

АНОТАЦІЯ

Негрич О.І. Діагностика, лікування та профілактика порушень репродуктивного здоров'я у жінок з розсіяним склерозом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Акушерство та гінекологія»). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020.

Дисертаційна робота присвячена зниженню частоти порушень репродуктивного здоров'я та покращення якості життя жінок із розсіяним склерозом шляхом удосконалення лікувальних і профілактичних заходів на основі нових патогенетичних ланок репродуктивних порушень та клінічних, біохімічних та гормональних особливостей пацієнток.

Репродуктивне здоров'я відображає стан репродуктивної системи і пов'язаних з нею процесів і функцій протягом усього життя людини. Репродуктивна функція є найважливішим інтегральним показником здоров'я жінки, визначає якість її життя, її потомства, а відповідно, здоров'я і якість життя нації [1, 29, 36]. На стан репродуктивного здоров'я істотно впливає соматичне і психічне здоров'я, особливо хронічні довготривалі захворювання. За наявності тенденції до зростання загальної захворюваності в останні роки змінилася структура захворюваності осіб репродуктивного віку, збільшилась частка захворювань з хронічним і рецидивуючим перебігом, серед яких на особливу увагу заслуговує розсіяний склероз [9, 11, 87].

Розсіяний склероз (РС) – це хронічне, прогресуюче, запальне, аутоімунне, нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи, що вражає в першу чергу осіб молодого віку [92, 110]. РС займає провідні позиції в структурі неврологічної патології з ураженням приблизно 0,05-0,1% популяції дорослого населення, при цьому майже в

два рази частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків [14, 20, 77, 92, 110, 131, 204]. В останні десятиріччя відзначається загальносвітова тенденція до зростання захворюваності та поширеності РС [141, 188]. За даними ВООЗ, з-поміж усіх неврологічних захворювань основною причиною стійкої інвалідизації осіб молодого віку є саме РС [22, 163, 209].

РС часто розвивається ще до того, як жінка вийшла заміж або народила. Кількість жінок, хворих на РС, які не реалізували репродуктивну функцію, значна, що може зумовлюватися численними факторами, включаючи свідому відмову від народження дітей, психологічні чинники, гормональні зміни, розвиток субфертильності, дефіцит вітаміну D тощо [116, 183, 193, 197, 220, 361]. РС стає значним та зростаючим клінічним тягарем для репродуктивного потенціалу жінки [9, 60, 102, 144, 364]. Водночас дані щодо особливостей репродуктивного здоров'я жінок, впливу статевих стероїдів і дисфункції щитоподібної залози, фертильності жінок, які страждають на РС, носять суперечливий характер [4, 99, 107, 116, 142, 277, 282, 352]. Необхідне вивчення ефективності і прийнятності різних методів контрацепції, дослідження сексуальної функції і якості життя пацієнок із РС для удосконалення методології надання лікувальної допомоги цій групі пацієнок, що і зумовило мету і завдання нашого дослідження.

Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань відповідно до дизайну дослідження робота виконувалась у три етапи.

На першому етапі було проведено ретроспективний аналіз стану репродуктивного здоров'я за даними медичної документації 140 жінок із розсіяним склерозом. Для оцінки стану репродуктивного здоров'я залежно від перебігу і тривалості РС ретроспективна когорта була розподілена на три групи. У I-Р групу увійшли 55 жінок репродуктивного віку з рецидивуючо-ремітуючим перебігом РС, у II-Р групу 54 пацієнтки з

первинно-прогресуючим перебігом РС, у III-Р групу – 31 жінка з вторинно-прогресуючим перебігом РС.

На другому етапі (проспективне дослідження) основну когорту склали 116 пацієнок, первинна рандомізація яких на групи проводилась сліпим методом залежно від обраної тактики ведення. Встановлення діагнозу і обстеження пацієнок проводилось сумісно з неврологом. Основну (I) групу склали 59 жінок з розсіяним склерозом, ведення яких здійснювали на основі запропонованих профілактично-лікувальних заходів. У групу порівняння (II) увійшли 57 пацієнок з розсіяним склерозом, які велись згідно існуючих рекомендацій. Залежно від віку пацієнтки в групах були розподілені на підгрупи: у підгрупі I-A (39 жінок) і II-A (37 жінок) віднесли пацієнок раннього репродуктивного віку (19-35 років); у підгрупі I-B (20 жінок) і II-B (20 жінок) увійшли пацієнтки пізнього репродуктивного віку (36-49 років). Контрольну групу склали 40 практично здорових жінок віком від 22 до 49 років.

