

ПІСЛЯПОЛОГОВА ДЕПРЕСІЯ: НЕЙРОСТЕРОЇДНИЙ ПАТОГЕНЕЗ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБҐРУНТОВАНЕ ЛІКУВАННЯ МІКРОНІЗОВАНИМ ПРОГЕСТЕРОНОМ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ВСТУП

Післяпологовий період є критичним етапом у житті жінки, що супроводжується глибокими фізіологічними, психологічними та соціальними змінами. Протягом цього часу жінка стикається не лише з радістю материнства, але й із численними викликами адаптації до нової ролі, фізичним виснаженням унаслідок пологів та драматичними гормональними перебудовами в організмі. У значної частини жінок ці зміни призводять до розвитку післяпологової депресії (ППД) — психічного розладу, який довгий час залишався недооціненим та недостатньо вивченим у медичній практиці [1].

Історично ППД часто розглядалася як тимчасовий емоційний дисбаланс або «природна реакція» на материнство, що призводило до недостатнього визнання її як клінічно значущого захворювання. Проте останні десятиліття ознаменувалися зростанням наукового інтересу до цієї проблеми, що дало змогу переосмислити природу ППД та її наслідки. Сьогодні медична спільнота визнає депресію в післяпологовому періоді не просто як психологічне ускладнення, а як багатofакторний розлад із чітким біологічним підґрунтям, що вимагає системного клінічного підходу до діагностики та лікування [2, 3].

Актуальність проблеми ППД важко переоцінити. Упродовж останніх років накопичилася значна доказова база, яка демонструє широкомасштабний негативний вплив ППД не лише на психічне та фізичне здоров'я матері, але й на розвиток новонародженого, формування зв'язку матері та дитини й сімейну динаміку загалом. Нелікована ППД асоціюється з підвищеним ризиком суїциду матері, порушеннями когнітивного та емоційного розвитку дитини, проблемами грудного вигодовування та подружніми конфліктами [3–5]. У найтяжчих випадках ППД може призводити до катастрофічних наслідків, зокрема інфантициду та материнського суїциду [6, 7].

У масштабному метааналізі, проведеному M. Zacher Kjeldsen et al. [8], була зафіксована тривожна тенденція до зростання частоти діагностованих випадків ППД у різних краї-

нах світу. Хоча частково така тенденція може пояснюватися покращенням діагностичних можливостей та підвищенням обізнаності медичних працівників, є підстави вважати, що насамперед вона зумовлена збільшенням рівня захворюваності. Сучасні соціальні фактори, як-от економічний тиск, зростання віку першородиль, соціальна ізоляція, а також глобальні кризи, зокрема пандемія COVID-19, агресивна війна на території України, створюють додаткові фактори ризику для розвитку ППД [9–11].

Особливого значення набуває розуміння біологічних механізмів розвитку ППД. Завдяки досягненням нейробіології, ендокринології та молекулярної психіатрії було доведено, що ППД є не просто психологічною реакцією на стрес, пов'язаний із доглядом за новонародженим, – це складний нейроендокринний синдром, що виникає внаслідок різких гормональних коливань, дисрегуляції нейромедіаторних систем, змін у нейростероїдному балансі та нейрозапальних процесів [4, 5, 9]. Розуміння цих механізмів відкриває нові можливості для розробки патогенетично обґрунтованих підходів до терапії ППД [6, 12–14].

Діагностика ППД залишається важливим викликом для системи охорони здоров'я. Незважаючи на наявність валідних скринінгових інструментів та чітких діагностичних критеріїв, значна частина випадків ППД залишається невиявленою. Жінки часто не повідомляють про свої симптоми через стигматизацію психічних розладів, страх втрати опіки над дитиною або переконання, що депресивні прояви є «нормальними» для післяпологового періоду. З іншого боку, медичні працівники не завжди мають достатні знання та навички для ефективного скринінгу та діагностики ППД [9, 15].

Терапевтичні підходи до лікування ППД суттєво еволюціонували протягом останніх десятиліть. Якщо раніше основу лікування становили загальні антидепресанти та психотерапія, то сьогодні з'являються нові, специфічні для ППД терапевтичні опції, що ґрунтуються на розумінні її унікального

О.В. ФУРМАН

к. мед. н., доцентка кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0001-6874-3271

О.В. БУЛАВЕНКО

д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0003-1207-9046

Б.О. МАРКЕВИЧ

к. мед. н., асистентка кафедри акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0002-8553-2377

Контакти

Фурман Оксана Володимирівна
21018, Україна, м. Вінниця,
вул. Пирогова, 56
Email: admission@vnm.u.edu.ua
Тел.: (0432) 55-39-10

патогенезу. Зокрема, революційним досягненням стала розробка швидкодіючих нейростероїдних препаратів, що безпосередньо відновлюють баланс алопрегнанолону — ключового нейромодулятора, рівень якого різко знижується після пологів [5, 6, 16, 17]. Проте доступність цих інноваційних методів лікування залишається обмеженою через їхню високу вартість та складність застосування [2, 16, 18, 19].

У контексті української системи охорони здоров'я проблема ППД набуває особливої актуальності. Відсутність спеціалізованого національного протоколу, нечітка маршрутизація пацієнток між акушерками-гінекологами та психіатрами, а також додатковий тягар хронічного стресу, пов'язаного з воєнним станом, суттєво ускладнюють надання адекватної допомоги жінкам із ППД. Ці обставини вимагають розробки практичних, економічно доступних та патогенетично обґрунтованих підходів до профілактики та лікування ППД, адаптованих до українських реалій [9, 15, 20].

Мета огляду: проаналізувати нейробіологічні механізми ППД, оцінити сучасні діагностичні підходи та дослідити доказову базу щодо застосування мікронізованого прогестерону як патогенетично обґрунтованої терапевтичної опції, особливо в умовах обмежених ресурсів.

У статті розглянуто глобальну епідеміологію ППД, поширеність якої становить близько 17,22% жінок у світі, та зростання її рівня протягом останніх десятиліть [20]. Основна увага приділяється гормональному патогенезу, зокрема ролі різкого падіння рівнів прогестерону та його метаболіту алопрегнанолону у виникненні депресивних симптомів [13]. Було проаналізовано сучасні методи діагностики за допомогою Единбурзької шкали постнатальної депресії (Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)) та критеріїв міжнародного класифікатора DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition). Окремо висвітлено ефективність застосування мікронізованого прогестерону як патогенетично обґрунтованого методу лікування, що може стати доступною альтернативою дорогим нейростероїдним препаратам в умовах обмежених ресурсів. У роботі також аналізується міжнародний досвід діагностики та лікування ППД через порівняння протоколів провідних медичних організацій та визначення можливостей їх адаптації до українського контексту [15, 20].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Пошук літератури здійснювався в базах даних PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Embase та Google Scholar за період із 2014 до 2026 року включно. Відбір матеріалів проводився за ключовими словами: «postpartum depression», «perinatal depression», «allopregnanolone», «neurosteroids», «micronized progesterone», «brexanolone», «zuranolone», «GABA-A receptor», «hypothalamic-pituitary-adrenal axis», «neuroimmunology» та їхніми українськими відповідниками.

Критерії включення: рандомізовані контрольовані дослідження, систематичні огляди, метааналізи, клінічні настанови Американського коледжу акушерів та гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)), Національного інституту здоров'я і удосконалення медичної допомоги Великої Британії (National Institute for Health and

Care Excellence (NICE)), ВООЗ, Канадської мережі з лікування настрою та тривоги (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)), а також оригінальні дослідження нейростероїдної функції та клінічні випробування прогестеронової терапії ППД. Під час аналізу також використовувалися епідеміологічні дані щодо поширеності ППД і діагностичні інструменти (EPDS, опитувальник стану здоров'я пацієнта (Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)), DSM-5, Міжнародна класифікація хвороб (МКХ-XI). Порівняльний аналіз протоколів лікування проводився з урахуванням міжнародних стандартів та особливостей вітчизняної системи охорони здоров'я.

АНАЛІЗ ДАНИХ ЛІТЕРАТУРИ

ППД – це клінічно значущий розлад, що характеризується стійким пригніченим настроєм та втратою інтересу до життя. Зазвичай проявляється в перші 4–6 тижнів після пологів, проте може виникати й упродовж року.

У сучасній акушерській парадигмі ППД розглядається не лише як психологічне ускладнення, а як критичний стан, що загрожує життю матері та розвитку дитини. Як зазначають Т.І. Саврун та співавт. [9], традиційна статистика, яка базується лише на успішних пологах, значно недооцінює реальні масштаби проблеми. Включення до групи ризику жінок із перинатальними втратами (викидні, мертвонародження) збільшує кількість випадків ППД на 50%, що вимагає від акушерів-гінекологів впровадження універсального скринінгу [20].

