45-69. E-mail: marta_kachmarska@yahoo.com.ua

ORCID: 0000-0003-1104-3420

Слід зазначити, що ефективність нових доказових даних перевіряється на реальних даних громадського здоров'я. Дані реальної клінічної практики дають змогу оцінити ефективність втручань у широких популяціях, включно з вразливими групами населення [21–23], що підвищує релевантність клінічних рекомендацій і підтримує регуляторні рішення. На сьогодні в процесі підтвердження ефективності результатів КД широко застосовуються такі інноваційні підходи, як цифрові технології та штучний інтелект. Цифрові платформи, широкомасштабні дані й штучний інтелект спроможні трансформувати дизайн і аналіз КД, дозволяючи швидше отримувати результати та прогнозувати їхній вплив на здоров'я населення [24–26].

Загальновідомо, що соціальні й етичні аспекти КД є обов'язковими для їх втілення у лікувальну або профілактичну практику, що досягається репрезентативністю і справедливістю КД. Це пояснюється тим, що недостатнє представництво окремих соціальних, етнічних та вікових груп у клінічних випробуваннях знижує узагальненість результатів і може посилювати нерівність у здоров'ї популяції [27–29]. Цьому сприяє комунікація результатів досліджень. Публікація результатів КД у доступній формі та використання методу plain-language summaries (короткі пояснення наукових або медичних досліджень простою, зрозумілою мовою, без складних термінів, щоб пацієнти, родичі та широка громадськість могли зрозуміти суть дослідження і щоб результати науки були доступними не лише фахівцям із чіткими відповідями на запитання щодо мети та актуальності КД) підвищують рівень довіри населення та сприяють обґрунтованому прийняттю рішень [30–32].

На сьогодні є певні виклики щодо проведення КД для підвищення їх ролі у громадському здоров'ї, а саме фінансування і стійкість КД. Фінансові обмеження, політичні рішення та глобальні кризи можуть призводити до припинення клінічних випробувань і втрати важливих доказів для громадського здоров'я [33–35].

Проблемою у сфері КД на сьогодні є те, що попри значний обсяг наукових даних, впровадження результатів клінічних випробувань у повсякденну практику залишається повільним процесом, що потребує міжсекторальної співпраці [36–40].

ВИСНОВКИ

КД є критично важливим інструментом покращення громадського здоров'я. Вони формують профілактичні програми, стандарти лікування, регуляторні рішення та довіру суспільства до медицини. Майбутній вплив КД залежатиме від їхньої якості, інклюзивності, етичності й ефективної трансляції результатів у політику і практику.

Information about the authors

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

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

ПОСИЛАННЯ

- Kabengele Mpinga E, Chebbaa S, Pittet AL, Kayumbi G. Scientific evidence in public health decision-making: A systematic literature review of the past 50 years. *Int J Environ Res Public Health*. 2025;22(9):1343. doi: 10.3390/ijerph22091343.
- Zhang L, Gurkan UA, Qua K, Swiatkowski S, Hemphill S, Pelfrey CM. Demonstrating public health impacts of translational science at the clinical and translational science collaborative (CTSC) of northern Ohio: A mixed-methods approach using the translational science benefits model. *Front Public Health*. 2025;13:1560751. doi: 10.3389/fpubh.2025.1560751.
- South A, Bailey JV, Parmar MKB, Vale CL. The effectiveness of interventions to disseminate the results of non-commercial randomised clinical trials to healthcare professionals: A systematic review. *Implement Sci*. 2024;19(1):8. doi: 10.1186/s13012-023-01332-w.
- World Health Organization. Evidence, policy, impact: WHO guide for evidence-informed decision-making. Geneva: WHO; 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240039872>.
- Ioannidis JPA. High-cited favorable studies for COVID-19 treatments ineffective in large trials. *J Clin Epidemiol*. 2022;148:1-9. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.04.001.
- Lazarus JV, White TM, Wyka K, Rattan SC, Rabin K, Larson HJ, et al. Influence of COVID-19 on trust in routine immunization, health information sources and pandemic preparedness in 23 countries in 2023. *Nat Med*. 2024;30(6):1559-63. doi: 10.1038/s41591-024-02939-2.
- Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, Cook DJ, Green L, Naylor CD, et al. Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care. *Evidence-Based Medicine Working Group*. *JAMA*. 2000;284(10):1290-6. doi: 10.1001/jama.284.10.1290.
- Boughton SL, Wilkinson J, Bero L. When beauty is but skin deep: Dealing with problematic studies in systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;6(6):ED000152. doi: 10.1002/14651858.ED000152.
- Gaudino M, Robinson NB, Audisio K, Rahouma M, Benedetto U, Kurlansky P, et al. Trends and Characteristics of Retracted Articles in the Biomedical Literature, 1971 to 2020. *JAMA Intern Med*. 2021;181(8):1118-21. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.1807.
- Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N; Evidence Based Medicine Renaissance Group. Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ*. 2014;348:g3725. doi: 10.1136/bmj.g3725.
- Adsul P, Shelton RC, Oh A, Moise N, Iwelunmor J, Griffith DM. Challenges and opportunities for paving the road to global health equity through implementation science. *Annu Rev Public Health*. 2024;45(1):27-45. doi: 10.1146/annurev-publhealth-060922-034822.
- Graili P, Guertin JR, Chan KKW, Tadrous M. Integration of real-world evidence from different data sources in health technology assessment. *J Pharm Pharm Sci*. 2023;26:11460. doi: 10.3389/jpps.2023.11460.
- Costa V, Custodio MG, Gefen E, Fregni F. The relevance of the real-world evidence in research, clinical, and regulatory decision making. *Front Public Health*. 2025;13:1512429. doi: 10.3389/fpubh.2025.1512429.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
- Wilder-Smith A, Longini I, Zuber PL, Bärnighausen T, Edmunds WJ, Dean N, et al. The public health value of vaccines beyond efficacy: methods, measures and outcomes. *BMC Med*. 2017;15(1):138. doi: 10.1186/s12916-017-0911-8.
- Keyrouz R, Habr B, Antar Soutou M, Abou Ismail S, Abifadel M, Najjar-Pellet J, et al. A new breath: Dynamics of respiratory infections after the lifting of non-pharmaceutical interventions related to COVID-19. *Microorganisms*. 2025;13(12):2710. doi: 10.3390/microorganisms13122710.
- World Health Organization. Weekly Epidemiological Record (WER). Geneva: WHO; 2025. Available from: <https://www.who.int/publications/journals/weekly-epidemiological-record/>.
- De Backer J, Haugaa KH, Hasselberg NE, de Hosson M, Brida M, Castelletti S, et al. 2025 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease and pregnancy. *Eur Heart J*. 2025;46(43):4462-568. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf193.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21654.
- Spreefaco A, Hansen AR, Abdul Razak AR, Bedard PL, Siu LL. The future of clinical trial design in oncology. *Cancer Discov*. 2021;11(4):822-37. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-1301.
- Malone DC. Real-world evidence enhances decision making. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(12):1612-14. doi: 10.18553/jmcp.2020.26.12.1612a.
- Mc Cord KA, Ewald H, Agarwal A, Glinz D, Aghlmandi S, Ioannidis JPA, et al. Treatment effects in randomised trials using routinely collected data for outcome assessment versus traditional trials: meta-research study. *BMJ*. 2021;372:n450. doi: 10.1136/bmj.n450.
- Dang A. Real-World Evidence: A Primer. *Pharmaceut Med*. 2023;37(1):25-36. doi: 10.1007/s40290-022-00456-6.
- Vecchio N. Real-world evidence: Integrating machine learning with real-world big data for predictive analytics in healthcare. *Cardiology*. 2025;150(2):145-6. doi: 10.1159/000541861.
- Dimitaki S, Natsiavas P, Jaulent MC. Applying AI to structured real-world data for pharmacovigilance purposes: Scoping review. *J Med Internet Res*. 2024;26:e57824. doi: 10.2196/57824.
- Alhumaidi NH, Dermawan D, Kamaruzaman HF, Alotaig N. The use of machine learning for analyzing real-world data in disease prediction and management: Systematic review. *JMIR Med Inform*. 2025;13:e68898. doi: 10.2196/68898.
- Zisis K, Pavi E, Geitona M, Athanasakis K. Real-world data: a comprehensive literature review on the barriers, challenges, and opportunities associated with their inclusion in the health technology assessment process. *J Pharm Pharm Sci*. 2024;27:12302. doi: 10.3389/jpps.2024.12302.
- Pfaffenlehner M, Behrens M, Zöller D, Ungethüm K, Günther K, Rucker V, et al. Methodological challenges using routine clinical care data for real-world evidence: a rapid review utilizing a systematic literature search and focus group discussion. *BMC Med Res Methodol*. 2025;25(1):8. doi: 10.1186/s12874-024-02440-x.
- Zou KH, Berger ML. Real-world data and real-world evidence in healthcare in the United States and Europe Union. *Bioengineering (Basel)*. 2024;11(8):784. doi: 10.3390/bioengineering11080784.
- Penlington M, Silverman H, Vasudevan A, Pavithran P. Plain language summaries of clinical trial results: a preliminary study to assess availability of easy-to-understand summaries and approaches to improving public engagement. *Pharmaceut Med*. 2020;34(6):401-06. doi: 10.1007/s40290-020-00359-4.
- Coultas D. Ethical considerations in the interpretation and communication of clinical trial results. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(2):194-8. doi: 10.1513/pats.200701-007GC.
- Gobat N, Slack C, Hannah S, Salz-wedel J, Bladon G, Burgos JG, et al. Better engagement, better evidence: Working in partnership with patients, the public, and communities in clinical trials with involvement and good participatory practice. *Lancet Glob Health*. 2025;13(4):716-31. doi: 10.1016/S2214-109X(24)00521-7.
- Jalali MS, Hasgul Z. Potential Trade-Offs of Proposed Cuts to the US National Institutes of Health. *JAMA Health Forum*. 2025;6(7):e252228. doi: 10.1001/jama-healthforum.2025.2228.
- Schmallenbach L, Bley M, Bärnighausen TW, Sugimoto CR, Lerchenmüller C, Lerchenmueller MJ. Global distribution of research efforts, disease burden, and impact of US public funding withdrawal. *Nat Med*. 2025;31(9):3101-09. doi: 10.1038/s41591-025-03923-0.
- Patel VR, Liu M, Jena AB. Clinical trials affected by research grant terminations at the national institutes of health. *JAMA Intern Med*. 2026;186(1):126-8. doi: 10.1001/jamainternmed.2025.6088.
- Angus DC, Huang AJ, Lewis RJ, Abernethy AP, Califf RM, Landray M, et al. The Integration of clinical trials with the practice of medicine: Repairing a house divided. *JAMA*. 2024;332(2):153-62. doi: 10.1001/jama.2024.4088.
- Finney Rutten LJ, Ridgeway JL, Griffin JM. Advancing translation of clinical research into practice and population health impact through implementation science. *Mayo Clin Proc*. 2024;99(4):665-76. doi: 10.1016/j.mayocp.2023.02.005.
- Alonge O. How to leverage implementation research for equity in global health. *Glob Health Res Policy*. 2024;9(1):43. doi: 10.1186/s41256-024-00388-5.
- Kruk ME, Gage AD, Arsenaault C, Jordan K, Leslie HH, Roder-DeWan S, et al. High-quality health systems in the Sustainable Development Goals era: time for a revolution. *Lancet Glob Health*. 2018;6(11):1196-252. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30386-3.
- Chen X, Zhao M, Lei N, Dong L, Lv Q, Sun J, et al. The status quo of the development of decentralized clinical trials. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1664648. doi: 10.3389/fmed.2025.1664648.

Стаття надійшла до редакції 26.01.2026. – Дата першого рішення 29.01.2026. – Стаття подана до друку 18.03.2026

Терапевтична ефективність вагінального гелю на основі *Coriolus versicolor* у жінок із цервікальною інфекцією ВПЛ високого ризику: ретроспективне спостережне дослідження

Anna Angela Criscuolo, Francesco Sesti, Emilio Piccione, Pasquale Mancino, Elena Belloni, Cetty Gullo, Marco Ciotti

Received: September 28, 2020 / Accepted: December 4, 2020 / Published online: December 26, 2020

Перекладено та адаптовано за матеріалами *Adv Ther* (2021) 38:1202-1211, <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01594-6>
ORIGINAL RESEARCH

АНОТАЦІЯ

Вступ

Вагінальний гель на основі *Coriolus versicolor* використовується для лікування жінок з інфекцією вірусу папіломи людини (ВПЛ) високого ризику шийки матки завдяки здатності відновлювати епітелій і нормалізувати вагінальну мікробіоту.

Методи

Проведено ретроспективне довготривале спостережне дослідження з метою оцінки ефективності та безпеки гелю. Жінок, які використовували вагінальний гель на основі *Coriolus versicolor*, порівнювали з жінками, які не отримували такого лікування. Обидві групи обстежували щодо наявності ВПЛ за допомогою ДНК-тестування, ПАП-тесту (цитології) та кольпоскопії на початку дослідження і через 6 міс.

Результати

Загалом у дослідження включено 183 жінки з ВПЛ високого ризику (97 – у групі лікування та 86 – у контрольній групі). Через 6 міс. негативні результати ДНК-тесту на ВПЛ отримано у **67,0% жінок у групі лікування вагінальним гелем порівняно з 37,2% у контрольній групі** ($p < 0,0001$).

Крім того:

- **76,1% проти 40,8%** продемонстрували покращення за результатами кольпоскопії ($p = 0,0005$);
- **60,9% проти 40,8%** досягли ремісії ($p = 0,05$) (відповідно у групі лікування порівняно з контрольною).

Щодо цитології:

- у **78,5% жінок у групі лікування проти 37,7% у контрольній групі** відзначали покращення;
- **70,8% проти 34,8%** досягли ремісії ($p < 0,0001$ для обох показників).

За результатами багатофакторного аналізу (з урахуванням віку, тютюнопаління та використання естроген-прогестинних контрацептивів), порівняно з контрольною групою жінки, які використовували гель, мали значно вищу ймовірність:

- елімінації (очищення від) ВПЛ (ВІП 4,81; 95% ДІ [2,43–9,53]);
- ремісії за даними кольпоскопії (ВІП 2,30; 95% ДІ [1,00–5,31]);
- ремісії за результатами цитології (ВІП 5,13; 95% ДІ [2,40–10,96]).

Під час спостереження **побічних ефектів не зафіксовано.**

Висновки

Використання вагінального гелю на основі *Coriolus versicolor* у пацієток із ВПЛ високого ризику є **безпечним та ефективним**, що підтверджується результатами всіх проведених обстежень.

Ключові слова:

кольпоскопія, *Coriolus versicolor*, цитологія, ДНК ВПЛ, вірус папіломи людини, вагінальний гель.

Ключові підсумкові положення

Навіщо проводилося це дослідження?

Вірус папіломи людини (ВПЛ) є найпоширенішою інфекцією, що передається статевим шляхом; доведено, що вона є необхідною умовою розвитку раку шийки матки.

Було оцінено ефективність і безпеку вагінального гелю на основі *Coriolus versicolor* для лікування жінок із ВПЛ високого ризику шийки матки.

Що було встановлено в дослідженні?

Використання вагінального гелю на основі *Coriolus versicolor* значно покращило результати:

- ДНК-тестування на ВПЛ;
- цитологічного дослідження;
- кольпоскопії.

Терапія асоціювалася з у **2–5 разів вищою ймовірністю досягнення ремісії або покращення** порівняно з контрольною групою.

Отримані результати свідчать про можливість уникнення більш агресивних методів лікування, зокрема деструктивних та/або хірургічних втручань, у значної частини жінок.

ВСТУП

Вірус папіломи людини (ВПЛ) є найпоширенішою інфекцією, що передається статевим шляхом. Відомо понад 140 генотипів вірусу, з яких близько 40 спричиняють інфекції аногенітальної ділянки [1–4].

Доведено, що інфекція ВПЛ є необхідною умовою розвитку раку шийки матки. Зокрема, 12 типів високого онкогенного ризику спричиняють приблизно 90% випадків цього захворювання [5].

За оцінками, до 80% сексуально активних жінок протягом життя інфікуються будь-яким типом ВПЛ, а понад 50% – типами з високим онкогенним ризиком [6].

Рак шийки матки став першою пухлиною, яку Всесвітня організація охорони здоров'я визнала повністю зумовленою інфекцією [7].

Інші ВПЛ-асоційовані пухлини локалізуються в:

- анальному каналі;
- піхві;
- вульві;
- статевому члені;
- ротоглотці.

ВПЛ є причиною 99% злоякісних пухлин шийки матки, 97% анальних пухлин, 70% пухлин піхви, 47% пухлин статевого члена, 40% пухлин вульви, 47% пухлин ротоглотки та 11% пухлин ротової порожнини [8, 9].

Національні та міжнародні рекомендації визначають підходи до ведення пацієнток із персистуючою інфекцією ВПЛ високого ризику як за наявності, так і за відсутності первікальної інтраепітеліальної неоплазії 1-го ступеня (CIN 1).

Вони передбачають:

- або негайне лікування,
- або тактику «вичікувального спостереження» з регулярним контролем за допомогою цитології та кольпоскопії для оцінки:
 - регресії уражень
 - або їх прогресування до тяжчих форм атипії [10, 11].

Частка спонтанного кліренсу ВПЛ високого ризику без лікування становить приблизно 50%.

З огляду на це:

- у жінок віком до 35 років зазвичай застосовують спостереження;
- у жінок старше 35 років частіше здійснюють консервативне лікування, особливо при:
 - тривалих інфекціях;
 - великих ураженнях;
 - низькій прихильності до регулярного контролю [12].

Роль імунної системи у визначенні регресії або прогресування уражень шийки матки є доведеною [13, 14]. На сьогодні існують ефективні абляційні (руйнівні) або хірургічні методи лікування видимих уражень, спричинених персистенцією ВПЛ [10]. Нещодавно в Європі як медичний виріб був схвалений негормональний вагінальний гель (Papilocare®, Procure Health Iberia, розповсюджується компанією Shionogi, Рим, Італія).

Гель поєднує компоненти з відомими властивостями, як-от:

- зволоження;
- регенерація тканин;

- загоєння;
- відновлення балансу вагінальної мікробіоти (гіалурунова кислота, центела азіійська, алое вера та альфа-глюкан олігосахариди), разом з іншими речовинами, які продемонстрували позитивний вплив як на ураження шийки матки, пов'язані з ВПЛ, так і на елімінацію вірусу:

- *Coriolus versicolor*;
- *Azadirachta indica*;
- карбоксиметил-бета-глюкан [15–17].

Гель виконує функції зволожувача та лубриканта завдяки вираженим гідратувальним властивостям, а також сприяє відновленню атрофованої або пошкодженої слизової оболонки шийки матки та піхви. Однак доказів його ефективності саме при ВПЛ високого ризику наразі недостатньо.

З огляду на це було розроблено пілотне дослідження для оцінки клінічної користі гелю щодо епітелізації та відновлення уражень шийки матки.

Метою дослідження була оцінка ефективності й безпеки гелю як засобу для відновлення епітелію у жінок із ВПЛ високого ризику з нормальною або патологічною цитологією.

Результати лікування порівнювали з результатами у жінок, які не отримували такої терапії.

МЕТОДИ

Проведено ретроспективне довготривале спостережне дослідження за участю жінок, які звернулися до клініки кольпоскопії та первіковагінальної патології університетської лікарні Tor Vergata (Рим, Італія) у період із жовтня 2017 р. до липня 2018 р.

Дослідження схвалене Незалежним етичним комітетом фонду поліклініки Tor Vergata (протокол № 167/19). Усі учасниці підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Усі процедури проводилися відповідно до етичних стандартів комітету з досліджень за участю людей (як на інституційному, так і на національному рівнях), а також відповідно до Гельсінської декларації 1975 р. (у редакції 2008 р.).

Критерії включення: жінки віком від 18 до 49 років із позитивним результатом тесту на ДНК ВПЛ високого онкогенного ризику (HR HPV), а також із нормальною або патологічною цитологією шийки матки (атипові плоскі клітини невизначеного значення (atypical squamous cells of undetermined significance – ASCUS), плоскоклетинні інтраепітеліальні ураження низького ступеня (low grade squamous intra-epithelial lesion – LSIL) та плоскоклетинні інтраепітеліальні ураження високого ступеня (high-grade squamous intraepithelial lesion – HSIL)).

Критерії виключення: інші інфекції, що передаються статевим шляхом, вроджений або набутий імунodefіцит, вагітність, а також ураження CIN 2 або CIN 3. CIN 2 та CIN 3 були виключені, оскільки пацієнтки з такими ураженнями зазвичай підлягають проведенню конізації.

Усі учасниці проходили ДНК-тестування на ВПЛ, цитологічне дослідження шийки матки (ПАП-тест) та кольпоскопію на вихідному рівні та через 6 міс.

Жінок, які використовували вагінальний гель на основі *Coriolus versicolor*, порівнювали з жінками, які його не отримували, відповідно до рекомендацій Італійського

товариства кольпоскопії та патології шийки матки й піхви (SICPCV), а також з урахуванням доступності засобу на ринку на початковому етапі дослідження.

Схема використання вагінального гелю на основі *Coriolus versicolor* передбачала введення 1 канюлі на добу протягом 21 послідовного дня в 1-й міс. терапії; надалі – по 1 канюлі через день (за винятком періоду менструації) протягом наступних 2 міс.

Для цитологічного дослідження шийки матки екто- та ендоцервікальні клітини отримували за допомогою шпателя Айре та цитоцітки відповідно. Отриманий матеріал наносили на дві окремі ділянки предметного скла, фіксували методом спреї-фіксації та направляли до патологоанатомічного відділення для дослідження. Мазки класифікували відповідно до системи Бетесда (2001): негативний результат щодо інтраепітеліального ураження, ASCUS, ASC-N (атипові плоскі клітини, при яких не можна виключити плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження високого ступеня), LSIL та HSIL [18].

Для виявлення ДНК ВПЛ і типування клітин шийки матки, отриманих із перехідної зони, зразки суспендували в розчині PreservCyt (Hologic, Marlborough, MA, США) та зберігали при кімнатній температурі відповідно до інструкцій виробника до моменту аналізу. Далі аліквоту об'ємом 5 мл переносили в пробірку для забору матеріалу та центрифугували при 1200 об/хв протягом 5 хв. Надосадову рідину видаляли, а осад ресуспендували в 1 мл буфера перед екстракцією ДНК на екстракторі eMAG™ (BioMérieux, Марсі-л'Етуаль, Франція). Виявлення та типування ВПЛ виконували за допомогою набору Aupule™ II HPV28 Detection kit (Seegene, Сеул, Південна Корея) [19].

Статистичний аналіз

Оскільки це пілотне дослідження, формальний розрахунок розміру вибірки не проводився. До аналізу включали всіх послідовно відібраних пацієнок, які відповідали критеріям включення. Виконували описовий статистичний аналіз; результати наведено як середнє \pm стандартне відхилення для безперервних змінних та у вигляді відсотків для категоріальних змінних. Для порівняння вихідних характеристик між двома групами застосовували критерій Манна – Уїтні та χ^2 (хі-квадрат); за потреби використовували точний критерій Фішера.

Ефективність лікування оцінювали через 6 міс. за такими показниками: результат ВПЛ-тесту (негативний, часткова негативізація, позитивний), кольпоскопія (негативна, ектопія, позитивна) та цитологія (негативна, ASCUS, LSIL, HSIL). Для кожної кінцевої точки визначали частку жінок із негативним результатом тесту (тобто елімінацією/ремісією), а також частку пацієнок із щонайменше одним ступенем покращення (наприклад, перехід цитології з LSIL до ASCUS через 6 міс.).

Для кожної кінцевої точки визначали розподіл пацієнок за результатами тестів на вихідному рівні та через 6 міс. в обох групах із побудовою відсоткових гістограм.

Багатофакторний аналіз, скоригований за вихідними характеристиками (вік, тютюнопаління та попереднє та/або поточне застосування естроген-гестагенних оральних контрацептивів), застосовували для оцінки ймовірності ремісії та покращення, асоційованих із терапією, порівня-

Результати дослідження пацієнок обох груп через 6 міс.

	Контрольна група (без лікування)	Група вагінального гелю на основі <i>Coriolus versicolor</i>	p-значення
n	86	97	
Тест на ВПЛ, n (%)			
Негативний	32 (37,2)	65 (67,0)	< 0,0001
Часткова негативізація	0 (0,0)	3 (3,1)	
Позитивний	54 (62,8)	29 (29,9)	
Кольпоскопія, n (%)			
Негативна	48 (55,8)	77 (79,4)	< 0,0001
Фаза реепітелізації	0 (0,0)	8 (8,3)	
Ектопія	0 (0,0)	4 (4,1)	
Позитивна	38 (44,2)	8 (8,3)	
Цитологія, n (%)			
Негативна	41 (47,7)	75 (77,3)	0,0002
ASCUS	19 (22,1)	11 (11,4)	
LSIL	25 (29,0)	10 (10,3)	
HSIL	1 (1,2)	1 (1,0)	

но з контрольною групою для кожного досліджуваного показника. Результати наведено у вигляді відношення шансів (ВІП) та 95% довірчих інтервалів (ДІ).

Також оцінювали частоту небажаних явищ (adverse events).

Статистично значущим вважали значення при $p < 0,05$. Статистичний аналіз виконували з використанням програмного пакета для соціальних наук SPSS для Windows, версія 5.0 (SPSS, Чикаго, Іллінойс, США).

РЕЗУЛЬТАТИ

У дослідження включено 183 жінки, з яких 97 отримували лікування гелем, а 86 становили контрольну групу.

Через 6 міс. тест на ДНК ВПЛ став негативним у 37,2% жінок контрольної групи та у 67,0% жінок, які отримували лікування (таблиця) ($p < 0,0001$ між групами); додатково серед пролікованих жінок у 3,1% спостерігалася часткова негативізація (таблиця).

Частка жінок із негативним результатом кольпоскопії зросла з 43,0% на вихідному рівні до 55,8% через 6 міс. у контрольній групі та з 52,6% до 79,4% у жінок, які використовували гель на основі *Coriolus versicolor* ($p < 0,0001$ між групами через 6 міс.). Серед пролікованих жінок з ектопією у 8,3% відзначався етап реепітелізації (таблиця).

Частка жінок із нормальною цитологією зросла з 19,8% на вихідному рівні до 47,7% через 6 міс. у контрольній групі та з 33,0% до 77,3% у групі лікування (таблиця) ($p < 0,0001$ між групами через 6 міс.).

Після виключення пацієнок із негативними результатами на початку дослідження було проаналізовано показники ремісії та покращення через 6 міс. порівняно з вихідними даними кольпоскопії та цитології; результати наведено на рисунку.

Через 6 міс. 76,1% жінок, які отримували лікування, проти 40,8% у контрольній групі відзначали покращення за результатами кольпоскопії ($p = 0,0005$), тоді як ремісію спостерігали у 60,9% проти 40,8% пацієток відповідно ($p = 0,05$).

Щодо цитології, через 6 міс. покращення відзначалося у 78,5% жінок у групі лікування проти 37,7% у контрольній групі, а ремісія – у 70,8% проти 34,8% відповідно ($p < 0,0001$ для обох порівнянь між групами).

Жінки, які отримували лікування, мали у 2,26–6,02 раза вищу ймовірність покращення або ремісії за різними діагностичними показниками порівняно з контрольною групою.

У багатофакторному аналізі, порівняно з контрольною групою, жінки, які отримували гель Papilocare®, демонстрували:

- за результатами ДНК-тесту на ВПЛ – майже у 5 разів вищу ймовірність елімінації вірусу (ВШ 4,81; 95% ДІ [2,43–9,53]) та у 5 разів вищу ймовірність покращення (ВШ 5,28; 95% ДІ [2,67–10,44]);
- за даними кольпоскопії – у 2 рази вищу ймовірність ремісії (ВШ 2,30; 95% ДІ [1,00–5,31]) та у 4 рази вищу ймовірність покращення (ВШ 4,61; 95% ДІ [1,87–11,38]);
- за даними цитології – у 5 разів вищу ймовірність ремісії (ВШ 5,13; 95% ДІ [2,40–10,96]) та у 7 разів вищу ймовірність покращення (ВШ 7,12; 95% ДІ [3,16–16,04]).

Вік також був статистично значуще асоційований із вірусною елімінацією або покращенням за результатами тесту на ДНК ВПЛ: зі збільшенням віку спостерігалось зниження ймовірності ремісії або покращення.

Жодних небажаних явищ зареєстровано не було, і жодна з груп не застосовувала супутньої ад'ювантної терапії (наприклад, лубрикантів) протягом періоду спостереження.

ОБГОВОРЕННЯ

Виявлено чіткий позитивний ефект вагінального гелю на основі *Coriolus versicolor* на процес епітелізації екзоцервіксу. Схема лікування передбачала викорис-

тання засобу протягом 21 послідовного дня в 1-й міс. терапії, а надалі – через день протягом наступних 2 міс.

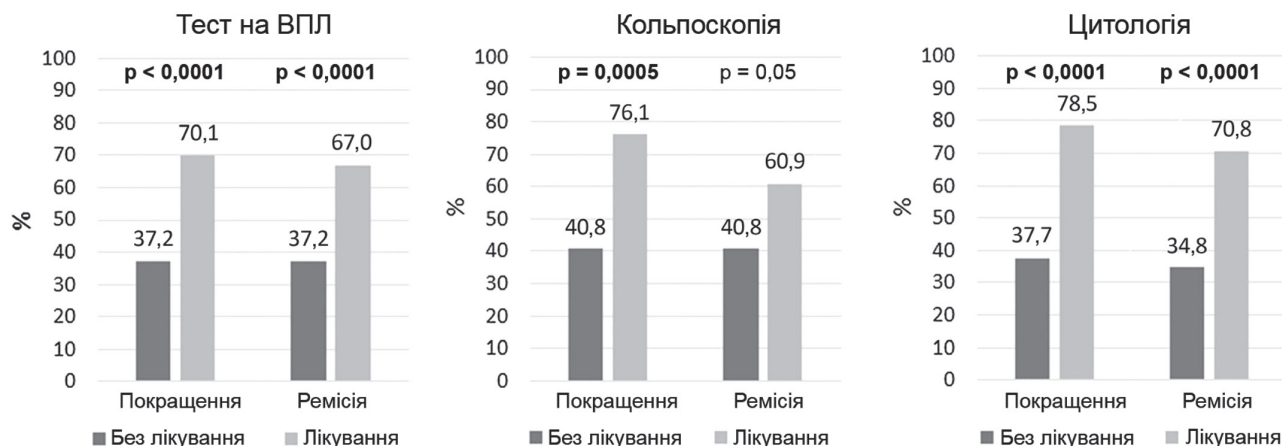
Наприкінці 6-місячного періоду спостереження серед жінок контрольної групи частка осіб зі спонтанним покращенням або ремісією становила від 34,8% до 40,8% залежно від методу скринінгу. Натомість у групі лікування понад дві третини жінок досягли ремісії ВПЛ-інфекції за результатами тесту на ДНК ВПЛ, а від 60,9% до 78,5% продемонстрували ремісію або покращення за даними різних методів скринінгу.

Багатофакторний аналіз показав, що терапія гелем на основі *Coriolus versicolor* асоціювалася з у 2–7 разів вищою ймовірністю досягнення ремісії або покращення порівняно з контрольною групою.

Раніше в іншому пілотному дослідженні оцінювали ефект 12-денного курсу використання вагінального гелю на основі *Coriolus versicolor* у 21 жінки; продемонстровано його позитивний вплив на епітелізацію слизової оболонки шийки матки [20]. Зокрема спостерігалися реепітелізація шийки матки у ВПЛ-позитивних жінок, нормалізація низькоступеневих уражень шийки матки, покращення вагінального дисбіозу з посиленням природних механізмів вагінального імунітету, а також елімінація вірусу через 6 міс. лікування [21–27]. Ці результати свідчать про можливість уникнення більш агресивних методів лікування, зокрема деструктивних та/або ексцизійних втручань, у значній частині жінок.

Попередні публікації підтверджують зволожувальну та реепітелізуювальну дію основних компонентів вагінального гелю. *Coriolus versicolor* та бета-глюкан інкапсульовані в ніосоми та фітосоми, що забезпечує їх ефективне проникнення до базальних шарів епітелію шийки матки. Гель має таргетну дію та сприяє реепітелізації зони трансформації шийки матки (тобто ділянки, де відбувається інтеграція ВПЛ), запобігаючи формуванню та прогресуванню цервікальних інтраепітеліальних уражень [20, 28].

Щодо властивостей вагінального гелю Papilocare®, у низці досліджень описано позитивні ефекти речовин, що входять до його складу, на процес реепітелізації, відновлення балансу вагінальної мікробіоти, а також вплив



Частка пацієток із ремісією та покращенням стану через 6 міс. залежно від методу діагностики (пацієтки з негативним результатом на початку дослідження не враховувалися)

на імунну систему та елімінацію ВПЛ [29–34]. Зокрема, повідомлялося про тканинно-регенеративний ефект *Centella asiatica*, а також реепітелізувальні властивості *Azadirachta indica* у кількох дослідженнях [20, 32, 35]. Реепітелізація у зоні трансформації шийки матки може перешкоджати проникненню вірусу в клітини.