Третій етап передбачав розробку диференційованих діагностичних та профілактично-лікувальних заходів для збереження репродуктивного здоров'я, профілактики репродуктивних порушень та сексуальної дисфункції жінок репродуктивного віку із РС, впровадження запропонованих заходів у клінічну практику та оцінку їх ефективності.

При виконанні даного дисертаційного дослідження основними завданнями були провести ретроспективний аналіз стану репродуктивного здоров'я жінок із розсіяним склерозом; дослідити взаємозв'язок між розсіяним склерозом і репродуктивними порушеннями з урахуванням віку пацієнок, тривалості, клінічної форми, типу перебігу та ступеня тяжкості основного захворювання; дослідити особливості гормонального статусу, балансу вітаміну D, функції щитоподібної залози у жінок із розсіяним склерозом; вивчити вплив репродуктивних порушень та статевої дисфункції на якість життя хворих на розсіяний склероз; обґрунтувати,

розробити, впровадити та оцінити ефективність диференційованих профілактично-лікувальних заходів щодо порушень репродуктивного здоров'я у жінок, хворих на розсіяний склероз.

За даними ретроспективного аналізу встановлено, що частота порушень менструального циклу, безпліддя, невиношування вагітності у пацієнок із розсіяним склерозом перевищує популяційний рівень; неадекватне використання методів контрацепції свідчить про недостатню консультативну роботу щодо запобігання вагітності при проведенні хворобо-модифікуючої терапії, несприятливими наслідками непланованої вагітності є штучне переривання вагітності (ВШ=10,246; 95% ДІ 3,164–33,185), збільшення частоти невиношування і недоношування вагітності порівняно зі здоровим періодом життя (ВШ=4,070; 95% ДІ 1,240-13,364).

Медіана віку всіх пацієнок основної когорти на момент початку дослідження склала 32,0 (20,0 – 48,0) роки, медіана тривалості захворювання на розсіяний склероз – 4,0 (0,5 – 17,0) років, медіана оцінки пацієнок за шкалою EDSS – 3,6 (2,0-4,0).

За клінічним перебігом ремітуючий тип перебігу РС мав місце у 65,5 %, вторинно-прогресуючий тип перебігу – у 34,5 % пацієнок. У основній когорті переважали пацієнтки з ремітуючим перебігом РС, при цьому у групах і підгрупах пацієнтки розподілялись рівномірно. У переважаючій більшості пацієнок (79,7 % в основній групі та 80,7 % у групі порівняння) тривалість захворювання складала до 10 років, для всіх пацієнок характерним був помірний темп прогресування захворювання. Пацієнтки основної когорти отримували хворобо-модифікуючу терапію розсіяного склерозу препаратами першої і другої лінії: інтерферон бета-1 α , глатирамеру ацетат, алемтузумаб, фінголімод, наталізумаб, мітоксантрон.

Аналіз соматичної захворюваності пацієнок основної когорти показав, що найбільш поширеною була патологія шлунково-кишкового тракту, сечових шляхів, схильність до частих гострих респіраторних

вірусних інфекцій, дифузне збільшення щитоподібної залози. Дітородну функцію до встановлення діагнозу РС реалізували 50,8 % пацієток основної групи, 49,1 % – групи порівняння, тоді як за аналогічний віковий період в контрольній групі – 72,5 % жінок ($p < 0,05$).

На основі проведених досліджень представлені нові аспекти патогенезу репродуктивних порушень у жінок, хворих на розсіяний склероз. Отримані нові дані щодо гормонального балансу та D-статусу організму у жінок, хворих на розсіяний склероз. Доведено взаємозв'язок часу розвитку і типів репродуктивних порушень з віком пацієток, тривалістю, клінічною формою, ступенем тяжкості розсіяного склерозу. У дисертації наведено нове рішення і теоретичне обґрунтування важливого завдання сучасних акушерства та гінекології – покращення стану репродуктивного здоров'я та якості життя жінок із розсіяним склерозом шляхом удосконалення діагностичних і лікувально-профілактичних заходів на основі встановлення нових патогенетичних ланок репродуктивних порушень та клінічних, біохімічних та гормональних особливостей пацієток.