Розуміння клінічних характеристик ППД є фундаментальним для її ефективного розпізнавання та лікування. ППД залишається однією з найактуальніших тем у медицині, оскільки вона має довгостроковий негативний вплив на матір, немовля та клімат у сім'ї. Наукові досягнення останніх років дали змогу глибше зрозуміти біологічні механізми розвитку цього стану, що відкриває шлях до вдосконалення методів профілактики та терапії.

Дослідження-аналіз психоемоційного стану 97 жінок віком 17–40 років, які народили в пологових будинках Вінниці в умовах воєнного стану, продемонструвало поширеність психоемоційних порушень серед породіль на рівні 32,9%, що значно перевищує довоєнний показник 2021 року, який становив 14,3% [9]. Хоча 67,1% опитаних у 2024 році не мали серйозних порушень або зауважували лише легку післяпологову меланхолію, загальна тенденція до зростання тривожних станів є очевидною. У цій роботі автори виділяли три основні типи порушень психічного стану породіль: післяпологову меланхолію (бебі-блюз), що виникає у 50–80% жінок і вважається нормою; ППД, яку фіксують у 30–200 жінок зі 1000; та післяпологовий психоз, що виникає у 2–3 випадках зі 1000. Критичним чинником щодо впливу на психічне здоров'я виявився факт планування вагітності. У групі жінок із планованою вагітністю ризик ППД становив 26,3%, а випадки психозу взагалі не були зафіксовані. Натомість у групі з непланованою вагітністю ризик ППД зростав до 52,5%, а психозу – до 37,5%. Автори наголошують на важливості проходження соматичного та психологічного обстеження ще на етапі планування вагітності для мінімізації цих ризиків.

Паралельно зі зростанням усвідомлення проблеми відбулися значні зміни в клінічній практиці. Ключовою трансформацією в міжнародній практиці став перехід від пасивного спостереження до активного скринінгу (patient safety bundles). Найбільшим проривом сьогодні стало впровадження в терапевтичну практику препаратів на основі швидких нейроактивних стероїдів (зуранолон, брексанолон), які включені до оновленого протоколу ACOG (жовтень 2023) [21–24]. Канадські настанови CANMAT 2024 року акцентують на безпеці селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну під час грудного вигодовування, але допускають можливість призначення сертраліну та пароксетину [25].

Станом на 2026 рік в Україні відсутній єдиний вузькопрофільний державний протокол «Післяпологова депресія» [15, 26]. Допомога ґрунтується на загальному стандарті «Депресія» та програмі ВООЗ. Однак МОЗ України дозволяє лікарям використовувати міжнародні протоколи (наприклад, NICE [18] або ACOG [23, 24]) за умови їх офіційної адаптації в медичному закладі.

Основною проблемою для українських акушерів-гінекологів залишається відсутність чіткої маршрутизації пацієнтки. Якщо за кордоном акушер-гінеколог має право ініціювати фармакотерапію (згідно з протоколами ACOG), в Україні ця функція традиційно закріплена за психіатром, що створює бар'єр для своєчасного лікування ППД.

Діагностичні критерії

Чітка діагностична класифікація ППД є основою для стандартизованого підходу до її виявлення та лікування. ППД визначається відповідно до міжнародних класифікацій психічних розладів, зокрема DSM-5 та МКХ XI [26, 27], які розглядають її як варіант депресивної симптоматики, пов'язаної з вагітністю та післяпологовим періодом.

У DSM-5 ППД не виділяється як окрема нозологічна одиниця, а класифікується як великий депресивний епізод, що починається в перинатальному періоді (major depressive disorder with peripartum onset), причому симптоми можуть виникати під час вагітності або протягом перших чотирьох тижнів після пологів. Клінічна картина охоплює: стійкий пригнічений настрій, ангедонію, втому, порушення сну та труднощі у формуванні емоційного зв'язку з дитиною.

На відміну від DSM-5, МКХ-XI визнає ППД як клінічно значущий афективний розлад і класифікує її як депресивний епізод, що виникає в післяпологовому періоді, або як психічний чи поведінковий розлад, пов'язаний із вагітністю, пологами або післяпологовим періодом без психотичних симптомів (код 6E20). МКХ-XI допускає ширший часовий діапазон розвитку симптомів – протягом першого року після пологів, хоча у визначенні коду 6E20 зазвичай окреслюється період до шести тижнів. Основними проявами ППД є тривалий пригнічений настрій, ангедонія, тривожність, порушення сну, почуття провини та зниження функціонування. Якщо симптоми відповідають критеріям конкретного психічного розладу, наприклад великого депресивного епізоду, необхідно додатково зазначати відповідний діагноз. Водночас МКХ-XI підкреслює, що цей діагноз не застосовується до

легких і транзиторних емоційних змін після пологів, які не відповідають критеріям депресивного епізоду (так званий бебі-блюз) [19, 26, 28].

Патогенез

Для розробки ефективних терапевтичних стратегій необхідне глибоке розуміння механізмів розвитку депресії в післяпологовому періоді. ППД – це багатофакторний розлад зі складною етіологією, що охоплює біологічні, психологічні та соціальні чинники. Найбільш потужним біологічним тригером є швидкі та глибокі гормональні зрушення, які відбуваються під час вагітності та пологів, зокрема різке зниження рівня репродуктивних гормонів естрогену та прогестерону, що може спровокувати депресивні стани в осіб, схильних до них [6, 28].

Нейробиологічні механізми ППД виходять далеко за межі простих гормональних коливань. Дисрегуляція гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГГН) осі та змінена нейроактивна стероїдна сигналізація пов'язані з патофізіологією ППД, з доказами змін рівня нейростероїдів і чутливості до гормонів стресу. Нейровізуалізаційні дослідження виявили структурні та функціональні зміни в ділянках мозку, що беруть участь у регуляції настрою, зокрема в префронтальній корі, мигдалині та гіпокампі, а також дисбаланс у серотонінергічній, глутаматергічній та ГАМК-ергічній нейромедіаторних системах [4, 6, 12, 14].

Зміна рівня репродуктивних гормонів (можливо, через вплив на синхронність або злагодженість компонентів циркадної системи) може змінювати амплітуду або фазові (часові) взаємозв'язки, сприяючи в такий спосіб розвитку розладів настрою в схильних до таких станів осіб. Прямі докази підтверджують участь репродуктивних гормонів естрогену та прогестерону в розвитку ППД у певної підгрупи жінок [6, 12, 29, 30]. Клінічна картина свідчить про те, що жінки з ППД в анамнезі мають особливу чутливість до дестабілізаційного впливу гонадних стероїдів на настрій. Дослідження показали, що настрої матері в перші дні після пологів пов'язані із припиненням дії природного прогестерону [6].

Рівень прогестерону під час вагітності підвищується багаторазово й у мозку він перетворюється на 5 α -редуковані та 3 α -гідроксильовані метаболіти, з яких найважливішим є алопрегнанолон. Швидке зниження рівня прогестерону після пологів призводить до утворення дефіциту метаболіту 3 α -, 5 α -тетрагідропрогестерону (алопрегнанолону) – потужного барбітуратоподібного модулятора рецепторів ГАМК. Прегненолон також є метаболітом прогестерону, рівень якого різко падає під час пологів. Ці метаболіти можуть спричинити певну дестабілізацію, особливо в пацієнток, схильних до неї. Під час пологів рівні прогестерону й алопрегнанолону різко падають, що має назву «нейростероїдний відхід» (neurosteroid withdrawal) [4, 6, 31]. Певну роль може також відігравати швидке зниження рівня естрогену після пологів [22]. Крім того, на розвиток ППД може впливати порушення регуляції нейромедіатора серотоніну та інших біогенних амінів, як-от норадреналін, адреналін і дофамін [32–34].

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

За результатами дослідження, проведеного в США [35, 36], жінки з ППД мали вищий рівень прогестерону в сироватці крові під час вагітності, ніж у контрольній групі, хоча це було статистично значущим лише протягом перших 12 тижнів вагітності. Автори дослідження передбачили: якщо рівень прогестерону під час вагітності вищий, то більш різке зниження прогестерону та його метаболітів після пологів може бути фактором, що сприяє розвитку ППД.

Останні дані показали, що рівень алопрегнанолону як одного з нейрометаболітів прогестерону в сироватці крові значно знижений у жінок із ППД [2, 5, 6]. Синтез алопрегнанолону в надниркових залозах може бути пригніченим, що водночас впливає на настрій та поведінку матері. Схожість цього зниження з тим, що спостерігається за передменструального синдрому, підтверджує концепцію, згідно з якою порушення анкіолітичної відповіді ГАМК може призводити до появи симптомів [34]. Зміни в ГН-осі, спричинені пологами, мають надзвичайну подібність до змін у жінок, які переживають депресію. Також жінки після пологів мають підвищений ризик дисфункції гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі, що також може підвищувати вразливість до афективних розладів.