Позитивний вплив на вагінальну мікробіоту також описано Palacios et al. [20], а відновлення вагінального мікроекосистемного балансу розглядається як фактор захисту від ВПЛ-інфекції [36].

ВИСНОВКИ

У цьому proof-of-concept дослідженні, проведеному серед жінок із високим ризиком ВПЛ (HR HPV), використання вагінального гелю Papilocare® на основі

Coriolus versicolor статистично значуще покращувало результати тестування на ВПЛ, цитологічного дослідження та кольпоскопії, що узгоджується з найновішими опублікованими даними.

Це пілотне дослідження, повністю засноване на рутинному клінічному досвіді використання гелю на основі *Coriolus versicolor* порівняно з відсутністю лікування. Отримані виражені позитивні ефекти потребують підтвердження у належно спланованих рандомізованих подвійно сліпих клінічних дослідженнях для усунення можливих похибок, пов'язаних із ретроспективним дизайном дослідження.

Водночас новизна отриманих даних і наявність значних клінічних ефектів нового терапевтичного підходу заслуговують на подальше наукове вивчення.

Список використаної літератури знаходиться в редакції

Особливості лікування клімактеричних розладів у жінок у перименопаузальний період

А. О. Ісламова¹, О. В. Ісламова²

¹ТОВ «Медична клініка «Ендокрін Медікал», м. Київ

²ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

Різка зростання захворюваності серед жінок перименопаузального віку часто призводить до зниження працездатності та соціальної дезадаптації. Особливої актуальності ця проблема набуває в Україні, де жінки віком старше 50 років становлять переважну частину жіночого населення. Саме тому лікування клімактеричних розладів має важливе значення. **Мета дослідження:** вивчення ефективності та безпеки лікарського засобу (Lachesis 30CH 20 mg, Sanguinaria canadensis 30CH 20 mg, Glonoinum 200CH 20 mg, Cimicifuga 200CH 20 mg, Sulfur 30CH 20 mg) у пацієнок із клімактеричними розладами легкого та середнього ступеня тяжкості у пізньому репродуктивному періоді.

Матеріали та методи. Обстежено 60 пацієнок віком 37–52 років із клімактеричними розладами. Для визначення тяжкості симптомів використовували міжнародну шкалу оцінки симптомів менопаузи (Menopause Rating Scale – MRS). З метою корекції клімактеричних розладів призначали лікарський засіб (Lachesis 30CH 20 mg, Sanguinaria canadensis 30CH 20 mg, Glonoinum 200CH 20 mg, Cimicifuga 200CH 20 mg, Sulfur 30CH 20 mg) упродовж 3 міс. Оцінку ефективності лікування здійснювали шляхом вивчення динаміки клімактеричних симптомів, визначення рівнів фолікулостимулювального та лютеїнізувального гормонів, естрадіолу, пролактину, прогестерону, а також за результатами біохімічного дослідження печінкових проб до початку лікування та через 3 міс. терапії. Ультразвукове дослідження органів малого таза виконували на етапі скринінгу, через 1 міс. та через 3 міс. після початку терапії препаратом із метою контролю стану ендометрія та оцінки безпеки лікування.

Результати. Після проведеної терапії середній менопаузальний індекс за шкалою MRS був достовірно нижчим ($8,7 \pm 0,2$ бала) порівняно з показником до початку лікування ($24,02 \pm 0,80$ бала). Після 3 міс. лікування лікарським засобом (Lachesis 30CH 20 mg, Sanguinaria canadensis 30CH 20 mg, Glonoinum 200CH 20 mg, Cimicifuga 200CH 20 mg, Sulfur 30CH 20 mg) у всіх обстежених жінок рівні гормонів відповідали перименопаузальним значенням. Побічних ефектів та реакцій індивідуальної непереносимості не зареєстровано.

Висновки. Отримані результати свідчать про доцільність застосування лікарського засобу (Lachesis 30CH 20 mg, Sanguinaria canadensis 30CH 20 mg, Glonoinum 200CH 20 mg, Cimicifuga 200CH 20 mg, Sulfur 30CH 20 mg) у жінок пізнього репродуктивного віку з метою терапії клімактеричних розладів легкого й середнього ступеня тяжкості.

Ключові слова: клімактеричний синдром, перименопауза, сімейний лікар.

Specific treatment of menopausal disorders in perimenopausal women

А. О. Islamova, O. V. Islamova

The sharp increase in morbidity among women of perimenopausal age often leads to a decrease in labor productivity and social maladjustment of women. This problem is of particular relevance in Ukraine, where women over 50 years old make up the majority of the female population. That is why the treatment of climacteric disorders is of particular importance.

The objective: to study the efficacy and safety of the drug (Lachesis 30CH 20 mg, Sanguinaria canadensis 30CH 20 mg, Glonoinum 200CH 20 mg, Cimicifuga 200CH 20 mg, Sulfur 30CH 20 mg) in patients with mild and moderate menopausal disorders in the late reproductive period.

Materials and methods. 60 patients aged 37–52 years with menopausal disorders were examined. To determine the severity of symptoms, the international scale for assessing menopause symptoms (Menopause Rating Scale – MRS) was used. For correction of climacteric disorders, a drug was prescribed (Lachesis 30CH 20 mg, Sanguinaria canadensis 30CH 20 mg, Glonoinum 200CH 20 mg, Cimicifuga 200CH 20 mg, Sulfur 30CH 20 mg) for 3 months. The effectiveness of the treatment was assessed by studying the dynamics of climacteric symptoms, levels of follicle-stimulating, luteinizing hormones, estradiol, prolactin, progesterone, as well as by liver biochemical results before the start of treatment and after 3 months of therapy. Ultrasound examination of the pelvic organs at the screening stage, 1 and 3 months of drug therapy to monitor the safety of the endometrium was used.

Results. After the therapy, the average menopausal index, according to the MRS, was significantly lower (8.7 ± 0.2 points) than before the start of therapy (24.02 ± 0.80 points). After 3 months of treatment with the drug (Lachesis 30CH 20 mg, Sanguinaria canadensis 30CH 20 mg, Glonoinum 200CH 20 mg, Cimicifuga 200CH 20 mg, Sulfur 30CH 20 mg) in all examined women, hormone levels corresponded to perimenopausal values. No side effects and individual intolerance reactions were registered.

Conclusions. The results obtained indicate the feasibility of using drug (Lachesis 30CH 20 mg, Sanguinaria canadensis 30CH 20 mg, Glonoinum 200CH 20 mg, Cimicifuga 200CH 20 mg, Sulfur 30CH 20 mg) in women of late reproductive age for the treatment of mild and moderate menopausal disorders.

Keywords: climacteric syndrome, perimenopause, general practitioner.

Різке зростання захворюваності серед жінок перименопаузального віку часто призводить до зниження продуктивності праці та соціальної дезадаптації [1–3]. Особливої актуальності проблема клімактеричних порушень набуває в Україні, де жінки віком старше 50 років становлять значну частку жіночого населення. У контексті демографічного старіння та збільшення тривалості життя питання збереження здоров'я і якості життя в період менопаузального переходу набуває вираженого медико-соціального значення, що підкреслюється в сучасних клінічних рекомендаціях та експертних консенсусах [5, 10].

За даними епідеміологічних спостережень, середній вік настання менопаузи у жінок у світі становить близько 48,8 року, проте варіює залежно від регіону проживання [3–5]. В Україні цей показник зазвичай коливається в межах 49–51 року. З огляду на зростання середньої тривалості життя жінок приблизно до 80 років, постменопаузальний період може охоплювати до 40% життя, що зумовлює тривалий вплив естрогенного дефіциту на організм [5, 15].

Клінічні прояви перименопаузи характеризуються значною варіабельністю. У великому міжнародному дослідженні сприйняття менопаузи, проведеному N. Papan et al., лише 8% жінок повідомили про відсутність симптомів, тоді як 75% мали 3 і більше проявів, а 37% – 6 і більше симптомів [9]. Найчастіше реєструються вазомоторні симптоми; однак психоемоційні порушення, соматичні скарги, урогенітальні розлади та порушення сну також суттєво знижують якість життя, що підтверджено клінічними спостереженнями та рекомендаціями M. Lumsden, а також сучасними популяційними дослідженнями Cunningham et al. і O'Reilly et al. [8, 11, 17, 18, 29].

Посилення вираженості симптомів пов'язують не лише з гормональними змінами, а й із впливом хронічного стресу, соматичної коморбідності та несприятливих соціальних умов. В українських дослідженнях Т. Ф. Татарчук та співавт. продемонстровано негативний вплив воєнного стресу на стан репродуктивного здоров'я та перебіг перименопаузального періоду [4, 6].

Уявлення про патофізіологію клімактерію еволюціонували. Класична нейроендокринна концепція, яка пояснювала початок менопаузи первинними змінами гіпоталамічної регуляції, поступила сучасній теорії, згідно з якою провідну роль відіграє первинне зниження продукції інгібіну яєчниками в умовах згасання їхньої функції. Це положення відображене в роботах Tatarchuk et al., Zaichenko et al., а також у сучасних оглядах з ендокринології менопаузи [1, 5, 15, 19]. Зниження рівня інгібіну призводить до підвищення рівня фолікулостимулювального гормону (ФСГ), а згодом і лютеїнізувального гормону (ЛГ), що спричиняє порушення фолікулогенезу, розвиток ановуляторних циклів і атрезію фолікулів [4, 20, 21].

У пременопаузальний період поступово знижується секреція естрогенів і прогестагенів; рівень естрадіолу може знижуватися до 90% порівняно з показниками репродуктивного віку, що відзначено в клініко-ендокринологічних дослідженнях [5, 15]. Естрогенний дефіцит лежить в основі формування клімактеричного

синдрому, який, за даними Siusiuka, Musial et al., включає нейровегетативні, психоемоційні та метаболічні порушення [7, 12, 16].

Сучасні нейробіологічні дослідження підкреслюють роль KNDу-нейронів гіпоталамуса, що продукують кіссептин, нейрокінін В і динорфін, у механізмах розвитку вазомоторних симптомів. Дисфункція цих нейрональних мереж спричиняє порушення серотонінергічної та норадренергічної регуляції терморегуляційного центру, що лежить в основі виникнення припливів жару та гіпергідрозу, як зазначено в експертних рекомендаціях і сучасних нейроендокринних оглядах [10, 11, 21].

Золотим стандартом лікування клімактеричних порушень залишається менопаузальна гормональна терапія (МГТ). Однак останнім часом зростає кількість жінок, яким МГТ протипоказана або які мають обтяжений онкологічний анамнез. Визначення показань і вибір методу лікування клімактеричного синдрому здійснює лікар-гінеколог, проте важливу роль у забезпеченні профілактичних та лікувальних потреб пацієнтки, а також у узгодженні рекомендацій різних спеціалістів відіграє сімейний лікар. Саме він є лікарем первинної ланки при зверненні по медичну допомогу, отже організація необхідних оздоровчих і лікувальних заходів належить насамперед до завдань лікарів загальної практики – сімейної медицини [11, 14, 16]. Тому вже на первинному етапі можливе застосування альтернативних фітотерапевтичних методів лікування або гомеопатичних засобів для корекції клімактеричних розладів до консультації вузькопрофільного спеціаліста – гінеколога-ендокринолога, де пацієнтка проходить ретельне обстеження для ухвалення рішення щодо доцільності призначення МГТ.

Останнім часом дедалі ширше застосовується такий метод регуляторної терапії, як гомеопатія. Гомеопатія – це напрям клінічної медицини, що має власну методологію корекції здоров'я, підтверджену багаторічною практикою. Гомеопатична медицина, як і алопатична, є частиною медичної науки. Серед усіх відомих лікувальних систем гомеопатія залишається найстабільнішою протягом 200 років та єдиною, яка практично застосовує принцип цілісності організму. Сучасне гомеопатичне лікування передбачає призначення особливим способом виготовлених препаратів природного походження (з рослин, мінералів, мікроорганізмів, тканин). На відміну від алопатичної медицини, гомеопатичні препарати підбирають не за діагнозом хворого, а з урахуванням його індивідуальних симптомів, їх характеристик, особливостей психологічного типу та конституції пацієнта. Успішно підібраний засіб може не лише зменшити прояви хвороби, змінити патогенез, вплинути на психоемоційний стан, а й сприяти регресу захворювання [22–24]. Ефект від гомеопатичного препарату може проявлятися відразу – через 5–15 хв при гострих станах, упродовж кількох тижнів або місяців при хронічній патології, і навіть впродовж кількох років, коли йдеться про вплив на вищі центри регуляції та складну патологію. Правильне осмислене поєднання доказової медицини й гомеопатичного лікування можливе та корисне, однак потребує знань і досвіду лікаря [23–25].

Упродовж останніх десятиліть спостерігається зростання інтересу до методів комплементарної та альтернативної медицини, зокрема до гомеопатії, як серед пацієнтів, так і серед лікарів первинної ланки медичної допомоги. Це пов'язано з пошуком терапевтичних підходів, що поєднують індивідуалізований підхід до пацієнта, належний профіль безпеки й можливість тривалого застосування, особливо при хронічних станах [23–27].

У сучасних умовах розвитку фармакології та розширення арсеналу лікарських засобів інтерес до цілісних (холістичних) підходів у медицині зберігається. У цьому контексті гомеопатія розглядається її прихильниками як напрям, орієнтований на врахування індивідуальних особливостей пацієнта та стимуляція внутрішніх адаптаційних механізмів організму [23, 24].

Сучасна гомеопатична практика сформувалася на основі історично розроблених принципів і з часом була доповнена різними клінічними підходами. За даними профільних джерел, номенклатура гомеопатичних засобів налічує кілька тисяч найменувань, що застосовуються в межах індивідуалізованих терапевтичних схем [23–27].

З позицій гомеопатичної теорії процес одужання трактують як результат активації власних регуляторних і адаптаційних можливостей організму у відповідь на призначення індивідуально підібраного засобу. Такий підхід інтерпретується як стимуляція внутрішніх механізмів саморегуляції, що, відповідно до концепції гомеопатії, сприяє зменшенню проявів захворювання [23, 24].

Мета дослідження: вивчення ефективності та безпеки лікарського засобу (Lachesis 30CH 20 mg, Sanguinaria canadensis 30CH 20 mg, Glonoinum 200CH 20 mg, Cimicifuga 200CH 20 mg, Sulfur 30CH 20 mg) у пацієнок із клімактеричними розладами легкого та середнього ступеня тяжкості в пізньому репродуктивному періоді.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під наглядом перебували 60 пацієнок віком 37–52 років (середній вік – $45,4 \pm 0,6$ року) з клімактеричними розладами. Обстеження та лікування проводилося на базі Київського ендокринологічного центру «Ендокрін Медікал». Дослідження схвалене етичною комісією (протокол № 2/1 від 14.05.2025 р.). Період дослідження – з травня до грудня 2025 р. Критерії включення в дослідження: клінічно та лабораторно підтверджені клімактеричні розлади у досліджуваних жінок; критерії виключення: активні запальні захворювання органів малого таза, пухлини й гіперпластичні процеси органів малого таза, ендометріоз, пухлини гіпофіза та надниркових залоз, адреногенітальний синдром, вагітність, лактація, хронічні соматичні захворювання (печінкова та/або ниркова недостатність), системні захворювання.

У всіх обстежених пацієнок проводили оцінку вираженості клімактеричних розладів із використанням міжнародної стандартизованої шкали оцінки симптомів менопаузи (Menopause Rating Scale – MRS), запропонованої Heinemann et al. і валідизованої відповідно до сучасних психометричних вимог [13].

У процесі стандартизації інструменту було виділено 3 незалежні домени (субшкали): психологічний, соматовегетативний та урогенітальний. Опитувальник

MRS включає 11 пунктів, що відображають основні симптоми менопаузального періоду. Кожен симптом оцінюється за 5-бальною шкалою від 0 балів (відсутність скарг) до 4 балів (максимальна вираженість симптомів). Оцінювання симптомів проводили до лікування та в динаміці – через 1 і 3 міс. терапії.

Визначали рівні ФСГ (Access hFSH, Beckman Coulter, США), ЛГ (Access hLH, Beckman Coulter, США), естрадіолу (Access Sensitive Estradiol, Beckman Coulter, США), пролактину (Prolactin Access, Beckman Coulter, США) на 3-й день менструального циклу (МЦ), а прогестерону (Access Progesterone, Beckman Coulter, США) – на 20-й день МЦ (імунохемилюмінесцентний метод на мікрочастинках, аналізатор UniCel DxI 800 Access, Beckman Coulter, США; венозна кров) до лікування та через 3 міс. терапії. Проводили ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза на 20-й день МЦ на етапі скринінгу, через 1 та 3 міс. лікування препаратом (Lachesis 30CH 20 mg, Sanguinaria canadensis 30CH 20 mg, Glonoinum 200CH 20 mg, Cimicifuga 200CH 20 mg, Sulfur 30CH 20 mg) із метою контролю стану ендометрія та оцінки безпеки лікування (апарат ECUBE, Alpinion Medical Systems Co., Ltd., Республіка Корея). Здійснювали біохімічне дослідження печінкових проб: аланінамінотрансферази (АЛТ) (ALT, Beckman Coulter, США), аспартатамінотрансферази (АСТ) (AST, Beckman Coulter, США), загального білірубину (Total bilirubin, Beckman Coulter, США) до та після 3 міс. лікування (методи колориметричний та колориметричний з утворенням азобілірубину, аналізатор AU5800, Beckman Coulter, США; венозна кров).

З лікувальною метою пацієнкам призначали комплексний гомеопатичний препарат (Lachesis 30CH 20 mg, Sanguinaria canadensis 30CH 20 mg, Glonoinum 200CH 20 mg, Cimicifuga 200CH 20 mg, Sulfur 30CH 20 mg), що допомагає зменшити прояви менопаузи, по 5 гранул під язик, тримаючи до повного розсмоктування, за 15–20 хв до або через 1 год після їди 1–3 рази на добу курсом 3 міс.

Лікарський засіб (Lachesis 30CH 20 mg, Sanguinaria canadensis 30CH 20 mg, Glonoinum 200CH 20 mg, Cimicifuga 200CH 20 mg, Sulfur 30CH 20 mg) застосовують при таких симптомах, як припливи жару, підвищене потовиділення, дратівливість, перепади настрою, тривожність, порушення сну та психоемоційні розлади у передклімактеричний і клімактеричний періоди. Гранули препарату (Lachesis 30CH 20 mg, Sanguinaria canadensis 30CH 20 mg, Glonoinum 200CH 20 mg, Cimicifuga 200CH 20 mg, Sulfur 30CH 20 mg) характеризуються вегетостабілізуючими, протизапальними та ангіопротекторними властивостями, сприяють підтримці нервової системи й поліпшенню загального самопочуття жінки. Препарат (Lachesis 30CH 20 mg, Sanguinaria canadensis 30CH 20 mg, Glonoinum 200CH 20 mg, Cimicifuga 200CH 20 mg, Sulfur 30CH 20 mg) не спричиняє сонливості та може застосовуватися в повсякденній активності. Підходить для комплексної підтримки в період гормональної перебудови. Реєстраційне посвідчення № UA/3822/01/01. Рішення про державну перереєстрацію лікарського засобу затверджене наказом Міністерства охорони здоров'я України від 04.02.2022 р. № 231, перереєстрований в Україні безстроково.

Дія препарату зумовлена сукупною дією монокомпонентів, що входять до його складу: *Lachesis 30CH 20 мг*, *Sanguinaria canadensis 30CH 20 мг*, *Glonoinum 200CH 20 мг*, *Cimicifuga 200CH 20 мг*, *Sulfur 30CH 20 мг*. Допоміжна речовина – крупка цукрова.

Клопогон кистевидний (циміцифуга) (Actaea racemosa, Cimicifuga racemosa). Підземні частини рослини містять тритерпенові глікозиди, фенольні кислоти, флавоноїди (формонетин), ефірні олії, сапоніни, дубильні речовини та інші біологічно активні компоненти. Коріння й кореневища цієї рослини традиційно використовуються для підтримки репродуктивного здоров'я жінок і зменшення вираженості дисменореї та менопаузальних симптомів. Рослинні препарати клопогону містять складну суміш тритерпенових глікозидів, ізофлавоноу формонетину й фенольних сполук, які, за даними літератури, виявляють естрогеноподібний, антиоксидантний, протизапальний та нейротропний ефекти. Препарати на основі цієї рослини баланують рівень жіночих гормонів, полегшуючи симптоми, пов'язані з їх дефіцитом: припливи, пітливість, сухість слизових оболонок. Значно знижує дратівливість, тривожність, безсоння, покращує настрій. Зменшує вираженість болю в попереку та суглобах, м'язову напругу, які часто виникають у період гормональної перебудови [26–29].

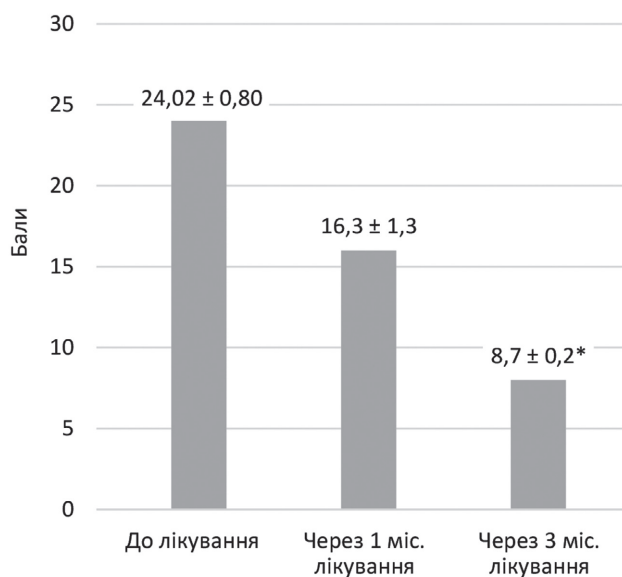
Отрута змії бушмейстера (Lachesis), під отруйних змій родини гадюкових. Зменшує гіпоестрогенну симптоматику (припливи, пітливість, дратівливість, безсоння, тривожність). Підтримує баланс між естрогенами та нейромедіаторами (серотоніном, дофаміном), що позитивно впливає на психоемоційний стан і покращує мікроциркуляцію [22, 30].

Нітрогліцерин (Glonoinum). Ефективний засіб при внутрішньочерепних і клімактеричних розладах, а також при наслідках пригнічення менструації. Діє на гладку мускулатуру судин, усуваючи різкі спазми або надмірне розширення судин. Допомагає зменшити коливання артеріального тиску та знизити ризик гіпертонічних кризів. Особливо ефективний при пульсуючих, розпираючих головних болях, часто пов'язаних із припливами або метеочутливістю [23, 24, 30].

Сангвінарія канадська (Sanguinaria canadensis), вид рослини родини макових. Діє на судинну регуляцію, зменшуючи різке розширення судин і припливи крові до обличчя. Ефективна при пульсуючих, мігренеподібних головних болях, особливо у скронях і в ділянці очей – типовому симптомі у багатьох жінок у менопаузі. Покращує мікроциркуляцію, зменшуючи відчуття важкості в голові, зменшує вираженість головного болю і запаморочення, що виникають через вегетативну дисфункцію в період менопаузи [22, 23, 30].

Сірка (Sulfur). Сприяє очищенню організму, зменшує відчуття важкості та втоми. Допомагає при відчутті жару, припливах, пітливості, особливо коли ці симптоми мають гострий характер. Ефективно діє при дерматологічних симптомах, пов'язаних із гормональними змінами (сухість шкіри, свербіж, висипання) [24, 29, 30].

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали з використанням критерію Стьюдента для порівняння змінних до та після лікування із застосуванням програм MedStat v.5.2 та EZR v.1.61 (графічний



Динаміка клімактеричних розладів до та після лікування лікарським засобом (*Lachesis 30CH 20 мг*, *Sanguinaria canadensis 30CH 20 мг*, *Glonoinum 200CH 20 мг*, *Cimicifuga 200CH 20 мг*, *Sulfur 30CH 20 мг*) за шкалою MRS

Примітка: * – різниця достовірна при $p < 0,05$ порівняно з показником до лікування.

інтерфейс для статистичного програмного забезпечення R, версія 4.2.0, R Foundation for Statistical Computing, Відень, Австрія).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після проведеної терапії середній менопаузальний індекс за шкалою MRS був достовірно нижчим ($8,7 \pm 0,2$ бала), ніж до початку лікування ($24,02 \pm 0,80$ бала). Так, 20 (33,3%) пацієнок відзначили зменшення клімактеричних симптомів уже після першого місяця прийому лікарського засобу (*Lachesis 30CH 20 мг*, *Sanguinaria canadensis 30CH 20 мг*, *Glonoinum 200CH 20 мг*, *Cimicifuga 200CH 20 мг*, *Sulfur 30CH 20 мг*): передусім зникли припливи, зменшилася пітливість і частково стабілізувалася психоемоційна лабільність. Через 3 міс. лікування переважна більшість жінок – 45 (75%) пацієнок – відзначила зменшення кількості припливів майже до повного зникнення, покращення настрою, нормалізацію сну, підвищення працездатності, поліпшення пам'яті та, відповідно, покращення якості життя.

Динаміка клімактеричних скарг відповідно до шкали MRS відображена на рисунку.

Що стосується гормонального гомеостазу, у всіх обстежених жінок рівні гормонів відповідали перименопаузальним значенням. На тлі 3 міс. лікування лікарським засобом (*Lachesis 30CH 20 мг*, *Sanguinaria canadensis 30CH 20 мг*, *Glonoinum 200CH 20 мг*, *Cimicifuga 200CH 20 мг*, *Sulfur 30CH 20 мг*) відзначалося вірогідне підвищення рівня естрадіолу з $28,3 \pm 2,1$ пг/мл до $46,8 \pm 1,2$ пг/мл. Результати порівняльного аналізу до та після лікування наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Стан гормонального гомеостазу до та після лікування лікарським засобом (Lachesis 30CH 20 мг, Sanguinaria canadensis 30CH 20 мг, Glonoinum 200CH 20 мг, Cimicifuga 200CH 20 мг, Sulfur 30CH 20 мг)

Гормони	Норма	До лікування	Після лікування
ФСГ, мМО/мл	2,8–11,3	39,3 ± 1,4	31,9 ± 0,5
ЛГ, мМО/мл	1,9–12,5	36,2 ± 0,2	30,04 ± 1,50
Естрадіол, пг/мл	12,5–166	28,3 ± 2,1	46,8 ± 1,2*
Пролактин, нг/мл	2,8–29,2	18,4 ± 1,2	19,2 ± 0,3
Прогестерон, нг/мл	3,34–25,56	7,8 ± 1,7	6,3 ± 0,7

Примітки: * – різниця достовірна при $p < 0,05$ порівняно з показником до лікування; ФСГ – фолікулостимулювальний гормон; ЛГ – лютеїнізувальний гормон.

У всіх 60 жінок (за даними УЗД) у другу фазу МЦ товщина ендометрія була в межах референтних значень через 1 та 3 міс. після початку терапії (табл. 2).

Важливим було з'ясувати вплив терапії на функцію печінки з урахуванням тримісячного прийому препарату. Рівні печінкових маркерів (АЛТ, АСТ) і загального білірубину до та після лікування суттєво не змінилися (табл. 3).

Отримані результати свідчать про позитивний вплив лікарського засобу (Lachesis 30CH 20 мг, Sanguinaria canadensis 30CH 20 мг, Glonoinum 200CH 20 мг, Cimicifuga 200CH 20 мг, Sulfur 30CH 20 мг) на гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникові взаємозв'язки завдяки нормалізації позитивних і негативних зворотних зв'язків, що, своєю чергою, сприяє стабілізації гонадотропної функції гіпофіза. Вплив лікарського засобу (Lachesis 30CH 20 мг, Sanguinaria canadensis 30CH 20 мг, Glonoinum 200CH 20 мг, Cimicifuga 200CH 20 мг, Sulfur 30CH 20 мг) на товщину ендометрія можна охарактеризувати як нейтральний.

Під час спостереження за пацієнтками побічних ефектів і реакцій індивідуальної непереносимості не відмічено. Отже, належний рівень безпеки та ефективності лікарського засобу (Lachesis 30CH 20 мг, Sanguinaria canadensis 30CH 20 мг, Glonoinum 200CH 20 мг, Cimicifuga 200CH 20 мг, Sulfur 30CH 20 мг) дає можливість застосовувати його при ранніх проявах клімактеричних розладів у жінок у перименопаузі на первинній ланці медичної допомоги.

Найвні міжнародні дані свідчать про те, що гомеопатичні засоби можуть сприяти зменшенню клімактеричних симптомів, зокрема припливів жару, нічної пітливості та емоційного дискомфорту, без суттєвих побічних ефектів. Обсерваційні дослідження, зокрема багатонаціональний проспективний аналіз, продемонстрували значне покращення якості життя у жінок у період менопаузи після застосування індивідуально підібраних гомеопатичних препаратів [31, 32]. Дані окремих клінічних випадків також підтверджують можливий позитивний вплив гомеопатичного підходу на вазомоторні та психологічні прояви клімактеричного синдрому [33].

Водночас систематичні огляди літератури вказують на обмежену кількість рандомізованих контрольованих досліджень, що зумовлює необхідність подальшого високоякісного клінічного вивчення механізмів дії та ефективності гомеопатичних засобів.

Таблиця 2

Динаміка товщини ендометрія у жінок на тлі прийому лікарського засобу (Lachesis 30CH 20 мг, Sanguinaria canadensis 30CH 20 мг, Glonoinum 200CH 20 мг, Cimicifuga 200CH 20 мг, Sulfur 30CH 20 мг), 20-й день МЦ

Середня товщина ендометрія, мм			
На етапі скринінгу	Норма	Через 1 міс. лікування	Через 3 міс. лікування
6,2	6–14	6,3	6,9

Примітка: МЦ – менструальний цикл.

Таблиця 3

Рівні АЛТ, АСТ і загального білірубину до та після лікування

Печінкові маркери	Норма	До лікування	Через 3 міс. лікування
АСТ, ОД	< 31	14,1 ± 0,2	17,2 ± 1,2
АЛТ, ОД	< 31	19,9 ± 0,8	15,8 ± 0,3
Загальний білірубін, мкмоль/л	5,1–17,0	6,2 ± 0,9	7,1 ± 0,1

Примітки: АСТ – аспартатамінотрансфераза; АЛТ – аланінамінотрансфераза.

Результати дослідження узгоджуються з наведеними даними, підтверджуючи позитивний вплив, безпеку й потенційну ефективність гомеопатичного лікування при ранніх проявах клімактеричних розладів.

ВИСНОВКИ

Отримані результати свідчать про високу клінічну ефективність і добру переносимість лікарського засобу (Lachesis 30CH 20 мг, Sanguinaria canadensis 30CH 20 мг, Glonoinum 200CH 20 мг, Cimicifuga 200CH 20 мг, Sulfur 30CH 20 мг) у жінок із клімактеричними розладами легкого та середнього ступеня тяжкості в пізній репродуктивний період. Застосування препарату супроводжувалося достовірним зменшенням вираженості клімактеричних симптомів, що підтверджується значним зниженням середнього менопаузального індексу за шкалою MRS після лікування.

Гормональний профіль обстежених пацієнток після терапії залишався в межах, характерних для перименопаузи, що свідчить про відсутність негативного впливу препарату на гормональний гомеостаз. За даними ультразвукового контролю товщини ендометрія у другу фазу МЦ, ознак небажаного впливу на ендометрій не виявлено. Дослідження біохімічних показників функції печінки також не виявило негативних змін метаболічних процесів на тлі лікування. Побічних ефектів і реакцій індивідуальної непереносимості не зафіксовано.