Встановлено, що збільшення тривалості захворювання на РС корелює зі зростанням частоти порушень регулярності МЦ – коефіцієнт Пірсона 0,982 (χ^2 54,971) ($p < 0,001$), $r = 0,865$, ($p = 0,00001$), а відносний ризик порушень регулярності МЦ на тлі розсіяного склерозу складає $VP = 9,571$ (95% ДІ 4,044-22,655; NNT 1,563). Відносний ризик опсоменореї, вторинної аменореї на тлі розсіяного склерозу складає $VP = 4,880$ (95% ДІ 2,623-9,077; NNT 1,572), розвитку АМК – $VP = 2,455$ (95% ДІ 1,279-4,712; NNT 7,25), персистенції фолікула – $VP = 3,60$ (95% ДІ 1,383- 9,372; NNT 8,923), гіперплазії ендометрія $VP = 4,75$ (95% ДІ 1,667-13,534; NNT 7,733). Для жінок раннього репродуктивного віку ризик розвитку АМК зростає з тривалістю захворювання на розсіяний склероз – $\chi^2 = 8,239$ ($p = 0,005$) при відсутності такого у жінок пізнього репродуктивного віку – $\chi^2 = 2,416$

($p=0,121$). Доведено, що після захворювання на РС з 87,9 % до 51,7 % зменшується частка жінок, які мали регулярний МЦ ($p<0,00001$), зростає частка жінок із регулярним, але коротким МЦ (з 1,7 % до 15,5 %) ($p=0,0001$), опсоменореї (з 10,3 % до 31,0 %) ($p=0,0001$), дисменореї. Ризик змін інтенсивності менструальних виділень (як в сторону зменшення крововтрати, так і збільшення) у пацієток з тривалістю захворювання на РС більше 6 років у пацієток обох вікових груп становить $VR=1,758$ (95 % ДІ 1,219-2,535; NNT 3,520).

Зі збільшенням тривалості захворювання на розсіяний склероз проявлялась тенденція до зростання частоти дисбіотичних процесів геніталій (57,8 %). Серед фонових захворювань шийки матки переважали рецидивуюча ектопія циліндричного епітелію цервікального каналу (20,7 %), екзоцервіцит (10,3 %) та ендочервіцит (6,9 %), атрофія слизової оболонки, яка поєднувалась із атрофічним кольпітом (1,7 %), субепітеліальний ендометріоз (1,7 %).

Використання методів планування сім'ї було актуальним для всіх жінок основної когорти, окрім тих, хто не жив статевим життям – 14 (12,1 %) жінок. При аналізі поінформованості жінок із РС щодо методів запобігання небажаній вагітності було встановлено, що 69,8 % жінок жодного разу не були консультовані фахівцем щодо ефективних методів планування сім'ї, тільки 17,2 % жінок після встановлення діагнозу РС були скеровані на консультацію до гінеколога для обговорення необхідності використання надійних методів контрацепції, 12,9 % пацієток продовжували використовувати попередньо застосовувані засоби запобігання вагітності. Хоча перерваний статевий акт не є методом контрацепції, 41,4 % пацієток раннього репродуктивного віку та 18,8 % – пізнього репродуктивного віку використовували його для запобігання непланованій вагітності. Критично низький рівень використання надійних, ефективних та безпечних засобів контрацепції серед жінок, хворих на РС

(43,1 %) підвищує ризик негативних наслідків, зокрема народження хворої дитини або погіршення стану жінки внаслідок абортів і вимагає налагодження ефективного консультування з питань планування сім'ї.

Встановлено, що у жінок із тривалим перебігом розсіяного склерозу має місце дисбаланс гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, що проявляється в ранньому і пізньому репродуктивному періоді гіпергонадотропним (18,97 %) ($p=0,0201$) або гіпогонадотропним (10,3 %) станом ($p=0,0442$), у 22,4 % жінок ідіопатичною гіперпролактинемією ($p=0,0069$), а клінічна картина (аномальні маткові кровотечі, персистенція фолікула, гіперплазія ендометрія) корелює з відносною гіперестрогенією ($p=0,025$) та гіпоестрогенією (опсоменорея, вторинна аменорея); низький рівень прогестерону у 55,2 % свідчить про недостатність лютеїнової фази, а у 44,8 % – про відсутність овуляції ($p=0,0395$). У 12,9 % жінок із розсіяним склерозом є порушення функції щитоподібної залози ($p=0,0459$): у 4,3 % – субклінічний гіпертиреоз, у 8,6 % – субклінічний гіпотиреоз, а ризик розвитку автоімунного тиреоїдиту зростає зі збільшенням віку пацієток і тривалості захворювання – $BP=3,167$ (95 % ДІ 1,730 – 5,797; NNT 2,923). У 98,3 % жінок із розсіяним склерозом є нестача (9,5 %) або різного ступеня дефіцит вітаміну D (88,8 %) при 47,5 % у контрольній групі ($p<0,00001$).