На молекулярному рівні алопрегнанолон підсилює як фазову, так і тонічну ГАМК-ергічну інгібіцію, впливаючи на підтипи ГАМК рецепторів, зокрема ті, що містять δ -субодиницю, відповідальні за тонічний інгібіторний тонус. Тривале підвищення рівня нейростероїдів під час вагітності змінює експресію субодиниць і чутливість рецепторів, тому їхнє раптове зниження після пологів призводить до зниження тонічної інгібіції, підвищеної нейрональної збудливості та симптомів тривоги й депресії [4, 34].

Ці рецепторні зміни тісно взаємодіють із системою стресу. Дисфункція ГН-осі після нейростероїдного відходу може призводити до підвищеної секреції кортизолу та порушення механізмів зворотного зв'язку, що посилює депресивні симптоми. Одночасно фіксуються маркери нейрозапалення і зниження нейропластичності, зокрема мозковий нейротрофічний фактор (BDNF), що сприяє хронізації розладу [4, 6, 37].

Нейрозапалення є центральним механізмом, що визначає підвищену вразливість жінок до афективних розладів і стресових станів, оскільки жіночий мозок характеризується специфічними патернами нейроімунної реактивності, які формуються під впливом статевих гормонів, насамперед прогестерону та його нейроактивних метаболітів [4, 37, 38]. За даними G. Marano та співавт. [4], мікроглія в жінок має вищу базову активність і швидше переходить до прозапального фенотипу з інтенсивною продукцією інтерлейкінів типів 1 β та 6, а також фактора некрозу пухлин α , тоді як астроцити демонструють посилену реактивність, що порушує глутаматну передачу та нейрональну пластичність.

Прогестерон відіграє ключову роль у регуляції цих процесів. У фізіологічних умовах він має виражений нейропротекторний та антизапальний ефект, знижуючи активацію мікроглії, стабілізуючи гематоенцефалічний бар'єр і модулюючи експресію прозапальних цитокінів. Його метаболіт алопрегнанолон, потужний позитивний алостеричний мо-

дулятор ГАМК-рецепторів, забезпечує стрес-лімітаційну дію, зменшуючи гіперактивацію ГН-осі та нормалізуючи кортизолову відповідь [4, 6, 38].

Однак у періоди гормональних коливань рівні прогестерону та алопрегнанолону різко знижуються, що призводить до втрати їхньої протизапальної та анкіолітичної дії, підвищення чутливості нейроімунної системи та посилення мікрогліальної активації. Це створює умови для розвитку стійкого нейрозапального стану, який особливо сильно впливає на гіпокамп (зниження рівня BDNF і порушення нейрогенезу), префронтальну кору (зниження когнітивного контролю) та мигдалину (гіперреактивність на емоційні стимули) [4, 6].

У поєднанні з підвищеною чутливістю кортикотропних релізінг-рецепторів та сповільненим відновленням після стресу це формує біологічне підґрунтя для більшої поширеності депресії, тривожних і посттравматичних розладів серед жінок. Отже, прогестерон і його метаболіти виступають критичними модуляторами нейрозапалення та стресової реактивності, а їхні коливання є ключовим чинником статевоспецифічної вразливості до афективної патології, що підкреслює необхідність персоналізованих терапевтичних стратегій, спрямованих на відновлення гормонально-імунної рівноваги.

Поряд із гормональними та нейробиологічними чинниками важливу роль відіграють генетичні детермінанти. Генетичні та епігенетичні фактори сприяють індивідуальній схильності до ППД, причому взаємодія генів та середовища охоплює поліморфізми в шляхах моноамінових нейромедіаторів, регуляторів ГН-осі та медіаторів запалення. Запальні та імуноопосередковані механізми, зокрема підвищений оксидативний стрес та нейрозапалення, також пов'язані з ППД, особливо в контексті акушерських ускладнень, як-от преєклампсія та ішемія плаценти [8].

У масштабному метааналізі M. Sobral та співавт. [30] порівнювалися нейробиологічні механізми перинатальної депресії та великого депресивного розладу в жінок. Дослідники виявили як спільні порушення в роботі мереж емоційної регуляції, так і специфічні відмінності в активності мигдалеподібного тіла, острівцевої кори та прекунеуса (ділянки кори головного мозку на внутрішній поверхні тім'яної частки). Зокрема, у жінок із ППД спостерігається знижена реакція мозку на негативні стимули, що суттєво відрізняє цей стан від типової депресії поза періодом вагітності. Отримані дані вказують на те, що перинатальна депресія може бути окремим біотипом, на який впливають унікальні гормональні та репродуктивні чинники. Автори наголошують на важливості розробки індивідуальних методів лікування, які враховували б ці нейронні особливості для захисту здоров'я матері та розвитку дитини. Результати підтверджують необхідність розширення діагностичних критеріїв для депресивних станів, що виникають протягом першого року після пологів.

Зрештою, неможливо переоцінити внесок психосоціальних факторів у розвиток ППД. У виникненні депресії в післяпологовому періоді відіграють значну роль такі психосоціальні стресори, як низька соціальна підтримка, подружні труднощі, насильство з боку чоловіка, попереднє насильство, негативні життєві події та збільшення домаш-

ніх обов'язків. Особистий або сімейний анамнез розладів настрою або тривоги, особливо нелікованих депресій або тривоги під час вагітності, є найвагомим фактором ризику розвитку ППД. Травматичний досвід пологів, післяпологові ускладнення та соціально-демографічні чинники також суттєво підвищують вразливість породіль [2, 9, 10]

Інтеграція всіх описаних механізмів дає цілісне уявлення про природу ППД. Етіологію депресії найкраще розглядати як результат складної взаємодії між різкими гормональними змінами, нейробіологічними перебудовами, генетичною та епігенетичною схильністю, імунними та запальними процесами, а також психосоціальними стресорами. Індивідуальний ризик розвитку ППД визначається сукупним ефектом зазначених факторів, що підкреслює необхідність комплексного підходу до діагностики та лікування цього розладу.

Діагностика

Ефективна діагностика є першим кроком до успішного лікування ППД. Діагностична стратегія ППД повинна бути системною, послідовною і інтегрованою в рутинну перинатальну допомогу.

Скринінг починається з універсального обстеження вагітних і породіль на певних етапах:

- перший пренатальний візит;
- III триместр;
- ранній постнатальний період (приблизно 6–12 тижнів після пологів);
- під час кожного звернення із психоемоційними скаргами.

Для скринінгу використовуються стандартизовані інструменти, наприклад EPDS або PHQ-9, з обов'язковим документуванням результатів у медичній картці. Позитивні результати скринінгу мають стати підставою для негайного проведення повного клінічного оцінювання стану пацієнтки, що передбачає збір детального анамнезу: початок і тривалість симптомів, попередні епізоди депресії або біполярного розладу, сімейний анамнез, фактори стресу, соціальна підтримка, вживання ліків і психоактивних речовин.

Обов'язковою частиною діагностики є термінове оцінювання ризику суїциду та інфантициду. За наявності будь-яких думок про самогубство, планів або намірів завдати шкоди дитині необхідне термінове психіатричне оцінювання і, за наявності показань, госпіталізація. За підозри на біполярний спектр перед початком антидепресантів слід застосувати скринінгові інструменти для виявлення маніакальних / гіпоманіакальних епізодів (наприклад, опитувальник розладів настрою (Mood Disorder Questionnaire (MDQ)) і ретельно зібрати анамнез.

Діагностичний процес має охоплювати диференційну діагностику з виключенням медичних причин наявних симптомів, зокрема гіпотиреозу, анемії, інфекцій та побічних ефектів від приймання ліків. Насамперед слід звернути увагу на зниження рівня вітаміну B₁₂ та фолієвої кислоти в жінок із ППД. Важливо також оцінити соматичні симптоми, які можуть маскувати депресію, і відмежувати її від нормальних післяпологових емоційних коливань (бебі-блюз), які зазвичай минають протягом двох тижнів.

Найвідоміші анкети для скринінгу та діагностики ППД передбачають використання кількох стандартизованих інструментів:

- EPDS – шкала з 10 пунктів, спеціально розроблена для жінок у перинатальному періоді, широко застосовується в пренатальній і постнатальній практиці. Зазвичай використовують поріг для позитивного скринінгу ≥ 10 , інколи ≥ 13 , що залежить від локальної політики.
- PHQ-9 – опитувальник містить 9 пунктів, узгоджених із DSM-критеріями депресії, корисний у первинній допомозі та для моніторингу тяжкості.
- Whooley questions (запитання Вуллі) – два дуже короткі питання про пригніченість настрою і втрату інтересу, зручні для швидкого первинного скринінгу, але за позитивної відповіді потребують подальшого опитування.
- Шкала скринінгу післяпологової депресії (Postpartum Depression Screening Scale (PDSS)) – більш детальна анкета, орієнтована на ППД, дає ширшу картину симптоматики, але потребує тривалого часу для заповнення.
- Опитувальник MDQ застосовують для скринінгу на біполярний спектр. Рекомендований перед початком антидепресантної терапії, оскільки недіагностований біполярний розлад підвищує ризик маніакальної активації.
- Шкала генералізованої тривожності (Generalized Anxiety Disorder Scale-7 (GAD-7)) – містить 7 пунктів для оцінювання тривоги, часто використовується як додатковий інструмент, оскільки тривожні симптоми часто супроводжують ППД.