Отже, препарат (Lachesis 30CH 20 мг, Sanguinaria canadensis 30CH 20 мг, Glonoinum 200CH 20 мг, Cimicifuga 200CH 20 мг, Sulfur 30CH 20 мг) може бути рекомендований як безпечний та ефективний засіб для корекції клімактеричних розладів у жінок у перименопаузі, особливо у випадках, коли МГТ є небажаною або протипоказаною.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Ісламова Анна Олегівна – ТОВ «Медична клініка «Ендокрін Медікал», м. Київ. *E-mail: a.o.islamova@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-1844-2232

Ісламова Олена Василівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ.
E-mail: alena.pud.isl@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6975-3455

Information about the authors

Islamova Anna O. – LLC Medical clinic “Endocrine Medical”, Kyiv. *E-mail: a.o.islamova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1844-2232

Islamova Olena V. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail: alena.pud.isl@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6975-3455

ПОСИЛАННЯ

- Tatarchuk TF, Islamova AO, Efymentko OA. Menopausal syndrome as the first clinical manifestation of perimenopause. *Reprod Endocrinol.* 2015;(21):52-6. doi: 10.18370/2309-4117.2015.21.52-56.
- Vaskiv OV, Grigorenko AP, Horbatiuk OG, Shatkovska AS, Binkovska AN. Peculiarities of hormonal homeostasis in perimenopausal and postmenopausal women with menopausal disorders. *Biomed Biosoc Anthropol.* 2019;35:43-7. doi: 10.31393/bba35-2019-07.
- Troia L, Garassino M, Volpicelli AI, Fornara A, Libretti A, Surico D, et al. Sleep disturbance and perimenopause: a narrative review. *J Clin Med.* 2025;14(5):1479. doi: 10.3390/jcm14051479.
- 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.
- Zaychenko GV, Sinitsyna OS, Karpenko NO, Ryzhenko IM, Striga OA. Disorders of women's health caused by age-related estrogen deficiency and their correction (literature review). *Zh Natl Akad Med Nauk Ukr.* 2019;25(2):211-21.
- Tatarchuk T, Kalugina L, Plaksieva K, Tutchenko T, Yusko T. Personalized management strategies for patients with perimenopausal disorders under war-related stress. *Reprod Endocrinol.* 2025;79:30-8. doi: 10.18370/2309-4117.2025.79.30-38.
- Siusiuka V, Sergienko M, Pavliuchenko M, Demidenko O, Deinichenko O, Onopchenko S. Management of menopausal disorders in women at risk: potential and advantages of transdermal estrogen. *Reprod Endocrinol.* 2024;(74):39-46. doi: 10.18370/2309-4117.2024.74.39-46.
- Hinchytska 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.
- Resolution of the IV International Menopause Expert Forum. *Reprod Endocrinol.* 2023;(69):89-94. doi: 10.18370/2309-4117.2023.69.2-6.
- Panay N, Palacios S, Davison S, Baber R. Women's perception of the menopause transition: a multinational, prospective, community-based survey. *GREM Gynecol Reprod Endocrinol Metab.* 2021;2(3):178-83. doi: 10.53260/GREM.212037.
- Lumsden MA. The NICE Guideline – Menopause: diagnosis and management. *Climacteric.* 2016;19(5):426-9. doi: 10.1080/13697137.2016.1222483.
- Li H, Sun R, Chen Q, Guo Q, Wang J, Lu L, et al. Association between HDL-C levels and menopause: a meta-analysis. *Hormones (Athens).* 2021;20(1):49-59. doi: 10.1007/s42000-020-00216-8.
- Ministry of Health of Ukraine. Menopausal disorders and other disorders in the perimenopausal period [Internet]. 2022. Order No. 1039; 2022 June 17. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/menopauzalni-porushennya-ta-inshi-rozlyady-v-perymenopauzalnomu-periodi/>.
- Bofill Rodriguez M, Yong LN, Mirkov S, Bekos C, Lethaby A, Farquhar C. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2025;11(11):CD004143. doi: 10.1002/14651858.CD004143.pub6.
- Siusiuka VH, Vizir VA, Serhienko MY, Demidenko OV, Deinichenko OV. Perimenopause period and menopause: cardiovascular and metabolic risks. *Zaporozhye Med J.* 2024;26(5):424-9.
- Musial N, Ali Z, Grbeviski J, Vee-rakumar A, Sharma P. Perimenopause and First-Onset Mood Disorders: A Closer Look. *Focus (Am Psychiatr Publ).* 2021;19(3):330-37. doi: 10.1176/appi.focus.20200041.
- Cunningham AC, Hewings-Martin Y, Wickham AP, Prentice C, Payne JL, et al. Perimenopause symptoms, severity, and healthcare seeking in women in the US. *npj Women's Health.* 2025;3(12). doi: 10.1038/s44294-025-00061-3.
- O'Reilly K, McDermid F, McInnes S, Peters K. An exploration of women's knowledge and experience of perimenopause and menopause: An integrative literature review. *J Clin Nurs.* 2023;32(15-16):4528-40. doi: 10.1111/jocn.16568.
- Troia L, Martone S, Morgante G, Luisi S. Management of perimenopause disorders: hormonal treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(3):195-200. doi: 10.1080/09513590.2020.1852544.
- Metcalf CA, Duffy KA, Page CE, Novick AM. Cognitive problems in perimenopause: A review of recent evidence. *Curr Psychiatry Rep.* 2023;25(10):501511. doi: 10.1007/s11920-023-01447-3.
- McCarthy M, Raval AP. The peri-menopause in a woman's life: A systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):317. doi: 10.1186/s12974-020-01998-9.
- Kozymenko TM. Homeopatia. *Fito-terapija Chasopys.* 2016;(3):75-81.
- Ghosh S, Palanisamy C, Das AD, Mandal S, Guha N, Maiti S, et al. Efficacy of individualized homeopathic medicines in the treatment of menopausal syndrome: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Integr Complement Med.* 2023;29(10):649-64. doi: 10.1089/jicm.2022.0760.
- The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2023;30(6):573-90. doi: 10.1097/GME.0000000000002200.
- Rada G, Capurro D, Pantoja T, Corbalán J, Moreno G, Letelier LM, et al. Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD004923. doi: 10.1002/14651858.CD004923.pub2.
- Reznichenko HI, Reznichenko NYu, Potebnyia Vlu, Kovalenko KI, Onishenko RA. Possibilities of correction of menopausal disorders in women with the use of medicine Menopace. *Health Woman.* 2016;111(5):95-100. doi: 10.15574/HW.2016.111.95.
- Karnaukh EV. Phytoestrogen preparations of black cohosh for menopausal syndrome. *Teor Eksp Med.* 2014;4(65):33-8.
- Shurpyak SO. Non-hormonal therapy for menopausal disorders (literature review). *Pract Physician.* 2024;13(1):44-51.
- Coborn J, de Wit A, Crawford S, Nathan M, Rahman S, Finkelstein L, et al. Disruption of sleep continuity during the perimenopause: Associations with female reproductive hormone profiles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(10):e4144-53. doi: 10.1210/clinem/dgac447.
- Chernykh VP, editor. *Pharmaceutical Encyclopedia.* 2nd ed. Kyiv: Morion; 2010. 1632 p.
- Bordet MF, Colas A, Marjinen P, Masson J, Trichard M. Treating hot flushes in menopausal women with homeopathic treatment – Results of an observational study. *Homeopathy.* 2008;97(1):10-5. doi: 10.1016/j.homp.2007.11.005.
- Panozzo M, Rossi EG, Picchi M, Di Stefano M, Cervino C, Nurra L. Women and complementary medicine: Eleven years of experience at a homeopathic clinic for women in a public hospital. *Eur J Integr Med.* 2016;8(4):423-31. doi: 10.1016/j.eujim.2016.03.002.
- Mahesh S, Denisova T, Gerasimova L, Pakhmutova N, Mallappa M, Vitoulkas G. Multimorbidity after surgical menopause treated with individualized classical homeopathy: a case report. *Clin Med Insights Case Rep.* 2020;13:1179547620965560. doi: 10.1177/1179547620965560.

Стаття надійшла до редакції 05.01.2026. – Дата першого рішення 08.01.2026. – Стаття подана до друку 10.02.2026

RECOMMENDATIONS FOR THE USE OF AI

The Publishing House «Professional-Event», publisher of the Family Medicine. European Practices journal, strives to meet modern approaches and take into account the latest trends and innovative technologies in its activities. The growing popularity of generative artificial intelligence tools and artificial intelligence (AI)-based technologies, which are expected to be used more and more often by content creators (authors, scientists), requires clear policies and rules for their use. To this end, Publishing House «Professional-Event» implements an AI policy for its journals.

This policy is based on the principles of Elsevier's general policy and suggests following the following rules to ensure greater transparency and provide appropriate guidance to authors, reviewers, editors, and readers.

Publishing House «Professional-Event» supports the principles of responsible use of RELX artificial intelligence. Please note that this policy applies only to the writing process, not to the use of AI tools to analyse and draw conclusions from data as part of the research process.

FOR AUTHORS

1. Authors may use AI in the process of writing articles submitted to the Publishing House «Professional-Event» journals to improve readability and language quality.

2. Authors should carefully review and finalise the result obtained after using AI, as it may contain errors, including bias. The authors are ultimately responsible for the content of the paper.

3. Authors should disclose the use of AI technologies in their manuscripts, and a corresponding statement should be placed in the published work. A statement about the use of these technologies promotes transparency and trust between authors, readers, reviewers, and editors, and ensures compliance with the terms of use of the relevant tools or technologies.

4. Authors should not list AI technologies as authors or co-authors, nor should they refer to AI as an author. Each (co-) author is responsible for properly informing the editorial board of the Publishing House «Professional-Event» journals.

5. The authors are also responsible for ensuring that the work is original and does not infringe the rights of third parties. They should read the policy on publication ethics before submitting.

6. Authors should not use AI to create or modify images in submitted manuscripts. The only exception is when the use of AI is part of the study design or research methods (e.g., in AI-assisted visualisation approaches to create or interpret the underlying research data, e.g., in biomedical visualisation). Such use should be described appropriately in the methods section. This should include an explanation of how the AI tools were used in the process of creating or modifying the image, as well as the name of the model or tool, version and extension number, and manufacturer.

7. Authors should adhere to specific rules for the use of AI software and ensure that content is properly attributed. Whenever possible, the editors may request the author(s) to provide AI-adjusted versions of images and/or raw images used to create the final submitted versions for editorial review.

FOR REVIEWERS

The Publishing House «Professional-Event» recommends that the editorial boards of its journals adhere to the following rules for the use of AI in the review process.

1. Reviewers must maintain confidentiality. Reviewers should not upload the submitted manuscript or any part of it to AI tools, as this may violate the authors' confidentiality and copyright, and if the article contains personal information, it may violate data privacy rights. This confidentiality requirement also applies to the reviewer's report, as it may contain confidential information about the manuscript and/or

authors. For this reason, reviewers should not upload their reviewer's report to an AI tool, even if it is only for the purpose of improving language and readability.

2. Reviewing a scientific manuscript involves a responsibility that can only be assigned to humans. AI tools should not be used for scientific peer review of an article, as the critical thinking and original evaluation required for peer review are beyond the scope of this technology, and there is a risk that this technology will lead to incorrect, incomplete, or biased conclusions about the manuscript.

3. Authors should disclose the use of AI technologies in their manuscripts, and a statement should be placed in the published work.

4. The reviewer is fully responsible for the content of the review report.

FOR EDITORS

The Publishing House «Professional-Event» recommends that editorial boards of its journals adhere to the following rules for using AI in the editorial process.

1. The submitted manuscript should be treated as a confidential document. Editors should not upload the submitted manuscript or any part of it to AI tools, as this may violate the confidentiality of authors and copyright, and, if the article contains personal information, may violate the rights to data privacy.

2. This confidentiality requirement applies to all communications regarding the manuscript, including any notification or decision letters, as they may contain confidential information about the manuscript and/or authors. For this reason, editors should not upload their letters to an AI tool, even if it is only for the purpose of improving language and readability.

3. Managing the editorial evaluation of a scientific manuscript involves a responsibility that can only be assigned to humans. AI tools should not be used by editors to assist in the evaluation process or decision-making about a manuscript, as the critical thinking and original evaluation required for this work is beyond the scope of this technology, and there is a risk that this technology will lead to incorrect, incomplete, or biased conclusions about the manuscript. The editor is responsible for the editorial process, the final decision and its communication to the authors.

4. Authors should disclose the use of AI-assisted technologies in their manuscripts, and a corresponding statement should be placed in the published work. If an editor suspects that an author or reviewer has violated our AI policies, they should notify the publisher.

Ефективність ензимотерапії у комплексному лікуванні синдрому хронічного тазового болю при ендометріозі

Г. А. Гулієва, К. В. Чайка

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

У статті подано результати терапії синдрому хронічного тазового болю (СХТБ) та супутніх симптомів при ендометріозі із застосуванням ферментного препарату дістрепт-ферментів Н46А: стрептокінази та стрептодорнази (Дістрептаза Дістрепт).

Мета дослідження: аналіз клінічної ефективності ензимотерапії у комплексному лікуванні пацієнок із СХТБ при ендометріозі.

Матеріали та методи. У дослідження включено 124 жінки після хірургічного лікування та гістологічного підтвердження діагнозу ендометріозу. Пацієнок було розподілено на дві групи: основну групу (ОГ) – 74 жінки, які отримували гормональну терапію агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону та дістрепт-ферменти Н46А – стрептокіназу (15 000 МО) і стрептодорназу (1250 МО) (Дістрептаза Дістрепт), та контрольну групу (КГ) – 50 жінок, які отримували лише гормональну терапію без ензимотерапії. Оцінку клінічних симптомів проводили через 1 міс. після лікування.

Результати. У зазначений термін було отримано такі результати: наявність тазового болю відзначали лише 10 (13,5%) пацієнок ОГ та 27 (54,0%) КГ ($p < 0,001$); диспареунію – 9 (12,0%) та 23 (46,0%) відповідно ($p < 0,010$); зміну характеру виділень зі статевих шляхів – 14 (19,0%) та 15 (30,0%); дизуричні явища – 7 (9,5%) та 25 (50,0%) відповідно ($p < 0,001$); дисхезію – 8 (10,8%) та 14 (28,0%) відповідно ($p = 0,03$). Побічних реакцій або алергічних проявів під час застосування ензимотерапії не зафіксовано.

Висновки. Аналіз результатів проведеного дослідження засвідчив, що застосування ензимотерапії у формі ректальних супозиторіїв дістрепт-ферментів Н46А: стрептокінази та стрептодорнази (Дістрептаза Дістрепт) у комплексній терапії СХТБ при ендометріозі сприяє достовірному зменшенню вираженості клінічних проявів цього синдрому та супутніх симптомів. Отримані дані підтверджують доцільність включення ензимотерапії до комплексного лікування пацієнок із цією патологією.

Ключові слова: ендометріоз, хронічний тазовий біль, дістрепт-ферменти Н46А, стрептокіназа, стрептодорназа.

Effectiveness of enzyme therapy in the complex treatment of chronic pelvic pain syndrome in patients with endometriosis

H. A. Hulieva, K. V. Chayka

The article presents the results of the treatment of chronic pelvic pain syndrome (CPPS) and associated symptoms by endometriosis with the use of the enzyme preparation of distrept-enzymes H46A: streptokinase and streptodornase (Distreptaza Distrept).

The objective: to analyse the clinical effectiveness of enzyme therapy in the complex treatment of patients with CPPS which is associated with endometriosis.

Materials and methods. The study included 124 patients with histologically confirmed endometriosis after surgical treatment. Patients were divided into two groups: the main group (MG) – 74 women who received hormonal therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists in combination with distrept-enzymes H46A – streptokinase 15,000 IU and streptodornase 1,250 IU (Distreptaza Distrept), and the control group (CG) – 50 women who received only hormonal therapy without enzyme therapy. Clinical symptoms were assessed 1 month after the therapy.

Results. At the specified time, there were the following results: pelvic pain was found only in 10 (13.5%) patients in the MG and 27 (54.0%) women in the CG ($p < 0.001$); dyspareunia – 9 (12.0%) and 23 (46.0%), respectively ($p < 0.010$); changes in vaginal discharges – 14 (19.0%) and 15 (30.0%); dysuria – 7 (9.5%) and 25 (50.0%), respectively ($p < 0.001$); dyschezia – 8 (10.8%) and 14 (28.0%), respectively ($p = 0.03$). No adverse effects or allergic reactions during use of enzyme therapy were observed.

Conclusions. The analysis of the study results showed that the use of enzyme therapy in the form of rectal suppositories of distrept-enzymes H46A: streptokinase and streptodornase (Distreptaza Distrept) in the complex treatment of CPPS which is associated with endometriosis contributes to a significant reduction in the severity of clinical manifestations of this syndrome and associated symptoms. The obtained data confirm the feasibility of including enzyme therapy in the complex treatment of patients with this pathology.

Keywords: endometriosis, chronic pelvic pain, distrept-enzymes H46A, streptokinase, streptodornase.

У сучасній медицині актуальною є проблема хронічного больового синдрому, або тазового болю, у пацієнток з ендометріозом (за статистикою відзначається у 8 з 10 жінок). Серед гінекологічної патології ендометріоз належить до найпоширеніших захворювань і, за даними літератури, посідає одне з провідних місць після запальних захворювань та міоми матки; його виявляють майже у половини жінок репродуктивного віку зі збереженою менструальною функцією [24, 25]. Ендометріоз є хронічним естрогензалежним захворюванням, що характеризується наявністю ендометріоподібної тканини за межами порожнини матки, а також складними механізмами гормональної резистентності, зокрема до прогестерону [6, 20, 25]. Попри досягнення сучасної гінекології, ендометріоз залишається однією з найскладніших патологій репродуктивної системи, що асоціюється з хронічним больовим синдромом та зниженням якості життя [2, 18, 20].

Синдром хронічного тазового болю (СХТБ; Chronic Pelvic Pain Syndrome) – це наявність хронічного тазового болю, що триває понад 6 міс. за відсутності очевидної локальної причини або підтверженої інфекції. Його клінічний перебіг нерідко поєднується з розладами з боку нижніх сечових шляхів, кишечника, тазового дна, статевої системи та іншими проявами гінекологічної дисфункції [14, 25].

Формування больового синдрому при ендометріозі є багатокомпонентним: імплантація ендометріоподібних клітин в очеревину ініціює локальне запалення з вивільненням медіаторів болю, подальша інфільтрація уражує тканини та нервові структури, а формування рубців і злук зумовлює деформацію тканин, їх натягнення та посилення болю під час руху або зміни положення тіла [1, 4, 20]. Положення матки типу *retroversio*, поєднане з рубцевими змінами крижово-маткових зв'язок, є одним із чинників розвитку диспареунії, тоді як фіксація кишечника може зумовлювати спастичний больовий синдром кількоподібного характеру [4, 20]. Тривале персистування запального процесу в малому тазу може супроводжуватися розвитком склеротичних і дистрофічних змін, що, своєю чергою, порушує як структуру, так і функцію відповідних органів [7, 21]. Важлива роль у лікуванні цієї категорії пацієнток належить ензимотерапії та засобам, які покращують мікроциркуляцію і сприяють усуненню хронічного запалення [11]. Для протизапальної та протизлукової терапії найчастіше застосовують ферментативні препарати [3, 5, 8, 9].

Мета дослідження: аналіз ефективності ензимотерапії ферментним препаратом дістрепт-ферментів Н46А: стрептокінази та стрептодорнази (Дістрептаза Дістрепт) у комплексному лікуванні хворих із СХТБ при ендометріозі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на базі КНП «Київський міський центр репродуктології та перинатальної медицини». Протокол дослідження та всі його етапи були затверджені Комісією з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (протокол № 10 від 29.11.2024 р.).

У дослідження включено 124 пацієнтки віком від 21 до 42 років із гістологічно підтвердженим ендометріозом після хірургічного лікування.

Діагноз ендометріозу встановлювали відповідно до клінічних рекомендацій та класифікації Американського товариства репродуктивної медицини (revised American Society for Reproductive Medicine classification – rASRM) на підставі клінічних даних, результатів ультразвукового дослідження (УЗД), інтраопераційної верифікації та гістологічного підтвердження [17].

Діагноз СХТБ встановлювали відповідно до міжнародних клінічних критеріїв як наявність болю в ділянці малого таза тривалістю понад 6 міс., що супроводжується функціональними порушеннями [14, 25].

Стадіювання ендометріозу проводили згідно з класифікацією rASRM [1]:

- **I стадія (мінімальна, 1–5 балів)** характеризується поодинокими поверхневими ендометріюідними вогнищами та мінімальними злуковими змінами;
- **II стадія (легка, 6–15 балів)** передбачає наявність більшої кількості вогнищ, зокрема глибших перитонеальних уражень, що подекуди поєднуються зі злуковим процесом;
- **III стадія (помірна, 16–40 балів)** зазвичай асоціюється з ендометріомами яєчників, глибшими осередками уражень і вираженішим злуковим процесом;
- **IV стадія (тяжка, > 40 балів)** характеризується поширеним ураженням, двобічним залученням яєчників, щільними злуками та можливою облітерацією позаматкового простору.

Під час дослідження I стадія ендометріозу була діагностована у 33 (26,6%), II стадія – у 36 (29,0%), III стадія – у 40 (32,4%), IV стадія – у 15 (12,0%) пацієнток.

Учасниці дослідження були розподілені на дві групи. До основної групи (ОГ) увійшли 74 жінки, яким проводилася гормональна терапія із застосуванням агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (аГРГ) (гозерелін у дозі 3,75 мг внутрішньом'язово кожні 28 днів упродовж 3 міс.) у поєднанні з ферментним препаратом дістрепт-ферментів Н46А: стрептокінази та стрептодорнази (Дістрептаза Дістрепт).

До складу ферментного препарату входять стрептокіназа (15 000 МО) і стрептодорназа (1250 МО); допоміжні речовини: парафінова олія, вітепсол Н15. Форма випуску: ректальні супозиторії.

Схема застосування. Ензимотерапію призначали диференційовано, залежно від тяжкості перебігу ендометріозу, у формі ректальних супозиторіїв.

У пацієнток із I–II стадіями ендометріозу препарат застосовували по 1 супозиторію двічі на добу протягом перших 3 днів лікування. Надалі терапію продовжували зі зменшенням кратності введення: по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом наступних 4 днів або по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом 2 днів.

У разі III–IV стадій застосовували більш інтенсивний режим: по 1 супозиторію 3 рази на добу протягом 3 днів, після чого дозування зменшували до 2 разів на добу протягом наступних 3 днів, а далі – по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом ще 3 днів.

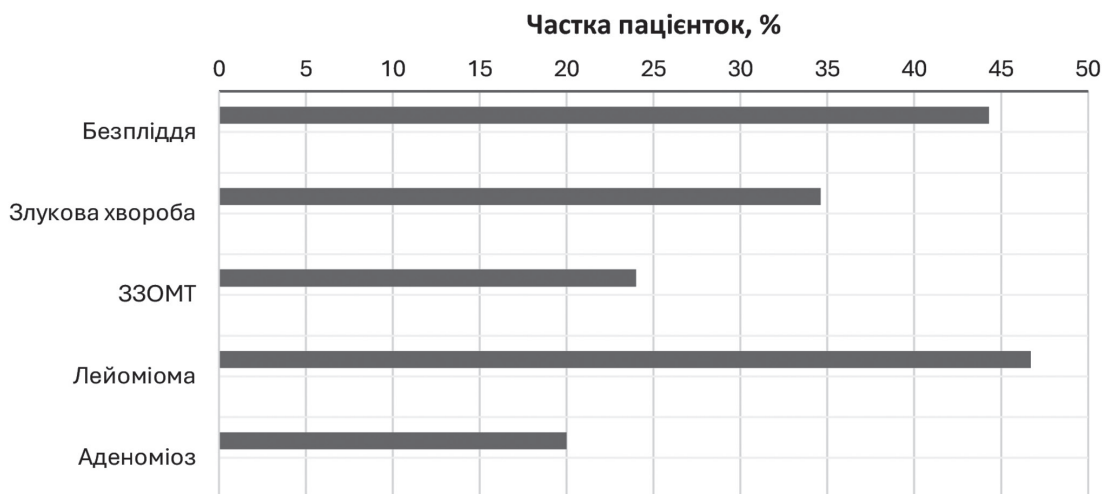


Рис. 1. Супутні захворювання та стани в обстежених пацієток

Примітка: ЗЗОМТ – запальні захворювання органів малого таза.

До контрольної групи (КГ) було включено 50 жінок, які отримували лише гормональну терапію (аГРГ – гозерелін у дозі 3,75 мг внутрішньом'язово кожні 28 днів упродовж 3 міс.) без додавання ензимотерапії.

Критерії виключення: онкологічні захворювання, індивідуальна гіперчутливість до компонентів препаратів.

Методи дослідження охоплювали клінічне обстеження пацієток, УЗД органів малого таза (переважно трансвагінальне) та оцінку клінічної симптоматики (тазовий біль, диспареунія, дизуричні явища, дисхезія, патологічні виділення). Стан пацієток оцінювали до початку терапії та через 1 міс. після її завершення.

Переваги ензимотерапії дістрепт-ферментами Н46А: стрептокіназою та стрептодорназою (Дістрептаза Дістрепт)

Стрептокіназа активує плазміноген із подальшим утворенням плазміну, що забезпечує фібринолітичний ефект і сприяє розчиненню згустків. Стрептодорназа, своєю чергою, розщеплює нуклеопротейнові компоненти некротичних мас та ексудату без пошкодження живих клітин. Комбінація цих ферментів покращує мікроциркуляцію в осередку запалення, зменшує в'язкість патологічного вмісту й полегшує проникнення інших лікарських засобів у тканини. Під дією дістрепт-ферментів Н46А (стрептокінази та стрептодорнази) здатність лейкоцитів до рухливості та їх концентрація у вогнищі запалення значно зростають. Таке поєднання сприяє покращенню мікроциркуляції та проникненню компонентів препарату, імунних тіл, поліпотентних клітин і лікарських засобів до пошкоджених тканин. Унікальність фармакологічної дії препарату полягає в поліпшенні біодоступності антибактеріальних та інших лікарських засобів, зокрема гормональних, шляхом їх проникнення безпосередньо у вогнище патологічного й запального процесу.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою програми Microsoft Excel із застосуванням методів описової статистики (визначення відносних величин, %). Для порівняння показників між групами використовували аналіз частот. Порів-

няння змінних між двома групами проводили за допомогою критерію Пірсона (χ^2). Статистично значущими вважали результати при рівні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час збирання даних анамнезу пацієток було виявлено такі супутні захворювання та стани (рис. 1):

- безпліддя – у 55 (44,3%) пацієток;
- злукова хвороба органів малого таза – у 43 (34,6%);
- запальні захворювання органів малого таза – у 30 (24,0%);
- лейоміома матки – у 58 (46,7%);
- аденоміоз матки – у 25 (20,0%) жінок.

Скарги пацієток до лікування

В ОГ тазовий біль виявлено у 42 (56,8%) пацієток, диспареунію – у 38 (51,4%), порушення менструального циклу – у 26 (35,1%), патологічні виділення – у 21 (28,4%), дизуричні явища – у 13 (17,6%), дисхезію – у 20 (27,0%).

У КГ тазовий біль відзначався у 28 (56,0%) пацієток, диспареунія – у 26 (52,0%), порушення менструального циклу – у 18 (36,0%), патологічні виділення – у 15 (30,0%), дизуричні явища – у 9 (18,0%), дисхезія – у 14 (28,0%).

Типи оперативних втручань у групах

У пацієток ОГ виконано: висічення вогнищ ендометріозу – у 36 (48,6%) пацієток, коагуляцію вогнищ ендометріозу – у 20 (27,0%), цистектомію яєчників – у 27 (36,5%), роз'єднання злук – у 26 (35,1%).

У пацієток КГ здійснено: висічення вогнищ ендометріозу – у 24 (48,0%) пацієток, коагуляцію вогнищ ендометріозу – у 13 (26,0%), цистектомію яєчників – у 19 (38,0%), роз'єднання злук – у 19 (38,0%).

Аналіз скарг пацієток після комплексного лікування продемонстрував наступне (рис. 2):

- тазовий біль відзначали лише 10 (13,5%) пацієток ОГ та 27 (54,0%) КГ ($\chi^2 = 21,47$; $p < 0,001$);
- диспареунію – 9 (12,0%) учасниць ОГ та 23 (46,0%) КГ ($\chi^2 = 16,12$; $p < 0,001$);

- порушення менструального циклу – 13 (17,5%) пацієнток ОГ та 14 (28%) КГ ($\chi^2 = 1,96$; $p = 0,16$);
- зміну характеру виділень зі статевих шляхів – 14 (19,0%) пацієнток ОГ та 15 (30,0%) КГ ($\chi^2 = 1,47$; $p = 0,22$);
- дизуричні явища – 7 (9,5%) учасниць ОГ та 25 (50,0%) КГ ($\chi^2 = 23,54$; $p < 0,001$);
- дисхезію – 8 (10,8%) пацієнток ОГ та 14 (28,0%) КГ ($\chi^2 = 4,92$; $p = 0,03$).

Усім пацієнткам через 1 міс. після лікування було проведено УЗД, за результатами якого підтверджувалися відсутність вогнищ ендометріозу та значне зменшення тазових перитонеальних злук.

Результати порівняльного аналізу продемонстрували, що частота тазового болю у пацієнток, які отримували ензимотерапію, була нижчою приблизно у 4 рази (13,5% проти 54,0%), диспауреїї – у 3,8 рази (12,0% проти 46,0%), дизуричних явищ – у 5,3 рази (9,5% проти 50,0%), дисхезії – у 2,6 рази (10,8% проти 28,0%) порівняно з пацієнтками, які отримували лише гормональну терапію.

Отримані дані підтвердили суттєве зменшення скарг у пацієнток ОГ, схема лікування яких передбачала поєднання гормональної терапії із застосуванням дістрепт-ферментів Н46А – стрептокінази та стрептодорнази (Дістрептаза Дістрепт).

Безпечність терапії

Протягом періоду спостереження у пацієнток обох груп побічних ефектів, ускладнень або алергічних реакцій, пов'язаних із проведеним лікуванням, не зареєстровано. Призначена терапія добре переносилася пацієнтками, випадків відміни лікування у зв'язку з небажаними явищами не було.

Отримані результати свідчать про те, що додавання ензимотерапії дістрепт-ферментами Н46А – стреп-

токіназою та стрептодорназою – до стандартної гормональної терапії підвищує ефективність лікування СХТБ при ендометріозі [10, 16].

Суттєве зниження частоти тазового болю, диспауреїї, дизуричних явищ і дисхезії зумовлене проти-запальною, протеолітичною та фібринолітичною дією ферментів, що сприяє зменшенню набряку, покращенню мікроциркуляції й мінімізації вираженості запального, ексудативного та злукового процесів [8, 9, 23].

Отримані дані узгоджуються з результатами інших досліджень, в яких показано ефективність ферментативної терапії у зменшенні проявів хронічного тазового болю та профілактиці злукового процесу [12, 15, 19, 22].

Згідно із сучасними уявленнями, важливу роль у розвитку ендометріозу відіграють не лише гормональні, а й запальні механізми, а також стан мікрофлори генітального тракту, що підтверджено результатами дослідження L. Pakharens et al. [13]. Це додатково обґрунтовує доцільність застосування препаратів із проти-запальною дією в комплексній терапії.

Порівняно з даними літератури, у поточному дослідженні виражений клінічний ефект спостерігався з початку терапії та зберігався через 1 міс. лікування, що свідчить про швидкий терапевтичний вплив ензимотерапії.

Крім того, значне зменшення вираженості болю може опосередковано знизити потребу в застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів, що має важливе клінічне значення.

Водночас обмеженням дослідження є відсутність довготривалого спостереження за пацієнтками, що зумовлює необхідність подальших досліджень для оцінки стійкості отриманого терапевтичного ефекту.

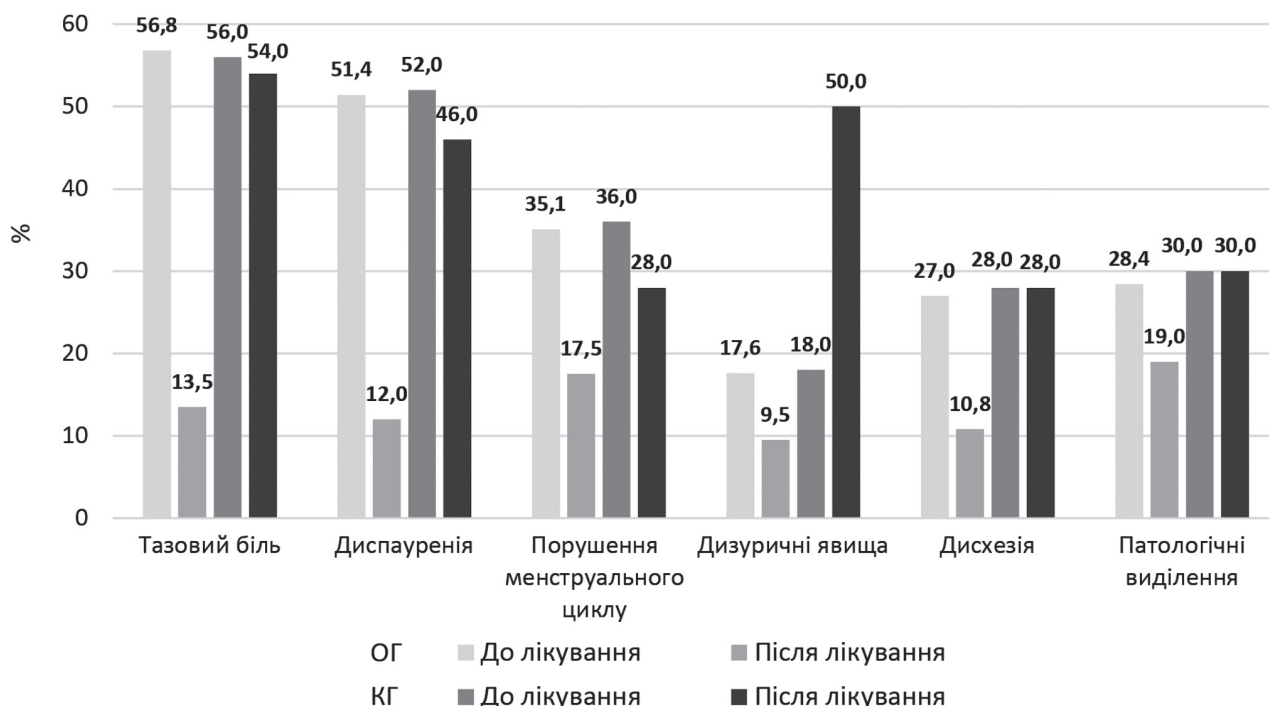


Рис. 2. Динаміка частоти клінічних симптомів у пацієнток обстежених груп на тлі лікування

ВИСНОВКИ

Ензимотерапія є перспективним методом комплексного лікування хронічного тазового болю при ендометріозі.