Встановлено, що легкі прояви сексуальної дисфункції мали 43,1 % пацієток із розсіяним склерозом, помірні – 24,1 %, виражені – 32,8 % жінок, що корелювало із віком, тривалістю і важкістю захворювання. Прояви статевої дисфункції зростають у жінок пізнього репродуктивного віку ($p<0,05$) та корелюють зі зниженням якості життя та індексом сексуальної функції ($r=0,432$, $p=0,035$). Встановлено, що показники якості життя у 57,8 % жінок відповідають легкій дисфункції здоров'я, а у 42,2 % жінок пізнього репродуктивного віку – вираженому зниженню якості життя.

Отримані у дисертаційній роботі дані поглиблюють та розширюють сучасні уявлення щодо зв'язку гормонального дисбалансу, дефіциту вітаміну D, патології щитоподібної залози з розвитком порушень менструального циклу, сексуальної дисфункції, зниженням якості життя жінок, хворих на розсіяний склероз. Доведено значимість розширеного клініко-гормонального обстеження на ранніх стадіях розвитку розсіяного склерозу для попередження репродуктивних порушень. Науково обґрунтована необхідність вдосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів щодо попередження порушень репродуктивного здоров'я у жінок із розсіяним склерозом. Результати дослідження слугують теоретичною основою для науково обґрунтованих практичних рекомендацій щодо ведення жінок із розсіяним склерозом.

Проведено переклад та валідацію україномовної версії «Опитувальника щодо інтимного життя та сексуальності у хворих на розсіяний склероз» (Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire-19), який дозволяє проводити діагностику сексуальної дисфункції у жінок з розсіяним склерозом.

Для лікувальних закладів всіх рівнів надання медичної допомоги розроблено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів щодо попередження порушень репродуктивного здоров'я у жінок із розсіяним склерозом. Доведено ефективність диференційованих профілактично-лікувальних заходів складає за збільшенням рівня використання ефективних методів контрацепції 100,0 %, за відновленням стану нормоценозу піхви – 94,9 %, за відновленням нормального менструального циклу – 89,8 %, що дозволяє зменшити помірні прояви сексуальної дисфункції у 1,9 разів та покращити якість життя в цілому у 1,2 рази.

Результати дослідження та діагностично-лікувальний алгоритм впроваджено у роботу КНП ЛОР Львівського обласного центру

репродуктивного здоров'я населення, Львівської обласної клінічної лікарні, Волинського обласного перинатального центру, Луцького клінічного пологового будинку, Волинської обласної клінічної лікарні.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 15 наукових праць, із них 5 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних досліджень, 1 стаття у періодичному науковому виданні Європейського Союзу (EU), 7 тез у матеріалах і збірниках наукових конгресів і конференцій, отримано 1 патент України на корисну модель та 1 свідоцтво авторського права на твір.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, розсіяний склероз, хворобомодифікуюча терапія, сексуальна дисфункція, якість життя, дефіцит вітаміну D, гіпотиреоз, гормональна контрацепція, вагітність.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Nehrych O, Pyrohova V, Portnoy J, Stimmel M, Foley F, Nehrych T. The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire-19: validation and adaptation for Ukrainian population. International neurological journal. 2019; 0 (5.107):19-25. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.5.107.2019.176702>.

(Дисертанткою особисто проведено підготовку, забезпечено апробацію та валідацію опитувальника, написання та оформлення статті).

2. Пирогова В, Негрич О. Медико-соціальний портрет жінок репродуктивного віку, хворих на розсіяний склероз. Здоров'я жінки. 2019;10(146):16-21. DOI 10.15574/HW.2019.146.16. *(Дисертанткою особисто проведено обстеження пацієнтів, аналіз та статистична обробка даних, написання та оформлення статті).*

3. Nehrych O, Pyrohova V. Multiple sclerosis and sexual dysfunction: impact of disease severity and duration. Health of woman. 2020; 3(149):33-37.

(Дисертанткою особисто проведено обстеження пацієнтів, аналіз та статистична обробка даних, написання та оформлення статті).