Практично доцільно поєднувати депресивний скринер (EPDS або PHQ-9) зі скринером тривоги (GAD-7) і виконувати MDQ при плануванні фармакотерапії.

Після завершення діагностичного процесу розпочинається етап клінічного менеджменту. Після встановлення діагнозу проводиться ранжування за тяжкістю. За наявності легких проявів пропонуються психосоціальні інтервенції і психотерапія (когнітивно-поведінкова терапія або інтерперсональна терапія), за помірних і тяжких симптомів – комбінований підхід із психотерапією та фармакотерапією з урахуванням планів щодо грудного вигодовування і попередньої відповіді на ліки [20, 23, 24].

За наявності психотичних симптомів, вираженої суїцидальної загрози або неможливості догляду за дитиною необхідні термінове направлення до спеціалізованих перинатальних психіатричних служб або госпіталізація в психіатричне відділення.

Практична діагностика повинна також передбачати план обстежень і моніторингу: базові лабораторні тести для виключення соматичних причин, документування результатів скринінгу й клінічних висновків.

Важливо узгодити план спостереження і лікування з пацієнкою та її родиною, а також визначити частоту контролю. Перший контроль рекомендується через 1–2 тижні після початку лікування або за загострення стану, далі – якщо є клінічна необхідність. Питання грудного вигодовування мають бути інтегровані в діагностичний процес: необхідно обговорити ризики й користь фармакотерапії для матері та дитини, надати інформацію про сумісність конкретних препаратів із лактацією і, за потреби, залучити педіатра для спільного ухвалення рішення.

Успішна імплементація діагностичних протоколів вимагає системних змін у підготовці медичних працівників. Для ефективного впровадження стратегії необхідно навчити первинних медичних працівників і акушерів-гінекологів користуватися скринінговими інструментами, проводити базову оцінку ризику, знати маршрути направлення до психіатра або перинатальної служби, а також забезпечити доступ до психотерапевтичних послуг. Слід уникати скринінгу без можливості подальшого лікування, оскільки це може завдати шкоди.

Діагностична стратегія має бути чутливою до культурних і соціальних особливостей пацієнток, передбачати конфіденційність і підтримку, а також містити план дій у разі епізодів рецидиву або хронізації симптомів. Результати огляду національних протоколів вказують на наявність єдиної логіки: раннє скринінгове виявлення, ранжування за тяжкістю, психотерапія як перша лінія за легких / помірних випадків.

Лікування

Сучасні методи терапії ППД ґрунтуються на багаторічній еволюції клінічної практики та наукових досліджень. Підхід до лікування ППД за останні кілька десятиліть суттєво трансформувалася: від застосування переважно симптом-орієнтованих і підтримувальних заходів до більш диференційованих, біопсихосоціально інтегрованих стратегій, що охоплюють психотерапію, фармакотерапію та цілеспрямовані гормональні або нейростероїдні інтервенції.

У другій половині ХХ століття основними методами залишалися психотерапія і, для тяжких випадків, електроконвульсивна терапія; з кінця 1980-х – початку 1990-х років у клінічну практику увійшли селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, які стали фармакотерапевтичною основою лікування завдяки доведеній ефективності в терапії депресії загалом і відносно сприятливому профілю безпеки під час лактації. Паралельно зростало розуміння ролі перинатальних гормональних змін у патогенезі ППД, що зумовило хвилю досліджень стосовно гормональної терапії з використанням естрадіолу, прогестерону і їхніх похідних, а також нейростероїдів, зокрема алопрегнанолону [36, 39].

Дослідження прогестерону й прогестинів показали неоднорідні результати. Клінічні дані свідчать, що застосування синтетичних прогестинів у перинатальному періоді іноді асоціювалося з погіршенням настрою або підвищеним ризиком депресивних симптомів, тому синтетичні прогестини не рекомендуються як засіб профілактики ППД. Роль природного прогестерону в лікуванні або профілактиці ППД залишається невизначеною: наявні дослідження обмежені за розміром вибірок і методологією, і поки що немає достатньо рандомізованих плацебо-контрольованих даних, щоб рекомендувати рутинне застосування природного прогестерону для профілактики або лікування ППД.

Естрадіол як терапевтична опція привернув увагу через його вплив на нейропластичність, регуляцію нейро-медіаторних систем і потенційну здатність пом'якшувати депресивні симптоми в перинатальному періоді. Пілотні дослідження трансдермального естрадіолу показали обнадійливі результати в деяких вибірках, але загальна доказа-

ва база обмежена малими розмірами досліджень і різною методологією; питання безпеки (зокрема ризик тромбоемболії) і вплив на лактацію вимагають індивідуальної оцінки, тому естрадіол поки не є стандартною рутинною терапією і розглядається переважно в контексті дослідницьких протоколів або ретельно підібраних клінічних випадків [2, 12]. Усі рішення щодо гормональної терапії повинні прийматися індивідуально з урахуванням ризиків, користі, планів щодо грудного вигодовування та наявності альтернатив.

Найсуттєвішою новацією останніх років стала поява нейростероїдних препаратів, які безпосередньо модулюють ГАМК-ергічну систему, зокрема алопрегнанолон. Інфузійний препарат алопрегнанолону брексанолон та пероральний зуранолон продемонстрували в рандомізованих дослідженнях швидкий і клінічно значущий антидепресивний ефект у жінок із тяжкою ППД, що підтвердило концепцію нейростероїдного дефіциту як одного з механістичних факторів ППД [13, 36, 39]. Однак ці препарати мають практичні обмеження, пов'язані з логістикою, вартістю і доступністю, тому їх використання поки що зосереджене на тяжких або рефрактерних випадках.

Сучасна стратегія лікування ППД відображає зазначені історичні зміни й поєднує найкращі докази:

- за легких форм пріоритет віддають психосоціальної підтримки та психотерапії (когнітивно-поведінкова терапія або інтерперсональна терапія);
- за помірних і тяжких проявів – поєднанню психотерапії та фармакотерапії (призначення антидепресантів з огляду на можливість приймання під час лактації та попередній досвід пацієнтки);
- за тяжких, психотичних або загрозливих для життя станів – терміновим спеціалізованим інтервенціям (госпіталізація та застосування швидкодіючих нейростероїдних препаратів там, де це можливо).

Отже, еволюція підходів до лікування ППД свідчить про перехід від універсальних, менш специфічних методів до персоналізованих стратегій.

У клінічній практиці також використовують препарати прогестерону як першоджерела алопрегнанолону. Історія застосування мікронізованого (натурального) прогестерону в контексті ППД – це поступовий розвиток наукового інтересу, що починався з гіпотез про роль перинатальних гормональних коливань у регуляції настрою і далі трансформувалася в серію невеликих клінічних і експериментальних досліджень. Спочатку, у ХХ столітті, увага була зосереджена на загальній ролі статевих стероїдів у психічному стані жінки; проте через низьку пероральну біодоступність природного прогестерону його клінічне застосування було обмеженим до появи технології мікронізації, яка дала змогу отримати пероральні форми з прийнятною абсорбцією і стабільнішими плазмовими концентраціями.

Після впровадження мікронізованих препаратів у репродуктивну медицину дослідники почали включати їх у протоколи, спрямовані на вивчення впливу гормональних інтервенцій на настрій у перинатальному періоді: мікронізований прогестерон застосовували як самостійно, так і в комбінації з естрадіолом або після попередньої гормональної

супресії для моделювання «гормонального відходу». Проте клінічні результати виявилися неоднорідними: окремі пілотні дослідження повідомляли про поліпшення симптомів у деяких підгруп пацієток, інші – не виявляли статистично значущого ефекту, а методологічні відмінності (малі вибірки, різні дози й режими, різні критерії включення) ускладнювали інтерпретацію. Водночас накопичувалися дані, що синтетичні прогестини іноді асоціюються з погіршенням настрою – це підкреслило необхідність чіткого розмежування натурального мікронізованого прогестерону й синтетичних прогестинів під час оцінювання впливу на психіку.

Сучасні систематичні огляди та експертні висновки підкреслюють, що доказова база щодо ефективності мікронізованого прогестерону саме для лікування або профілактики ППД залишається обмеженою: відсутні великі рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження з достатньою потужністю, які б однозначно підтвердили користь або безпеку такого підходу в широкій клінічній практиці. З огляду на це клінічні рекомендації не підтримують рутинного застосування мікронізованого прогестерону для ППД поза межами дослідницьких протоколів; у практиці пріоритет віддають психотерапії, перевіреним антидепресантам і, для тяжких випадків, спеціалізованим інтервенціям.