Дістрепт-ферменти Н46А: стрептокіназа і стрептодорназа (Дістрептаза Дістрепт) чинять виражену ферментативну, протизапальну, протеолітичну, протизлукую (фібринолітичну) та анальгетичну дію.

У пацієнок, які отримували гормональну терапію (аГРГ) у поєднанні з ферментним препаратом діс-

трепт-ферментів Н46А – стрептокіназою та стрептодорназою (Дістрептаза Дістрепт), відзначено більш виражене зниження частоти тазового болю (у 2,7 раза), диспареунії (у 2,56 раза), дизуричних явищ та дисхезії (у 3,58 та 1,75 раза відповідно) порівняно з пацієнтками, які отримували лише гормональну терапію (аГРГ) без додавання ензимотерапії.

Застосування ензимотерапії в комплексному лікуванні ендометріозу характеризується доброю переносимістю та відсутністю зареєстрованих побічних ефектів.

Відомості про авторів

Гулієва Гатіба Ахмед кизи – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.
E-mail: gatiba98@ukr.net

ORCID: 0009-0008-1976-7865

Чайка Кирило Володимирович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ;
тел.: (044) 205-49-46

ORCID: 0000-0003-3518-1780

Information about the authors

Huliieva Hatiba Akhmed kyzy – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: gatiba98@ukr.net

ORCID: 0009-0008-1976-7865

Chayka Kyrylo V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 205-49-46

ORCID: 0000-0003-3518-1780

ПОСИЛАННЯ

1. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. Hum Reprod Open. 2022;2022(2):hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009.
2. Becker CM, Gattrell WT, Gude K, Singh SS. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: A systematic review. Fertil Steril. 2017;108(1):125-36. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.004.
3. Burxonova SB. Evaluation of the effectiveness of the drug Distreptaza in the prevention of adhesions in women who have undergone endosurgical operations on the appendages of the uterus. JESM. 2023;1(2):63-8.
4. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. Nat Rev Endocrinol. 2019;15(11):666-82. doi: 10.1038/s41574-019-0245-z.
5. Demidenko O, Demidenko D, Guz I, Gnatenko O. Prevention of postoperative complications in women with inflammatory diseases of the pelvic organs and ovarian cysts. EKM. 2020;74(1):77-80.
6. Donnez J, Dolmans MM. Endometriosis and medical therapy: From progestogens to progesterone resistance to GnRH antagonists: A review. J Clin Med. 2021;10(5):1085. doi: 10.3390/jcm10051085.
7. Kalugina LV, Yusko TI, Chaikivska EF, Plaksieva KD, Silina NK. Complicated chronic salpingo-oophoritis in young women. Possibilities of conservative therapy. Reprod Endocrinol. 2020;(54):79-84. doi: 10.18370/2309-4117.2020.54.79-84.
8. Kaminsky AV. Modern approaches to the treatment of endometriosis: Pathogenetic justification of complex therapy. Health-ua (Obst Gynecol Reproductol). 2025;65(4):16-7.
9. Kostenko Y, Botsiuk UI. Anticipation of relapses and chronicity of inflammatory diseases of the pelvic organs. Model clinical events and review of medical literature. UMJ. 2025;(171)5:11-6. doi: 10.32471/umj.1680-3051.269043.
10. Melnyk YM, Kryvoruk MM. Optimization of ocular tactics for functional cysts by reducing the severity of symptoms, accelerating regression and preventing risks. UMJ. 2025;(171)5:17-23. doi: 10.32471/umj.1680-3051.269364.
11. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70(4):1-187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1.
12. Nigutsa I, Chetverikov MS, Gadyuchenko OP, Gordeev VM, Filvarkiv SA. Inflammatory conditions and early adaptation after the installation of a levonorgestrel-releasing intrauterine system. UMJ. 2025;175(1):3-11. doi: 10.32471/umj.1680-3051.274664.
13. Pakhareno L, Basiuha I, Zhurakivskiy V, Lasytchuk O, Kurtash N. The importance of the genital tract microflora in the endometriosis development. Reprod Health Woman. 2023;(2):21-5. doi: 10.30841/2708-8731.2.2023.278155.
14. Holub M. Enzyme therapy in obstetric and gynecological practice: A modern approach to the treatment of pelvic inflammatory diseases. Health-ua (Obst Gynecol Reproductol). 2025;66(5):13-4.
15. Drosdzol-Cop A, Kaluska A, Fuchs A, Czech I, Szul M, Skrzypulec-Plinta V. Przewlekły zespół bólowy miednicy mniejszej – opcje terapeutyczne [Internet]. Forum Późnictwa Ginekol. 2018. Available from: <https://www.forumginekologii.pl/artykul/przewlekly-zespol-bolowy-miednicy-mniejszej-opcje-terapeutyczne>.
16. Safonov R. Distreptase Distrept as a component of multimodal treatment of postoperative gynecological complications. UMJ. 2025;174(8):35-40. doi: 10.32471/umj.1680-3051.272646.
17. Working group of ESGE, ESHRE; WES, Ertan Saridogan, Becker CM, Feki A, Grimbizis GF, Hummelshoj L, et al. Recommendations for the Surgical Treatment of Endometriosis. Part 1: Ovarian Endometrioma. Hum Reprod Open. 2017;2017(4):hox016. doi: 10.1093/hropen/hox016.
18. Surrey E, Soliman AM, Trenz H, Blauer-Peterson C, Sluis A. Impact of endometriosis diagnostic delays on healthcare resource utilization and costs. Adv Ther. 2020;37(3):1087-99. doi: 10.1007/s12325-019-01215-x.
19. Tatarchuk TF, Kosey NV, Zanko OV, Yusko TI. Endometrial polyps: optimization of anti-inflammatory therapy. Reprod Endocrinol. 2018;(44):8-14. doi: 10.18370/2309-4117.2018.44.8-14.
20. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: Clinical challenges and novel innovations. Lancet. 2021;397(10276):839-52. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00389-5.
21. Vigano P, Candiani M, Monno A, Giacomini E, Vercellini P, Somigliana E. Time to redefine endometriosis including its pro-fibrotic nature. Hum Reprod. 2018;33(3):347-52. doi: 10.1093/humrep/dex354.
22. Vrynchanu NO, Hrynchuk NI, Samsonova V. Effect of Distreptaza® Distrept on the antibiofilm activity of clindamycin against Staphylococcus spp. Reprod Endocrinol. 2020;(56):43-6. doi: 10.18370/2309-4117.2020.56.43-46.
23. Vrynchanu N, Hrynchuk N, Samsonova V. Effect of Distreptaza Distrept on the specific activity of fluconazole against Candida biofilms. Reprod Endocrinol. 2021;(59):105-08. doi: 10.18370/2309-4117.2021.59.105-108.
24. World Health Organization. Endometriosis [Internet]. Geneva: WHO; 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>.
25. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. N Engl J Med. 2020;382(13):1244-56. doi: 10.1056/NEJMra1810764.

Стаття надійшла до редакції 02.02.2026. – Дата першого рішення 06.02.2026. – Стаття подана до друку 24.03.2026

EDITORIAL PROCESS

The authors are responsible for the scientific content of the manuscript. The Journal reserves the right to request any materials on the basis of which the article was prepared.

The Journal applies the following criteria for the selection of manuscripts:

- Novelty of submitted materials
- Clinical relevance
- Substantiation of conclusions

The Editor-in-Chief evaluates the manuscripts' scientific significance and determines the time frame for their publication.

Manuscripts are reviewed over several days to assess the applicability and significance of the scientific material, clarity of presentation, and relevance to the Journal's audience. Authors are notified of the manuscript's receipt by email. In case a revision is necessary, the author is requested to edit the manuscript.

All manuscripts are treated as confidential documents and editors do not disclose information to third parties.

All manuscripts are subject to review. The final decision on acceptance or rejection of the article is made by the Editor-in-Chief or other editors approved by the Editor-in-Chief. The Editorial Board informs the author about the decision made.

The version of the manuscript revised by the authors and approved by the reviewers is considered final. It is signed by the reviewers and the authors for printing, after which no changes in the text, figures or tables are allowed.

The process of reviewing a manuscript from receipt to decision on publication may take up to 3 months.

A Digital Objective Identifier (DOI) needs to be attached to the manuscript accepted for publication. The editorial office performs all digital processing of materials (conversion to PDF, XML, etc.).

REVIEW PROCESS

All articles submitted to the Journal are subject to compulsory peer review, which is performed according to the double-blind principle, where the identities of reviewers and authors are not disclosed (double-blind peer review).

Authors may propose independent reviewers to evaluate their manuscript, as well as request to exclude no more than two scientists or academic institutions from the list of reviewers. The Editorial Board welcomes such requests, but leaves the decision to itself. Manuscripts are sent for reviewing to at least two external experts in the relevant field.

Reviewers, the editor and the Editorial Board are guided by the principles of confidentiality. Reviewers do not reveal their identity to authors or other colleagues during the reviewing process. The Journal does not approve of authors' attempts to identify or influence reviewers.

Reviewers should maintain a positive and unbiased but critical attitude toward the evaluation of manuscripts. Incorrect and offensive remarks are not allowed. If possible, a negative report should explain the shortcomings of their manuscript to the authors, so that they can understand the reasons for the decision to revise or to refuse publication.

If the result of reviewing is positive, the manuscript is sent to the editorial board for further processing and publication. If it is necessary to revise the manuscript, a review is sent to the author together with all the reviewers' comments and suggestions. The revised version of the manuscript is sent for a second review. In the case of a negative result of reviewing, a review with an explanation of the reasons for refusal is sent to the author. The manuscript is not returned to the author.

Передменструальний синдром: можливості корекції порушень гормонального гомеостазу та ментального здоров'я із застосуванням комбінованого перорального контрацептиву з естетролом і дроспіреноном

Г. І. Резніченко¹, Н. Ю. Резніченко¹, О. О. Гордійчук², Н. Ю. Богуславська¹, І. І. Трещак³

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

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

³Центр жіночого здоров'я «Міріам», м. Ужгород

Мета дослідження: вивчення ефективності препарату, що містить естетрол (Е4) і дроспіренон, у терапії хворих із передменструальним синдромом (ПМС) і його вплив на гормональний гомеостаз, ментальне здоров'я та якість життя. **Матеріали та методи.** 78 пацієнок із ПМС розподілено на 2 групи: порівняння – 46 жінок, які протягом 3 міс. отримували негормональну терапію, і досліджувану – 32 пацієнтки, які протягом 3 міс. застосовували препарат, що містить Е4 і дроспіренон. Контрольну групу становили 118 здорових жінок. Усі пацієнтки обстежені до та після лікування. Визначали рівні серотоніну, пролактину, фолікулостимулювального і лютеїнового гормонів, кортизолу, естрадіолу, прогестерону в сироватці крові; у добовій сечі – дофаміну, адреналіну, норадреналіну; досліджували стан ментального здоров'я та якість життя.

Результати. У групі порівняння після терапії достовірно зменшувався відсоток підвищеної дратівливості/агресії; водночас достовірно підвищувався вміст дофаміну й знижувався естрадіолу, адреналіну, норадреналіну, кортизолу та рівень сприйнятого стресу. У досліджуваній групі достовірно зменшувалася більшість показників клінічних проявів ПМС і достовірно збільшувалися порівняно з початковими даними рівні всіх гормонів і наближалися до результатів контрольної групи. Також достовірно знижувалися показники нейротизму, депресії та інтегральної оцінки астенії, підвищувалася якість життя. **Висновки.** У хворих із ПМС до лікування встановлено наявність достовірних порушень гомеостазу гормональної системи; достовірно підвищення показників стресу, нейротизму, астенії й депресії та зниження якості життя. Тримісячна терапія негормональними препаратами не дозволила відновити клінічний, гормональний та ментальний стан жінок із ПМС. Використання препарату, що містить Е4 і дроспіренон, у терапії хворих із ПМС протягом 3 міс. дозволило суттєво покращити їх стан і гормональний фон та наблизити показники до результатів, отриманих у контрольній групі, що сприяло нормалізації ментального здоров'я і якості життя пацієнок цієї когорти.

Ключові слова: передменструальний синдром, лікування, гормони, ментальне здоров'я, якість життя.

Premenstrual syndrome: possibilities of correction of hormonal homeostasis and mental health disorders with the use of a combined oral contraceptive with estetrol and drospirenone G. I. Reznichenko, N. Yu. Reznichenko, O. O. Gordiichuk, N. Yu. Bohuslavska, I. I. Treschak

The objective: to study the effectiveness of a drug containing estetrol (E4) and drospirenone in the treatment of patients with premenstrual syndrome (PMS) and its impact on hormonal homeostasis, mental health, and quality of life.

Materials and methods. 78 patients with PMS were divided into 2 groups: comparison group – 46 women who received non-hormonal therapy for 3 months and study group – 32 patients who used a drug containing E4 and drospirenone for 3 months. Control group consisted of 118 healthy women. All patients were examined before and after treatment. The levels of serotonin, prolactin, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, cortisol, estradiol, progesterone in blood serum were determined; in daily urine – dopamine, adrenaline, noradrenaline; mental health and quality of life were studied.

Results. In the comparison group, after therapy, the percentage of increased irritability/aggression significantly decreased and the dopamine level significantly increased and the levels of estradiol, adrenaline, noradrenaline, cortisol and perceived stress significantly decreased. In the study group, most of PMS clinical manifestations significantly decreased and the levels of all hormones significantly increased compared to the initial data and approached the results of the control group. Also, the indicators of neuroticism, depression and integral assessment of asthenia significantly decreased and the quality of life improved.

Conclusions. In patients with PMS, before treatment, significant disorders in the homeostasis of the hormonal system were found; indicators of stress, neuroticism, asthenia and depression increased significantly and quality of life – decreased. Three-month therapy with non-hormonal drugs did not allow to restore the clinical, hormonal and mental state of women with PMS. The use of a drug containing E4 and drospirenone in the treatment of PMS patients for 3 months significantly improved the patient's state and hormonal level and led the indices closer to the results in the control group, which contributed to the normalization of mental health and quality of life of patients in this cohort.

Keywords: premenstrual syndrome, treatment, hormones, mental health, quality of life.

Востанні роки особливої актуальності набуває проблема передменструального синдрому (ПМС), що пов'язано з великою нервово-психічною напругою, психоемоційними стресами у жінок, нестабільним станом у країні [1].

Для ПМС характерними є наявність у 2-й половині менструального циклу (МЦ) періодичних фізичних і психологічних симптомів, змін поведінки, що негативно відбиваються на звичному для жінки способі життя [2].

Клінічні прояви ПМС залежать від віку пацієнтки: у молодих осіб їх частота коливається від 3 до 8%, у віці до 30 років діагностуються у 20% жінок, а після 40 років – у 55–90%, причому від 2 до 8% хворих мають тяжкі прояви у вигляді передменструального дисфоричного розладу [1, 3–5].

Деякі автори [6, 7] розглядають ПМС нарівні з атеросклерозом, ожирінням, синдромом хронічної втоми й остеопорозом, які значно поширені та є характерними для осіб розумової праці й мешканок індустріальних центрів.

Провокувальні фактори, як-от пологи й переривання вагітності, нервово-психічні розлади та стреси, інфекційні захворювання, особливо в емоційно лабільних жінок із дефіцитом маси тіла, відіграють значну роль у появі симптомів ПМС [1, 8].

Існує багато теорій, що пояснюють появу симптомів ПМС: спадкові, генетичні, гормональні, психологічні тощо. Так, вітчизняні вчені [9, 10] досліджували вплив поліморфізму гена *ESR1* на розвиток ПМС, але на сьогодні найбільш прийнятною є теорія щодо порушення обміну нейромедіаторів у центральній нервовій системі (ЦНС) [11]. При цьому ПМС розглядається як функціональне порушення ЦНС, що розвивається на тлі вродженої або набутої лабільності гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи під впливом зовнішніх чинників. Дослідники наголошують, що основною патогенетичною ланкою в розвитку ПМС є гормональний дисбаланс за рахунок прогестеронової недостатності лютеїнової фази МЦ на тлі відносно гіперестрогенії [12]. Саме локальна гіперестрогенія за наявності недостатності прогестерону є однією з причин розвитку масталгії в цієї когорти жінок [3, 13, 14].

Однак ряд авторів [15–17] зазначають, що розвиток ПМС пов'язаний не лише з недостатністю прогестерону, а й з особливостями його метаболізму в ЦНС. Недостатній вміст прогестерону у 2-гу фазу МЦ є причиною підвищення нервової збудливості, порушень сну, розвитку депресивних станів, судом [18, 19]. Також активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової осі проявляє більшу активність під час лютеїнової фази, ніж у фолікулінову, що пов'язано з підвищенням рівня кортизолу в 2-гу фазу МЦ [12, 20].

У жінок із ПМС зміну психологічного статусу пов'язують із порушенням синтезу меланоцитостимулювального гормону, β -ендорфінів, дофаміну, норадреналіну та серотоніну [3, 21].

У розвитку ПМС важливу роль відіграє підвищення концентрації пролактину в лютеїнову фазу МЦ, що призводить до зростання активності альдостерону й антидіуретичного гормону, наслідком чого є розвиток набряків і гіпертензії [7, 22].

Особливої уваги на сьогодні заслуговує вивчення стану ментального здоров'я у жінок із гінекологічними захворюваннями, однак питання щодо нейротизму, депресії та астенії у хворих із ПМС у сучасній літературі висвітлені недостатньо. Результати дослідження S. Mighani та співавт. [23] показали значний зв'язок між якістю сну та ПМС, а також субшкалами гніву, тривоги, чутливості до негативної реакції, пригніченого настрою й розчарування та втоми.

Безумовно, наявність гінекологічної патології позначається на якості життя жінок, якій приділяють надзвичайну увагу в сучасній практичній медицині [24–26]. Ця проблема набуває актуальності й потребує подальших досліджень для глибшого розуміння та розкриття впливу ментального здоров'я на розвиток ПМС і якість життя.

Літературні джерела вказують на низку ефективних методів терапії жінок із ПМС як немедикаментозних, так і гормональних [1, 2, 39], які спрямовані на нормалізацію функцій гіпоталамуса, дегідратацію та усунення супутньої патології.

Різноманітність факторів, що впливають на розвиток ПМС, вимагає пильної уваги з боку акушерів-гінекологів і визначає необхідність подальшого вивчення цієї проблеми з метою пошуку шляхів корекції. Це дозволить суттєво підвищити ефективність лікування та запобігти несприятливим наслідкам захворювання, що сприятиме покращенню якості життя у пацієнток цієї когорти.

Таким чином, впровадження в клінічну практику якісно нових ефективних препаратів для корекції ПМС, неінвазивних, без ушкоджувальної дії на організм пацієнток є актуальним завданням сучасної гінекології.

Відомо, що комбіновані оральні контрацептиви (КОК) широко застосовуються в терапії та профілактиці ПМС, знижують тяжкість передменструальних симптомів та функціональних порушень у хворих [27–29].

Одним із нових представників КОК є препарат, що поєднує у своєму складі 3 мг дроспіренону і 14,2 мг естеролу (Е4) моногідрату.

Е4 у складі КОК є інноваційним рішенням у гінекологічній ендокринології, оскільки це естроген, який синтезується тільки в печінці внутрішньоутробного плода. Е4 має антигонадотропну активність, наслідком чого є дозозалежне зниження рівнів фолікулоstimулювального (ФСГ) і лютеїнізувального гормонів (ЛГ).

На сьогодні Е4 – єдиний природний, нативний естроген, що має селективну активність за рахунок взаємодії переважно з ядерними, ніж із мембранними, естрогеновими рецепторами. Його відносять до групи NEST (NATIVE Estrogen with Selective Tissue-activity – нативний естроген із селективною тканинною активністю). Е4 характеризується подвійним впливом на естрогенові рецептори: агоністичним або антагоністичним [30].

Е4 чинить різний вплив на мембранні та ядерні естрогенові рецептори, але на відміну від селективних модуляторів естрогенових рецепторів (Selective Estrogen Receptor Modulators – SERM) активує ядерні α -естрогенові рецептори й одночасно діє як антагоніст на мембранні естрогенові рецептори.

З низькою або помірною спорідненістю Е4 зв'язується з α - і β -рецепторами естрогену, віддаючи перевагу естрогеновим рецепторам α [31, 32].

Через систему цитохрому P450 без метаболізму в печінці реалізуються ефекти E4, при цьому не утворюються активні метаболіти, що впливають на проліферативні процеси, і не відбувається негативного впливу на геном. Ряд авторів [33–44] зазначають, що E4 не посилює синтез транспортних білків, кортизолу, тестостерону, C-реактивного білка, альдостерону та справляє нейтральний вплив на вагу.

Важливими є позитивна естрогенна дія E4 на серцево-судинну систему та ЦНС, обмеження впливу на функцію печінки й систему згортання крові. При цьому не простежується взаємодія E4 з глобуліном, що зв'язує статеві стероїди, який є одним із маркерів ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень [35, 36].

Вивчаючи вплив E4 на коагуляцію й фібринолітичну систему крові та здатність ендотеліальних клітин до міграції, деякі автори [37, 38] встановили, що E4 не властивий непрямий вплив на коагуляцію завдяки відсутності активних метаболітів естрогенів та можливості регулювати фібринолітичну білкову систему в ендотеліальних клітинах.

Більшість досліджень, присвячених застосуванню КОК для лікування ПМС, стосуються препаратів, що містять прогестин дроспіренон (ДРСП) [27, 28, 39].

Властивості ДРСП фармакологічно схожі з дією прогестерону: прогестагенною, антигонадотропною, антиандроновою, антимінералокортикоїдною та відсутністю естрогенної, глюкокортикоїдної й антиглюкокортикоїдної активності, що є вкрай важливим для жінок із ПМС.

Оскільки ДРСП є антагоністом альдостерону, при таких клінічних проявах ПМС, як масталгія, здуття живота, набряки, гіпертензія, його дія спрямована на зменшення їх вираженості шляхом нормалізації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [40]. За наявності у жінок із ПМС андрогенозалежних дермопатій та вульгарних акне ДРСП завдяки антиандронової дії сприяє зменшенню їх проявів.

КОК, що містить E4 і ДРСП, дає гарний контрацептивний ефект та надійний контроль МЦ за рахунок пригнічення овуляції за умови мінімального впливу на вуглеводний і ліпідний обмін та низькі ризики щодо тромбоемболічних ускладнень [34, 41, 42].

У зв'язку з вищезазначеним, попри певні успіхи й впровадження нових технологій у гінекологічну практику, проблема ПМС у жінок репродуктивного віку не втрачає своєї актуальності, що обґрунтовує необхідність проведення дослідження для покращення якості життя у пацієнток цієї когорти.

Мета дослідження: вивчення ефективності препарату, що містить E4 і дроспіренон, у терапії хворих із ПМС і його вплив на гормональний гомеостаз, ментальне здоров'я та якість життя.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для оцінки ефективності лікування було проведено порівняльне клінічне дослідження з вивченням клінічної картини ПМС у жінок фертильного віку, гормонального стану, ментального здоров'я та якості життя. Дослідження проводили у 2024–2025 рр. на базі жіночих консультацій Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Територіальне медичне об'єднання

«Здорова родина» Запорізької обласної ради (ЗОР), Товариства з обмеженою відповідальністю (ТОВ) «Інномед – центр ендохірургії», м. Вінниця, Центру жіночого здоров'я «Міріам», м. Ужгород.

У ході дослідження обстежено 78 хворих із ПМС, які отримували терапію згідно з чинними стандартами [2]. Пацієнтки були розподілені на 2 групи: 1) група порівняння – 46 жінок, середній вік яких становив 32,5 року, які протягом 3 міс. отримували негормональну терапію (фізичні навантаження, регулярні аеробні вправи, когнітивно-поведінкову терапію, полівітаміни, що містять вітаміни B₆, D, цинк, кальцій); 2) досліджувана група – 32 пацієнтки, середній вік яких становив 33,1 року, які протягом 3 міс. отримували КОК, що містить E4 і дроспіренон по 1 таблетці на добу з 1-го дня МЦ протягом 28 днів поспіль. У контрольну групу включено 118 здорових жінок, середній вік яких становив 34,2 року.

Дослідження було схвалено локальними комісіями з питань етики: КНП «Територіальне медичне об'єднання «Здорова родина» ЗОР, м. Запоріжжя (протокол від 15.12.2023 № 9; ТОВ «Інномед – центр ендохірургії», м. Вінниця (протокол від 12.01.2024 № 2), Центру жіночого здоров'я «Міріам», м. Ужгород (протокол від 01.02.2024 № 5).

Критеріями включення в дослідження були: діагноз ПМС, вік від 20 до 40 років, підписана пацієнткою інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії включення до контрольної групи: відсутність у жінок проявів соматичної та гінекологічної патології, підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були: наявність іншої гінекологічної патології та тяжких супутніх і психічних захворювань.

На початку дослідження всі пацієнтки були обстежені згідно з чинними стандартами та протягом трьох МЦ заповнювали щоденник симптомів «Щоденні спостереження щодо серйозності проблем» (Daily Record of Severity of Problems – DRSP) і щоденник головного болю [2].

Проводили анкетування пацієнтів та лікарів для оцінки ефективності лікування через 3 міс. від початку терапії за такими балами: незадовільно прийнято за –1 бал, без змін – за 0 балів, задовільно – за 1 бал, добре – за 2 бали, відмінно – за 3 бали.

Дослідження клініко-біохімічних показників крові хворих проводили згідно з уніфікованими методиками. Рівень ФСТ у сироватці крові визначали на 2-гу – 3-тю добу МЦ; естрадіолу, прогестерону, серотоніну, пролактину, кортизолу – на 7–8-му добу; ЛГ – на 9–12-ту добу; у 2-гу фазу МЦ на 20-гу – 22-гу добу досліджували вміст естрадіолу й прогестерону; у добовій сечі – дофаміну, адреналіну, норадреналіну – на 7–8-му добу МЦ.

Рівень сприйнятого стресу визначали за шкалою сприйнятого стресу (Perceived Stress Scale-10 – PSS-10) [43], нейротизму – за шкалою Г. Айзенка (Eysenck Personality Inventory), рівня тривоги та депресії – за допомогою субшкал тривоги та депресії госпітальної шкали (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), інтегральну оцінку астенії – за MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory), якість життя – за шкалою самооцінки якості життя (Chaban Quality of Life Scale – CQLS) [26].

Цифровий матеріал, отриманий у результаті дослідження, обробляли з використанням стандартних комп'ютерних програм із застосуванням парного критерію Стьюдента з розрахунком середньої арифметичної (M) та стандартної похибки середнього (m) або критерію знаків Вілкоксона залежно від нормальності розподілу різниць. Нормальність розподілу даних перевіряли за допомогою критерію Шапіро – Уїлка за рівнем значущості 0,01. Для порівняння клінічної ефективності лікування був застосований ранговий дисперсійний аналіз за Крускалом – Уоллісом з апостеріорними порівняннями за критерієм Данна (між 3 та більше незалежними вибірками). При застосуванні всіх статистичних методів, окрім критерію Шапіро – Уїлка, рівень значущості брали рівним 0,05 – різницю між даними вважали достовірною при $p < 0,05$.

Математичний аналіз та статистичну обробку даних проводили на персональній електронно-обчислювальній машині з використанням статистичних пакетів Microsoft Excel та ліцензійного пакета Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США), серійний номер JPZ8041382130ARCN10-J.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу отриманих у ході дослідження даних встановлено, що існують суттєві відмінності між показниками клінічних скарг у жінок контрольної групи та у хворих із ПМС, результати яких наведені в табл. 1. З табл. 1 видно, що у здорових жінок мають місце незначно виражені певні фізичні симптоми, серед яких найчастіше спостерігалися головний біль та мігрень, гастроінтестинальні порушення, дерматологічні зміни, вульгарні акне.

В осіб контрольної групи відмічалось зниження працездатності, інтересу до всього й зростання тривожності, зниження самооцінки та підвищення дратівливості, пригніченого настрою й втрати емоційного контролю та порушень сну. Отримані дані свідчать, що стресові ситуації, які нині супроводжують кожного мешканця країни, чинять негативний вплив як на фізичний, так і на ментальний стан жінок репродуктивного віку.

Результати обстеження хворих із ПМС до лікування показали достовірне підвищення всіх показників, що характеризують їх фізичний та психологічний стан (табл. 1). Так, у хворих із ПМС, порівняно з контрольною групою, спостерігалися збільшення маси тіла перед менструацією, частоти периферичних набряків, набряклості та чутливості молочних залоз. У 4,8 раза частіше, ніж у контрольній групі, хворі з ПМС скаржилися на головний біль (32 (41,0%) проти 10 (8,5%)), у 5,5 раза частіше – на вульгарні акне (22 (28,2%) проти 6 (5,1%)), у 3,2 раза частіше – на гастроінтестинальні симптоми (34 (43,6%) проти 16 (13,6%)). У жінок цієї когорти частіше відмічалися прояви підвищеної дратівливості/агресії, втрата емоційного контролю, зменшення працездатності й самооцінки, втрати інтересу до всього, зростання пригніченого настрою, тривожності та порушень сну.

Отже, клінічні дані та ментальні прояви у хворих із ПМС показали достовірно гірші результати щодо більшості відповідних показників порівняно з жінками контрольної групи (див. табл. 1), що свідчить про негативний вплив цієї патології на фізичний та ментальний стан пацієнток.

Під час обстеження пацієнток із ПМС через 3 міс. від початку лікування встановлено, що після негормональної терапії відзначалося зменшення зазначених клінічних і

Таблиця 1

Клінічні прояви ПМС у процесі лікування, абс. (%)

Симптоми	Контрольна група (n = 118)	Жінки з ПМС			
		Група порівняння		Досліджувана група	
		До лікування (n = 46)	Після негормональної терапії (n = 46)	До лікування (n = 32)	Після застосування КОК з Е4/ДРСП (n = 32)
Головний біль та мігрень	10 (8,5)	19 (41,3)*	13 (28,3)*	13 (40,6)*	4 (18,5)*
Периферичний набряк під час менструації	0 (0)	7 (15,2)*	4 (8,7)*	5 (15,6)*	2 (4,3)*
Чутливість та набряклість молочних залоз	0 (0)	15 (32,6)*	10 (21,7)*	10 (31,3)*	5 (19,8)*
Збільшення маси тіла перед менструацією	0 (0)	11 (23,9)*	7 (15,2)*	7 (25,0)*	3 (9,3)*
Гастроінтестинальні симптоми	16 (13,6)	20 (43,5)*	16 (34,8)*	14 (43,8)*	6 (18,8)**
Дерматологічні зміни	13 (11,0)	16 (34,8)*	11 (23,9)	11 (34,4)*	5 (15,6)*
Вульгарні акне	6 (5,1)	13 (28,3)*	10 (21,7)	9 (28,1)*	3 (9,3)**
Зниження працездатності	12 (10,2)	15 (32,6)*	10 (21,7)	10 (31,3)*	5 (15,6)*
Втрата інтересу до всього	7 (5,9)	6 (13,0)	4 (8,7)	4 (12,5)	2 (6,3)
Зниження самооцінки	7 (5,9)	8 (17,4)*	7 (15,2)	6 (18,8)*	3 (9,3)
Тривожність	19 (16,1)	17 (37,0)*	13 (28,2)	12 (37,5)*	7 (21,9)*
Підвищена дратівливість/агресія	11 (9,3)	23 (50,0)*	14 (30,4)**	16 (50,0)*	4 (12,5)**
Пригнічений настрій	18 (15,3)	18 (39,1)*	13 (28,2)*	12 (37,5)*	7 (21,9)*
Втрата емоційного контролю	12 (10,1)	18 (39,1)*	14 (30,4)*	12 (37,5)*	7 (21,9)*
Сонливість або безсоння	9 (7,6)	12 (26,1)*	8 (17,4)	8 (25,0)*	4 (12,5)*

Примітки: * – достовірна різниця ($p < 0,05$) при порівнянні з відповідними показниками контрольної групи; ** – достовірна різниця ($p < 0,05$) при порівнянні показників до та після лікування в межах групи; * – достовірна різниця ($p < 0,05$) при порівнянні показників після лікування між досліджуваною та групою порівняння; ПМС – передменструальний синдром; КОК – комбіновані оральні контрацептиви; Е4 – естетрол; ДРСП – дроспіренон.