4. Nehrych O, Pyrohova V, Nehrych T. Quality of life in female patients with multiple sclerosis: the impact of sexual dysfunction. European J of Gynecology and Obstetrics. 2020; 2(3):185-189. URL: <https://www.egojournal.eu/wp-content/uploads/journal/2020/2.3/185/185-189.pdf>. *(Дисертанткою особисто проведено обстеження пацієнтів, аналіз та статистична обробка даних, написання та оформлення статті).*

5. Пирогова В, Негрич О. Особливості використання методів контрацепції у жінок, хворих на розсіяний склероз. Здоровье женщины. 2020; 4(150):14-17. *(Дисертанткою особисто проведено обстеження пацієнтів, аналіз та статистична обробка даних, написання та оформлення статті).*

Опубліковані наукові праці апробаційного характеру:

6. Негрич О, Пирогова В. Репродуктивне здоров'я жінок, хворих на розсіяний склероз: сучасний стан проблеми (Огляд літератури). Здоровье женщины. 2017; 1(117):158-161. *(Дисертанткою особисто проведено аналіз літературних наукових джерел, їх аналіз, написання та оформлення статті).*

7. Негрич О, Пирогова В, Негрич Т. Спосіб діагностики та оцінки сексуальної дисфункції у жінок, хворих на розсіяний склероз. Патент України № 1126911. 2018 лип. 10. URL:<https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=249087>

(Дисертанткою особисто проведений збір та аналіз даних для оформлення нововведення).

8. Негрич О, Пирогова В, Негрич Т. Опитувальник Індекс сексуальної функції у жінок з розсіяним склерозом. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 80636. 2018 лип. 30. *(Дисертанткою*

проведений збір, аналіз даних для оформлення і реєстрації авторського права на твір).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

9. Nehrych O, Pyrohova V, Nehrych T. Assesment of sexual function in women with multiple sclerosis. In: Materials of RECOOP HST Association 8th Annual Project Review Meeting; 2017 Oct 19-21; Zagreb. Zagreb; 2017, p. 47. *(Дисертанткою особисто проведено обстеження пацієнтів, аналіз та статистична обробка даних, написання та оформлення статті).*

10. Негрич О. Оцінка взаємозв'язку паритету з ризиком розвитку розсіяного склерозу. В: Тези наук.-практ. конф. Сучасні аспекти в комплексному підході до фізичної реабілітації, Медикаментозна алергія: мультидисциплінарний підхід, Репродуктивне здоров'я жінки в реаліях сучасного світу; 2017 квіт. 4-6; Львів. Львів; 2017, с.65-66.

11. Негрич О, Пирогова В. Оцінка якості життя у жінок з розсіяним склерозом та сексуальною дисфункцією. В: Тези наук.-практ. конф. Сучасна онкологія в еру скринінгових програм, Сучасні аспекти в комплексному підході до фізичної реабілітації, Актуальні питання в неврології. Сучасні алгоритми діагностики та лікування; 2018 Квіт 17-19; Львів. Львів; 2018. с. 54–55. *(Дисертанткою особисто проведено обстеження пацієнтів, аналіз та статистична обробка даних, написання та оформлення тез).*

12. Негрич О, Пирогова В. Контрацепція у жінок репродуктивного віку, хворих на розсіяний склероз. В: Тези наук.-практ. конф. Актуальні питання неврології. Сучасні алгоритми діагностики та лікування, Сучасні аспекти фізичної та реабілітаційної медицини, Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї; 2019 Квіт 09-11; Львів. Львів; 2019. с. 52–53. *(Дисертанткою проведено обстеження пацієнтів, аналіз та статистична обробка даних, написання та оформлення тез).*

13. Негрич О. Характеристика репродуктивного здоров'я жінок, хворих на розсіяний склероз. В: Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2019 Квіт. 15-17; Тернопіль. Тернопіль; 2019, с.123-124.
<https://repository.tdmu.edu.ua/handle/123456789/11015> (Дисертанткою особисто проведено обстеження пацієнтів, аналіз та статистична обробка даних, написання та оформлення тез).

14.

15. Nehrych O, Pyrohova V, Nehrych T. Sexual dysfunction in women with multiple sclerosis: impact on quality of life. In: Abstract collection of 13 Congress of the European Society of Gynecology; 2019 Oct 16-19; Vienna. Vienna; 2019. (Дисертанткою особисто проведено обстеження пацієнтів, аналіз та статистична обробка даних, написання та оформлення тез).

16. Негрич О, Пирогова В. Оцінка порушення сексуальної функції у жінок репродуктивного віку, хворих на розсіяний склероз. В: Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «YOUNG SCIENCE 2.0»; 2020 Лют 19; Київ. Київ; 2020.с.54-55. URL: <https://nmapo.edu.ua/images/Nauka/MKMH11.pdf>. (Дисертанткою проведено обстеження хворих, аналіз та статистична обробка даних, написання тез).