Для подальшого вивчення цієї теми необхідні добре сплановані рандомізовані клінічні дослідження зі стандартизованими дозами, чіткими критеріями включення (зокрема, з оцінкою лактації і тромбоемболічного ризику), довготривалим спостереженням і аналізом підгруп, щоб визначити, чи існують конкретні підгрупи жінок, здатні отримати користь від мікронізованого прогестерону, і які режими є оптимальними.

Однак не слід ігнорувати дослідження, що, спираючись на теоретичні знання, формують практичне підґрунтя для терапії ППД. Спроби застосування мікронізованого прогестерону на практиці почалися з моменту фармакологічного прориву у формі мікронізації, що припав на 90-ті роки ХХ сторіччя. Найбільш практично значущим був досвід професора Т.W. Hilgers [40]. Уже після початку широкого застосування алопрегнанолону у формі препарату брексанолон, Y. Barak запропонував альтернативу [39] там, де застосування цього препарату було неможливим. Стратегії лікування ППД, запропоновані цими науковцями [39, 40], ґрунтуються на відновленні рівня прогестерону та його метаболітів, що різко знижується після пологів. Хоча обидва автори фокусуються на гормональній терапії як альтернативі традиційним антидепресантам, їхні підходи відрізняються методами введення та протоколами.

Підхід Т.W. Hilgers базується на використанні ізомолекулярного (біоідентичного) прогестерону для усунення дефіциту, що виникає в післяпологовому періоді [40]. При цьому ППД розглядається не просто як психологічний стан, а як наслідок гормонального дисбалансу. Використання прогестерону дає змогу отримати швидкий ефект – полегшення симптомів часто настає протягом кількох годин після першої ін'єкції. За наявності симптомів вводиться 200 мг прогестерону внутрішньом'язово (в/м). Якщо симптоми зберігаються або повертаються, призначається 100 мг прогестерону в/м

через день протягом 5 днів. У разі стійких симптомів курс в/м ін'єкцій повторюють і додають 200 мг прогестерону з поступовим вивільненням перорально двічі на день протягом 10 днів щомісяця упродовж двох місяців. За даними автора, понад 95% пацієток позитивно реагують на таку терапію, що значно перевищує ефективність психотерапії або антидепресантів [40].

Результати досліджень Т.W. Hilgers демонструють виражену позитивну динаміку за всіма дев'ятьма клінічними показниками, зі статистично значущим зниженням частоти проявів ППД після терапії ($p < 0,05$). Найбільш помітний ефект спостерігався в афективній сфері: частота депресії знизилася з 86,7% (26 пацієток із 30) до 23,3% (7 пацієток); почуття безпорадності – із 63,3 до 6,7% (практично повне зникнення в більшості випадків); тривожність – із 66,7 до 16,7%; плаксивість – із 73,3 до 23,3%; нав'язливі думки – із 46,7 до 16,7% ($p = 0,0125$). Фізичні та соматичні прояви також суттєво регресували: патологічна втома зменшилася із 76,7 до 26,7%; інсомнія – з 36,7 до 13,3%; порушення апетиту – із 43,3 до 10%; нічна пітливість – із 40 до 13,3% [30]. Висока статистична значущість ($p < 0,0001$) для ключових афективних симптомів (депресія, тривога, безпорадність) та прийнятний рівень для інших (найнижчий $p = 0,0253$ для безсоння) підтверджують, що покращення зумовлене саме прогестероновою терапією. Отримані дані підтримують гіпотезу, що відновлення рівня нейростероїдів за допомогою прогестерону є високо-ефективним методом лікування комплексу симптомів ППД, забезпечуючи як психоемоційне, так і фізичне відновлення пацієток.

Спираючись на клінічний досвід лікування ППД препаратами мікронізованого прогестерону та основну на сьогодні наукову гіпотезу, Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration (FDA)) затвердило два спеціалізовані препарати для лікування ППД. Обидва є аналогами алопрегнанолону та діють на рецептори ГАМК, але суттєво відрізняються способом застосування. До них належить брексанолон, затверджений у березні 2019 року [39, 41]. Це був перший в історії препарат у формі розчину для внутрішньовенної інфузії, розроблений спеціально для лікування ППД. Він вводиться безперервно протягом 60 годин (2,5 доби) під пильним медичним наглядом. Діє надзвичайно швидко – пацієнтки відчувають полегшення вже до кінця інфузії. Через ризик раптової втрати свідомості та надмірної седації препарат доступний лише в сертифікованих медичних закладах. Також він є дуже дорогим (близько \$34 000 за курс). У серпні 2023 року FDA затвердило препарат зуранолон [16] – перший пероральний засіб для лікування ППД: таблетка приймається один раз на день (ввечері, із жирною їжею) протягом 14 днів. Значне покращення стану спостерігається вже на третій день прийому. Ефект зберігається щонайменше 4 тижні після закінчення курсу. Не потребує госпіталізації, жінка може проходити лікування вдома. Ціна лікування сягає \$15 900. Європейське товариство менопаузи й андропаузи (European Menopause and Andropause Society, EMAS) схвалило зуранолон у 2025 році. В Україні ці нейростероїдні антидепресанти наразі не зареєстровані.

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Після початку застосовування брексанолону Y. Barak у 2020 році опублікував статтю [39], у якій висловив занепокоєння надзвичайно високою вартістю брексанолону та складністю його введення через 60-годинні інфузії, що суттєво обмежує доступність цього важливого методу лікування для більшості пацієнток. Автор прагнув обґрунтувати економічно вигідну альтернативу вартістю лише \$28, запропонувавши режим перорального «навантаження» мікронізованим прогестероном, який у природний спосіб метаболізується в організмі в алопрегнанолон. Отже, основною метою публікації було представити просту в застосуванні стратегію, яка б забезпечила широкий доступ до ефективної гормональної терапії ППД та стимулювала пошук інших недорогих ендокринних рішень. Цей підхід також є доцільним у використанні в країнах, де не зареєстрований брексанолон. Автор рекомендує пероральне введення мікронізованого прогестерону впродовж 2,5 доби (60 годин), що відповідає тривалості інфузії брексанолону. Для досягнення цільової концентрації алопрегнанолону (50 нг/мл) передбачається прийом 300 мг прогестерону кожні 2 год вдень і вночі. Орієнтовна схема навантаження передбачає поступове збільшення дози від 100 до 300 мг кожні 2 год із подальшим зниженням до 100 мг наприкінці 60-годинного періоду.

Використання біоідентичного (ізомолекулярного) прогестерону вважається безпечнішим і ефективнішим за традиційні антидепресанти в лікуванні ППД. Антидепресанти зазвичай лише маскують симптоми, тоді як прогестерон відновлює гормональний баланс, метаболізуючись у нейростероїди, що впливають на ГАМК-рецептори. Також різниться швидкість терапевтичного ефекту. Антидепресанти зазвичай потребують тривалого часу для полегшення стану – від кількох тижнів до місяців, а повне одужання може затягнутися на 6–12 місяців. Прогестерон діє надзвичайно швидко: значне полегшення симптомів часто настає протягом кількох годин або хвилин після першої ін'єкції. Така терапія має високий рівень позитивних відгуків: за даними фахівців галузі відновної репродуктивної медицини (natural procreative technology), понад 95% пацієнток із ППД позитивно реагують на лікування прогестероном [40], що значно перевищує показники ефективності психотерапії або стандартних антидепресантів. Отже, біоідентичний прогестерон вважається безпечнішим завдяки своїй здатності імітувати природні процеси організму, забезпечуючи швидкий результат без токсичного навантаження на матір та дитину.

Розробка мікронізованого прогестерону як фармацевтичної форми становить класичний приклад трансляційної медицини, що поєднує фундаментальні біохімічні дослідження з технологічними інноваціями для створення клінічно ефективного терапевтичного агента. Еволюція методів виробництва та лікарських форм прогестерону охоплює майже століття наукових досліджень і може бути розділена на декілька визначальних етапів розвитку. На початок ХХ століття існували емпіричні спостереження щодо ролі жовтого тіла в підтримці вагітності, проте молекулярна природа відповідального гормону залишалася нез'ясованою. Прорив стався у 1934 році, коли чотири незалежні дослідницькі групи, включно з командами Адольфа Бутенандта (Німеччина) та

Вілларда Аллена (США), майже одночасно здійснили ізоляцію прогестерону в кристалічній формі. Гормон екстрагували з яєчників свиней (*corpus luteum*) або плацентарної тканини. Однак вихід був надзвичайно низьким: для отримання 1 мг очищеного прогестерону потрібна була переробка біологічного матеріалу від приблизно 2500 тварин. Вартість виробництва перевищувала вартість золота в еквівалентній масі, що робило широке клінічне застосування економічно нереалізованим.