психологічних симптомів стосовно даних до лікування, але достовірно знижувався лише відсоток підвищеної дратівливості/агресії, що вимагає продовження лікування або пошуку інших шляхів для досягнення клінічної ремісії захворювання. Аналіз клінічних даних у пацієнток через 3 міс. від початку застосування КОК, що містить Е4/ДРСП, показав, що частота клінічних проявів у досліджуваній групі була достовірно нижчою, ніж до лікування. При цьому встановлено достовірне зменшення частоти головного болю, гастроінтестинальних симптомів, вульгарних акне та зниження підвищеної дратівливості/агресії в цієї когорти хворих порівняно з даними групи порівняння (див. табл. 1). Отримані результати свідчать про позитивний вплив застосування КОК, що містить Е4/ДРСП, у хворих із ПМС, на відміну від негормональної терапії, однак для повної нормалізації показників необхідне продовження лікування цим препаратом.

Для об'єктивізації оцінки ефективності тримісячного курсу лікування ПМС залежно від проведеної терапії було виконано анкетування пацієнток та лікарів, результати якого наведено в табл. 2.

Як видно з табл. 2, позитивні результати отримано за шкалами оцінки пацієнтами й лікарями, які були відмічені у 100% жінок. Мінімальне покращення відзначалося у половини жінок після стандартної терапії. Для жінок досліджуваної групи було характерним помірне покращення. Значне поліпшення частіше спостерігалось в групі, яка додатково отримувала препарат з Е4/ДРСП у поєднанні з негормональним лікуванням: на думку пацієнтів – в 1,45 раза, на думку лікарів – в 1,44 раза.

Для визначення патогенетичних порушень і динамічних змін протягом лікування ми провели дослідження рівня гормонів та медіаторів в обстежених групах жінок (табл. 3).

Як видно з табл. 3, у жінок із ПМС, порівняно з контрольною групою, були знижені рівні дофаміну, прогестерону у 2-гу фазу МЦ, серотоніну і підвищені – пролактину, естрадіолу, прогестерону в 1-шу фазу МЦ, адреналіну, норадреналіну, кортизолу, ЛГ. Отримані результати свідчать про наявність порушень у гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковій осі, що проявляється наявністю дисбалансу яєчникових стероїдних гормонів.

Таблиця 2

Оцінка ефективності терапії ПМС залежно від проведеного лікування, абс. (%)

Показники	Оцінка пацієнтами		Оцінка лікарями	
	Після негормональної терапії (n = 46)	Після застосування КОК з Е4/ДРСП (n = 32)	Після негормональної терапії (n = 46)	Після застосування КОК з Е4/ДРСП (n = 32)
Погіршення	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Без змін	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Мінімальне покращення	25 (54,348)	12 (37,50)	22 (47,80)	10 (31,25)
Помірне покращення	15 (32,609)	14 (43,75)	16 (34,80)	14 (43,75)
Значне покращення	6 (13,043)	6 (18,75)	8 (17,40)	8 (25,00)

Примітки: ПМС – передменструальний синдром; КОК – комбіновані оральні контрацептиви; Е4 – естетрол; ДРСП – дроспіренон.

Таблиця 3

Зміни рівня гормонів та медіаторів у жінок із ПМС у процесі лікування (M ± m)

Гормони/медіатори	Контрольна група (n = 118)	Жінки з ПМС			
		Група порівняння		Досліджувана група	
		До лікування (n = 46)	Після негормональної терапії (n = 46)	До лікування (n = 32)	Після застосування КОК з Е4/ДРСП (n = 32)
Дофамін, нмоль/добу	1544,0 ± 28,4	1267,0 ± 40,3*	1347,0 ± 32,4*	1192,0 ± 41,7*	1419,0 ± 47,3*
Пролактин, нг/мл	10,8 ± 0,8	16,4 ± 1,1*	13,5 ± 1,0*	15,2 ± 1,1*	11,7 ± 1,0*
Естрадіол, 1-ша фаза МЦ, пг/мл	164,0 ± 7,1	227,5 ± 6,3*	192,1 ± 8,0**	208,1 ± 6,0*	184,4 ± 9,2*
Естрадіол, 2-га фаза МЦ, пг/мл	87,4 ± 5,3	151,6 ± 6,1*	121,4 ± 5,1**	138,3 ± 6,6*	108,5 ± 5,2*
Прогестерон, 1-ша фаза МЦ, нмоль/л	1,55 ± 0,10	2,23 ± 0,14*	1,90 ± 0,11*	2,14 ± 0,10*	1,75 ± 0,12*
Прогестерон, 2-га фаза МЦ, нмоль/л	14,2 ± 1,0	6,1 ± 0,8*	8,4 ± 1,0*	6,5 ± 0,9*	12,9 ± 1,0**
Серотонін, нг/мл	148,3 ± 5,8	106,5 ± 6,3*	117,2 ± 7,4*	108,4 ± 7,1*	141,9 ± 7,8**
Адреналін, нмоль/добу	37,4 ± 1,3	50,6 ± 1,9*	45,2 ± 1,6**	52,0 ± 1,8*	40,1 ± 1,7**
Норадреналін, нмоль/добу	85,3 ± 1,7	111,3 ± 2,1*	99,5 ± 2,7**	108,6 ± 2,1*	90,8 ± 2,5*
Кортизол, нмоль/л	283,0 ± 8,1	378,7 ± 9,0*	347,0 ± 10,7**	385,2 ± 9,2*	307,9 ± 10,6**
ФСГ, 1-ша фаза МЦ, МО/л	7,4 ± 0,6	7,7 ± 0,7	6,0 ± 0,6	7,9 ± 0,8	5,5 ± 0,7*
ЛГ, 1-ша фаза МЦ, МО/л	12,0 ± 0,8	14,8 ± 1,0*	12,4 ± 0,9	15,1 ± 1,1*	11,8 ± 0,9

Примітки: * – достовірна різниця (p < 0,05) при порівнянні з відповідними показниками контрольної групи; * – достовірна різниця (p < 0,05) при порівнянні показників до та після лікування в межах групи; * – достовірна різниця (p < 0,05) при порівнянні показників після лікування між досліджуваною та групою порівняння; МЦ – менструальний цикл; ФСГ – фолікулостимулювальний гормон; ЛГ – лютеїнізувальний гормон; ПМС – передменструальний синдром; КОК – комбіновані оральні контрацептиви; Е4 – естетрол; ДРСП – дроспіренон; M ± m – середнє арифметичне та стандартна похибка середнього.

Показники нейротизму, депресії та інтегральної оцінки астенії у хворих із ПМС під час лікування, бали ($M \pm m$)

Симптоми	Контрольна група	Жінки з ПМС			
		Група порівняння		Досліджувана група	
		До лікування (n = 46)	Після негормональної терапії (n = 46)	До лікування (n = 32)	Після застосування КОК з Е4/ДРСП (n = 32)
Шкала сприйнятого стресу (PSS-10)	11,9 ± 1,0	27,2 ± 2,1*	16,4 ± 1,0**	28,3 ± 2,2*	14,7 ± 2,0*
Шкала нейротизму Г. Айзенка	7,3 ± 0,9	15,7 ± 1,5*	12,2 ± 1,1*	15,4 ± 1,4*	8,1 ± 1,0**
HADS, депресії	6,6 ± 0,6	9,7 ± 0,9*	8,1 ± 0,8	9,5 ± 0,7*	7,0 ± 0,6*
Інтегральна оцінка астенії за MFI-20	27,7 ± 1,8	48,9 ± 2,9*	45,8 ± 2,3*	49,5 ± 2,9*	35,0 ± 3,3**
Оцінка якості життя за CQLS	73,5 ± 2,4	59,7 ± 1,3*	64,2 ± 2,5*	59,3 ± 1,2*	69,5 ± 2,3*

Примітки: * – достовірна різниця ($p < 0,05$) при порівнянні з відповідними показниками контрольної групи; ** – достовірна різниця ($p < 0,05$) при порівнянні відповідних показників до лікування; * – достовірна різниця ($p < 0,05$) при порівнянні відповідних показників досліджуваної та групи порівняння після лікування; ПМС – передменструальний синдром; КОК – комбіновані оральні контрацептиви; Е4 – естетрол; ДРСП – дроспіренон; $M \pm m$ – середнє арифметичне та стандартна похибка середнього; PSS-10 – Perceived Stress Scale-10; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale; MFI-20 – Multidimensional Fatigue Inventory; CQLS – Chaban Quality of Life Scale.

При застосуванні негормональної терапії протягом 3 міс. у жінок із ПМС статистично достовірно підвищувався в крові вміст дофаміну та знижувалися рівні естрадіолу, адреналіну, норадреналіну, кортизолу. Проте в цій групі залишалася статистично достовірна різниця щодо концентрації більшості гормонів порівняно з контрольною групою жінок. Отримані результати вказують на недостатню ефективність застосування негормональної терапії протягом 3 міс. у корекції гормонального стану, що відображається і на клінічній картині.

У жінок досліджуваної групи, яка отримувала КОК з Е4/ДРСП протягом лікування, достовірно збільшувалися рівні дофаміну й прогестерону у 2-гу фазу МЦ, серотоніну; зменшувалися – пролактину, естрадіолу, прогестерону в 1-шу фазу МЦ, адреналіну, норадреналіну, кортизолу, ФСГ. Спостерігалось наближення результатів у пацієнток цієї групи до значень контрольної групи та відсутність статистично достовірної різниці між відповідними показниками цих груп.

Порівнюючи показники досліджуваної та групи порівняння після лікування, було встановлено достовірну різницю за рівнем прогестерону у 2-гу фазу МЦ, серотоніну, адреналіну, кортизолу. Кращі результати відмічені у жінок, які отримували КОК з Е4/ДРСП. За низкою показників ми не спостерігали статистично достовірної різниці між даними досліджуваної та групи порівняння, проте чітко прослідковувалася тенденція до кращих результатів у групі, яка застосовувала препарат, що містить Е4/ДРСП. Це підтверджується і результатами проведенного рангового дисперсійного аналізу за Крускалом – Уоллісом, який показав, що в групі, яка отримувала КОК з Е4/ДРСП, були найкращі результати ($p < 0,05$).

Динаміка змін вмісту статевих гормонів і гормонів стресу в обстежених хворих вказує на наявність порушень функціонування гормональної системи. Це може бути фоном для наступних змін психологічного стану пацієнток із ПМС.

Зазначене вище спонукало нас до вивчення особливостей ментального здоров'я у жінок із ПМС, результати якого наведені в табл. 4.

З табл. 4 видно, що у жінок із ПМС були достовірно вищими бальна оцінка сприйнятого стресу, ней-

ротизму, депресії та інтегральна оцінка астенії. Середня оцінка у пацієнток із ПМС дорівнювала значенням сприйнятого стресу, нейротизм – високоемоційній нестійкості, депресія була субклінічно вираженою, інтегральна оцінка астенії відповідала середньому рівню.

Зазначені вище зміни ментального здоров'я у хворих із ПМС призводили до зростання емоційної збудливості, у результаті чого виникали негативні переживання, як-от тривожність, напруга, подразливість, розгубленість. Виникала іпохондрична фіксація на соматичних відчуттях і особистих недоліках, у тому числі й тих, що стосуються клінічних проявів ПМС, наслідком цього, своєю чергою, було прогресування захворювання та погіршення якості життя пацієнток. З одного боку, це є результатом впливу тривалого перебігу ПМС на психологічний стан хворої, а з іншого – наявність субклінічних відхилень може бути провокувальним фактором ПМС, що збігається з результатами нашого обстеження жінок із ПМС під час воєнного стану [12].

Отже, у жінок відбувається формування патологічного замкненого кола, коли наявність ПМС призводить до підвищення рівня депресії та нейротизму у хворої, а це, своєю чергою, є провокувальним чи підтримувальним фактором захворювання.

Після тримісячної негормональної терапії в жінок із ПМС відмічалось статистично достовірне зменшення сприйнятого стресу, тенденція до зниження бальної оцінки нейротизму, депресії, інтегральної оцінки астенії, хоча і залишалися відмінності порівняно з контрольною групою. Після лікування результати, отримані в досліджуваній групі, свідчать про достовірне зниження бальної оцінки сприйнятого стресу, нейротизму, депресії та інтегральної оцінки астенії та відсутності статистично достовірної різниці порівняно з контрольною групою. Зафіксовано нижчі цифрові значення у жінок досліджуваної групи стосовно даних групи порівняння, причому різниця за шкалою нейротизму та інтегральною оцінкою астенії між ними була статистично достовірною. Це свідчить про ефективність застосування КОК з Е4/ДРСП у покращенні ментального здоров'я хворих із ПМС, що підтверджується і проведенням ранговим дисперсійним аналізом за Крускалом – Уоллісом ($p < 0,05$).

Важливим критерієм оцінки стану здоров'я є якість життя пацієнок. З'ясовано, що в контрольній групі показник CQLS відповідав середнім значенням. У ході дослідження встановлено, що до лікування у жінок із ПМС показник за шкалою самооцінки якості життя CQLS був суттєво меншим, ніж у контрольній групі й відповідав у середньому низькому рівню. Під час лікування показник за шкалою самооцінки якості життя в обох групах підвищувався, але в групі порівняння він залишався в середньому низьким, тоді як у досліджуваній групі – збільшувався до середніх значень.

Отримані результати свідчать про переваги застосування препарату, що містить Е4/ДРСП, у лікуванні жінок із ПМС, але й вказують на необхідність його використання більш тривало.

Отримані нами дані узгоджуються з результатами інших дослідників. Так, О. А. Ночвіна [44] зазначає, що при проведенні II і III фаз клінічних досліджень КОК у комбінації 15 мг Е4 і 3 мг ДРСП спостерігалось зменшення вираженості симптомів ПМС. Бали щодо зменшення вираженості клінічних проявів ПМС були кращими в групах Е4/ДРСП порівняно з групами, які застосовували Е4/левоноргестрел, при цьому поліпшення сну відмічали 44–49% пацієнок, які застосовували Е4/ДРСП, тоді як при використанні Е4/левоноргестрелу їх частка становила 40–42%.

Вітчизняні вчені [30, 31] наголошують на ефективності КОК з Е4/ДРСП, що містить унікальний природний естроген Е4, і його можливостях при лікуванні гінекологічної патології.

Патогенетичні механізми розвитку ПМС тісно пов'язані з нейроендокринною відповіддю на стрес і дисбалансом стероїдних гормонів, що зумовлює необхідність своєчасної діагностики патології та оцінки ментального здоров'я [12].

На сьогодні результати дослідження КОК з Е4/ДРСП продемонстрували хороший контрацептивний ефект і контроль МЦ з нейтральною метаболічною дією. У разі застосування препарату з Е4/ДРСП відзначено гарну переносимість препарату, обмежений його вплив на печінку, параметри та фактори згортання крові без гіперестрогенемії [45].

D. Arter і співавт. [46] при дослідженні II фази показали високу комплаєнтність і задоволення жінок при використанні КОК з Е4/ДРСП, що підтверджено також і результатами III фази клінічного дослідження цього препарату.

При застосуванні КОК з Е4/ДРСП ми, як і A. Hirschberg та співавт. [42], не відзначили жодних серйозних побічних ефектів або проблем із безпекою, пов'язаних із лікуванням.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про високу ефективність і безпеку препарату, що містить Е4/ДРСП, у лікуванні ПМС за рахунок нормалізації гормонального гомеостазу й ментального здоров'я, наслідком чого є підвищення якості життя у жінок цієї когорти.

ВИСНОВКИ

Клінічні та психоемоційні показники у жінок із ПМС до початку лікування були статистично значущо вищими порівняно з контрольною групою, що свідчить про негативний вплив синдрому на соматичну й когнітивну функції пацієнок. У хворих із ПМС виявлено зниження рівнів дофаміну, прогестерону у 2-гу фазу МЦ, серотоніну; підвищення вмісту естрадіолу в 1-шу і 2-гу фазу МЦ; прогестерону – у 1-шу фазу МЦ; адреналіну, норадреналіну, кортизолу, ЛГ, пролактину, що відображає порушення гормонального гомеостазу та може бути піддґрунтям змін психологічного статусу. У пацієнок із ПМС підвищувалися показники сприйняття стресу (до помірного рівня), нейротизму (до високої емоційної нестійкості), інтегральної астенії (до середнього рівня), при субклінічно виражених проявах депресії, що супроводжувалося зниженням якості життя. Тримісячна негормональна терапія не забезпечила нормалізації клінічних, гормональних і когнітивних параметрів. Натомість застосування КОК, що містить Е4/ДРСП, протягом 3 міс. асоціювалося зі значущим покращенням клінічного стану, нормалізацією гормонального профілю з наближенням до контрольних значень та зменшенням психоемоційних проявів, що підтверджує високу ефективність цього підходу в терапії ПМС.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні ефективності застосування КОК з Е4/ДРСП при інших гінекологічних захворюваннях з урахуванням гормонального та психоемоційного стану пацієнок.

Вклад авторів. Усі співавтори зробили істотний внесок у розробку концепції, дизайну дослідження, збір матеріалу й написання статті.

Джерела фінансування. Відсутні.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Резніченко Галина Іванівна – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; тел.: (097) 459-63-33.

E-mail: reznichenkog17@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5721-622X

Резніченко Наталія Юріївна – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; тел.: (067) 736-29-00.

E-mail: n.reznichenkog@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5448-7833

Гордійчук Ольга Олександрівна – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова;

тел.: (097) 985-93-19. *E-mail:* ogordok@gmail.com

ORCID: 0009-0003-6565-4195

Богуславська Наталія Юріївна – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; тел.: (067) 769-38-33.

E-mail: bohslavska76@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5401-3999

Трещак Іван Іванович – Центр жіночого здоров'я «Міріам», м. Ужгород; тел.: (050) 573-29-39. *E-mail:* ivan.treschak@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5637-6424

Information about the authors

- Reznichenko Galyna I.** – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; tel.: (097) 459-63-33. *E-mail:* reznichenkog17@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5721-622X
- Reznichenko Nataliya Yu.** – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; tel.: (067) 736-29-00. *E-mail:* n.reznichenkog@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5448-7833
- Gordiichuk Olga O.** – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (097) 985-93-19. *E-mail:* ogordok@gmail.com
ORCID: 0009-0003-6565-4195
- Bohuslavska Nataliia Yu.** – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; tel.: (067) 769-38-33. *E-mail:* bohuslavska76@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5401-3999
- Treschak Ivan I.** – Women's Health Center "Miriam", Uzhgorod; tel.: (050) 573-29-39. *E-mail:* ivan.treschak@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5637-6424

ПОСИЛАННЯ

- Ministry of Health of Ukraine. Premenstrual syndrome clinical onset, based on evidence [Internet]. In: Guidelines International Network. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2021. 78 p.
- Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary and specialized medical care "Premenstrual syndrome" [Internet]. 2022. Order 1218; 2022 July 13. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/peredmenstrualnyj-syndrom/>.
- Haußmann J, Goeckenjan M, Haußmann R, Wimberger P. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder-Overview on pathophysiology, diagnostics and treatment. *Nervenarzt*. 2024;95(3):268-74. doi: 10.1007/s00115-024-01625-5.
- Yi SJ, Kim M, Park I. Investigating influencing factors on premenstrual syndrome (PMS) among female college students. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):592. doi: 10.1186/s12905-023-02752-y.
- Yoshimi K, Matsumura N, Takeda T. When and how do adolescent girls in Japan become aware of premenstrual symptoms from menarche? A cross-sectional study among senior high school students. *BMJ Open*. 2021;11(8):e045215. doi: 10.1136/bmjopen-2020-045215.
- Beniuk VO, Komar VM, Dyndar OA, Goncharenko VM, Kovaliuk TV, Beniuk SV, et al. Prospects for regulating symptoms of premenstrual syndrome using phytotherapeutic approaches: Results of a prospective multicenter study. *Reprod Health Women*. 2025;6(6):66-77. doi: 10.30841/2708-8731.6.2025.341006.
- Dilbaz B, Aksan A. Premenstrual syndrome, a common but underrated entity: Review of the clinical literature. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2021;22(2):139-48. doi: 10.4274/jtg-ga.galenos.2021.2020.0133.
- Wang L, Yan Y, Qiu H, Xu D, Zhu J, Liu J, et al. Prevalence and risk factors of primary dysmenorrhea in students: A meta-analysis. *Value Health*. 2022;25(10):1678-84. doi: 10.1016/j.jval.2022.03.023.
- Pakharenko LV. Effect of estrogen receptor gene ESR1 polymorphism on development of premenstrual syndrome. *Reprod Health Women*. 2020;(1):5-8. doi: 10.30841/2708-8731.1.2020.471239.
- Pakharenko LV, Vdovichenko YP, Kurtash NY, Basiuha IO, Kravchuk IV, Vorobii VD, et al. Estradiol blood level and ESR1 gene polymorphism in women with premenstrual syndrome. *Wiad Lek*. 2020;73(12):2581-85.
- Klusmann H, Luecking N, Engel S, Blecker MK, Knaevelsrud C, Schumacher S. Menstrual cycle-related changes in HPA axis reactivity to acute psychosocial and physiological stressors – A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;150:105212. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105212.
- Reznichenko GI, Smiian SA, Reznichenko YuG, Gordiychuk OO, Sarzhevskiy SN, Kabachenko OV, et al. Hormonal and mental disorders in premenstrual syndrome in women of reproductive age under martial law. *Eastern Ukr Med J*. 2025;13(4):1147-56. doi: 10.21272/eumj.2025;13(4);1147-1156.
- Sharma AA, Kumar A, Pasi DK, Dhamija P, Garry GK, Saini A, et al. Mastalgia – The Burden Beneath. *Eur J Breast Health*. 2023;20(1):15-8. doi: 10.4274/ejbh.galenos.2023.2023-3-10.
- Tahir MT, Vadakekut ES, Shamsudeen S. Mastalgia [Internet]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562195/>.
- Chun H, Doo M. Sleep quality in women with premenstrual syndrome is associated with metabolic syndrome-related variables. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(10):1492. doi: 10.3390/healthcare11101492.
- Sundström-Poromaa I, Comasco E, Sumner R, Luders E. Progesterone – Friend or foe? *Front Neuroendocrinol*. 2020;59:100856. doi: 10.1016/j.ynre.2020.100856.
- Stefaniak M, Dmoch-Gajzlerska E, Jankowska K, Rogowski A, Kajdy A, Maksym RB. Progesterone and its metabolites play a beneficial role in affect regulation in the female brain. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(4):520. doi: 10.3390/ph16040520.
- Morssinkhof MWL, van Wylick DW, Priester-Vink S, van der Werf YD, den Heijer M, van den Heuvel OA, et al. Associations between sex hormones, sleep problems and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;118:669-80. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.08.006.
- Jang SJ, Son YJ, Lee H. Associations among social jetlag, sleep-related characteristics, premenstrual symptoms, depression, and body mass index of female nursing students. *Perspect Psychiatr Care*. 2022;58(4):1642-50. doi: 10.1111/ppc.12972.
- Hou L, Huang Y, Zhou R. Premenstrual syndrome is associated with altered cortisol awakening response. *Stress*. 2019;22:640-6. doi: 10.1080/10253890.2019.1608943.
- Moderie C, Boudreau P, Shechter A, Lespérance P, Boivin DB. Effects of exogenous melatonin on sleep and circadian rhythms in women with premenstrual dysphoric disorder. *Sleep*. 2021;44(12):zsab171. doi: 10.1093/sleep/zsab171.
- Gnanasambanthan S, Datta S. Premenstrual syndrome. *Obst Gynaecol Reprod Med*. 2022;32(4):51-5. doi: 10.1016/j.ogrm.2022.02.001.
- Mighani S, Taghizadeh Shivyari F, Razzaghi A, Amerzadeh M, Ranjbaran M, Samavat M, et al. Association between sleep quality and premenstrual syndrome in young women in a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2025;15(1):6260. doi: 10.1038/s41598-025-90581-4.
- Gerasyanchuk PO, Fira DB, Pavlyshyn AV. Assessment of health-related quality of life in medicine. *Bull Med Biol Res*. 2021;1(7):112-22. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.1.11882.
- Sosnowski R, Kulpa M, Ziętala-U, Wolski JK, Nowakowski R, Ba-
- kula R, et al. Basic issues concerning health-related quality of life. *Cent European J Urol*. 2017;70(2):206-11. doi: 10.5173/cej.2017.923.
- Khaustova OO, Chaban OS. Practical psychosomatics: diagnostic scales. 2021; 200 p.
- De Wit AE, de Vries YA, de Boer MK, Scheper C, Fokkema A, Janssen CAH, et al. Efficacy of combined oral contraceptives for depressive symptoms and overall symptomatology in premenstrual syndrome: pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(6):624-33. doi: 10.1016/j.ajog.2021.06.090.
- Ma S, Song SJ. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;6(6):CD006586. doi: 10.1002/14651858.CD006586.pub5.
- Lovkina O, Tarasiuk S, Muntyan O. Features of the use of combined oral contraceptives for the correction of premenstrual syndrome. *Rep Vinnytsia National Med Uni*. 2025;29:142-5. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2025-29(1)-25.
- Sukhanova AA. Possibilities and advantages of estetrol and drospirenone. *Women Doctor*. 2024;113(3):36-40.
- Zhuk SI. Estetrol: New possibilities in the estrogen family. *Women Doctor*. 2023;109(5):6-10.
- Gérard C, Foidart JM. Estetrol: from preclinical to clinical pharmacology and advances in the understanding of the molecular mechanism of action. *Drugs R D*. 2023;23(2):77-92. doi: 10.1007/s40268-023-00419-5.
- Özcan Ö, den Elzen WPJ, Hillebrand JJ, den Heijer M, van Loender-sloot LL, Fischer J, et al. The effect of hormonal contraceptive therapy on clinical laboratory parameters: A literature review. *Clin Chem Lab Med*. 2023;62(1):18-40. doi: 10.1515/cclm-2023-0384.
- Klipping C, Duijkers I, Mawet M, Maillard C, Bastidas A, Jost M, et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception*.

- 2021;103(4):213-21. doi: 10.1016/j.contraception.2021.01.001.
35. Fruzzetti F, Fidicicchi T, Montt Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: A new choice for contraception. *J Clin Med*. 2021;10(23):5625. doi: 10.3390/jcm10235625.
36. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, Kinet V, Mawet M, Maillard C, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception*. 2020;102(6):396-402. doi: 10.1016/j.contraception.2020.08.015.
37. Monti-Guevara MM, Palla G, Spina S, Bernacchi G, Cecchi E, Campello AE, et al. Regulatory effects of estetrol on the endothelial plasminogen pathway and endothelial cell migration. *Maturitas*. 2017;99:1-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.02.005.
38. Gérard C, Apter D, Chatel G, Nollevaux F, Jost M, Gaspard U, et al. RF34 | PMON202 the human metabolic profile of estetrol. *J Endocr Soc*. 2022;6(1):A714-5. doi: 10.1210/endo/bvac150.1472.
39. Management of premenstrual disorders: ACOG clinical practice guideline No. 7. *Obstet Gynecol*. 2023;142(6):1516-33. doi: 10.1097/ACG.0000000000005426.
40. Palacios S, Colli E, Regidor PA. Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(12):1549-57. doi: 10.1111/aogs.13688.
41. Morimont L, Jost M, Gaspard U, Foidart JM, Dogné JM, Douxfils J. Low thrombin generation in users of a contraceptive containing estetrol and drospirenone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;108(1):135-43. doi: 10.1210/clinem/dgac511.
42. Lindén Hirschberg A, Pkhaladze L, Gemzell-Danielsson K, Haldre K, Ruban K, Flerin N, et al. Multicentre trial evaluating the safety and tolerability of estetrol-drospirenone combined oral contraceptive in postmenarchal female adolescents. *J Clin Med*. 2025;14(24):8832. doi: 10.3390/jcm14248832.
43. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983;24(4):385-96.
44. Nochvina OA, Drovelis – A new contraceptive with the only natural selective estetrol E4 (NEST). *Ukr Med J*. 2024;2(160):3-8. doi: 10.32471/umj.1680-3051.160.252979.
45. Gemzell-Danielsson K, Cagnacci A, Chabbert-Buffet N, Douxfils J, Foidart JM, Kubba A, et al. A novel estetrol-containing combined oral contraceptive: European expert panel review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2022;27(5):373-83. doi: 10.1080/13625187.2022.2093850.
46. Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C, Foidart JM, et al. Estetrol combined with drospirenone: an oral contraceptive with high acceptability, user satisfaction, well-being and favourable body weight control. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017;22(4):260-7. doi: 10.1080/13625187.2017.1336532.

Стаття надійшла до редакції 09.02.2026. – Дата першого рішення 12.02.2026. – Стаття подана до друку 20.03.2026

Оцінка ефективності амбулаторного лікування неускладнених запальних захворювань органів малого таза комбінацією ципрофлоксацину та тинідазолу

В. І. Пирогова, І. І. Охаська, Ю. С. Прокопчук

ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

Запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) посідають провідне місце у структурі гінекологічної захворюваності як за поширеністю, так і за негативними наслідками для репродуктивного здоров'я. Полімікробна етіологія ЗЗОМТ потребує застосування препаратів широкого спектра дії, ефективних проти аеробних та анаеробних збудників. **Мета дослідження:** оцінка клінічної та мікробіологічної ефективності комбінованої терапії ципрофлоксацином і тинідазолом в амбулаторному лікуванні пацієток із неускладненими формами ЗЗОМТ.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 30 жінок віком від 20 до 30 років із неускладненими ЗЗОМТ (сальпінгофорит). Пацієнтки отримували перорально комбінацію ципрофлоксацину (500 мг) та тинідазолу (600 мг). Під час дослідження аналізували динаміку клінічних симптомів та результати бактеріологічного контролю.

Результати. Застосування комбінованої терапії ципрофлоксацином і тинідазолом при неускладнених формах ЗЗОМТ зумовило повну ерадикацію облигатних патогенів та елімінацію умовно-патогенних мікроорганізмів у діагностично значущих титрах із відновленням нормальної мікробіоти піхви (86,7%). У перші 3 доби лікування у 93,3% пацієток відзначено швидкий регрес больового синдрому, а повне зникнення больових відчуттів після завершення терапії спостерігалось у 96,7% жінок. Дизуричні розлади, що на початку лікування відзначалися у 63,3% (19 із 30) пацієток, після завершення курсу зберігалися лише в 1 випадку (3,3%), що підтверджує ефективність терапії 96,7%. Ефективність щодо усунення аномальних вагінальних виділень становила 85,7%. Амбулаторний режим лікування забезпечив високий рівень комплаєнсу пацієток та добру переносимість терапії.

Висновки. Лікування неускладнених форм ЗЗОМТ комбінацією ципрофлоксацину й тинідазолу є клінічно ефективним у 96,7% пацієток і сприяє ерадикації облигатних та умовно-патогенних збудників ЗЗОМТ. Висока клінічна ефективність і добра переносимість дозволяють рекомендувати комбінацію ципрофлоксацину та тинідазолу для терапії ЗЗОМТ в амбулаторних умовах.

Ключові слова: запальні захворювання органів малого таза, ципрофлоксацин, тинідазол, амбулаторне лікування, антибактеріальна терапія.

Evaluation of the effectiveness of outpatient treatment of uncomplicated pelvic inflammatory disease with the combination of ciprofloxacin and tinidazole

V. I. Pyrohova, I. I. Ohabska, Yu. S. Prokopchuk

Pelvic inflammatory disease (PID) occupies a leading place among gynecological morbidity both in terms of its prevalence and negative consequences for reproductive health. The polymicrobial etiology of PID requires the use of broad-spectrum drugs that are effective against aerobic and anaerobic pathogens.

The objective: to evaluate the clinical and microbiological efficacy of combined therapy with ciprofloxacin and tinidazole in outpatient treatment of patients with uncomplicated forms of PID.

Materials and methods. Examination of 30 patients aged 20 to 30 years with uncomplicated PID (salpingoophoritis). The patients received a combination of ciprofloxacin (500 mg) and tinidazole (600 mg) orally. The dynamics of clinical symptoms and the results of bacteriological control were evaluated.

Results. The use of combination therapy with ciprofloxacin and tinidazole for uncomplicated forms of PID resulted in complete eradication of obligate pathogens and elimination of opportunistic microorganisms in diagnostically significant titers with restoration of normal vaginal microbiota (86.7%). In the first 3 days of treatment, 93.3% of patients the rapid elimination of pain syndrome was found, complete disappearance of pain after completion of treatment was determined in 96.7% of women. Dysuric disorders, which were found in 63.3% (19 out of 30) of patients before the treatment, persisted after the end of the course in only 1 case (3.3%), which confirms the effectiveness of therapy at 96.7%. The efficiency in eliminating abnormal vaginal discharge was 85.7%. The outpatient treatment regimen ensured a high level of patient compliance with good tolerability of therapy.