SUMMARY

Negrich O.I. Diagnosis, treatment and prevention of reproductive health disorders in women with multiple sclerosis. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare, Specialty 222 Medicine (Obstetrics and Gynecology Specialization). – Danylo Halytsky Lviv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

The dissertation is devoted to reducing the incidence of reproductive health disorders and improving the quality of life of women with multiple sclerosis by improving treatment and prevention measures based on new pathogenesis links of reproductive disorders and clinical, biochemical and hormonal characteristics of patients.

Reproductive health reflects the state of the reproductive system and related processes and functions throughout human life. Reproductive function is the most important integral indicator of a woman's health, determines the quality of her life, her offspring, and, accordingly, the health and quality of life of the nation [1, 29, 36]. Reproductive health is significantly affected by physical and mental health, especially chronic long-term diseases. In the presence of a tendency to increase the overall morbidity in recent years, the structure of morbidity of persons of reproductive age has changed, the share of diseases with chronic and recurrent course has increased, among which multiple sclerosis deserves special attention [9, 11, 87].

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, progressive, inflammatory, autoimmune, neurodegenerative disease of the central nervous system that primarily affects young people [92, 110]. MS occupies a leading position in the structure of neurological pathology with lesions of approximately 0.05-0.1% of the adult population, and is almost twice as common in women than in men [14, 20, 77, 92, 110, 131, 204]. In recent decades, there has been a global trend towards increasing the incidence and prevalence of MS [141, 188]. According to

the WHO, among all neurological diseases, the main cause of persistent disability of young people is MS [22, 163, 209].

MS often develops before a woman marries or gives birth. The number of women with MS who have not exercised reproductive function is significant, which may be due to numerous factors, including conscious refusal to have children, psychological factors, hormonal changes, development of subfertility, vitamin D deficiency, etc. [116, 183, 193, 197, 220, 361]. MS is becoming a significant and growing clinical burden on a woman's reproductive potential [9, 60, 102, 144, 364]. At the same time, data on the peculiarities of women's reproductive health, exposure to sex steroids and thyroid dysfunction, fertility of women with MS are contradictory [4, 99, 107, 116, 142, 277, 282, 352]. It is necessary to study the effectiveness and acceptability of various methods of contraception, study of sexual function and quality of life of patients with MS to improve the methodology of medical care for this group of patients, which determined the purpose and objectives of our study.

To achieve the goal and solve the tasks in accordance with the design of the study, the work was performed in three stages.

In the first stage, a retrospective analysis of reproductive health was performed according to the medical records of 140 women with multiple sclerosis. To assess reproductive health, the retrospective cohort was divided into three groups depending on the course and duration of MS. The IP group included 55 women of reproductive age with recurrent-relapsing MS, the II-R group 54 patients with primary-progressive MS, the III-R group - 31 women with secondary-progressive MS.

In the second stage (prospective study), the main cohort consisted of 116 patients, whose initial randomization into groups was performed blindly depending on the chosen management tactics. Diagnosis and examination of patients was performed in conjunction with a neurologist. The main (I) group consisted of 59 women with multiple sclerosis, which was carried out on the basis

of the proposed preventive and curative measures. The comparison group (II) included 57 patients with multiple sclerosis, who were treated according to existing recommendations. Depending on the age of the patients in the groups were divided into subgroups: in subgroups I-A (39 women) and II-A (37 women) included patients of early reproductive age (19-35 years); subgroups I-B (20 women) and II-B (20 women) included patients of late reproductive age (36-49 years). The control group consisted of 40 healthy women aged 22 to 49 years.

The third stage involved the development of differentiated diagnostic and preventive treatment measures for reproductive health, prevention of reproductive disorders and sexual dysfunction of women of reproductive age with MS, implementation of the proposed measures in clinical practice and evaluation of their effectiveness.

When performing this dissertation research, the main tasks were to conduct a retrospective analysis of the state of reproductive health of women with multiple sclerosis; to investigate the relationship between multiple sclerosis and reproductive disorders, taking into account the age of patients, duration, clinical form, type of course and severity of the underlying disease; to study the features of hormonal status, vitamin D balance, thyroid function in women with multiple sclerosis; to study the impact of reproductive disorders and sexual dysfunction on the quality of life of patients with multiple sclerosis; substantiate, develop, implement and evaluate the effectiveness of differentiated preventive and curative measures for reproductive health disorders in women with multiple sclerosis.