Радикальна зміна парадигми виробництва відбулася завдяки дослідженням американського хіміка-органіка Рассела Ерла Маркера, який розробив концепцію використання рослинних сапогенінів як прекурсорів для стероїдного синтезу. Після марних спроб залучити фінансування провідних фармацевтичних компаній США дослідник здійснив експедицію до Мексики в 1942 році, де виявив *Dioscorea mexicana* (батат мексиканський) – вид дикого ямсу з надзвичайно високим вмістом діосгеніну, природного сапоніну класу стероїдів. Хімік розробив економічно ефективний п'ятиступінчастий процес хімічної трансформації діосгеніну в прогестерон (так званий метод Маркера, або деградація Маркера). Ця технологія стала підґрунтям для заснування компанії *Syntex Laboratories* у 1944 році в Мехіко, яка започаткувала індустріальне виробництво стероїдних гормонів. Впровадження напівсинтетичного методу призвело до безпрецедентного зниження собівартості: з \$80 до \$0,48 за грам прогестерону протягом декількох років – тобто було досягнуто скорочення витрат більше ніж у 160 разів.

Наступний фармацевтично-технологічний прорив відбувся в 1980-х роках із розробкою технології мікронізації натурального прогестерону. Процес полягав у механічному подрібненні кристалів прогестерону до розміру частинок 1–10 мкм (мікронізація) з наступною інкорпорацією в ліпідну матрицю. Фармакокінетичне обґрунтування мікронізації базується на законі Ноєса-Вітні та рівнянні Остервальдера-Фройндліха: зменшення розміру частинок експоненційно збільшує площу поверхні контакту з біологічними мембранами, що прискорює розчинення та абсорбцію ліпофільних сполук. Інкorporація в олійну матрицю (арахісову олію) забезпечує додаткові фармакокінетичні переваги: посилення лімфатичного транспорту (ліпофільні молекули в олійній матриці переважно всмоктуються через лімфатичну систему, частково обходячи портальну циркуляцію та зменшуючи пресистемний печінковий метаболізм); збільшення біодоступності (мікронізація в комбінації з ліпідною матрицею підвищує пероральну біодоступність прогестерону з < 10% до 15–30%); пролонгація абсорбції (олійна матриця забезпечує контрольоване вивільнення активної речовини, згладжуючи фармакокінетичний профіль та зменшуючи пікові коливання концентрації).

Вибір арахісової олії як носія зумовлений кількома фізико-хімічними та технологічними характеристиками: висока температура окислення (близько 230°C), що забезпечує окисну стабільність під час технологічного процесу; оптимальна в'язкість для створення гомогенної суспензії мікронізованих частинок; довгий термін придатності завдяки високому вмісту олеїнової кислоти та природних антиокси-

дантів (токоферолі); нейтральний вплив на стабільність прогестерону. На момент впровадження (1980-ті роки) олія мала сприятливий алергологічний профіль для більшості представників популяції.

З огляду на патогенетичну роль нейростероїдного дефіциту та неможливість застосування прямих аналогів алопрегнанолону, доцільно розглядати призначення мікронізованого біоідентичного прогестерону як субстрату для ендогенного синтезу алопрегнанолону. Пероральне введення натурального прогестерону традиційно обмежене низькою біодоступністю через ефект першого проходження та швидкий метаболізм. Проте мікронізація з додаванням ліпідної основи (наприклад, арахісової олії) забезпечує стабільне всмоктування, пролонговане вивільнення та досягнення терапевтичних концентрацій нейроактивних метаболітів у плазмі [37].

Аналіз українського фармацевтичного ринку виявляє доступні опції для патогенетичної терапії ППД. На фармацевтичному ринку України наразі зареєстрований єдиний препарат мікронізованого біоідентичного прогестерону, що відповідає вимогам ефективного перорального введення з оптимальною біодоступністю та стабільністю – Прогинорм Ово. Його склад (мікронізований прогестерон у матриці арахісової олії) забезпечує максимальну концентрацію нейрометаболітів у крові, мінімізуючи системні коливання та побічні ефекти, характерні для синтетичних прогестинів. Призначення Прогинорм Ово є патогенетично обґрунтованим, безпечним (сумісним із лактацією за умови вагінального введення) та економічно доступним варіантом в умовах відсутності національного протоколу лікування.

Економічні та логістичні аспекти застосування цього препарату мають особливе значення для української системи охорони здоров'я. Прогинорм Ово зареєстрований і доступний в аптеках, значно дешевший за імпортні нейростероїди (брексанолон і зуранолон), які в Україні наразі недоступні. В умовах відсутності національного протоколу лікування ППД (МОЗ України дозволяє використовувати міжнародні рекомендації, наприклад ACOG [23, 24]), Прогинорм Ово є практичним вибором для акушерів-гінекологів. Це особливо важливо за теперішніх умов, коли жінки в Україні перебувають у стані хронічного стресу (внаслідок війни та дії соціально-економічних факторів), що посилює нейрозапалення та дисфункцію ГГН-осі. Відновлення прогестеронового балансу нівелює ці ефекти, запобігаючи хронізації ППД та покращуючи зв'язок між матір'ю та дитиною.

Практичні рекомендації щодо використання Прогинорм Ово базуються на доказових даних та клінічному досвіді. Рекомендовано призначати початкову дозу 200–400 мг/добу (перорально або вагінально) протягом 4–12 тижнів із моніторингом симптомів (за шкалою EPDS) та рівнів прогестерону.

Отже, Прогинорм Ово є патогенетично обґрунтованим, безпечним і доступним варіантом лікування ППД в Україні, що дає змогу акушерам-гінекологам активно впливати на депресивний стан жінки на ранніх етапах. Необхідні подаль-

ші локальні дослідження для включення цього підходу до національних рекомендацій.

ВИСНОВКИ

1. Нейростероїдний дефіцит алопрегнанолону є ключовим патогенетичним механізмом розвитку ППД, що підтверджується ефективністю брексанолону та зуранолону – прямих аналогів алопрегнанолону, схвалених FDA для лікування депресії в післяпологовому періоді.

2. Мікронізований біоідентичний прогестерон є патогенетично обґрунтованим, безпечним та економічно доступним варіантом лікування ППД, особливо актуальним в умовах обмеженого доступу до нейростероїдних препаратів. Дані протоколу T.W. Hilgers демонструють значуще зниження основних афективних симптомів ($p < 0,0001$), а підхід Y. Barak забезпечує доступну економічну альтернативу.

3. В Україні відсутній спеціалізований протокол лікування ППД, а маршрутизація між акушерами-гінекологами та психіатрами залишається нечіткою. Впровадження універсального скринінгу (з використанням шкали EPDS і опитувальника PHQ-9), чітких алгоритмів маршрутизації та адаптація міжнародних протоколів (ACOG, NICE, CANMAT) до українського контексту є необхідними умовами для покращення результатів лікування ППД.