Conclusions. Treatment of uncomplicated forms of PID with a combination of ciprofloxacin and tinidazole is clinically effective in 96.7% of patients, promotes the eradication of obligate pathogens and opportunistic pathogens of PID. Clinical efficacy, good tolerability allow us to recommend a combination of ciprofloxacin and tinidazole for the treatment of PID in outpatient settings.

Keywords: pelvic inflammatory disease, ciprofloxacin, tinidazole, outpatient treatment, antibacterial therapy.

Запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) посідають провідне місце у структурі гінекологічної захворюваності як за поширеністю, так і за негативними наслідками для репродуктивного здоров'я [5]. За даними різних авторів, у світі щорічна частота нових випадків ЗЗОМТ сягає 60% від загальної кількості гінекологічних захворювань [1, 10, 26]. Статистичні дані зі США фіксують 2,5 млн (4,4%) жінок віком 18–44 років із підтвердженими ЗЗОМТ [3]. При цьому витрати системи охорони здоров'я США на лікування 1 пацієнта із ЗЗОМТ оцінюються майже у 2 тис. доларів США, не враховуючи витрат на подальше обстеження та лікування ускладнень [13].

На сьогодні статистика щодо захворюваності жінок на різні нозологічні форми ЗЗОМТ в Україні відсутня [2, 27], однак констатується, що безпліддя розвивається у 15–25% жінок після перенесених ЗЗОМТ, частота яких, як і інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), залишається неприпустимо високою [14].

ЗЗОМТ включають широкий спектр запальних захворювань верхніх відділів жіночих статевих шляхів: ендометрит, сальпінгіт, оофорит, тубооваріальний абсцес, тазовий перитоніт та їх комбінації [1, 11, 16]. ЗЗОМТ найчастіше діагностуються у молодих сексуально активних жінок, які мають в анамнезі перенесені ІПСШ [6, 12, 21, 24]. Оцінити точну частоту захворюваності на ЗЗОМТ складно, що зумовлено відсутністю специфічної симптоматики та складністю встановлення остаточного діагнозу [5, 8].

ЗЗОМТ зазвичай є результатом висхідного інфікування з нижніх відділів генітального тракту. Як збудники ЗЗОМТ ідентифіковані *Neisseria (N.) gonorrhoeae*, *Chlamydia (C.) trachomatis* та умовно-патогенні мікроорганізми, які є представниками вагінальної мікробіоти, зокрема облигатні та факультативні анаероби, включно з *Prevotella*, *Atopobium* і *Leptotrichia*, *Gardnerella (G.) vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, кишковими грамнегативними паличками, *Streptococcus agalactiae*, *Mycoplasma (M.) genitalium* [4, 8, 20, 24]. За даними останніх досліджень, кількість випадків ЗЗОМТ, зумовлених інфікуванням *N. gonorrhoeae* або *C. trachomatis*, зменшується; при цьому у 50% жінок із гострим перебігом ЗЗОМТ виявляється позитивний тест на будь-який із цих мікроорганізмів [16, 26]. Водночас патоген-негативні ЗЗОМТ є поширеним явищем [10].

Серед ускладнень несвоєчасно діагностованих і нелікованих ЗЗОМТ виокремлюють трубне безпліддя, яке у 55–85% випадків є наслідком несвоєчасно розпочатої терапії; позаматкову вагітність, ризик виникнення якої у жінок із ЗЗОМТ в анамнезі зростає у 7–10 разів; синдром хронічного тазового болю; утворення гідросальпіксу, тубооваріального абсцесу; поширення запального процесу з розвитком пельвіоперитоніту [3, 7, 9, 19, 21]. За даними наукових джерел, у жінок, госпіталізованих із приводу першого епізоду гострого ЗЗОМТ, існує ризик відтермінованих ускладнень: рецидив ЗЗОМТ (14–21%), хронічний тазовий біль (13–43%), безпліддя (10–25%), ектопічна вагітність (9%) [3, 12]; при цьому ймовірність негативних наслідків ЗЗОМТ значно зростає за наявності рецидиву [17, 19].

Чинниками ризику ЗЗОМТ є ранній початок статевого життя (до 15 років), вік до 25 років, зміна або наявність декількох статевих партнерів, незахищений статевий акт, статевий акт із партнером, який має симптоми ІПСШ, а також ІПСШ в анамнезі [17, 20].

Сучасна діагностика ЗЗОМТ базується на клінічних критеріях, а оскільки затримка лікування пов'язана з подальшими репродуктивними порушеннями, діагноз часто встановлюють на основі «мінімального порогу» симптомів [16, 18, 22, 26]. Перебіг ЗЗОМТ може мати як симптомний, так і безсимптомний характер [8, 10, 16].

Запідозрити ЗЗОМТ можна за наявності болю внизу живота, який зазвичай є двобічним, аномальних виділень із піхви або шийки матки, диспареунії, аномальної вагінальної кровотечі, вторинної дисменореї [1, 6, 8, 11, 18]. Як мінімальні діагностичні критерії для початку емпіричного лікування у сексуально активних жінок розглядають визначену під час бімануального гінекологічного обстеження болючість при зміщенні шийки матки («симптом люстри») й при пальпації матки та її придатків (яєчників і труб) [11, 18]. Як додаткові ознаки, що допомагають підтвердити діагноз (хоча їх відсутність не виключає ЗЗОМТ), рекомендується визначати температуру тіла (> 38,3 °C), встановлювати наявність аномальних слизово-гнійних виділень із шийки матки або її підвищену кровоточивість [2, 18]. Водночас жоден анамнестичний, клінічний або лабораторний результат не є специфічним для діагностики неускладнених ЗЗОМТ [5, 11, 18].

У процесі діагностики, одночасно з початком антибактеріальної терапії, слід проводити додаткові обстеження (ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза, мікробіологічні дослідження) для виключення вагітності та інших можливих причин болю [8, 18, 22]. Антибактеріальна терапія ЗЗОМТ не перешкоджає діагностиці та лікуванню інших причин болю внизу живота (зокрема, ектопічної вагітності, гострого апендициту, ускладненої кісти яєчника тощо) [18].

Згідно зі стандартами медичної допомоги, лікування ЗЗОМТ у сексуально активних молодих жінок та інших жінок із ризиком ІПСШ слід розпочинати за наявності скарг на біль у ділянці органів малого таза чи нижній частині живота за неможливості встановлення іншої причини захворювання, окрім ЗЗОМТ, або якщо під час гінекологічного обстеження визначається 1 або декілька з 3 мінімальних клінічних критеріїв (болючість шийки матки, матки або її придатків) [16, 18, 26].

Доцільність застосування фторхінолонів в емпіричній терапії ЗЗОМТ зумовлена їх активністю щодо 94% патогенів, що спричиняють розвиток ЗЗОМТ, здатністю до бактерицидної дії шляхом проникнення через клітинні мембрани збудників, активністю щодо внутрішньоклітинних збудників і штамів мікроорганізмів із множинною стійкістю до антибактеріальних препаратів [15]. При цьому ефективність пероральних форм фторхінолонів не поступається ефективності парентеральних форм і характеризується біодоступністю близько 90% [25].

Одним із найбільш ефективних антибактеріальних препаратів групи фторхінолонів, що застосовуються

для лікування неускладнених ЗЗОМТ, є ципрофлоксацин – фторхінолон II покоління. Ципрофлоксацин має широкий спектр антибактеріальної дії, доведену ефективність проти більшості умовно-патогенних збудників, які зумовлюють розвиток ЗЗОМТ (стафілококи, стрептококи, ентерококи, гонококи, хламідії тощо) [23–25]. Крім того, ципрофлоксацин здатний накопичуватись у тканинах внутрішньоклітинно в концентраціях, що значно перевищують мінімальні пригнічувальні концентрації як для більшості патогенних мікроорганізмів, так і для облигатних атипичних збудників – хламідій та мікоплазм [23–25].

Сучасні клінічні протоколи й стандарти лікування ЗЗОМТ передбачають застосування нітроїмідазолових препаратів як одну зі складових комбінованої антимікробної терапії. Тинідазол є похідним 5-нітроїмідазолу, клініко-бактеріологічна ефективність якого щодо більшості анаеробних патогенів становить 92,8–100%, що суттєво перевищує аналогічні показники метронідазолу (73,4–90%) [4, 23, 25]. Тинідазол чинить трихомонацидну дію та накопичується в тканинах у терапевтично активних концентраціях.

На сьогодні залишається актуальною оцінка наслідків амбулаторного лікування жінок із ЗЗОМТ, триває дискусія щодо обсягу і змісту антибактеріальної терапії з метою мінімізації порушень фертильності та інших репродуктивних розладів.

Мета дослідження: оцінка клінічної та мікробіологічної ефективності комбінованої терапії ципрофлоксацином і тинідазолом в амбулаторному лікуванні пацієнток із неускладненими формами ЗЗОМТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До дослідження залучено 30 пацієнток віком від 20 до 30 років (середній вік – $24,5 \pm 3,6$ року) з неускладненими формами ЗЗОМТ (N70.9 – Сальпінгіт та оофорит за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду), які увійшли в основну групу (ОГ), та 20 умовно здорових жінок (контрольна група – КГ) аналогічного віку. Пацієнтки ОГ отримували перорально комбінований антибактеріальний засіб, до складу якого входять ципрофлоксацин (500 мг) і тинідазол (600 мг), двічі на добу впродовж 7 днів відповідно до стандартів медичної допомоги в амбулаторних умовах.

Поєднання 2 ефективних антимікробних агентів у складі одного препарату дозволяє практично повністю перекрити спектр патогенів (аеробні та анаеробні, протозойно-бактеріальні збудники), які можуть зумовлювати розвиток ЗЗОМТ.

При встановленні діагнозу ЗЗОМТ враховували ступінь вираженості клінічних симптомів, дані УЗД та результати бактеріологічного обстеження, які проводили при включенні в дослідження та після завершення курсу лікування. УЗД органів малого таза (трансвагінальне) виконували за стандартною методикою в режимі реального часу з використанням ультразвукової діагностичної системи Voluson E8 Expert (GE HealthCare, США).

Вивчення стану цервіко-вагінальної мікробіоти здійснювали шляхом рН-метрії вагінального вмісту; бактеріоскопічного дослідження мазків виділень із піхви, фарбованих за Грамом; а також молекулярно-біологіч-

ного дослідження за методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу з кількісним визначенням ідентифікованих мікроорганізмів (*Candida* spp., *G. vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.) (колонієутворювальних одиниць (КУО)/мл) та облигатних збудників ППШ: *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *Trichomonas (T.) vaginalis* (детекційний ампліфікатор Rotor-Gene, Corbett Research Ltd., Австралія; реагенти Seegene Inc., Південна Корея). Діагностично значущим рівнем умовно-патогенних мікроорганізмів вважали $> 10^6$ КУО/мл, для *Ureaplasma* spp., *M. genitalium*, *Candida* spp. – $> 10^4$ КУО/мл.

Нормоценоз цервіко-вагінальної мікробіоти визначали відповідно до інструкції виробника (Seegene Inc., Південна Корея): аеробні й анаеробні умовно-патогенні мікроорганізми в абсолютній кількості $< 10^4$ КУО/мл; *M. genitalium*, *Ureaplasma parvum*, *Candida* spp. – відсутні або $< 10^4$ КУО/мл. При перевищенні цих показників стан мікробіоти розцінювали як аеробний, анаеробний або змішаний дисбіоз залежно від переважаючих мікроорганізмів.

Дослідження проводили відповідно до сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнток, з отриманням інформованої згоди та дотриманням конфіденційності персональних і медичних даних упродовж 2025 р. на клінічних базах Державного некомерційного товариства «Львівський національний медичний університет (ЛНМУ) імені Данила Галицького» (Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний перинатальний центр», Медичний центр «Ехомед») у межах науково-дослідної роботи «Розробка нових підходів до діагностики, лікування та профілактики порушень функції жіночої репродуктивної системи в різні вікові періоди жінок» (№ держреєстрації 0125U000734) за погодженням Комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького (протокол № 3 від 25 березня 2019 р.).

Статистичний аналіз даних здійснювали з використанням статистичних програм Microsoft Excel 10.0 і Statistica 6.0 із застосуванням середнього арифметичного значення та стандартних відхилень; різницю між кількісними показниками в групах визначали з використанням t-критерію Стьюдента. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнтки ОГ при зверненні скаржилися на біль внизу живота – 30 (100%) та супутні дизуричні розлади – 19 (63,3%); 28 (93,3%) жінок відмічали аномальні виділення з піхви, 13 (43,3%) – скаржилися на посткоїтальні кровотечі, у 19 (63,3%) жінок відзначався субфебрилітет ($> 37,5$ °С). Під час гінекологічного обстеження та огляду шийки матки в дзеркалах у 18 (60,0%) пацієнток ОГ виявлено ендопервіцит, у 28 (93,3%) – слизово-гнійні виділення з цервікального каналу, в 11 (36,7%) – підвищену кровоточивість шийки матки. За результатами бімануального вагінального

Таблиця 1

Характеристики статевого життя обстежених пацієнток із ЗЗОМТ, абс. ч. (%)

Характеристики статевого життя	Групи пацієнток		
	ОГ (n = 30)	КГ (n = 20)	
Вік початку статевого життя, років	15–16	11 (36,7)	–
	17–18	10 (33,3)*	1 (5,0)
	19–20	6 (20,0)*	12 (60,0)
	Після 20	3 (10,0)*	7 (35,0)
Постійний статевий партнер	5 (16,7)	19 (95,0)	
Непостійний статевий партнер	25 (83,3)*	1 (5,0)	
Використання бар'єрної контрацепції	7 (23,3)*	16 (80,0)	

Примітки: * – вірогідність відмінностей між показниками ОГ та КГ при $p < 0,05$; ЗЗОМТ – запальні захворювання органів малого таза.

Таблиця 2

Стан цервіко-вагінальної мікробіоти пацієнток із ЗЗОМТ при включенні в дослідження, абс. ч. (%)

Стан цервіко-вагінальної мікробіоти	Групи пацієнток			
	ОГ (n = 30)		КГ (n = 20)	
	БС	ПЛР	БС	ПЛР
Нормоценоз	7 (23,3)*	2 (6,7)*	19 (95,0)	17 (85,0)
Бактеріальний вагіноз	14 (46,7)*	11 (36,7)*	1 (5,0)	3 (15,0)
Аеробний вагініт	5 (16,7)*	9 (30,0)*	–	–
Змішаний вагініт	4 (13,3)*	8 (26,7)*	–	–

Примітки: * – вірогідність відмінностей між показниками ОГ та КГ при $p < 0,05$; ЗЗОМТ – запальні захворювання органів малого таза; БС – бактеріоскопія; ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція.

Таблиця 3

Якісний склад цервіко-вагінальної мікробіоти пацієнток із ЗЗОМТ до та після лікування, абс. ч. (%)

Мікроорганізми	Групи пацієнток		
	ОГ (n = 30)		КГ (n = 20)
	До лікування (КУО/мл $> 10^6$)	Після лікування (КУО/мл $< 10^3$)	(КУО/мл $< 10^3$)
<i>Enterobacterium</i> spp.	6 (20,0)	2 (6,7)*	–
<i>Streptococcus</i> spp.	9 (30,0)	2 (6,7)*	–
<i>Staphylococcus</i> spp.	14 (46,7)	3 (10,0)*	1 (5,0)
<i>G. vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas</i> spp.	16 (53,3)	–	3 (25,0)
<i>Eubacterium</i> spp.	13 (43,3)	4 (13,3)*	1 (5,0)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	10 (33,3)	2 (6,7)*	–
<i>Atopobium vaginae</i>	6 (20,0)	1 (3,3)*	–
<i>Ureaplasma</i> spp.	15 (50,0)	2 (6,7)*	1 (5,0)
<i>M. genitalium</i>	4 (13,3)	1 (3,3)*	–
<i>C. trachomatis</i>	3 (10,0)	–	–
<i>T. vaginalis</i>	4 (13,3)	–	–
<i>Candida</i> spp.	4 (13,3)	2 (6,7)*	1 (5,0)

Примітки: * – вірогідність відмінностей між показниками ОГ та КГ до та після лікування при $p < 0,05$; ЗЗОМТ – запальні захворювання органів малого таза; КУО – колонієутворювальні одиниці.

дослідження в усіх жінок (30; 100%) визначалися мінімальні діагностичні критерії: болючість матки та її придатків при пальпації, а також болючість при зміщенні шийки матки («симптом люстри»).

При вивченні анамнезу пацієнток ОГ встановлено наявність факторів ризику ЗЗОМТ у переважній більшості: ранній початок статевого життя (у віці 15–19 років) відмічено у 21 (70,0%) жінки; постійного статевого партнера мали лише 5 (16,7%) пацієнток, а про регулярне використання бар'єрної контрацепції повідомили лише 7 (23,3%) жінок (табл. 1).

Дослідження стану цервіко-вагінальної мікробіоти обстежених пацієнток із ЗЗОМТ методом ПЛР показало відсутність нормоценозу піхви у 28 (93,3%) жінок ОГ (табл. 2).

На особливу увагу заслуговує значна бактеріальна обсімененість нижніх відділів генітального тракту пацієнток ОГ (табл. 3).

В 11 (36,7%) учасниць ОГ виявлено облигатні патогени, що зумовлюють розвиток ЗЗОМТ: у 3 (10,0%) – *C. trachomatis*, у 4 (13,3%) – *M. genitalium*, у 4 (13,3%) – *T. vaginalis*. Пацієнткам, в яких було виявлено *C. trachomatis*, терапію продовжили до 10 діб.

Основну роль у розвитку ЗЗОМТ в обстежених пацієнток ОГ відігравали умовно-патогенні мікроорганізми: переважали *Streptococcus* spp. (30,0%), *Staphylococcus* spp. (46,7%), *Eubacterium* spp. (43,3%), *Peptostreptococcus* spp. (33,3%), *G. vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas* spp. (53,3%) (табл. 3). У кожній другій пацієнтки ОГ в діагностично значущих титрах виявляли *Ureaplasma* spp. (50,0%).

Проведена комбінована терапія ципрофлоксацином і тинідазолом дозволила досягти повної ерадикації облигатних патогенів та елімінації умовно-патогенних мікроорганізмів у діагностично значущих

Клінічна оцінка ефективності терапії неускладнених ЗЗОМТ комбінацією ципрофлоксацину та тинідазолу, абс. ч. (%)

Клінічна симптоматика	ОГ (n = 30)	
	До лікування	Після лікування
Мінімальні діагностичні критерії	30 (100,0)	1 (3,3)*
Біль унизу живота	30 (100,0)	1 (3,3)*
Дизуричні розлади	19 (63,3)	1 (3,3)*
Аномальні вагінальні виділення	28 (93,3)	4 (13,3)*
Субфебрилітет	19 (63,3)	–

Примітки: * – вірогідність відмінностей між показниками ОГ до та після лікування при $p < 0,05$; ЗЗОМТ – запальні захворювання органів малого таза.

титрах із відновленням нормальної мікробіоти піхви у 26 (86,7%) пацієнток (табл. 3).

У перші 3 доби лікування 28 (93,3%) пацієнток відзначили швидкий регрес больового синдрому, а повне усунення больових відчуттів після завершення лікування комбінацією ципрофлоксацину та тинідазолу відмітили 29 (96,7%) жінок. Позитивні зміни фіксувалися також щодо інших скарг пацієнток, висловлених при включенні в дослідження. Дизуричні розлади, що на початку лікування відзначалися у 63,3% (19 із 30) пацієнток, після завершення курсу зберігалися лише в 1 випадку (3,3%), що відповідало ефективності терапії 96,7%. Зменшення або повне усунення аномальних вагінальних виділень відмітили 24 (80,0%) пацієнтки з 28 (93,3%) на початку лікування, що відповідало ефективності 85,7%. Усі пацієнтки (19; 63,3%), які скаржилися на наявність субфебрилітету, відзначили нормалізацію температури тіла з 3-ї доби лікування (табл. 4).

Амбулаторна терапія пацієнток із клінічно легкими та помірними формами ЗЗОМТ вважається настільки ж ефективною, як і стаціонарне лікування [18, 26]. На вибір схеми лікування впливають дані щодо місцевої епідеміології конкретних збудників ЗЗОМТ; доказові дані щодо чутливості до антибактеріальних препаратів; уподобання пацієнтки та комплаєнс; тяжкість захворювання; вік пацієнтки; регіональні рекомендації щодо застосування антибіотиків [16, 18, 23]. Емпірична антибактеріальна терапія із застосуванням препаратів широкого спектра дії необхідна для впливу на максимально можливий спектр збудників, які зазвичай виділяються з нижніх відділів статевих шляхів у жінок із ЗЗОМТ [16, 18], що підтверджено отриманими результатами лікування комбінацією фторхінолону II покоління ципрофлоксацину та похідного 5-нітроімідазолу тинідазолу.

Амбулаторний режим продемонстрував високий рівень комплаєнсу пацієнток. Усі жінки відзначили добру переносимість терапії; зафіксовано низьку частоту

побічних ефектів: лише 1 пацієнтка відмітила незначне порушення смаку, що не потребувало додаткової терапії й не призвело до припинення лікування.

ВИСНОВКИ

Лікування неускладнених форм ЗЗОМТ в амбулаторних умовах із застосуванням емпіричної терапії комбінацією ципрофлоксацину та тинідазолу є клінічно ефективним у 96,7% пацієнток.

Одночасне застосування ципрофлоксацину й тинідазолу значно розширює спектр антимікробної активності та сприяє оптимальній ерадикації облігатних патогенів, а також умовно-патогенних мікроорганізмів у діагностично значущих концентраціях, що супроводжується зменшенням скарг на аномальні вагінальні виділення (85,7%).

Висока клінічна ефективність, добра переносимість і безпека дозволяють рекомендувати комбінацію ципрофлоксацину та тинідазолу для емпіричної терапії неускладнених форм ЗЗОМТ в амбулаторних умовах.

Відомості про авторів

Пирогова Віра Іванівна – ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (050) 581-94-48. *E-mail: vira.pyrohova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Охабська Ірина Іванівна – ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (050) 371-76-77. *E-mail: i.ohabska@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6250-5894

Прокочук Юрій Сергійович – ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (067) 328-43-65. *E-mail: hotline27@icloud.com*

ORCID: 0009-0002-7605-3507

Information about the authors

Pyrohova Vira I. – SNPC “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”; tel.: (050) 581-94-48. *E-mail: vira.pyrohova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Ohabska Iryna I. – SNPC “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”; tel.: (050) 371-76-77. *E-mail: i.ohabska@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6250-5894

Prokopyuk Yuriy S. – SNPC “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”; tel.: (067) 328-43-65. *E-mail: hotline27@icloud.com*

ORCID: 0009-0002-7605-3507

ПОСИЛАННЯ

- Alshammari SM, Alrajhi NN, Al-Rumayh SS, Alosaimi MA, Alsharyufi RM, Bukhari YS, et al. An overview on pelvic inflammatory disease diagnosis and management approach. Arch Pharm Pract. 2021;12(2):103-5. doi: 10.51847/1jwKj2kw.
- Ministry of Health of Ukraine. Annual report on the health status of the population of Ukraine and the epidemic situation for 2023. Kyiv; 2024. 78 p.
- Anyalechi GE, Hong J, Kreisel K, Torrone E, Boulet S, Gorwitz R, et al. Self-reported infertility and associated pelvic inflammatory disease among women of reproductive age-national health and nutrition examination survey, United States, 2013–2016. Sex Transm Dis. 2019;46(7):446-51. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000996.
- Burka OA, Tutchenko TM, Pedachenko NY, Kudlay OM. Modern approaches to the choice of antimicrobial agents for pelvic inflammatory diseases: The role of innovative microbiological methods. Reprod Endocrinol. 2020;(51):25-31. doi: 10.18370/2309-4117.2020.51.25-31.
- Curry A, Williams T, Penny ML. Pelvic inflammatory disease: Diagnosis, management, and prevention. Am Fam Physician. 2019;100(6):357-64.
- Davis GS, Horner PJ, Price MJ, Mitchell HD, Soldan K. What do diagnoses of pelvic inflammatory disease in specialist sexual health services in England tell us about chlamydia control? J Infect Dis. 2021;224(12):113-20. doi: 10.1093/infdis/jiab175.
- Frock-Welnak DN, Tam J. Identification and treatment of acute pelvic inflammatory disease and associated sequelae. Obstet Gynecol Clin North Am. 2022;49(3):551-79. doi: 10.1016/j.ogc.2022.02.019.
- Hychka NM, Shcherba OA, Lastovetska LD. Inflammatory diseases of the pelvic organisms modern presentations about etiology, principles of diagnosis and treatment. Health Woman. 2020;148(2):7-14. doi: 10.15574/HW.2020.148.7.
- Gkrozou F, Tsonis O, Daniilidis A, Navrozoglou I, Paschopoulos M. Tubo-ovarian abscess: Exploring optimal treatment options based on current evidence. J Endometriosis Pelvic Pain Disorders. 2021;13(1):10-19. doi: 10.1177/2284026520960649.
- Goller JL, De Livera AM, Fairley CK, Guy RJ, Bradshaw CS, Chen MY, et al. Characteristics of pelvic inflammatory disease where no sexually transmitted infection is identified: A cross-sectional analysis of routinely collected sexual health clinic data. Sex Transm Infect. 2017;93(1):68-70. doi: 10.1136/sextrans-2016-052553.
- Greydanus DE, Bacopoulou F. Acute pelvic inflammatory disease. Pediatr Med. 2019;(2):36. doi: 10.21037/pm.2019.07.05.
- Kalugina LV, Yusko TI, Chaykivska EF, Plaksieva KD, Silina NK. Complicated chronic salpingo-oophoritis in young women. Possibilities of conservative therapy. Reprod Endocrinol. 2020;(54):79-84. doi: 10.18370/2309-4117.2020.54.79-84.
- Kreisel KM, Llata E, Haderxhanaj L, Pearson WS, Tao G, Wiesenfeld HC, et al. The burden of and trends in pelvic inflammatory disease in the United States, 2006–2016. J Infect Dis. 2021;224(12):103-12. doi: 10.1093/infdis/jiaa771.
- Moiseenko RO, Zhilka NYA, Goyda NG, Dudina OO, Golubchikov MV, Oktysiuk ZhS. The state of female reproductive health in Ukraine. Ukraine. Nation's Health. 2023;71(1):51-9. doi: 10.32782/2077-6594/2023.1/09.
- Priyadarshini M. A comparative study of moxifloxacin versus combination of doxycycline and metronidazole for treatment of uncomplicated pelvic inflammatory disease. Intern J Basic Clin Pharmacol. 2019;8(5):956. doi: 10.18203/23192003.ijbcp20191583.
- Ross J, Cole M, Evans C, Lyons D, Dean G, Cousins D, et al. United Kingdom National Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease (2019 Interim Update) [Internet]. British Association for Sexual Health and HIV (BASHH); 2019. Available from: <https://www.bashhguidelines.org/media/1217/pid-update-2019.pdf>.
- Safrai M, Rottenstreich A, Shushan A, Gilad R, Benschushan A, Levin G. Risk factors for recurrent pelvic inflammatory disease. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020;244:40-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.11.004.
- Ministry of Health of Ukraine. Inflammatory diseases of the pelvic organs [Internet]. Order No. 928; 2023 May 18. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/05/smd_928_18052023.pdf.
- Stewart LM, Stewart CJR, Spilbury K, Cohen PA, Jordan S. Association between pelvic inflammatory disease, infertility, ectopic pregnancy and the development of ovarian serous borderline tumor, mucinous borderline tumor and low-grade serous carcinoma. Gynecol Oncol. 2020;156(3):611-15. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.01.027.
- Sweeney S, Bateson D, Fleming K, Huston W. Factors associated with pelvic inflammatory disease: A case series analysis of family planning clinic data. Womens Health (Lond). 2022;18:17455057221112263. doi: 10.1177/17455057221112263.
- Sytnyk PO. Modern approaches to etiopathogenesis, diagnostics and treatment of purulent-inflammatory diseases of the pelvic organs (literature review). Ukr Med J. 2020;(139)5:1-6. doi: 10.32471/umj.1680-3051.139.188411.
- Tai FW, Chang CY, Chiang JH, Lin WC, Wan L. Association of pelvic inflammatory disease with risk of endometriosis: A nationwide cohort study involving 141,460 individuals. J Clin Med. 2018;7(11):379. doi: 10.3390/jcm7110379.
- Tien V, Punjabi C, Holubar MK. Antimicrobial resistance in sexually transmitted infections. J Travel Med. 2020;27(1):taz101. doi: 10.1093/jtm/taz101.
- Trent M, Yusuf HE, Perin J, Anders J, Chung SE, Tabacco-Saeed L, et al. Clearance of Mycoplasma genitalium and Trichomonas vaginalis among adolescents and young adults with pelvic inflammatory disease: Results from the tech-n study. Sex Transm Dis. 2020;47(11):e47-e50. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001221.
- Wiesenfeld HC, Meyn LA, Darville T, Macio IS, Hillier SL. A randomized controlled trial of ceftriaxone and doxycycline, with or without metronidazole, for the treatment of acute pelvic inflammatory disease. Clin Infect Dis. 2021;72(7):1181-89. doi: 10.1093/cid/ciaa101.
- 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.rr7004a1.
- Zhilka NY, Mironyuk IS, Slabkiy GO. Characteristics of the reproductive health of female population in Ukraine. Wiad Lek. 2018;71(9):1803-08.

Стаття надійшла до редакції 02.02.2026. – Дата першого рішення 05.02.2026. – Стаття подана до друку 20.03.2026

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.

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.

Mathematical modeling of the risk of antenatal fetal death based on retrospective analysis

N. M. Hychka¹, S. V. Beniuk¹, T. V. Kovaliuk¹, S. Ya. Solskyy¹, V. M. Komar¹, D. O. Kovaliuk², A. S. Chebotarova¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv

²National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute"

Current issue in obstetrics is the early prediction of perinatal pathology arises by determining the degree of risk, especially when it comes to reproductive losses.

The objective: to develop a mathematical model for predicting antenatal fetal death (AFD) based on retrospective analysis.

Materials and methods. Logistic regression model was constructed by analyzing medical cards for pregnancy monitoring of 46 women with AFD and 50 women with live births who were 18–40 years old and had singleton pregnancy. Variables that demonstrated statistical significance in the univariate logistic model were included in a multivariate stepwise model.

Results. Analysis of extragenital pathology allowed us to isolate a number of clinical factors associated with an increased risk of AFD. Thyroid diseases tended to increase the risk of AFD by 2.25 times; cardiovascular pathology – by 2.37 times. The predictive value of sexually transmitted infections was 2.38. According to the results of LASSO regression (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator), the most informative predictors were identified: age > 35 years, body mass index ≥ 30 kg/m², thyroid pathology, vaginal microbiocenosis disorders, spontaneous abortions in history, placental dysfunction, D-dimer.

Conclusions. The identification of the main prognostic markers and the mathematical analysis of the prediction of perinatal pathology in AFD allowed us to assess the predictive power of some anamnestic indicators, which contributed to the creation of a seven-factor prognostic model of AFD.

Keywords: antenatal fetal death, perinatal complications, placental dysfunction, mathematical modeling, logistic regression, risk prediction.

Математичне моделювання ризику антенатальної загибелі плода на основі ретроспективного аналізу

Н. М. Гичка, С. В. Бенюк, Т. В. Ковалюк, С. Я. Сольський, В. М. Комар, Д. О. Ковалюк, А. С. Чеботарова

Актуальним питанням в акушерстві постає раннє прогнозування перинатальної патології з визначенням ступеня ризику, особливо якщо це стосується репродуктивних втрат.

Мета дослідження: на основі ретроспективного аналізу розробити математичну модель прогнозування антенатальної загибелі плода (АЗП).

Матеріали та методи. Побудову моделі логістичної регресії проводили на підставі аналізу медичної документації 46 жінок з АЗП та 50 жінок із живонародженням віком 18–40 років з одноплідною вагітністю. Змінні, що продемонстрували статистичну значущість при побудові однофакторної логістичної моделі, включали до багатфакторної моделі з покроковим відбором.

Результати. Аналіз екстрагенітальної патології дав змогу відокремити низку клінічних чинників, асоційованих із підвищенням ризику АЗП. Захворювання щитоподібної залози асоціювалися з підвищенням ризику АЗП у 2,25 раза; патологія серцево-судинної системи – у 2,37 раза. Прогностична цінність інфекцій, що передаються статевим шляхом, становила 2,38. За результатами LASSO-регресії (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) ідентифіковано найбільш інформативні предиктори: вік > 35 років, індекс маси тіла ≥ 30 кг/м², патологія щитоподібної залози, порушення мікробіоценозу піхви, самовільні викидні в анамнезі, плацентарна дисфункція, D-димер.