According to retrospective analysis, it was found that the frequency of menstrual disorders, infertility, miscarriage in patients with multiple sclerosis exceeds the population level; Inadequate use of contraceptive methods indicates insufficient counseling to prevent pregnancy during disease-modifying therapy, adverse effects of unplanned pregnancy are abortion (OR = 10,246; 95% CI

3,164-33,185), increased incidence of miscarriage and premature pregnancy compared with a healthy period of life (OR = 4,070; 95% CI 1,240-13,364).

The median age of all patients in the main cohort at the time of the study was 32.0 (20.0 - 48.0) years, the median duration of multiple sclerosis - 4.0 (0.5 - 17.0) years, the median assessment of patients by EDSS scale - 3.6 (2.0-4.0).

According to the clinical course, the remitting type of MS occurred in 65.5%, the secondary-progressive type of course - in 34.5% of patients. The main cohort was dominated by patients with remitting MS, while in groups and subgroups of patients were evenly distributed. In the vast majority of patients (79.7% in the main group and 80.7% in the comparison group) the duration of the disease was up to 10 years, all patients were characterized by a moderate rate of disease progression. Patients in the main cohort received disease-modifying therapy for multiple sclerosis with first- and second-line drugs: interferon beta-1 α , glatiramer acetate, alemtuzumab, fingolimod, natalizumab, mitoxantrone.

Analysis of somatic morbidity of patients in the main cohort showed that the most common was pathology of the gastrointestinal tract, urinary tract, predisposition to frequent acute respiratory viral infections, diffuse enlargement of the thyroid gland. The reproductive function before the diagnosis of MS was realized by 50.8% of patients in the main group, 49.1% - in the comparison group, while for the same age period in the control group - 72.5% of women ($p < 0.05$). Based on the research, new aspects of the pathogenesis of reproductive disorders in women with multiple sclerosis are presented. New data on hormonal balance and D-status of the body in women with multiple sclerosis have been obtained. The relationship between the time of development and types of reproductive disorders with the age of patients, duration, clinical form, severity of multiple sclerosis is proved. The dissertation presents a new solution and theoretical substantiation of an important task of modern obstetrics and gynecology - improving the reproductive health and quality of life of women with multiple sclerosis by improving diagnostic and therapeutic measures based on the

establishment of new pathogenetic links of reproductive disorders and clinical, biochemical and hormonal features of patients.

It was found that the increase in the duration of MS disease correlates with an increase in the frequency of MC irregularities - Pearson's coefficient 0.982 (χ^2 54.971) ($p < 0.001$), $r = 0.865$, ($p = 0.00001$), and the relative risk of MC irregularities on the background of diffuse sclerosis is $RR = 9,571$ (95% CI 4,044-22,655; NNT 1,563). The relative risk of opsomenorrhea, secondary amenorrhea on the background of multiple sclerosis is $RR = 4,880$ (95% CI 2,623-9,077; NNT 1,572), the development of HMB - $RR = 2,455$ (95% CI 1,279-4,712; NNT 7.25), the persistence of the follicle - $RR = 3.60$ (95% CI 1.383- 9.372; NNT 8.923), endometrial hyperplasia $RR = 4.75$ (95% CI 1.667-13.534; NNT 7.733). For women of early reproductive age, the risk of developing HMB increases with the duration of multiple sclerosis - $\chi^2 = 8.239$ ($p = 0.005$) in the absence of such in women of late reproductive age - $\chi^2 = 2.416$ ($p = 0.121$). It is proved that after MS disease from 87.9% to 51.7% decreases the proportion of women who had regular MC ($p < 0.00001$), increases the proportion of women with regular but short MC (from 1.7% to 15.5%) ($p = 0.0001$), opsomenorrhea (from 10.3% to 31.0%) ($p = 0.0001$), dysmenorrhea. The risk of changes in the intensity of menstrual discharge (both in the direction of reducing blood loss and increase) in patients with a duration of MS for more than 6 years in patients of both ages is $RR = 1,758$ (95% CI 1,219-2,535; NNT 3,520).

With the increase in the duration of multiple sclerosis, there was a tendency to increase the frequency of dysbiotic processes of the genitals (57.8%). Recurrent ectopia of the cylindrical epithelium of the cervical canal (20.7%), exocervicitis (10.3%) and endocervicitis (6.9%), mucosal atrophy combined with atrophic colpitis (1.7%) predominated among the background diseases of the cervix. , subepithelial endometriosis (1.7%). The use of family planning methods was relevant for all women in the main cohort, except for those who did not have sex - 14 (12.1%) women. An analysis of the awareness of women with MS about

methods of preventing unwanted pregnancies found that 69.8% of women had never consulted a specialist on effective family planning methods, only 17.2% of women after being diagnosed with MS were referred to a gynecologist. To discuss the need for reliable contraception, 12.9% of patients continued to use previously used contraceptives.