4. Необхідне проведення великих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень із застосування мікронізованого прогестерону за ППД зі стандартизованими дозами, критеріями включення та довготривалим спостереженням, зокрема з аналізом підгруп для визначення категорій пацієнтів, які отримують найбільшу користь від такої терапії.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Влох СР. Психологічні порушення у жінок після пологів, діагностика, скринінг, методи допомоги, основні КПТ техніки. Український інститут когнітивно-поведінкової терапії [Дипломна робота в інтернеті]. Львів, 2021. 52 с. Доступно: <https://i-cbt.org.ua/wp-content/uploads/2021/08/Vloh-S.R.-KPT-z-zhinkamy-u-perynatalnomu-periodi.pdf>
2. Dennis CL, Dowswell T. Psychosocial and psychological interventions for preventing postpartum depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;2013(2):CD001134. DOI: 10.1002/14651858.CD001134.pub3
3. Meltzer-Brody S, Howard LM, Bergink V, Vigod S, Jones I, Munk-Olsen T, et al. Postpartum psychiatric disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Apr 26;4:18022. DOI: 10.1038/nrdp.2018.22
4. Marano G, d'Abate C, Traversi G, Mazza O, Gaetani E, Esposito R, et al. Neuroinflammation and the Female Brain: Sex-Specific Mechanisms Underlying Mood Disorders and Stress Vulnerability. *Life (Basel)*. 2026 Jan 15;16(1):139. DOI: 10.3390/life16010139
5. Osborne LM, Gispén F, Sanyal A, Yenokyan G, Meilman S, Payne JL. Lower allopregnanolone during pregnancy predicts postpartum depression: An exploratory study. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 May;79:116–21. DOI: 10.1016/j.psycheneu.2017.02.012
6. 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 Mar 31;16(4):520. DOI: 10.3390/ph16040520
7. World Health Organization. Maternal mental health [Internet]. Geneva: WHO, 2022. Available from: <https://www.who.int/teams/mental-health-and-substance-use/maternal-mental-health>.
8. Zacher Kjeldsen MM, Bricca A, Liu X, Frokjaer VG, Madsen KB, Munk-Olsen T. Family History of Psychiatric Disorders as a Risk Factor for Maternal Postpartum Depression: A Systematic Review and Meta-analysis *JAMA Psychiatry*. 2022 Oct 1; 79(10): 1004–13. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.2400
9. Саврун ТІ, Бедрий НМ, Захарченко ТО. Особливості психоемоційного стану жінок на ранніх стадіях материнства в умовах невизначеності (війни). International scientific and practical conference «Scientific Achievements of Contemporary society». Лондон, 2024;12–14 Сен:84–92. Savrun TI, Bedrii NM, Zakharchenko TO. Peculiarities of the psychoemotional state of women in the early stages of motherhood under conditions of uncertainty (war). International scientific and practical conference «Scientific Achievements of Contemporary Society». London, 2024;12–14 Sep:84–92.
10. Галич СР. Емоційні реакції вагітних жінок і porodілей під час небезпечних воєнних подій. Український журнал «Здоров'я жінки». 2025;4(179):23–7 Galych S.R. Emotional responses of pregnant women and postpartum women during dangerous military events. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2025;4(179):23–7. DOI: [https://doi.org/10.15574/HW.2025.4\(179\).2327](https://doi.org/10.15574/HW.2025.4(179).2327)
11. Галич СР. Рухова активність плода в умовах небезпечних воєнних подій. Український журнал «Перинатологія і Педіатрія». 2025;4(104): 39–44. Galych S.R. Fetal motor activity under the influence of dangerous wartime factors. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2025;4(104): 39–44. DOI: [https://doi.org/10.15574/PP.2025.4\(104\).3944](https://doi.org/10.15574/PP.2025.4(104).3944)
12. Meltzer-Brody S, Kanes SJ. Allopregnanolone in postpartum depression: Role in pathophysiology and treatment. *Neurobiol Stress*. 2020 Feb 3;12:100212. DOI: 10.1016/j.yjnstr.2020.100212
13. McEvoy K, Osborne LM. Allopregnanolone and reproductive psychiatry: an overview. *Int Rev Psychiatry*. 2019;31(3):237–44. DOI: 10.1080/09540261.2018.1553775
14. Schiller CE, Meltzer-Brody S, Rubinov DR. The role of reproductive hormones in postpartum depression. *CNS Spectr*. 2015 Feb;20(1):48–59. DOI: 10.1017/S1092852914000480
15. МОЗ України. Післяпологова депресія (як її розпізнати й допомогти). [Інтернет] Міністерство охорони здоров'я України. Доступно: <https://moz.gov.ua/uk/pislapologova-depresija-jak-ii-rozpiznati-j-dopomogti> Ministry of Health of Ukraine. Postpartum depression (how to recognize it and help). [Internet]. Ministry of Health of Ukraine. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/pislapologova-depresija-jak-ii-rozpiznati-j-dopomogti>
16. Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Maximos B, Peepker EQ, Freeman M, Lasser R, et al. Zuranolone for the Treatment of Postpartum Depression. *Am J Psychiatry*. 2023 Sep 1;180(9):668–675. DOI: 10.1176/appi.ajp.20220785
17. Maguire J. Neuroactive steroids and GABAergic involvement in the neuroendocrine dysfunction associated with major depressive disorder and postpartum depression. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:83. DOI: 10.3389/fncel.2019.00083.
18. National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal and postnatal mental health: NICE Guideline CG192. Updated 2020. NICE [Internet]. Dec 2014. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192>
19. Nilni Yi, Mehralzade A, Mayer L, Milanovic S. Treatment of depression, anxiety, and trauma-related disorders during the perinatal period: A systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2018 Dec;66:136–148. DOI: 10.1016/j.cpr.2018.06.004
20. Орос ММ. Жіночі тривоги на піку життя Health-ua.com [Інтернет]. 2024; 1 лист. Доступно: <https://health-ua.com/akusherstvoginekologiya/78777-zinoci-trivogi-na-piku-zittia> Women's anxieties at the peak of life Health-ua.com [Internet]. 2024. Nov 1. Available from: <https://health-ua.com/akusherstvoginekologiya/78777-zinoci-trivogi-na-piku-zittia>
21. Wang Z, Liu J, Shuai H, Cai Z, Fu X, Liu Y, et al. Mapping global prevalence of depression among postpartum women. *Transl Psychiatry*. 2021 Oct 20;11(1):543. DOI: 10.1038/s41398-021-01663-6
22. Хараджи МВ, Александрович ІВ. Теоретико-методологічні засади дослідження проблеми післяпологової депресії у жінок. Габітус. 2024;66:250–254. Kharadzhi MV, Aleksandrovyich IV. Theoretical and methodological basis of researching the problem of postpartum depression in women. *Habitus*. 2024;66:250–255. DOI: <https://doi.org/10.32782/2663-5208.2024.66.41>
23. Screening and Diagnosis of Mental Health Conditions During Pregnancy and Postpartum: ACOG Clinical Practice Guideline No. 4. *Obstet Gynecol*. 2023 Jun 1;141(6):1232–1261. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005200
24. Treatment and Management of Mental Health Conditions During Pregnancy and Postpartum: ACOG Clinical Practice Guideline No. 5. *Obstet Gynecol*. 2023 Jun 1;141(6):1262–1288. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005202
25. CANMAT 2024. 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Perinatal Mood, Anxiety, and Related Disorders. [Internet]. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments. 2024. Available from: https://www.canmat.org/sdm_downloads/canmat-2024-clinical-practice-guideline-for-the-management-of-perinatal-mood-anxiety-and-related-disorders/
26. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 06.08.2025 № 1234 «Про затвердження Методичних рекомендацій щодо заходів охорони психічного здоров'я матері і дитини у перинатальному та постнатальному періоді» [Internet]. МОЗ України, 2025. Доступно: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-06-08-2025-1234-pro-zatverdzhennya-metodichnih-rekomendacij-shodo-zahodiv-ohoroni-psichichno-zdorov-ya-materi-i-ditini-u-perinatalnomu-ta-postnatalnomu-periodi> Ministry of Health of Ukraine. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 06.08.2025 No. 1234 "On approval of Methodological recommendations on measures to protect the mental health of mothers and children in the perinatal and postnatal periods" [Internet]. Ministry of Health of Ukraine, 2025 Available from: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-06-08-2025-1234-pro-zatverdzhennya-metodichnih-rekomendacij-shodo-zahodiv-ohoroni-psichichno-zdorov-ya-materi-i-ditini-u-perinatalnomu-ta-postnatalnomu-periodi>
27. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 11th Revision (ICD-11). Geneva: WHO, 2019. <https://www.who.int/news/item/25-05-2019-world-health-assembly-update>
28. Bränn E, Skalkidou A, Schwarz J, Papadopoulos FC, Sundström Poromaa I, Fransson E. Longitudinal assessment of inflammatory markers in the peripartum period by depressive symptom trajectory groups. *Brain Behav Immun Health*. 2022;22:100468. DOI: 10.1016/j.bbih.2022.100468
29. Reddy DS, Mbilinyi RH, Estes E. Preclinical and clinical pharmacology of brexanolone (allopregnanolone) for postpartum depression: a landmark journey from concept to clinic in neurosteroid replacement therapy. *Psychopharmacology (Berl)*. 2023;240(9):1841–63. DOI: 10.1007/s00213-023-06427-2 □

ЄВРОПЕЙСЬКИЙ МІКРОНІЗОВАНИЙ ПРОГЕСТЕРОН



ПРОГИНОРМ ОВО ПЕРОРАЛЬНО

ПРОГИНОРМ ОВО (PROGINORM OVO)

Склад. Діюча речовина: progesterone; 1 капсула м'яка містить прогестерону 100 мг або 200 мг. **Показання.** Гінекологічні. Порушення, пов'язані з дефіцитом прогестерону, а саме: передменструальний синдром, порушення менструального циклу (дизовуляція, ановуляція), фіброзно-кістозна мастопатія, передклімактеричний період. Замісна гормонотерапія у менопаузі (у поєднанні з естрогенною терапією). Безплідність при лютеїновій недостатності. Акушерські. Профілактика звичного викидня або загроза викидня на фоні лютеїнової недостатності. Загроза передчасних пологів. **Противоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Тяжкі порушення функцій печінки. Підозрювана або підтверджена неоплазія грудей або статевих органів. Недіагностовані вагінальні кровотечі. Невдалий або неповний аборт. Тромбофлебіт. Тромбоемболічні порушення. Крововилив у мозок. Порфірія. Прогинорм ОВО відпускається тільки за рецептом лікаря. **Ресстраційні посвідчення.** UA/15255/01/01, UA/15255/01/02. Термін дії посвідчення: необмежений з 16.03.2021. Наказ МОЗ № 43 від 11.01.2022.

Детальна інформація про фармакологічні властивості, клінічні характеристики, спосіб застосування та дози, побічні реакції, взаємодію з іншими лікарськими засобами, інші види взаємодій та інші властивості міститься в повній інструкції для медичного застосування препарату.