Висновки. Визначення основних прогностичних маркерів та проведення математичного аналізу прогнозування перинатальної патології при АЗП дало змогу оцінити предикторну потужність деяких анамнестичних показників, що сприяло створенню семифакторної прогностичної моделі АЗП.

Ключові слова: антенатальна загибель плода, перинатальні ускладнення, плацентарна дисфункція, математичне моделювання, логістична регресія, прогнозування ризику.

In recent decades, significant negative changes in demographic indicators have been noted not only in Ukraine, but also throughout the world. However, against the background of a decrease in natural growth, maternal, perinatal and infant mortality rates have been observed [3, 6, 23, 24]. The main reason for these changes is the development of civilization and scientific and technological progress. The

routine uses of modern engineering, pharmacological and medical-biological components is becoming more accessible to all segments of the population [1, 13].

The perinatal mortality rate in some countries has decreased due to early diagnosis and the use of prognosis for some pathologies. This applies to antenatal fetal death (AFD), which has decreased by up to 1.5 times over

the past 10 years [2, 9]. But as the perinatal mortality rate decreases, the level of neonatal disability increases [11, 23]. Thus, in Western European countries, when early signs of fetal distress are detected, an emergency cesarean section is performed, regardless of the relative risk of postnatal complications [14, 18, 25]. Therefore, scientists were faced with the question of how to reduce the frequency of perinatal pathology and thereby not increase the frequency of complications in the postnatal period.

On the other hand, in practical obstetrics, in order to accelerate the preliminary period and childbirth, obstetric aggression techniques are widely used, which leave an imprint on the health of newborns [9, 16, 19, 23].

Doctors resort to using tactics and methods of pregnancy and childbirth that are not always scientifically based, where the essence of the natural process of birth is lost. In addition, the routine use of obstetric aggression techniques serves to increase the frequency of lawsuits against medical personnel and fear of implementing future reproductive plans [2, 16]. On the other hand, in some situations, doctors are afraid to provide emergency medical care without the patient's written consent, which also leads to an increase in perinatal complications [5, 7, 21].

Therefore, the most promising and effective way to reduce maternal and perinatal trauma remains early prediction of perinatal pathology, especially in high-risk women, starting at the antenatal consultation stage [4, 15, 17]. But in the scientific circles of obstetrics there is no single scale for predicting perinatal pathology, which is confirmed by the European Association of Perinatal Medicine [12, 20].

Prediction of perinatal pathology should be based on determining factors that include hereditary history, social and living conditions, the presence of extragenital pathology, and the severity of obstetric and gynecological history, namely the presence of stillbirth and miscarriage, the course of the previous pregnancy, and the condition of the newborn [12, 22].

It is worth noting that among the scientific community, predicting perinatal pathology from early pregnancy remains a debatable issue. Depending on the gestational age and high-risk factors, only 10–30% of pregnant women classified as high-risk experience negative consequences for perinatal pathology [8, 10, 15].

The main goal of determining the degree of perinatal risk is early medical examination, which will allow for appropriate monitoring of the course of pregnancy, as well as differentiation of tactics for managing labor and the postpartum period.

The objective: based on retrospective analysis, develop a mathematical model for predicting AFD.

MATERIALS AND METHODS

According to the objective, we analyzed 96 medical cards for pregnancy monitoring (form No. 113/o) and pregnancy and childbirth histories (form No. 096/o) of women who were observed and gave birth in Kyiv City Maternity Hospital No. 3 in the period from 2020 to 2024. The main group (MG) consisted of women with AFD ($n = 46$) and the control group (CG) consisted of women with a live birth ($n = 50$).

Inclusion criteria: age of women from 18 to 40 years; singleton pregnancy; gestational age ≥ 22 weeks; presence

of AFD (for the MG); absence of AFD and other perinatal losses in the anamnesis (for the CG); presence of a full range of clinical and obstetric documentation necessary for mathematical modeling.

Exclusion criteria: multiple pregnancy; congenital malformations and chromosomal abnormalities in the fetus; severe somatic diseases in the decompensation stage; incomplete or missing medical data necessary for statistical analysis.

The main indicators in the primary medical documentation were data on socioeconomic status, somatic (pathology of the cardiovascular system, thyroid gland, urinary tract, sexually transmitted infections (STIs), obesity) and obstetric and gynecological history (menstrual cycle disorders (MCDs), uterine leiomyoma, history of AFD, habitual miscarriage), pregnancy characteristics (pre-eclampsia, fetal growth retardation (FGR), placental dysfunction), and laboratory test results (D-dimer).

The construction of a logistic regression model was carried out based on retrospective analysis data with stepwise inclusion and exclusion of variables, which made it possible to identify the most informative predictors of the impact on the development of AFD and determine the appropriate regression coefficients for assessing individual risk in the early stages of gestation.

The developed model calculates an individual probability of AFD ranging from 0 to 1. For clinical interpretation, a cut-off value of 0.69 was applied. A predicted probability ≥ 0.69 was classified as a high-risk category, whereas values < 0.69 were classified as low risk. Intermediate risk categories were not defined in order to ensure clear clinical decision-making.

To assess the strength of associations between potential risk factors and AFD, odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated. In the case of a small number of observations or a rare event, logistic regression with Firth penalty was used, which allowed to reduce the bias of parameter estimates.

The analysis of risk factors for AFD was performed using logistic regression models. In the first stage, a univariate analysis was performed for each potential predictor. Variables that demonstrated statistical significance were included in a multivariate model with stepwise selection, using the inclusion criteria of $p < 0.05$ and exclusion criteria of $p > 0.15$.

To select a set of factorial features associated with the risk of developing AFD, the LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) regularization method was used. This approach allowed us to objectively determine the factors with the greatest prognostic value and reduce the impact of multicollinearity between variables. The regression coefficients were estimated using the Wald test with the determination of p-values and 95% CI. To establish the optimal threshold value of the prediction probability, the Youden index was used, which ensured maximum diagnostic efficiency of the model. Model adequacy was assessed using the likelihood ratio chi-square test.

For the purpose of practical implementation, the developed predictive model was primarily developed and statistically validated using the EZR v.1.54 software package, then was adapted as an interactive tool based on Microsoft Excel, which provided automated calculation of individual risk of AFD.

RESULTS AND DISCUSSION

When conducting a retrospective analysis of medical records, it was found that the average age of women in the MG was 31.2 ± 2.3 years; in the CG – 30.4 ± 1.9 years ($p < 0.05$).

Socio-demographic analysis showed that women in the CG were significantly more likely to be in a registered marriage compared to the MG (41 (82.0%) vs 24 (52.2%) women; $p < 0.05$), while in the MG, civil marriages and single mother status were more common (7 (15.2%) women). Most of the respondents lived in urban areas, had higher education and permanent employment without intergroup differences ($p > 0.05$), however, women in the CG were more likely to work in the civil service, while in the MG, physical labor prevailed.

It was found that the absence of legal marital relations was associated with a significant increase in the probability of AFD – by 5.5 times ($p < 0.001$), which indicated a significant role of socio-psychological determinants in the formation of an unfavorable course of pregnancy (Table 1).

Among extragenital pathologies in women of the MG, thyroid diseases significantly prevailed (16 (34.8%) vs 9 (18.0%) women; $p < 0.05$); cardiovascular system diseases (13 (28.3%) vs 6 (12.0%) women; $p > 0.05$); urinary system pathology (14 (30.4%) vs 5 (10.0%) women; $p < 0.05$); varicose veins of the lower extremities (12 (26.1%) vs 7 (14.0%) women; $p < 0.05$) and metabolic syndrome (11 (23.9%) vs 3 (6.0%) women; $p < 0.05$).

Univariate analysis of extragenital pathology allowed us to isolate a number of clinical factors associated with an increased risk of AFD. Thus, the presence of thyroid diseases was accompanied by a tendency to increase the risk of AFD by 2.25 times ($p = 0.052$). Cardiovascular pathology was significantly associated with an increase in the risk of AFD by 2.37 times ($p = 0.039$). At the same time, the presence of urinary tract diseases significantly increased the probability of AFD by 3.17 times ($p = 0.004$).

Obesity (body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m²) was an independent risk factor for AFD, increasing its probability by 3.48 times ($p = 0.031$). In addition, obesity was often combined with gestational complications, such as preeclampsia (4 (8.7%) women) and gestational diabetes mellitus (3 (6.5%) women), which could potentiate the development of placental dysfunction and perinatal loss.

Among gynecological pathologies in women of the MG, a high percentage of inflammatory diseases of the genital tract was noteworthy. In particular, nonspecific inflammatory diseases of the vagina and cervix were found 2.1 times more often compared to the CG (MG – 27 (58.7%), CG – 14 (28.0%) women; $p < 0.05$). In particular, STIs were found in every 5th woman of the MG (9 (19.6%) vs 3 (6.0%) women; $p < 0.05$). Uterine leiomyoma occurred in a fourth of women of the MG, which is 2.4 times more often compared to the CG (MG – 11 (23.9%), CG – 5 (10.0%) women; $p < 0.05$).

Every 5th woman in the MG reported MCDs (9 (19.6%) vs 4 (8.0%) women; $p < 0.05$). The main clinical manifestations were: dysmenorrhea (6 (13.0%) women), anovulatory menstrual cycle (3 (6.5%) women), intermenstrual uterine bleeding (2 (4.3%) women).

The prognostic value of STIs was manifested in a statistically significant increase in the risk of AFD (OR = 2.38; $p = 0.017$). At the same time, the degree of this risk was significantly lower compared to nonspecific disorders of the vaginal microbiocenosis (OR = 4.95), which probably had differences in the pathogenetic mechanisms of influence.

Statistical analysis of factors such as uterine leiomyoma and MCDs showed a tendency towards an increased risk of AFD (OR = 2.63 and 2.55, respectively), however, the results obtained did not reach a statistically significant level ($p = 0.103$ and 0.082 , respectively).

Evaluating the obstetric history, the following results were obtained: spontaneous miscarriages were recorded in the history of every 6th case of the MG (8 (17.4%) women),

Table 1

Results of logistic regression analysis of risk factors for AFD

Indicators	Model coefficient value, $b \pm m$	p-value	OR indicator (95% CI)	AUC
Age < 35 years	-0.75 ± 0.70	0.284	0.47 (0.12–1.86)	0.773 (0.503–1.000)
Age > 35 years	0.01 ± 0.05	0.908	1.01 (0.91–1.11)	0.514 (0.403–0.624)
Marital status (single)	1.71 ± 0.44	< 0.001	5.50 (2.31–13.10)	0.676 (0.602–0.75)
History of spontaneous miscarriages	0.82 ± 0.36	0.025	2.27 (1.11–4.63)	0.601 (0.515–0.687)
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²)	1.25 ± 0.58	0.031	3.48 (1.12–10.90)	0.576 (0.517–0.635)
Thyroid pathology	0.81 ± 0.42	0.052	2.25 (0.99–5.12)	0.58 (0.504–0.656)
Pathology of the cardiovascular system	0.86 ± 0.42	0.039	2.37 (1.04–5.38)	0.586 (0.51–0.662)
Urinary tract pathology	1.15 ± 0.40	0.004	3.17 (1.46–6.87)	0.63 (0.55–0.71)
STIs + non-specific	0.87 ± 0.36	0.017	2.38 (1.16–4.85)	0.606 (0.52–0.692)
MCD	0.97 ± 0.59	0.103	2.63 (0.83–8.36)	0.553 (0.497–0.609)
Uterine leiomyoma	0.94 ± 0.54	0.082	2.55 (0.89–7.33)	0.56 (0.5–0.621)
Disorders of the vaginal microbiocenosis	1.60 ± 0.39	< 0.001	4.95 (2.33–10.50)	0.684 (0.602–0.766)
Preeclampsia	1.43 ± 0.58	0.013	4.20 (1.36–13.00)	0.594 (0.533–0.654)
FGR / placental dysfunction	2.05 ± 0.76	0.007	7.75 (1.73–34.7)	0.602 (0.549–0.655)

Notes: AFD – antenatal fetal death; BMI – body mass index; STIs – sexually transmitted infections; MCD – menstrual cycle disorder; FGR – fetal growth retardation; b – logistic regression coefficient; m – standard error; OR – odds ratio; CI – confidence interval; AUC – area under the curve.

Table 2

Coefficients of the logistic regression model for predicting the risk of AFD

Factorial features	Model coefficient value, $b \pm m$	p-value	OR indicator (95% CI)
Age > 35 years	1.06 ± 1.09	0.333	2.87 (0.39–31.59)
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²)	-0.77 ± 0.81	0.341	0.46 (0.09–2.33)
Thyroid disorders	0.04 ± 0.65	0.949	1.04 (0.28–3.7)
Disorders of the vaginal microbiocenosis (vaginal dysbiosis)	1.75 ± 0.59	0.003	5.74 (1.87–19.84)
History of spontaneous miscarriages	0.90 ± 0.58	0.12	2.47 (0.8–8.05)
FGR / placental dysfunction	1.51 ± 0.93	0.105	4.55 (0.85–37.6)
D-dimer	0.33 ± 0.06	< 0.001	1.4 (1.25–1.6)

Notes: AFD – antenatal fetal death; BMI – body mass index; FGR – fetal growth retardation; b – logistic regression coefficient; m – standard error; OR – odds ratio; CI – confidence interval.

in particular, repeated cases of stillbirth were indicated in 2 patients (2 (4.3%) women); artificial abortions were experienced by every 4th woman in the MG (11 (23.9%) vs 6 (12.0%) women, respectively).

The course of this pregnancy in women of the MG was characterized by the occurrence of certain complications that could affect placental perfusion disorders. Among the frequent complications, the following were distinguished: threatened miscarriage (18 (39.1%) vs 5 (10.0%) women, respectively); hypertensive disorders during pregnancy (10 (21.7%) vs 3 (6.0%) women, respectively); placental dysfunction (11 (23.9%) vs 2 (4.0%) women, respectively); anemia of pregnancy (12 (26.1%) vs 8 (16.0%) women, respectively).

Based on univariate analysis, it was found that hypertensive disorders during pregnancy had high prognostic significance among pregnancy complications, which were associated with an increase in the probability of the risk of AFD by 4.20 times ($p = 0.013$), FGR and signs of placental dysfunction – by 7.75 times ($p = 0.007$).

Based on the results of LASSO regression, the most informative predictors were identified, which ensured increased stability and predictive accuracy of the model (Table 2).

The constructed multivariate logistic regression model is statistically adequate ($\chi^2 = 94.218$; df (degrees of freedom) = 7; $p < 0.001$) and includes seven independent predictors. The greatest contribution to the formation of the risk of AFD was made by disorders of the vaginal microbiocenosis and the presence of placental dysfunction, while obesity demonstrated an inverse relationship with the obtained result. The following logistic regression equation was derived, where $\text{logit}(P_{AFD})$ represents the natural logarithm of the odds of adverse fetal outcome:

$$\text{logit}(P_{AFD}) = -5.795 + 1.056 \times X_1 - 0.775 \times X_2 + 0.042 \times X_3 + 1.747 \times X_4 + 0.905 \times X_5 + 1.515 \times X_6 + 0.334 \times X_7,$$

where:

- X_1 – age > 35 years;
- X_2 – BMI ≥ 30 kg/m²;
- X_3 – pathology of the thyroid gland;
- X_4 – disorders of vaginal microbiocenosis;
- X_5 – history of spontaneous miscarriages;
- X_6 – FGR / placental dysfunction;
- X_7 – the level of D-dimer;
- P_{AFD} – probability of AFD.

ROC curve of the logistic regression model

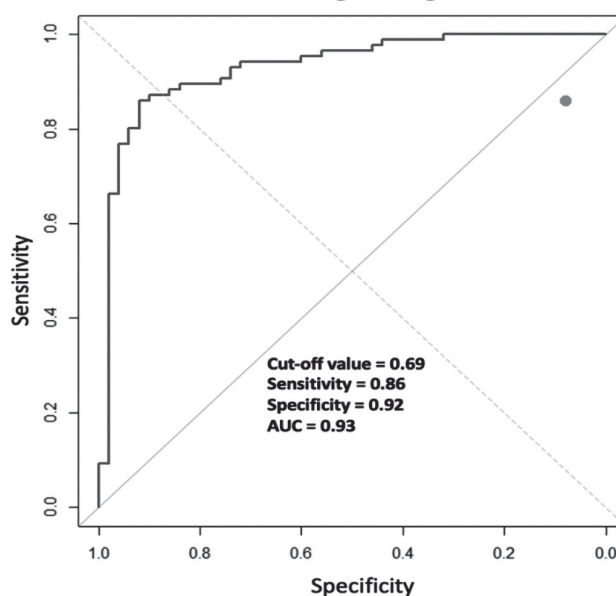


Fig. 1. ROC curve of a multifactorial model for predicting the risk of AFD with determination of the optimal boundary

Notes: ROC – Receiver Operating Characteristic; AFD – antenatal fetal death; AUC – the area under the ROC curve.

The constructed model was characterized by high discriminatory power: the area under the ROC (receiver operating characteristic) curve (AUC) was 0.93 (95% CI: 0.88–0.978), which confirms its high accuracy in predicting the development of AFD. The ROC curve of the model is shown in Fig. 1.

When using a cutoff value of 0.69, the seven-factor logistic model for predicting AFD was characterized by high sensitivity – 92.0% (95% CI: 80.8–97.8%) and specificity – 86.0% (95% CI: 76.9–92.6%). The positive and negative predictive values of the model were 79.3% (95% CI: 66.6–88.8%) and 94.9% (95% CI: 87.4–98.6%), respectively.

For the purpose of convenience for practical use, a logistic model for estimating the AFD was developed and adapted for implementation using Microsoft Excel software (Fig. 2, 3).

	A	B	C
1 Age (years)		34	
2 BMI, kg/m ²		24	
3 Thyroid disorders		1	
4 Vaginal dysbiosis		0	
5 History of spontaneous miscarriages		1	
6 FGR/ placental dysfunction		0	
7 D-dimer		17,8	
8 Risk of intrauterine fetal demise		0,749735102	High risk

Fig. 2. Interface of the AFD forecasting system in Microsoft Excel software. High risk calculation

Notes: AFD – antenatal fetal death; BMI – body mass index; FGR – fetal growth retardation.

	A	B	C
1 Age (years)		34	
2 BMI, kg/m ²		24	
3 Thyroid disorders		1	
4 Vaginal dysbiosis		0	
5 History of spontaneous miscarriages		1	
6 FGR/ placental dysfunction		0	
7 D-dimer		12,3	
8 Risk of intrauterine fetal demise		0,32304788	Low risk

Fig. 3. Interface of the AFD forecasting system in Microsoft Excel software. Low risk calculation

Notes: AFD – antenatal fetal death; BMI – body mass index; FGR – fetal growth retardation.

This model for predicting the risk of AFD can be adapted for use by practicing physicians in antenatal clinics, based on anamnestic and clinical data, and provide opportunities for the introduction of preventive measures in the early stages of pregnancy.

Thus, the use of a mathematical model for predicting perinatal pathology is a promising tool for modern obstetrics, ensuring a transition to a personalized approach to risk assessment [10, 22]. The use of a multivariate logistic model with high discriminant ability (AUC = 0.93) allows identifying women with an increased probability of developing perinatal complications, in particular AFD, even at the pre-pregnancy stage [4, 15]. Integration of clinical, anamnestic and laboratory indicators into a single prognostic system contributes to the objectification of perinatal risk stratification and forms the basis for the timely implementation of individualized preventive and therapeutic measures. Practical implementation of the model in the form of an automated prediction tool expands the possibilities of clinical decision-making and increases the efficiency of managing women with a history of AFD [17, 22].

CONCLUSIONS

The conducted univariate logistic regression analysis of risk factors for AFD allowed us to determine and assess the predictive power of some anamnestic indicators, namely: thyroid diseases increased the risk of AFD by 2.25 times ($p = 0.052$), cardiovascular system pathology –

2.37 times ($p = 0.039$), urinary tract diseases – 3.17 times ($p = 0.004$), obesity – 3.48 times ($p = 0.031$).

The prognostic value of gynecological pathology indicated an increased risk of AFD, namely: STIs (OR = 2.38; $p = 0.017$), nonspecific inflammatory diseases of the vagina and cervix (OR = 4.95; $p < 0.001$), MCDs (OR = 2.63; $p = 0.103$), and uterine leiomyoma (OR = 2.55; $p = 0.082$).

Reproductive losses in history confirmed the prognostic significance in this pregnancy, and it was found that spontaneous miscarriages in history are a statistically significant risk factor associated with an increase in the odds of developing the event by 2.27 times (OR = 2.27; $p = 0.025$), but are characterized by moderate discriminatory ability as an individual predictor (AUC = 0.601). Among the gestational complications during this pregnancy, conditions with high prognostic value were identified, which include hypertensive disorders during pregnancy (OR = 4.20; $p = 0.013$) and placental dysfunction (OR = 7.75; $p = 0.007$).

The use of LASSO regression allowed us to form a stable seven-factor predictive model of AFD with high sensitivity (95% CI: 80.8–97.8%), specificity (95% CI: 76.9–92.6%), and predictive value, which confirms its clinical effectiveness. Adaptation of the model for practical application in the Microsoft Excel environment makes it a convenient tool for individual assessment of AFD risk in everyday clinical practice.

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

Information about the authors

Hychka Nazarii M. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* ag3nmu@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9863-6207

Beniuk Svitlana V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 900-67-67. *E-mail:* sbenyuk@ukr.net

ORCID: 0000-0003-4273-3934

Kovaliuk Tetiana V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (066) 422-47-21. *E-mail:* likargyn@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9339-881X

Solskyy Sergiy Ya. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 310-08-65. *E-mail:* solskyys@gmail.com

ORCID: 0009-0002-9977-6505

Komar Viktoriya M. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (066) 032-41-70. *E-mail:* vickimd12@gmail.com

ORCID: 0009-0008-7193-1984

Kovaliuk Dmytro O. – National Technical University of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”; tel.: (067) 938-09-80.

E-mail: dmytro.kovalyuk@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9729-1443

Chebotarova Antonina S. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (093) 833-09-55. *E-mail:* doctortonya@ukr.net

ORCID: 0000-0003-4365-2685

Відомості про авторів

Гичка Назарій Михайлович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* ag3nmu@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9863-6207

Бенюк Світлана Василівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 900-67-67. *E-mail:* sbenyuk@ukr.net

ORCID: 0000-0003-4273-3934

Ковалюк Тетяна Володимирівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (066) 422-47-21. *E-mail:* likargyn@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9339-881X

Сольський Сергій Якович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 310-08-65. *E-mail:* solskyys@gmail.com

ORCID: 0009-0002-9977-6505

Комар Вікторія Миколаївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (066) 032-41-70. *E-mail:* vickimd12@gmail.com

ORCID: 0009-0008-7193-1984

Ковалюк Дмитро Олександрович – Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»; тел.: (067) 938-09-80. *E-mail:* dmytro.kovalyuk@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9729-1443

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

REFERENCES

- Aitken RJ. What is driving the global decline of human fertility? Need for a multidisciplinary approach to the underlying mechanisms. *Front Reprod Health.* 2024;6:1364352. doi: 10.3389/frph.2024.1364352.
- Andrews C, Boyle FM, Pade A, Middleton P, Ellwood D, Gordon A, et al. Experiences of antenatal care practices to reduce stillbirth: surveys of women and healthcare professionals pre-post implementation of the Safer Baby Bundle. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024;24(1):520. doi: 10.1186/s12884-024-06712-8.
- Boerma T, Campbell OMR, Amouzou A, Blumenberg C, Blencowe H, Moran A, et al. Maternal mortality, stillbirths, and neonatal mortality: A transition model based on analyses of 151 countries. *Lancet Glob Health.* 2023;11(7):e1024-31. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00195-X.
- Bouariu A, Panaitescu AM, Nicolaidis KH. First trimester prediction of adverse pregnancy outcomes-identifying pregnancies at risk from as early as 11–13 weeks. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(3):332. doi: 10.3390/medicina58030332.
- Chadwick R. The dangers of minimizing obstetric violence. *Violence Against Women.* 2023;29(9):1899-908. doi: 10.1177/10778012211037379.
- Chen Y, Shiels MS, Uribe-Leitz T, Molina RL, Lawrence WR, Freedman ND, et al. Pregnancy-related deaths in the US, 2018–2022. *JAMA Netw Open.* 2025;8(4):e254325. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.4325.
- Chervenak FA, McLeod-Sordjan R, Pollet SL, De Four Jones M, Gordon MR, Combs A, et al. Obstetric violence is a misnomer. *Am J Obstet Gynecol.* 2024;230(3S):S1138-45. doi: 10.1016/j.ajog.2023.10.003.
- Corroenne R, Paladini D, Papastefanou I, Chauvi R, Pomar L, Guibaud L, et al. Prenatal evaluation, diagnosis and management of fetal corpus callosal abnormalities: international Delphi consensus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2025;66(5):582-8. doi: 10.1002/uog.70003.
- Damhuis SE, Kamphof HD, Ravelli ACJ, Gordijn SJ, Ganzevoort WJ. Perinatal mortality rate and adverse perinatal outcomes presumably attributable to placental dysfunction in (near) term gestation: A nationwide 5-year cohort study. *PLoS One.* 2023;18(5):e0285096. doi: 10.1371/journal.pone.0285096.
- Di Renzo GC, Bartha JL, David AL, Devlieger R, Sentilhes L, Surbek DV, et al. Predicting and preventing preterm birth in Europe: Current challenges and gaps. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2025;38(1):2547687. doi: 10.1080/14767058.2025.2547687.
- Dobrynsky D, Menshykova A. Long-term respiratory outcomes of preterm births. *Neonatal Surg Perinatal Med.* 2025;15(1):144-51. doi: 10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.22.
- Jauniaux E, Ebbing C, Oyelese Y, Maymon R, Prefumo F, Bhide A. European association of perinatal medicine (EAPM) position statement: Screening, diagnosis and management of congenital anomalies of the umbilical cord. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024;298:61-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.04.044.
- Jimeno JF. Fewer babies and more robots: economic growth in a new era of demographic and technological changes. *SERIES.* 2019;10:93-114. doi: 10.1007/s13209-019-0190-z.
- Johansson M, Alvan J, Pettersson A, Hildingsson I. Conflicting attitudes between clinicians and women regarding maternal requested caesarean section: a qualitative evidence synthesis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):210. doi: 10.1186/s12884-023-05471-2.
- Liu M, Niu Y, Ma K, Leung PCK, Chen ZJ, Wei D, et al. Identification of novel first-trimester serum biomarkers for early prediction of preeclampsia. *J Transl Med.* 2023;21(1):634. doi: 10.1186/s12967-023-04472-1.
- Martinez-Galiano JM, Rodriguez-Almagro J, Rubio-Álvarez A, Ortiz-Esquinas I, Ballesta-Castillejos A, Hernández-Martínez A. Obstetric Violence from a Midwife Perspective. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(6):4930. doi: 10.3390/ijerph20064930.
- Nerenz RD, Agopian AJ, Lupo PJ, Patel K, Raghuraman N. Perinatal diagnostics and risk prediction: Current practice and future directions. *Clin Chem.* 2026;72(1):1-2. doi: 10.1093/clinchem/hvaf152.
- Parasiliti M, Vidiri A, Perelli F, Scambia G, Lanzzone A, Cavaliere AF. Cesarean section rate: navigating the gap between WHO recommended range and current obstetrical challenges. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023;36(2):2284112. doi: 10.1080/14767058.2023.2284112.
- Rao DR, Abilashini GD, Gnanasekaran V. Labor induction versus expectant management: evaluating maternal and neonatal outcomes in low-risk nulliparous women. *J Pharm Bioallied Sci.* 2025;17(2):1852-54. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_544_25.
- Rodriguez-Sibaja MJ, Lopez-Diaz AJ, Valdespino-Vazquez MY, Acevedo-Gallegos S, Amaya-Guel Y, Camarena-Cabrera DM, et al. Placental pathology lesions: International Society for Ultrasound in Obstetrics and gynecology vs society for maternal-fetal medicine fetal growth restriction definitions. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2024;6(8):101422. doi: 10.1016/j.ajogmf.2024.101422.
- Sorrentino F, Greco F, Palieri T, Vas-ciaveo L, Stabile G, Carlucci S, et al. Caesarean section on maternal request-ethical and juridic issues: A narrative review. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(9):1255. doi: 10.3390/medicina58091255.
- Stefanovic V. International Academy of Perinatal Medicine (IAPM) guidelines for screening, prediction, prevention and management of pre-eclampsia to reduce maternal mortality in developing countries. *J Perinat Med.* 2021;51(2):164-9. doi: 10.1515/jpm-2021-0636.
- Thompson II, Nadvorna OM. The organization of psychological help for mothers with stillbirth in the United Kingdom and Ukraine. *Bull Soc Hyg Health Prot Organ Ukr.* 2020;(4):88-90. doi: 10.11603/1681-2786.2020.4.11915.
- World Health Organization. Maternal mortality [Internet]. Geneva: WHO; 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>.
- Youssef A, Salsi G, Cataneo I, Paccella G, Azzarone C, Paganotto MC, et al. Fundal pressure in second stage of labor (Kristeller maneuver) is associated with increased risk of levator ani muscle avulsion. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):95-100. doi: 10.1002/uog.19085.

Стаття надійшла до редакції 22.01.2026. – Дата першого рішення 27.01.2026. – Стаття подана до друку 06.03.2026

Терапія масивної атонічної кровотечі модифікованою вакуумною системою низького тиску (клінічний випадок)

О. В. Голяновський¹, Р. М. Ворона¹, Р. М. Міцода², Р. М. Федько³, К. С. Островець¹

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

²ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

³КНП «Ужгородська міська багатoproфільна клінічна лікарня», м. Ужгород

Післяпологова кровотеча (ППК) є тяжким акушерським ускладненням, що потребує невідкладного втручання і спостерігається у 3–10% пологів. ППК залишається однією з провідних причин материнської захворюваності й смертності, близько 80% цих випадків пов'язані з атонією матки. Тому важливо впроваджувати в практичне акушерство нові методики терапії атонічних ППК.

Мета дослідження: оцінювання клінічної ефективності застосування вакуумної системи низького тиску (ВСНТ) як нової методики терапії масивної рефрактерної атонічної кровотечі у породіллі з пологами через природні шляхи. **Клінічний випадок.** У вагітної Л. віком 34 роки на 39-му тиж. вагітності відбулися треті вагінальні пологи в головному передлежанні плода (маса тіла – 3140 г, зріст – 50 см) у Київському обласному перинатальному центрі. Попри активне ведення III періоду пологів, він ускладнився затримкою частки плаценти, плодових оболонок у порожнині матки та розвитком ранньої ППК. Проведено ручну ревізію стінок порожнини матки, виділення залишків плацентарної тканини й плодових оболонок із подальшим уведенням утеротонічних препаратів, транексамової кислоти; проведено балонну тампонаду матки. Попри проведені заходи, атонічна ППК продовжувалася, що було розцінено як масивну атонічну кровотечу, а об'єм крововтрати становив на той час 1500,0 мл. Тому було вирішено встановити в порожнину матки ВСНТ, модифіковану нами. Негативний тиск 70–80 мм рт. ст. підтримувався впродовж 1,5 год. За цей час по силіконовій трубці виділилося близько 100,0 мл рідкої крові. Атонічна кровотеча була зупинена без проведення хірургічного гемостазу.

Висновки. Запропоновану методику встановлення ВСНТ у порожнину матки в разі пологів через природні шляхи можна розглядати як високоефективну, доступну та недороговартісну альтернативу балонній тампонаді й хірургічним методам терапії рефрактерних атонічних кровотеч.

Ключові слова: післяпологова кровотеча, атонія матки, вакуумна система низького тиску, ранній післяпологовий період.

Therapy of massive atonic hemorrhage using a low-pressure vacuum system (a clinical case)

O. V. Golyanovskiy, R. M. Vorona, R. M. Mitsoda, R. M. Fedyko, K. S. Ostrovets

Postpartum hemorrhage (PPH) is a serious obstetric complication requiring urgent intervention and occurs in 3–10% of deliveries. PPH remains one of the leading causes of maternal morbidity and mortality, with approximately 80% of cases associated with uterine atony. Therefore, the implementation of new therapeutic approaches for atonic PPH in obstetric practice is of great importance.

The objective: to evaluate the clinical effectiveness of a low-pressure vacuum system (LPVS) as a novel treatment for massive refractory atonic hemorrhage in a woman after vaginal delivery.

Clinical case. A patient L., 34 years, delivered vaginally for the third time, at 39 weeks of gestation, with a cephalic presentation (fetal birth weight – 3,140 g, fetal length – 50 cm) at the Kyiv Regional Perinatal Center. Despite active management of the III stage of labor, it was complicated by retention of a placental lobe and fetal membranes in the uterine cavity and the development of early PPH. Manual uterine revision was performed with removal of retained placental tissue and membranes, followed by administration of uterotonic agents and tranexamic acid; uterine balloon tamponade was applied. Despite these measures, atonic PPH persisted and was classified as massive atonic hemorrhage, with blood loss reaching 1,500.0 mL. Therefore, it was decided to insert a LPVS into the uterine cavity. Negative pressure of 70–80 mmHg maintained for 1.5 hours. During this period, approximately 100.0 mL of liquid blood drained through the silicone tube. The atonic hemorrhage was successfully stopped without surgical hemostasis.