Although interrupted intercourse is not a method of contraception, 41.4% of patients of early reproductive age and 18.8% of late reproductive age used it to prevent unplanned pregnancy. Critically low levels of reliable, effective and safe contraception among women with MS (43.1%) increase the risk of adverse effects, including the birth of a sick child or deterioration of a woman's condition due to abortion, and require effective family planning counseling.

It was found that in women with long-term multiple sclerosis there is an imbalance of the hypothalamic-pituitary-ovarian system, which is manifested in the early and late reproductive period hypergonadotropic (18.97%) ($p=0.0201$) or hypogonadotropic (10.3%) condition ($p=0.0442$), in 22.4% of women with idiopathic hyperprolactinemia ($p=0.0069$), and the clinical picture (abnormal uterine bleeding, persistence of the follicle, endometrial hyperplasia) correlates with relative hyperestrogenism ($p=0.025$) and hypoestrogenism (opsomenorrhea, secondary amenorrhea); low levels of progesterone in 55.2% indicate a lack of luteal phase, and in 44.8% - the absence of ovulation ($p=0.0395$). 12.9% of women with multiple sclerosis have thyroid dysfunction ($p=0.0459$): 4.3% have subclinical hyperthyroidism, 8.6% have subclinical hypothyroidism, and the risk of developing autoimmune thyroiditis increases with age. and the duration of the disease - RR = 3,167 (95% CI 1,730 - 5,797; NNT 2,923). 98.3% of women with multiple sclerosis have a deficiency (9.5%) or varying degrees of vitamin D deficiency (88.8%) with 47.5% in the control group ($p<0.00001$).

It was found that mild manifestations of sexual dysfunction were 43.1% of patients with multiple sclerosis, moderate - 24.1%, severe - 32.8% of women, which correlated with age, duration and severity of the disease. Manifestations of

sexual dysfunction increase in women of late reproductive age ($p < 0.05$) and correlate with reduced quality of life and index of sexual function ($r = 0.432$, $p = 0.035$). It was found that the quality of life in 57.8% of women corresponds to mild health dysfunction, and in 42.2% of women of late reproductive age - a marked decrease in quality of life.

The data obtained in the dissertation deepen and expand the current understanding of the relationship between hormonal imbalance, vitamin D deficiency, thyroid pathology with the development of menstrual disorders, sexual dysfunction, and reduced quality of life in women with multiple sclerosis. The importance of extended clinical and hormonal examination in the early stages of multiple sclerosis to prevent reproductive disorders has been proven. The need to improve the algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures to prevent reproductive health disorders in women with multiple sclerosis has been scientifically substantiated. The results of the study serve as a theoretical basis for scientifically sound practical recommendations for the management of women with multiple sclerosis. The Ukrainian-language version of the Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire (19) has been translated and validated, which allows the diagnosis of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis.

An algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures to prevent reproductive health disorders in women with multiple sclerosis has been developed for medical institutions of all levels of medical care. It is proved that the effectiveness of differentiated preventive and curative measures is 100.0% by increasing the level of effective contraceptive methods, 94.9% by restoring the state of vaginal normocenosis, 89.8% by restoring the normal menstrual cycle, which reduces moderate manifestations of sexual dysfunction in 1.9 times and improve the overall quality of life by 1.2 times.

The results of the study and diagnostic and treatment algorithm were introduced into the work of the ENT Lviv Regional Center for Reproductive

Health, Lviv Regional Clinical Hospital, Volyn Regional Perinatal Center, Lutsk Clinical Maternity Hospital, Volyn Regional Clinical Hospital.

Publications. On the topic of the dissertation published 15 scientific papers, including 5 articles in scientific journals recommended for publication of dissertation research, 1 article in a periodical scientific publication of the European Union (EU), 7 abstracts in materials and collections of scientific congresses and conferences, received 1 patent of Ukraine for a utility model and 1 copyright certificate for a work.

Key words: reproductive health, multiple sclerosis, disease-modifying therapy, sexual dysfunction, quality of life, vitamin D deficiency, hypothyroidism, hormonal contraception, pregnancy.