Заявник: ЗАТ «Фармліга»,
Литовська Республіка, м. Вільнюс,
вул. Мейстру, 9, LT-02189
www.farmlyga.lt

Виробник: Лабораторіас Леон Фарма С.А.,
Полігоно Індустріаль Наватемера,
вул. Ла Вальїна б/н, Вільякіламбре,
Леон, Іспанія

Представництво в Україні: «УАБ «ФАРМЛІГА»»,
07300, Київська обл.,
м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1
Email: info@farmlyga.lt



Цей інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Схвалено для друку в грудні 2022 р.

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

30. Sobral M, Guiomar R, Rezaeian M, Vasileiadi M, Cruz S, Pacheco F, et al. Neural correlates of peripartum depression: a systematic review, meta-analysis and comparison to major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2025 Dec;30(12):5979–6006. DOI: 10.1038/s41380-025-03227-2
31. Deligiannidis KM, Kroll-Desrosiers AR, Mo S, Nguyen HP, Svenson A, Jaitly N, et al. Peripartum neuroactive steroid and γ -aminobutyric acid profiles in women at-risk for postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Aug;70:98–107. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.05.010
32. Mehta D, Rex-Haffner M, Søndergaard HB, Pinborg A, Binder EB, Frokjaer VG. Evidence for oestrogen sensitivity in perinatal depression: pharmacological sex hormone manipulation study. *Br J Psychiatry*. 2019 Sep;215(3):519–527. DOI: 10.1192/bjp.2018.234
33. Caparros-Gonzalez RA, Romero-Gonzalez B, Strivens-Vilchez H, Gonzalez-Perez R, Martinez-Augustin O, Peralta-Ramirez MI. Hair cortisol levels, psychological stress and psychopathological symptoms as predictors of postpartum depression. *PLoS One*. 2017 Aug 28;12(8):e0182817. DOI: 10.1371/journal.pone.0182817
34. Pinna G, Almeida FB, Davis JM. Allopregnanolone in Postpartum Depression. *Front Glob Womens Health*. 2022 Apr 26;3:823616. DOI: 10.3389/fgwh.2022.823616
35. Silverman ME, Reichenberg A, Savitz DA, Cnattingius S, Lichtenstein P, Hultman CM, et al. The risk factors for postpartum depression: A population-based study. *Depress Anxiety*. 2017 Feb;34(2):178–187. DOI: 10.1002/da.22597
36. Kanes S, Colquhoun H, Gunduz-Bruce H, Raines S, Arnold R, Schacterle A, et al. Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jul 29;390(10093):480–489. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31264-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31264-3)
37. Sundström-Poromaa I, Comasco E, Sumner R, Luders E. Progesterone – Friend or foe? *Front Neuroendocrinol*. 2020 Oct;59:100856. DOI: 10.1016/j.ymfe.2020.100856
38. Gao Q, Sun W, Wang YR, Li ZF, Zhao F, Geng XW, et al. Role of allopregnanolone-mediated γ -aminobutyric acid A receptor sensitivity in the pathogenesis of premenstrual dysphoric disorder: Toward precise targets for translational medicine and drug development. *Front Psychiatry*. 2023;14:1140796. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1140796
39. Barak Y, Glue P. Progesterone loading as a strategy for treating postpartum depression. *Hum Psychopharmacol*. 2020 May;35(3):e2731. DOI: <https://doi.org/10.1002/hup.2731>
40. Hilgers T.W. Medical and surgical practice of NaProTECHNOLOGY. Omaha, Nebraska, Pope Paul VI Institute Press; 2014: 369–78.
41. Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenber R, Epperson CN, Deligiannidis KM, Rubinow DR, et al. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2018 Sep 22;392(10152):1058–1070. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31551-4.

ПІСЛЯПОЛОГОВА ДЕПРЕСІЯ: НЕЙРОСТЕРОЇДНИЙ ПАТОГЕНЕЗ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБҐРУНТОВАНЕ ЛІКУВАННЯ МІКРОНІЗОВАНИМ ПРОГЕСТЕРОНОМ

Огляд літератури

О.В. Фурман, к. мед. н., доцентка кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

О.В. Булашенко, д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету

ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

Б.О. Маркевич, к. мед. н., асистентка кафедри акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

Обґрунтування. Післяпологова депресія (ППД) вражає 17,22% жінок у світі і є критичним викликом для громадського здоров'я із серйозними наслідками для матері та дитини. Останні дослідження нейростероїдів виявили, що патогенез ППД безпосередньо пов'язаний із різким зниженням рівнів естрогену, прогестерону та його метаболіту алопрегнанолону після пологів.

Мета огляду: проаналізувати нейробиологічні механізми ППД, оцінити сучасні діагностичні підходи та дослідити доказову базу щодо застосування мікронізованого прогестерону як патогенетично обґрунтованої терапевтичної опції, особливо в умовах обмежених ресурсів.

Матеріали та методи. Пошук літератури проводився в базах даних PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Embase, Google Scholar за період із 2014 до 2026 року включно. Відбір даних здійснювався за ключовими словами. Критеріями включення були: рандомізовані контрольовані дослідження, систематичні огляди, метааналізи, клінічні настанови, а також оригінальні дослідження нейростероїдної функції та клінічних випробувань прогестеронової терапії ППД. До аналізу також залучено епідеміологічні дані щодо поширеності ППД і діагностичні інструменти (шкала EPDS, опитувальник PHQ-9, класифікатор DSM-5, МКХ-XI). Порівняльний аналіз протоколів лікування виконувався з урахуванням міжнародних стандартів та особливостей вітчизняної системи охорони здоров'я.

Аналіз даних літератури. Алопрегнанолон, потужний модулятор рецепторів гамма-аміномасляної кислоти, відіграє центральну роль в етіології ППД. Хоча швидкодіючі нейростероїдні препарати (брексанолон, зуранолон) демонструють високу ефективність, їхня обмежена доступність через високу вартість вимагає альтернативних підходів. Мікронізований біоідентичний прогестерон як субстрат для ендогенного синтезу алопрегнанолону зумовлює значуще зниження симптомів (частота депресії знижувалася з 86,7 до 23,3%, $p < 0,05$) і є безлічним під час лактації за вагінального введення.

Висновки. Мікронізований прогестерон є патогенетично обґрунтованим, безпечним та економічно доступним варіантом лікування ППД, особливо актуальним у контексті української системи охорони здоров'я. Для покращення результатів лікування ППД необхідними є впровадження універсального скринінгу та розробка чітких протоколів маршрутизації пацієнток.

Ключові слова: післяпологова депресія, алопрегнанолон, нейростероїди, мікронізований прогестерон, патогенетичне лікування.

POSTPARTUM DEPRESSION: NEUROSTEROID PATHOGENESIS AND PATHOGENESIS-BASED TREATMENT WITH MICRONIZED PROGESTERONE

Literature review

O.V. Furman, PhD, associate professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

O.V. Bulavenko, DSc, professor, head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

B.O. Markevich, PhD, assistant, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

Background. Postpartum depression (PPD) affects 17.22% of women globally, representing a critical public health challenge with serious consequences for mother and child. Recent advances in neurosteroid research have demonstrated that the pathogenesis of postpartum depression is fundamentally associated with the abrupt postpartum decline in estrogen, progesterone, and its metabolite allopregnanolone levels.

Objective of the review: to analyze the neurobiological mechanisms of PPD, evaluate current diagnostic approaches, and investigate the evidence base regarding the use of micronized progesterone as a pathogenetically grounded therapeutic option, particularly in resource-limited settings.

Materials and methods. A literature search was conducted in the PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Embase, and Google Scholar databases for the period from 2014 to 2026. The search was performed using the keywords. Inclusion criteria comprised randomized controlled trials, systematic reviews, meta-analyses, clinical guidelines, as well as original studies investigating neurosteroid function and clinical trials of progesterone therapy for PPD. Epidemiological data regarding the prevalence of postpartum depression and diagnostic instruments, including the EPDS, PHQ-9, DSM-5, and the ICD-11, were also included in the analysis.

A comparative analysis of treatment protocols was conducted taking into account international standards and the specific features of the Ukrainian healthcare system.

Literature analysis. Allopregnanolone, a potent modulator of GABA-A receptors, plays a central role in the etiology of PPD. Although rapidly acting neurosteroid medications, including brexanolone and zuranolone, demonstrate high efficacy, their limited accessibility due to cost necessitates alternative therapeutic approaches.

Micronized bioidentical progesterone, as a substrate for endogenous allopregnanolone synthesis, demonstrates a significant reduction in symptoms, with the prevalence of depression decreasing from 86.7% to 23.3% ($p < 0.05$), while maintaining safety during lactation when administered vaginally.

Conclusions. Micronized progesterone represents a pathogenetically grounded, safe, and economically accessible treatment option for PPD, particularly relevant within the Ukrainian healthcare context. Improvement of PPD treatment outcomes requires the implementation of universal screening programs and the development of clear patient referral protocols.

Keywords: postpartum depression, allopregnanolone, neurosteroids, micronized progesterone, pathogenetic treatment.