Conclusions. The proposed method of LPVS placing intrauterine during the vaginal delivery can be considered as a highly effective, accessible, and cost-effective technique alternative to balloon tamponade and surgical methods for the treatment of refractory atonic hemorrhage.

Keywords: postpartum hemorrhage, uterine atony, low-pressure vacuum system, early postpartum period.

Післяпологова кровотеча (ППК) є тяжким акушерським ускладненням, що потребує невідкладного втручання, і спостерігається у 3–10% пологів [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ППК належить до найпоширеніших та потенційно небезпечних для життя ускладнень у післяпологовому

періоді [2]. У глобальному масштабі вона залишається однією з провідних причин материнської смертності, при цьому близько 80% пов'язаних із нею випадків фіксуються в країнах із низьким та середнім рівнем доходу, особливо в регіонах Африки на південь від Сахари та Південної Азії [2–4].

Покращення надання медичної допомоги до, під час та після пологів є критично важливим для запобігання ППК та її ускладненням і становить один із ключових кроків до досягнення глобальних цілей у сфері охорони здоров'я [2]. Згідно з останнім звітом програми “Mothers and Babies: Reducing Risk through Audits and Confidential Enquiries” Великої Британії (2023), смертність унаслідок ППК є відносно рідкісним явищем, однак її показники залишаються стабільними, особливо серед пацієнок із діагностованою аномально інвазивною плацентациєю [5].

Дефініції ППК певною мірою різняться між провідними професійними товариствами. Класично первинну ППК визначають як крововтрату ≥ 500 мл у перші 24 год після пологів і тяжку – ≥ 1000 мл [6, 7].

Американський коледж акушерів і гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) рекомендує ідентифікувати ППК як кумулятивну крововтрату ≥ 1000 мл або будь-яку кровотечу з ознаками гіповолемії протягом 24 год після пологів незалежно від способу розродження, що відображає пріоритет клінічної значущості, а не лише об'єм крововтрати [8]. Переважна більшість епізодів ППК виникає саме в ранній післяпологовий період, здебільшого впродовж перших 2 год після народження плаценти [7].

Відповідно до класифікації ВООЗ і Панамериканської організації охорони здоров'я, ППК поділяють на первинну – за умови її виникнення протягом перших 24 год після пологів, та вторинну, якщо кровотеча розвивається в період від 24 год до 6 тиж. після пологів [9].

Зниження гематокриту на 10% раніше розглядали як надійну лабораторну ознаку ППК. Однак у клінічній практиці термінове визначення рівня гемоглобіну або гематокриту часто є технічно неможливим або потребує часу, що істотно ускладнює об'єктивне оцінювання гематологічного статусу пацієнтки при стрімкому розвитку ППК [10].

Традиційно етіологію ППК пояснюють концепцією мнемонічної послідовності «4Т»: тонус (атонія матки), тканина (затримка плаценти або її фрагментів), травма (пошкодження піхви, шийки матки або матки) та тромбін (порушення згортання крові) [11].

Ідентифіковано низку факторів ризику розвитку ППК [12]. Водночас значна частка випадків спостерігається у жінок без будь-яких відомих предикторів. Одним із найвагоміших факторів є епізод кровотечі під час попередніх пологів [13]. Доведено також, що багатоплідна вагітність суттєво підвищує ймовірність її розвитку [11, 13]. До станів, асоційованих із підвищеним ризиком, належать гіпертонічні розлади вагітності, а також передлежання та низьке розташування плаценти [11, 14]. Серед інших значущих чинників виділяють попередній кесарів розтин, багатоводдя, макросомію плода, відшарування плаценти, затяжні пологи, порушення згортання крові в анамнезі, фіброміому матки, травми статевих шляхів, епізіотомію, ожиріння, затримку плаценти та інструментальні вагінальні пологи [11, 12].

Переважає більшість випадків ППК спостерігається у жінок з атонією матки або подовженням III періодом пологів, зокрема при затримці плаценти понад 30 хв після народження [15]. Хоча основною причиною більшості епізодів кровотечі є саме атонія матки, точний патофі-

зіологічний механізм її виникнення залишається остаточно не з'ясованим [15]. За даними літератури, атонія матки самостійно зумовлює близько 75% усіх випадків ППК [15, 16]. Встановлено, що породіллі з морбідним ожирінням й індексом маси тіла ≥ 40 кг/м² мають підвищений ризик розвитку атонії матки [15].

Взаємозв'язок між фізіологічними змінами, що відбуваються під час вагітності, та механізмами виникнення і причинами ППК тривалий час перебуває в центрі наукових досліджень в акушерстві. Зокрема, висловлено припущення, що підвищена схильність до розвитку ППК зумовлена високоінвазивним характером плацентациї в людини [15].

Основною метою лікування ППК є досягнення контролю над кровотечею та забезпечення інтенсивної терапії геморагічного шоку впродовж 60 хв після встановлення діагнозу згідно з концепцією Damage Control Resuscitation, відомого як «золота година», оскільки рівень виживання обернено пропорційний часу, необхідному для відновлення після цього стану [17].

Основним методом профілактики ППК залишається активне ведення III періоду пологів із рутинним застосуванням утеротоніків (насамперед окситоцину), контролюваною тракцією за пуповину та регулярним оцінюванням тонуусу матки. Ці підходи мають найвищий рівень доказовості й інтегровані в настанови Міжнародної асоціації гінекологів і акушерів (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO), Королівського коледжу акушерів і гінекологів (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG) та рекомендації провідних експертних груп [18–21].

Після профілактичного введення окситоцину лікування першої лінії передбачає застосування додаткових утеротонічних засобів, зокрема метилергометрину, карбетоцину та мізопростолу [22, 23]. У разі неефективності первинних заходів (рефрактерна ППК) подальшу поетапну ескалацію проводять за чіткими алгоритмами у форматі командної взаємодії, до якої входять: бімануальна компресія матки, балонна тампонада стінок порожнини матки (БТМ), накладання компресійних швів, ендovasкулярні/хірургічні методи гемостазу [18, 24, 25].

Крім цих методик, останніми роками з успіхом використовують вакуумні системи низького тиску (ВСНТ) для терапії атонічних ППК. За даними міжнародних досліджень (Postpartum Hemorrhage: Evaluation of a Vacuum-Induced Hemorrhage Control Device (PEARLE), Real-World Use of the Jada System (RUBY)), використання ВСНТ у разі розвитку атонічних кровотеч у породіль після природних пологів демонструє їх високу ефективність [26–28].

Мета дослідження: оцінювання клінічної ефективності застосування внутрішньоматкової ВСНТ як нової, розробленої нами, методики терапії масивної рефрактерної атонічної кровотечі у породіллі з пологами через природні шляхи.

У наведеному клінічному випадку надано опис застосування і певні переваги модифікованої нами ВСНТ, порівняно з аналогами, у лікуванні масивної рефрактерної атонічної ППК у разі природних пологів, що підтверджує її потенційну ефективність у складних клінічних випадках.

Спосіб застосування модифікованої ВСНТ

1. У разі атонічної кровотечі в ранньому післяпологовому періоді стерильну ВСНТ (рис. 1, 2) в зборі вводять в асептичних умовах після попередньої обробки зовнішніх статевих органів і піхви 0,001% розчином октенідину дигідрохлориду (октенісепт). Силіконову трубку разом із гумовим песарієм вводять у піхву, а проксимальний відділ трубки з боковими отворами – у порожнину матки до дна приблизно на 10–12 см.

2. Подальше просування гумового песарія до шийки матки з його фіксацією ущільнювачем для створення герметичності на рівні шийки матки (рис. 2). У разі відповідності внутрішнього діаметра гумового песарія зовнішньому діаметру силіконові трубки забезпечується достатня герметичність з'єднання, що виключає потребу в застосуванні ущільнювача. Дистальний відділ силіконові трубки фіксують до стегна породіллі лейкопластиром і підключають до вакуумного апарата, включають його та створюють тиск 70–80 мм рт. ст.

3. Внаслідок герметичності на рівні шийки матки низький тиск створюється в порожнині матки за допомогою відсмоктувача медичного електричного «Біомед», модель 7А-23D (рис. 3), що сприяє видаленню згустків крові, механічному подразненню інтерорецепторів матки, а також скороченню передньої й задньої стінок матки, зменшенню порожнини матки й скороченню матки. Після створення низького тиску вакуумним апаратом треба відключити його. У разі герметичності

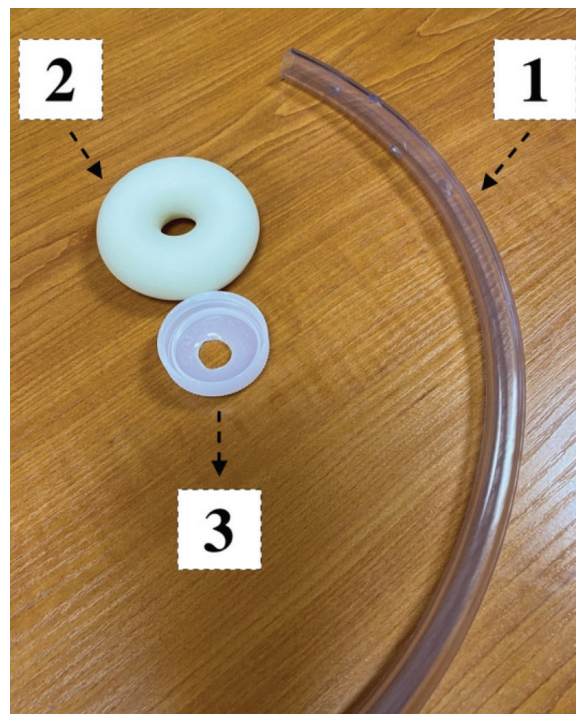


Рис. 1. Складові компоненти ВСНТ

Примітки: ВСНТ – вакуумна система низького тиску; 1 – силіконова трубка діаметром 1,5–2,0 см з 5 боковими отворами до 0,5 см; 2 – гумовий песарій для створення герметичності між шийкою і порожниною матки; 3 – ущільнювач.



Рис. 2. ВСНТ в зборі й готова до використання після пологів через природні шляхи

Примітка: ВСНТ – вакуумна система низького тиску.



Рис. 3. Відсмоктувач медичний «Біомед» електричний, модель 7А-23D (створює вакуумний тиск до 100 мм рт. ст.)

на рівні шийки матки низький тиск у порожнині матки має залишатися на рівні 70–80 мм рт. ст.

4. Якщо тиск знижується за певний час до 50–60 мм рт. ст., треба перевірити герметичність системи на рівні шийки матки й трубок вакуумного апарату, знову ввімкнути апарат і довести вакуумний тиск не вище ніж 80 мм рт. ст. Тривалість використання ВСНТ може коливатися від 30 хв до 1,5–2,0 год залежно від величини крововтрати та скорочення матки (пальпаторно слідкувати за тонусом матки й об'ємом крововтрати через вакуумну трубку, яка з'єднана з мірним посудом).

5. Не треба поспішати вилучати трубку з порожнини матки після відключення від вакуумного апарату! Її можна залишити в порожнині матки до стійкого гемостазу і нормального тонуусу матки ще на декілька годин. У разі періодичного зменшення тонуусу матки й відновлення кровотечі до дистального відділу трубки знову підключають вакуумний апарат для створення низького тиску в порожнині матки. За рецидиву кровотечі, нестабільної гемодинаміки необхідно терміново провести лапаротомію за методиками покровокового хірургічного гемостазу (перев'язування магістральних судин матки – перев'язування внутрішніх клубових артерій – за неефективності перерахованих методів – гістеректомія з матковими трубами).

Запропонована нами методика перебуває на розгляді затвердження патенту на корисну модель. Дослідження проведено відповідно до етичних принципів Всесвітньої медичної асоціації та положень Гельсінської декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини». Протокол застосування методики схвалено Локальною комісією з питань етики Київського обласного перинатального центру (КОПЦ) (2025 р., № 4). Пацієнтка надала письмову інформовану добровільну згоду на застосування модифікованої методики лікування та використання клінічних даних у наукових цілях.

Клінічний випадок. Вагітна Л., 34 роки, 15.11.2025 р. госпіталізована до КОПЦ в терміні 38–39 тиж. вагітності зі скаргами на нерегулярний ниючий біль унизу живота. У КОПЦ проведено клініко-лабораторне дослідження.

Встановлено діагноз: вагітність 3-тя, 38–39 тиж. Головне передлежання плода, ІІ позиція. Передбачувані треті пологи. Удавані перейми в період після 37 повних тиж. вагітності. Преєклампсія помірна. Індекс маси тіла – 23 кг/м². Вроджена вада розвитку плода: правобічне незрощення верхньої губи та піднебіння.

З анамнезу відомо, що дві попередні вагітності були ускладнені контролюваною гестаційною гіпертензією; обидві завершилися терміновими фізіологічними пологами, без ускладнень.

24.11.2025 р. о 7:00 з'явилися скарги на вилиття світлих навколоплідних вод і переймоподібного болю унизу живота кожні 3–4 хв по 35–40 с.

Проведено бімануальне вагінальне обстеження: зовнішні статеві органи розвинені правильно. Піхва жінки, яка народжувала. Шийка матки – центрована, вкорочена до 0,5 см, консистенція – м'яка. Розкриття шийки матки – 4 см. Мис крижів недосяжний. Екзостозів у малому тазі не виявлено. Передлежить голівка плода, притисну-

та до входу в малий таз. Плодовий міхур не визначається. Під час огляду підтікають світлі навколоплідні води.

За даними кардіотокографії – серцебиття плода ясне, ритмічне – 146 уд/хв.

Згідно з попередньо виробленим планом ведення пологів, прийнято рішення про переведення вагітної до пологової зали з наступним консервативним веденням пологів через природні пологові шляхи. 24.11.2025 р. о 12:15 у головному передлежанні народився живий доношений хлопчик із масою тіла 3140 г, зростом 50 см, 7/8 балів за шкалою Апгар; перетин пуповини на 1-й хвилині; новонародженого передано під нагляд неонатолога.

Попри активне ведення ІІІ періоду пологів, його перебіг ускладнився затримкою частин плаценти, плодових оболонок у порожнині матки та ранньою ППК. О 12:20 відбулося відділення плаценти й виділення посліду з дефектом плацентарної тканини та одномоментно виділилось до 500 мл рідкої крові зі згустками. Матка атонічна.

Викликали анестезіолога, провели катетеризацію 2 периферичних вен, катетеризацію сечового міхура. Зважаючи на діагностовану затримку частин плаценти, атонічну ППК, прийнято рішення провести ручну ревізію стінок порожнини матки, що й було виконано в асептичних умовах під внутрішньовенним (в/в) знеболенням. Виявлено та видалено залишки плацентарної тканини, плодових оболонок і згустків крові. Стінки матки гладкі, цілі. Проведено бімануальний масаж матки. Введено транексамову кислоту 1,0 г в/в, утеротонічні препарати другої лінії: метилергометрин 1,0 мл в/в; ректально 800 мкг мізопростолу. Матка атонічна, не скорочується, кровотеча продовжується. Загальна крововтрата на цей час – 950,0 мл.

Оскільки терапія першої лінії виявилась неефективною у випадку рефрактерної атонічної ППК після вагінальних пологів, вирішено перейти до наступного етапу – провести БТМ. В асептичних умовах у порожнину матки введено стерильний балонний катетер типу Вакгі діаметром 24 Fr (ТОВ НВО «Каммед»). Балон заповнено стерильним ізотонічним розчином натрію хлориду в об'ємі 400 мл для досягнення гемостатичного ефекту. Катетер від балона фіксовано до стегна пацієнтки. Після встановлення балона кровотеча значно зменшилась. Матка скоротилася, щільна.

Виконано взяття крові для проведення лабораторних досліджень (загальний аналіз крові, коагулограма), *cito!*

Розпочато в/в інфузійно-трансфузійну терапію:

- NaCl 0,9% 800,0 в/в краплинно;
- Волютенз 500,0 в/в краплинно;
- 2 дози свіжозамороженої плазми 275 мл та 280 мл;
- 2 дози одногрупної еритроцитарної маси А(ІІ) Rh+.

Кровотеча зупинилась. Стан пацієнтки задовільний, гемодинаміка стабільна. 24.11.2025 р. о 15:00 внутрішньоматковий балонний катетер Вакгі вилучено. Матка знову атонічна, не скорочена, дно матки на рівні пупка – кровотеча відновила. Для тимчасового контролю ППК накладено затискачі за Бакшеєвим на низхідні гілки маткових артерій. Матка щільна, скорочена, кровотеча припинилась. Через 30 хв затискачі знято, помірні кров'яністі виділення зі статевих шляхів продовжились.

У зв'язку з відсутністю клінічного ефекту від комплексної терапії ППК проведено консиліум у складі про-

фесора кафедри акушерства і гінекології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, медичного директора, завідувача відділення, чергових лікарів акушерів-гінекологів. На момент огляду артеріальний тиск становив 100/70 мм рт. ст., пульс – 100 уд/хв, частота дихання – 28/хв, орієнтовна оцінка об'єму крововтрати – 1500 мл. Шоковий індекс Альговера – 1,0.

Консиліумом встановлено діагноз: пологи треті, термінові, патологічні. Рефрактерна атонічна ППК у ранньому післяпологовому періоді. Геморагічний шок I ст.

Консиліум дійшов висновку про доцільність встановлення ВСНТ нашої модифікації, з огляду на останні дані літератури щодо високої ефективності аналогічних пристроїв цього методу [29], а також продовження трансфузійної терапії з метою якісного відновлення об'єму втраченої крові. У разі продовження кровотечі, прогресування ознак геморагічного шоку протягом наступних 30 хв показано проведення хірургічного гемостазу з можливим виконанням гістеректомії з матковими трубами.

О 16:00 в асептичних умовах встановлено модифікований ВСНТ, впродовж 1,5 год негативний тиск підтримувався на рівні 70–80 мм рт. ст. По стерильній силіконовій трубці виділилось близько 150,0 мл кров'янистих виділень. О 17:30 вакуумну систему видучено. Матка щільна, скорочена. Гемостаз і гемодинаміка стабільні. Лабораторно: гемоглобін – 57 г/л.

Консиліумом рекомендовано: продовжити трансфузійну терапію (одногрупною свіжозамороженою плазмою, еритроцитарною масою); транексамова кислота 1000 мг в/в краплинно кожні 12 год; етамзилат 12,5% 600 мг кожні 8 год внутрішньом'язово; утеротонічна терапія.

Проводили контроль кровотечі, щільності матки, життєвих показників породіллі (артеріальний тиск, пульс, частота дихання) в умовах відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ). У разі відновлення кровотечі показано проведення лапаротомії та хірургічного гемостазу. Загальна кровотрата становила 1700,0 мл.

Надалі перебіг післяпологового періоду відзначався позитивною динамікою клінічних і лабораторних показників. Упродовж перших 2 діб пацієнтка перебувала у ВАІТ, де проводили інтенсивне спостереження і комплексну терапію, а з 3-ї доби перевели в післяпологове відділення зі спільним перебуванням із новонародженим. Лабораторно: гемоглобін на 2-гу добу сягав 87 г/л, на 6-ту – 96 г/л.

На 6-ту добу після пологів породіллі разом із новонародженим виписана в задовільному стані за місцем проживання під нагляд дільничного акушера-гінеколога, неонатолога і сімейного лікаря.

Обговорення клінічного випадку. За сучасними даними, частота атонічних кровотеч після пологів через природні пологові шляхи сягає 40–50% [30, 31].

Зважаючи на найбільший відсоток атонічних кровотеч у структурі всіх ППК, триває активний науковий пошук найефективніших методик профілактики й своєчасної терапії цього виду геморагічних ускладнень. Поряд з активним веденням III періоду пологів, застосуванням сучасних утеротонічних препаратів, транексамової кислоти з успіхом використовують засоби другої лінії – механічні пристрої боротьби з атонічними ППК.

Окреме місце серед методів другої лінії терапії ППК посідають пристрої для зупинення кровотечі, ефективність яких підтверджена низкою досліджень [32]. Виділяють 2 основних типи таких пристроїв: системи БТМ та ВСНТ.

БТМ забезпечує механічний тиск на стінки матки шляхом роздування балона, що сприяє тампонаді кровоточивих спіральних артерій і, ймовірно, додатковому стисненню маткових артерій [32]. БТМ залишається стандартним методом терапії другої лінії в разі розвитку рефрактерних атонічних кровотеч. Метааналізи свідчать про її ефективність на рівні 80–87%, однак метод має низку обмежень: ризик інфекційних ускладнень, відсутність стимуляції міометрія та потребу у вагінальній тампонаді [33, 34].

Натомість ВСНТ створює низькорівневий внутрішньоматковий негативний тиск, який забезпечує зближення стінок матки та звуження судин міометрія, сприяючи швидкому досягненню гемостазу [32, 35]. Наукові дані міжнародних досліджень щодо ВСНТ (PEARLE, RUBY), в яких оцінювали ефективність вакуумної системи контролю ППК Jada®, підтверджують високу ефективність методу, а успішність контролю кровотечі перевищувала 90–94% [26, 32, 36].

Це наголошує на тому, що методика з використанням ВСНТ є патогенетично обґрунтованою. Запропонована нами вакуумна система є прототипом аналогічних закордонних систем, але відрізняється простотою встановлення і значно меншою вартістю її складових [32]. Це дає змогу стверджувати про клінічну доцільність включення цієї методики до алгоритмів терапії масивних рефрактерних атонічних кровотеч після пологів через природні шляхи.

Серед обмежень дослідження варто зазначити, що ми описали лише 1 клінічний випадок із практики. Тому необхідне проведення подальших досліджень щодо профілактики й своєчасної терапії атонічних кровотеч після пологів через природні шляхи з використанням розробленої нами ВСНТ у разі неефективності інших засобів другої лінії терапії ППК.

У майбутньому доцільно провести багатоцентрові рандомізовані дослідження для оцінювання впливу методики з використанням нашої вакуумної системи на «тверді кінцеві точки» (гістеректомія, материнська смертність, потреба перебування породіллі у відділенні інтенсивної терапії). Також важливо дослідити довгострокові репродуктивні наслідки в жінок, яким застосовували ВСНТ, порівняно з іншими методами. Очевидним напрямком є також економічне оцінювання застосування запропонованої методики для систем охорони здоров'я з обмеженим фінансуванням, що вже підтверджено для аналогічних пристроїв (наприклад, Jada®) у міжнародних моделях [32].

ВИСНОВКИ

Запропоновану нами методику встановлення внутрішньоматкової ВСНТ в порожнину матки після пологів через природні шляхи можна розглядати як високоєфективну, доступну і недорогу альтернативу БТМ, дороговартісним закордонним ВСНТ й хірургічним методам терапії рефрактерних атонічних кровотеч. Необхідно продовжити подальші клінічні дослідження щодо визначення ефективності цієї методики в разі розвитку атонічних ППК на більшій вибірці клінічних випадків.

Відомості про авторів

Голяновський Олег Володимирович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: golyanovskiyoleg@yahoo.com*

ORCID: 0000-0002-5524-4411

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

ORCID: 0009-0003-2807-9785

Міцода Роман Миронович – ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (050) 529-13-36

ORCID: 0000-0001-7904-9533

Федько Руслан Михайлович – КНП «Ужгородська міська багатопрофільна клінічна лікарня», м. Ужгород; тел.: (050) 513-77-22. *E-mail: fedykoruslan@gmail.com*

Островець Катерина Сергіївна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: katyaostrovets@gmail.com*

ORCID: 0009-0008-1873-0251

Information about the authors

Golyanovskiy Oleg V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: golyanovskiyoleg@yahoo.com*

ORCID: 0000-0002-5524-4411

Vorona Roman M. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: valap@ukr.net*

ORCID: 0009-0003-2807-9785

Mitsoda Roman M. – SI “Uzhhorod National University”; tel.: (050) 529-13-36

ORCID: 0000-0001-7904-9533

Fedyko Ruslan M. – MNPE “Uzhhorod City Multidisciplinary Clinical Hospital”, Uzhhorod; tel.: (050) 513-77-22. *E-mail: fedykoruslan@gmail.com*

Ostrovets Kateryna S. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: katyaostrovets@gmail.com*

ORCID: 0009-0008-1873-0251

ПОСИЛАННЯ

- Bláha J, Bartošová T. Epidemiology and definition of PPH worldwide. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2022;36(3-4):325-39. doi: 10.1016/j.bpa.2022.11.001.
- World Health Organization. A roadmap to combat postpartum haemorrhage between 2023 and 2030 [Internet]. Geneva: WHO; 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240081802>.
- World Health Organization. Consolidated guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of postpartum haemorrhage [Internet]. Geneva: WHO; 2025. Executive summary. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK619236/>.
- Ueda A, Nakakita B, Chigusa Y, Mogami H, Ohtera S, Kato G, et al. Impact of efforts to prevent maternal deaths due to obstetric hemorrhage on trends in epidemiology and management of severe postpartum hemorrhage in Japan: a nationwide retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):496. doi: 10.1186/s12884-022-04824-7.
- Knight M, Bunch K, Felker A, et al., editors, on behalf of MBRRACE-UK. Saving lives, improving mothers' care: Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2019–21 [Internet]. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford; 2023. Available from: <https://www.npeu.ox.ac.uk/mbrrace-uk/reports>.
- Dube R, Kar SS, Satapathy S, George BT, Garg H. Determining the correlation between blood loss and clinical findings among patients with postpartum hemorrhage. *Womens Health Rep (New Rochelle).* 2025;6(1):37-42. doi: 10.1089/whr.2024.0103.
- Hawker L, Weeks A. Postpartum haemorrhage (PPH) rates in randomized trials of PPH prophylactic interventions and the effect of underlying participant PPH risk: A meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):107. doi: 10.1186/s12884-020-2719-3.
- Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 183: Postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2017;130(4):168-86. doi: 10.1097/AOG.0000000000002351.
- Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Recomendações assistenciais para prevenção, diagnóstico e tratamento da hemorragia obstétrica [Internet]. Brasília: OPAS; 2018. Available from: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34879/9788579671241-por.pdf>.
- Okunlola O, Raza S, Osasan S, Sethia S, Batool T, Bambhroliya Z, et al. Race/ethnicity as a risk factor in the development of postpartum hemorrhage: A thorough systematic review of disparity in the relationship between pregnancy and the rate of postpartum hemorrhage. *Cureus.* 2022;14(6):e26460. doi: 10.7759/cureus.26460.
- Wang MJ, Oyelese Y. Postpartum Hemorrhage. *Matern Fetal Med.* 2025;7(1):38-48. doi: 10.1097/FM9.0000000000000261.
- Huang CR, Xue B, Gao Y, Yue SW, Redding SR, Wang R, et al. Incidence and risk factors for postpartum hemorrhage after vaginal delivery: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023;49(7):1663-76. doi: 10.1111/jog.15654.
- Hersh AR, Carroli G, Hofmeyr GJ, Garg B, Gülmezoglu M, Lumbiganon P, et al. Third stage of labor: evidence-based practice for prevention of adverse maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2024;230(3S):1046-60.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2022.11.1298.
- Hu H, Wang L, Gao J, Chen Z, Chen X, Tang P, et al. Risk factors of severe postpartum hemorrhage in pregnant women with placenta previa or low-lying placenta: A retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024;24(1):674. doi: 10.1186/s12884-024-06876-3.
- Mohamed TAEH, Chandrarahan E. Recognition and management of postpartum hemorrhage. *Matern Fetal Med.* 2025;7(1):29-37. doi: 10.1097/FM9.0000000000000256.
- Widmer M, Piaggio G, Hofmeyr GJ, Carroli G, Coomarasamy A, Gallos I, et al. Maternal characteristics and causes associated with refractory postpartum haemorrhage after vaginal birth: A secondary analysis of the WHO CHAMPION trial data. *BJOG.* 2020;127(5):628-34. doi: 10.1111/1471-0528.16040.
- Betti T, Gouveia HG, Gasparin VA, Vieira LB, Strada JKR, Fagherazzi J. Prevalence of risk factors for primary postpartum hemorrhage in a university hospital. *Rev Bras Enferm.* 2023;76(5):e20220134. doi: 10.1590/0034-7167-2022-0134.
- Escobar MF, Nassar AH, Theron G, Barnea ER, Nicholson W, Ramasauskaite D, et al. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;157(1):3-50. doi: 10.1002/ijgo.14116.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. Green-top guideline No. 52 [Internet]. London: RCOG; 2016. Available from: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/prevention-and-management-of-postpartum-haemorrhage-green-top-guideline-no-52/>.
- Begley CM, Gyte GM, Devane D, McGuire W, Weeks A, Biesty LM. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2(2):CD007412. doi: 10.1002/14651858.CD007412.pub5.
- Muñoz M, Stensballe J, Ducloy-Bouthors AS, Bonnet MP, De Robertis E, Fornet I, et al. Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement. *Blood Transfus.* 2019;17(2):112-36. doi: 10.2450/2019.0245-18.
- Dhore M, Munshi A, Gaitonde M, Chaudhary N, Gala M, Muchhala S, et al. Methylergometrine role in clinical practice. *Indian J Obstet Gynecol Res.* 2025;12(3):392-9. doi: 10.18231/ijogr.v.12.i.3.6.
- Jones AJ, Federspiel JJ, Eke AC. Preventing postpartum hemorrhage with combined therapy rather than oxytocin alone. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023;5(2S):100731. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100731.

24. Leighton E, Chandrarahan E. Management of Postpartum Haemorrhage. In: EBCOG postgraduate textbook of obstetrics & gynaecology. Cambridge: Cambridge University Press; 2021. p. 452-61. doi: 10.1017/9781108863049.058.
25. Cunningham C, Watt P, Aflaifel N, Collins S, Lambert D, Porter J, et al. PPH Butterfly: a novel device to treat postpartum haemorrhage through uterine compression. *BMJ Innov.* 2017;3(1):45-54. doi: 10.1136/bmjinnov-2016-000144.
26. Shields LE, Klein C, Torti J, Foster M, Cook C. Effectiveness of the intrauterine balloon tamponade compared with an intrauterine, vacuum-induced, hemorrhage-control device for postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2025;145(1):65-71. doi: 10.1097/AOG.0000000000005770.
27. D'Alton M, Rood K, Simhan H, Goffman D. Profile of the Jada® System: the vacuum-induced hemorrhage control device for treating abnormal postpartum uterine bleeding and postpartum hemorrhage. *Expert Rev Med Devices.* 2021;18(9):849-53. doi: 10.1080/17434440.2021.1962288.
28. Haslinger C, Weber K, Zimmermann R. Vacuum-induced tamponade for treatment of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2021;138(3):361-5. doi: 10.1097/AOG.0000000000004510.
29. Siefen AC, Kurte MS, Kron F. Economic effects of treating postpartum hemorrhage with vacuum-induced hemorrhage control devices – A budget impact analysis of the Jada® System in the German obstetrics setting. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024;294:222-30. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.01.024.
30. Bienstock JL, Eke AC, Hueppchen NA. Postpartum Hemorrhage. *N Engl J Med.* 2021;384(17):1635-45. doi: 10.1056/NEJMra1513247.
31. Betran AP, Ye J, Moller AB, Souza JP, Zhang J. Trends and projections of caesarean section rates: Global and regional estimates. *BMJ Glob Health.* 2021;6(6):e005671. doi: 10.1136/bmjgh-2021-005671.
32. Overton E, D'Alton M, Goffman D. Intrauterine devices in the management of postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2024;230(3S):S1076-88. doi: 10.1016/j.ajog.2023.08.015.
33. Vorona R, Golyanovskiy O. Prevention of atonic bleeding in the early postpartum period in women at high risk of hemorrhagic complications. *Reprod Health Woman.* 2025;(7):58-64. doi: 10.30841/2708-8731.7.2025.343881.
34. Suarez S, Conde-Agudelo A, Borovac-Pinheiro A, Suarez-Rebling D, Eckardt M, Theron G, et al. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(4):293.e1-e52. doi: 10.1016/j.ajog.2019.11.1287.
35. Rood KM, Bianco A, Biggio JR, Smid MC, Simhan HN, Li J, et al. Real-world use of a vacuum-induced hemorrhage-control device in births < 34 weeks gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2025;38(1):2451658. doi: 10.1080/14767058.2025.2451658.
36. Goffman D, Rood KM, Bianco A, Biggio JR, Dietz P, Drake K, et al. Real-World Utilization of an Intrauterine, Vacuum-Induced, Hemorrhage-Control Device. *Obstet Gynecol.* 2023;142(5):1006-16. doi: 10.1097/AOG.0000000000005366.

Стаття надійшла до редакції 26.01.2026. – Дата першого рішення 30.01.2026. – Стаття подана до друку 10.03.2026